

Encefalopatía Hipóxico Isquémica

Dra. Ethel Barraza Sierra

Residente de Pediatría 2do año

20/08/2024



Hoja de Ruta

- Encefalopatía hipóxico isquémica
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Fases fisiológicas de EHI
- Etiología
- Síntomas
- Repercusión EHI
- Clasificación de Sarnat
- Estrategias terapéuticas
- Hipotermia terapéutica
- Fases de hipotermia
- Código EHI
- Recomendaciones para el control de factores comórbidos en el RN con asfixia/EHI
- Recomendaciones hidroelectrolíticas y nutrición
- Atención centrada en la familia durante la fase aguda de la encefalopatía
- Conclusiones



Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI)

Tres Elementos



- Principal causa de daño cerebral adquirido y discapacidad en el recién nacido (RN) a término o pretérmino, principalmente ≥ 35 semanas EG.
- EHI es un síndrome neurológico desarrollado durante el proceso intraparto (antes, durante o después del nacimiento), caracterizado por la combinación de hipoxia e isquemia producto de asfixia severa.

