

PROTOCOLO DE HIPOTERMIA TERAPÉUTICA NEONATAL EN ASFIXIA PERINATAL

Fecha de creación: Febrero 2018
Fecha actualización: Noviembre 2022

Abreviaturas:

EB= exceso de bases
EHI= encefalopatía hipóxico isquémica
EG = edad gestacional
RCTG= registro cardiotocográfico
RN= recién nacido
VPPI= ventilación con presión positiva intermitente
aEEG= electroencefalograma integrado por amplitud
NP= nutrición parenteral

INTRODUCCIÓN

La hipotermia activa (Tª objetivo: entre 32-34°C rectal) es un tratamiento actualmente reconocido como eficaz y seguro para los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) cuya EG sea $\geq$ a 35+0 semanas y que cumplan los criterios establecidos. Su máxima efectividad se da en encefalopatías de grado moderado .

ABORDAJE INICIAL DEL NIÑO CON EHI

Optimizar las maniobras de REANIMACIÓN cardiopulmonar al nacimiento y acordarse de activar el cronómetro para documentar adecuadamente el test de Apgar
Recabar toda la INFORMACIÓN posible acerca del período perinatal (hablar con obstetras, matrona, madre/padre) en busca de datos que indiquen un evento centinela de asfixia perinatal: RCTG, estado de la placenta, percepción de movimientos fetales, líquido amniótico meconial/hemorrágico, pH de cordón, infecciones perinatales, etc.
EVITAR LA HIPERTERMIA desde el mismo paritorio/quirófano: si la puntuación de Apgar es $\leq$ 5 a los 5 minutos de vida, apagar el calor radiante, no poner gorro, ni tapar al niño. La hipotermia pasiva debe empezar allí
EVITAR SEDACIÓN Y/O PARÁLISIS MUSCULAR en los minutos/horas iniciales, antes de decidir si aplicamos la hipotermia, para evitar la interferencia con la exploración neurológica. Si se tuviera que dar algún sedante de entrada, elegiremos fentanilo (en bolos al principio)
MONITORIZAR LA TEMPERATURA desde el mismo paritorio (hay sondas de temperatura rectal/cutánea en los cajones de la cuna térmica de reanimación y también en la incubadora de transporte), para evitar tanto excesivo enfriamiento como hipotermia
INFORMAR a la familia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN HIPOTERMIA ACTIVA

Secuencialmente, en el niño cuya historia perinatal sea compatible con asfixia perinatal (EVENTO CENTINELA), debemos considerar si cumple criterios en 2 categorías: datos “objetivos” (A) y exploración neurológica (B); mientras lo decidimos, en Neonatos, seguiremos con la estrategia de NO HIPERtermia (apagar incubadora, no tapar, etc.), sobre todo en los dudosos, pues tenemos 6h para decidirlo.

❖ **CATEGORÍA A:** RN de ≥ 35 semanas de EG con al menos **UNO** de los siguientes criterios (la EG se valorará clínicamente si hay dudas respecto a EG informada):

1. Test de Apgar ≤ 5 a los 10 minutos de vida.
2. Necesidad de continuar con las medidas de reanimación cardiopulmonar a los 10 minutos de vida, incluyendo la necesidad de VPPI (tanto a través de TET como de mascarilla).
3. Acidemia: valdrá para definirla cualquier pH $< 7,00$ (en cualquier muestra de sangre, ya sea umbilical o del RN, ya sea venosa, arterial o capilar) dentro de los primeros 60 minutos de vida.
4. EB ≤ -16 mMol/L en cualquier muestra sanguínea (umbilical o del RN) dentro de los primeros 60 minutos de vida.

Si el RN cumple alguno de los criterios de la categoría A, pasar entonces a evaluar la categoría B, basada en la exploración neurológica del RN.

❖ **CATEGORÍA B:** la exploración del RN debe mostrar signos de encefalopatía moderada o grave para ser candidato a hipotermia; sin embargo, en la mayoría de ocasiones la exploración estará distorsionada por la presencia de distrés respiratorio, afectación hemodinámica, ventilación mecánica o sedación. Por eso, diferenciamos 2 tipos de pacientes:

1. Pacientes con exploración neurológica VALORABLE: los signos de anormalidad serán:
 - ✓ Estado de conciencia alterado (estupor, coma, letargia...).
 - ✓ Hipotonía que persiste después de reanimación exitosa y completa (más allá de las 2h de vida)
 - ✓ Reflejos anormales, incluyendo alteración en reflejo pupilar u óculomotores.
 - ✓ Succión débil o ausente
 - ✓ Convulsiones clínicas
2. Pacientes con exploración neurológica INTERFERIDA por lo dicho anteriormente: asumiremos que son candidatos a hipotermia si cumplen algún criterio de la categoría A.

En muchos casos habrá DUDAS acerca de si cumple los criterios para entrar en hipotermia, pero como regla general, es preferible iniciar la hipotermia a no iniciarla y luego arrepentirse.

Como dato complementario y útil (aunque la decisión se tomará según lo dicho anteriormente), se monitorizará cuanto antes el aEEG (electroencefalograma integrado por amplitud); su colocación NO DEBE RETRASAR el inicio de la hipotermia ni del resto de medidas estabilizadoras (surfactante, inotrópicos, etc.), pero es útil en manos expertas para valorar la gravedad de la asfixia, emitir un pronóstico y pautar tratamiento anticomercial: un voltaje anormal en aEEG, o la presencia de convulsiones clínicas y/o eléctricas que duren al menos 5 minutos nos indica que la asfixia no es leve. Por tanto, cualquier niño que muestre **UNO** de los patrones siguientes durante las 6h que siguen al nacimiento, ha de ser considerado candidato a hipotermia:

1. Voltaje normal en amplitud pero con actividad eléctrica convulsiva de al menos 5 minutos de duración.
2. Voltaje moderadamente o gravemente anormal (de mejor a peor: brote supresión, hipovoltado e isoelectrico).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O RETIRADA

- Niños que sean MAYORES DE 6h DE VIDA en el momento de comenzar la hipotermia activa (o que se espere que por horarios de traslado etc, no vayan a llegar a tiempo...). Si se ha iniciado en hospital de origen la hipotermia PASIVA, con Tª rectal $\leq 34^{\circ}\text{C}$, y se respeta durante el transporte, ya no importa el tiempo que dure el traslado hasta el centro de referencia...
- EG < 35 semanas
- Encefalopatía neonatal de causa **NO** hipóxico-isquémica (sospecha de metabopatía, lesión cerebral congénita, etc.). Puede ser que uno de estos niños tenga además una lesión añadida hipóxico-isquémica perinatal: valorar entonces la indicación de hipotermia, en función de expectativa teórica de vida (...); lógicamente, ante la duda, iniciar hipotermia.
- Sospecha de síndrome genético o anomalía cromosómica grave...individualizar.
- Malformación/es graves...individualizar.
- Fallo multiorgánico refractario a tratamiento: la hipotermia deprime la contractilidad miocárdica y baja la frecuencia cardíaca, por lo que ante predominio de shock a pesar de inotrópicos a dosis plenas y expansión de volemia, debemos sopesar su retirada.
- Coagulopatía y/o trombocitopenia CON hemorragia activa importante.
- Coma persistente después de 24h de vida y trazado aEEG de mal pronóstico durante 12-24h, EN AUSENCIA DE SEDACIÓN (recordar que la vida media de los sedantes se alarga en hipotermia-asfixia grave)
- Patología que requiera cirugía urgente (durante los primeros 3 días de vida): individualizar.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

FASE DE HIPOTERMIA ACTIVA: durará 72h, y programaremos una Tª rectal de 33,5°C

FASE DE RECALENTAMIENTO: actualmente se hace en 12h, a razón de no más de 0,5°C por hora, para alcanzar una Tª rectal de 36-36,5°C; en esta fase pueden aparecer CONVULSIONES; si ello ocurre, tratarlas y enlentecer recalentamiento hasta 0,2°C por hora (ver fase de recalentamiento).

MANEJO DEL CANDIDATO A HIPOTERMIA EN UCIN

- Colocar al niño en la CUNA TÉRMICA, NO en incubadora, y NO encender la fuente de calor radiante.
- Preparar la hipotermia activa según protocolo de enfermería y si la decisión está tomada, iniciar hipotermia activa en cuanto el niño esté estabilizado.
- En casos dudosos, continuar con medidas de NO HIPERTERMIA hasta que lo decidamos; el objetivo en “no hipertermia” es de 34-35°C rectal (para evitar sobreenfriamiento). Se puede hacer con el mismo colchón de hipotermia, que siempre es más exacto que “a mano”, pero programándolo a Tª rectal de 34-35°C.
- Encender aparato y preparar al niño para iniciar monitorización aEEG continua, en cuanto sea posible
- Colocar el monitor de saturación regional cerebral (SRO2c; se puede colocar el electrodo sistémico además del cerebral si hay fallo hemodinámico)
- Cualquier niño que reciba hipotermia activa debe recibir sedación, preferiblemente con fentanilo (es desagradable estar tan frío, y eso puede aumentar el estrés del RN y hacer ineficaz la medida). Suelen necesitar menos dosis de lo habitual.
- Catéter vena umbilical +/- catéter arteria umbilical.
- Ventilación mecánica: no necesariamente el niño ha de estar en VMC, puede recibir hipotermia con ventilación no invasiva
- Fluidos iniciales: 40-50 ml/kg/día de glucosa al 10% con calcio
- Extraer gasometría durante la 1ª hora de vida, acompañada de coagulación, hemograma, bioquímica sanguínea con función renal, PCR y enzimas (hepáticos, CPK, troponina...).

OBJETIVOS DURANTE LA HIPOTERMIA

- Mantener T^a rectal de 33,5°C (+/- 0,2°C)
- Mantener PA media mínima de 45 mm Hg
- Mantener Saturación O₂ por pulsioximetría ≥ de 93%. Evitar hiperoxia.
- Objetivo de pCO₂ en gasometrías: 40-50 mm Hg (ajustado por T^a); ellos mismos van a tener pCO₂ muy bajas para compensar la acidosis metabólica secundaria a hipoxia tisular, pero no interesa que baje demasiado porque compromete aún más la perfusión cerebral, lo que habrá que tener en cuenta al programar parámetros del ventilador.
- Se debe CORREGIR LA T^a del gasómetro a 33,5°C al introducir la muestra (normalmente está programada por defecto a 37°C) porque si no, los valores de pCO₂, etc. no serán reales
- Objetivo de pO₂ (si disponemos de muestra arterial): 55-80 mm Hg.
- Mantener Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, etc en rango normal
- Muy importante: mantener glucemia en rango normal (no añadir más daño neuronal por hipoglucemia). Determinar glucemia en cuanto se pueda al llegar a la unidad
- Monitorizar lactato; a más lentitud en el descenso en concentración de lactato, más gravedad del daño hipóxico
- No tratar con bicarbonato la acidosis metabólica secundaria a asfixia perinatal; si el tratamiento postnatal es adecuado, se corregirá espontáneamente en las siguientes horas.

RESUMEN DE VALORES DIANA EN HIPOTERMIA:

- Frec. cardíaca 80-100lpm (si más de 120 lpm, pensar en falta de sedación o shock grave)
- Presión arterial media 45-65mmHg
- Saturación periférica O₂ 93-98%
- pCO₂ (ajustada por T^a) 40-50 mm Hg. Sin ajustar equivale 45-55mmHg (T^a 37°C)
- Glucosa 70-100 mg/dl

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TTO. DE SOPORTE DURANTE LA HIPOTERMIA

1. **Coagulación:** la hipotermia activa teóricamente puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que ante el mínimo signo de sangrado administraremos plasma fresco iv. Los tiempos de coagulación sufren alargamiento moderado en hipotermia (tener en cuenta si se pide coagulación al niño), aunque con la experiencia se ha visto que la repercusión real es poca y que no es en modo alguno una contraindicación para este tratamiento.

2. **Ventilación mecánica:** los gases del respirador se han de humidificar y calentar igual que en cualquier otro niño.

3. **Cambios posturales:** los mismos que en un niño normal, teniendo especial precaución en los movimientos de la cabeza para no dificultar el drenaje venoso cerebral.

4. **Tratamiento de las convulsiones:** trataremos las convulsiones clínicas, o aquellas EEG que duren más de 10 minutos computados en total en el espacio de una hora (no tienen por qué ser 10 minutos seguidos). Titular niveles cuando sea posible, porque son fármacos cuyo metabolismo está enlentecido por la propia hipotermia y por el daño isquémico hepático.

- Fenobarbital: dosis inicial de **10-20 mg/kg** en bolo lento, que se puede repetir si hace falta. La hipotermia alarga la vida media de estos fármacos, por lo que usaremos dosis menores. No pautar fenobarbital en mantenimiento sin tener niveles. Evitar asociar con fenitoína por sus enormes interacciones con fenobarbital (inductor), incrementadas en hipotermia, y por su peor perfil de seguridad

- LEVETIRACETAM: considerar como 2ª opción, en crisis agudas, y como 1ª para el mantenimiento; perfil adecuado porque no interfiere con exploración ni con EEG.

- VALPROATO: si tenemos claro que es una asfixia, se puede asociar sin problema, tanto en perfusión continua (lo habitual inicialmente), como en 3-4 dosis/día de cara a la terapia de mantenimiento de los casos graves.

- Clonacepam: dosis de 0,1 mg/Kg iv en bolo lento, que se puede repetir en 40-60 min si precisa.

5. **Fármacos inotrópicos:** los niños en hipotermia tienen hipovolemia relativa (el agua se desplaza al compartimento extravascular por el frío), por lo que hay que valorar función cardiovascular mediante ecocardiografía y clínica; ser muy cauteloso con expansiones de volemia, para minimizar el riesgo de edema cerebral. Lo más habitual es usar dopamina y/o dobutamina; también la adrenalina es útil en niños con tiempos prolongados de parada cardíaca. Antes de emplear un 3º fármaco vasoactivo, tratar con hidrocortisona a dosis de shock refractario.

6. **Electrolitos:** el Na⁺ plasmático suele bajar, por lo que habrá que estar atento; no inducir hipernatremia, intentar que los niveles de Na⁺ estén en el rango bajo de la normalidad. Durante el recalentamiento suele ocurrir lo contrario, se tiende a hipernatremia. Testar la magnesemia: es importante mantener niveles en el rango alto de normalidad (1-2 mMol/L), dado que es neuroprotector y parece que tiran menos los pacientes si está alto. Vigilar resto de electrolitos: K⁺ (puede subir si existe insuficiencia renal grave) y Ca⁺⁺ (tiende a bajar).

7. **Alimentación:** de entrada se mantendrá a dieta absoluta (gran riesgo de isquemia intestinal); solo valoraríamos dar LM trófica (no nutritiva) a partir del 2º-3º día de vida.

8. Iniciar **NP** tan pronto como sea posible, mantener **normoglucemia**.

9. **Sedación y Estrés:** preferiblemente usaremos el fentanilo, pero tener en cuenta que las dosis que hacen falta suelen ser menores por la reducción del metabolismo, así que habrá que valorar según exploración clínica. Si un niño en hipotermia tiene FC >120 lpm (a 33,5°C la FC normal se sitúa en torno a 90 lpm), valorar causas:

- El niño está despierto e incómodo con el frío
- Hipovolemia/hipotensión
- Dolor de alguna otra causa
- Soporte inotrópico excesivo
- Infección no controlada (shock séptico asociado)

Tener en cuenta que el estrés puede hacer que la hipotermia sea una medida menos efectiva, así que si no hay otra causa que justifique taquicardia, aumentar sedación.

10. **Parálisis muscular:** mejor no iniciarla para poder valorar mejor si hay convulsiones clínicas, pero si hay que paralizar al niño por el mal estado respiratorio o hemodinámico, mejor usar estos fármacos (rocuronio) en bolos y no en infusión continua.

11. **Manejo de fluidos:** comenzar con 40-50 ml/kg/día; puede haber hipovolemia relativa, por lo que hay que estar atento por si necesitara alguna expansión de volumen “suave” o aumento de ritmo basal. La restricción hídrica puede crear problema de insuficiente aporte de glucosa (se puede subir concentración de perfusión al 15% si lleva CVU, o aumentar aporte de fluidos a 60 ml/kg/día si procede).

12. **Antibioterapia:** comenzaremos con ampicilina y cefotaxima a las dosis habituales, evitando aminoglucósidos u otros antibióticos nefrotóxicos, dado que asumimos que hay daño renal por la asfixia. **PCR:** se cree que en niños en hipotermia la respuesta de PCR a las infecciones puede estar enlentecida comparada con niños no enfriados.

13. **Hiperbilirrubinemia:** no suelen tenerla porque los sedantes que usamos son inductores enzimáticos. Si se necesita fototerapia, abrir el colchón de hipotermia y colocar lámpara de fototerapia como a un niño normal.

14. **Ecografía cerebral:** idealmente se debe hacer una al ingreso, otra a las 24 y 48h, y otra en las 12h que siguen al fin del recalentamiento para medir el IR mediante Doppler (IR bajos: mal pronóstico)

15. **aEEG:** los electrodos de aEEG se deben mantener durante la hipotermia y el recalentamiento (en esta última fase pueden aparecer convulsiones). Además de para ayudar en la indicación de hipotermia en casos dudosos, el aEEG también sirve para establecer pronósticos: el tiempo que tarda el aEEG en alcanzar un patrón normal después del daño hipóxico inicial es el mejor marcador pronóstico electroencefalográfico. Se dice que en 36-48h el aEEG ha de tener ya un trazado normal para hablar de pronóstico favorable. Es importante que la interpretación del aEEG se haga por personal entrenado, y que quede registrado el trazado (en el disco duro del monitor, memoria externa, papel, etc.).

CÓMO DETENER LA HIPOTERMIA EN CASOS DUDOSOS CON aEEG NORMAL

- ❖ Los niños DUDOSOS que por cumplir incompletamente criterios A y B podrían ser candidatos a hipotermia pero que no tienen alteración de aEEG en el trazado inicial (al ingreso), se deben mantener con monitor de aEEG en “No Hipertermia” (T^a rectal 34-35°C) durante al menos 6 horas. Debemos extraer muestras sanguíneas del mismo modo comentado antes, y si vemos que la “No Hipertermia” es demasiado laboriosa o hay mucha variación en T^a (es más difícil “a mano” que con el servocontrol del aparato), podemos usar hipotermia activa a T^a rectal de 35°C. Si a las 6h de vida sigue teniendo voltaje de aEEG normal, no hay convulsiones clínicas/eléctricas y la exploración neurológica se ha aclarado para bien, la hipotermia activa ya no está indicada, por lo que iniciaremos el recalentamiento pasivo muy cuidadosamente (no colocar gorro ni mantas, ni enchufar calor radiante de cuna térmica); este recalentamiento lo haremos al menos en 6h, pondremos como objetivo 36°C rectal y durante el mismo seguiremos con el monitor de aEEG; si no ha habido problemas, podremos detener aEEG.
- ❖ Si un niño que inicialmente tenía aEEG normal presenta cambios (aEEG pasa a anormal) en esas primeras 6 h de vida, se deberá empezar hipotermia.
- ❖ **En todo caso (metamos o no en hipotermia), siempre hay que evitar la hipertermia en estos niños durante los 4 primeros días de vida.**
- ❖ Recordar que la T^a rectal normal durante las primeras 12h de vida debe ser 36-36,5°C, es decir **35,5-36°C axilar/cutánea**; luego, la temperatura corporal va subiendo 0,5°C durante las primeras 24h de vida.

RECALENTAMIENTO

- ❖ Se realizará de entrada en 12h, a una velocidad máxima de +0,5°C/hora, que programaremos en el aparato de hipotermia. Muy importante en esta fase tener una buena señal de aEEG, porque hay **riesgo elevado de convulsiones**. Si ocurren, se detendrá recalentamiento, se tratarán las convulsiones con medicación si procede, y no se reiniciará recalentamiento hasta que no hayan pasado 2 horas desde la última convulsión. Se puede, en caso de convulsión, enlentecer recalentamiento hasta +0,2°C/hora.
- ❖ Durante el recalentamiento se produce vasodilatación periférica que puede hacer **bajar la PA**, por lo que se puede administrar algún bolo de SF o algún otro expansor si procede. También se puede aumentar soporte inotrópico si el niño ya llevaba.
- ❖ **Tras concluir recalentamiento**, mantener la sonda rectal durante 24h más e intentar que la T^a del niño esté entre 36-36,5°C rectal (35,5-36°C periférico), porque es frecuente que el niño tienda a autorecalentarse demasiado tras la hipotermia.
- ❖ Proteger la cabeza del niño contra el recalentamiento excesivo, no colocar gorro; si necesitamos tapar al niño, hacerlo con una sábana fina de entrada y no con mantas o dispositivos que abriguen demasiado, pues la hipertermia puede ser nociva para el cerebro durante varios días después de haber acabado el enfriamiento.

ENFRIAMIENTO EN ORIGEN Y DURANTE EL TRANSPORTE NEONATAL

- ❖ Los hospitales de Sagunto y Gandía disponen de unas normas básicas remitidas por nuestra Unidad para el tratamiento en origen del posible candidato a hipotermia.
- ❖ Si en el hospital de origen no hay monitor de aEEG (que es lo habitual) y el niño es candidato a hipotermia según los criterios A y B, empezaremos hipotermia ya en el centro de origen (apagar cuna/incubadora, colocar bolsas de gel frío cerca del niño, quitar gorro, no tapar, no encender colchón caliente, etc.); se monitorizará de cerca la T^a y se organizará lo antes posible el traslado a un centro donde haya hipotermia activa.
- ❖ Durante su estancia en el hospital de origen y en ambulancia, lo normal es hacer **hipotermia pasiva** por no disponer de hipotermia activa controlada. Ojo porque en hipotermia pasiva lo habitual es que el niño se enfríe más de la cuenta; si tuviéramos que colocar bolsas de gel frío (o si no hay, se pueden usar guantes rellenos con agua fresca), no ponerlas en contacto directo con el niño, sino alrededor de él para simplemente crear un ambiente fresco; lo contrario suele derivar en hipotermia <32°C (no recomendable) e incluso en “quemaduras” cutáneas.
- ❖ **Monitorización durante el traslado:** con sonda de T^a cutánea/rectal para mayor seguridad: tener en cuenta que bajará la FC (por el enfriamiento y por la depresión miocárdica 2ª a hipoxia), por debajo de 100 lpm; el ritmo normal es bradicardia sinusal; la hipotermia > 32°C, en teoría no aumenta el riesgo de arritmia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía práctica de práctica clínica de encefalopatía hipóxico- isquémica perinatal en el recién nacido. Edición 2015. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. NIPO 680-14-117-7
2. Blanco D. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico- isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. An. Pediatría (Barc). 2011; 75(5): 341.e1-341.e20
3. García-Alix A. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología. An. Pediatría (Barc). 2009; 71: (281-3)
4. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al, for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353:1574-84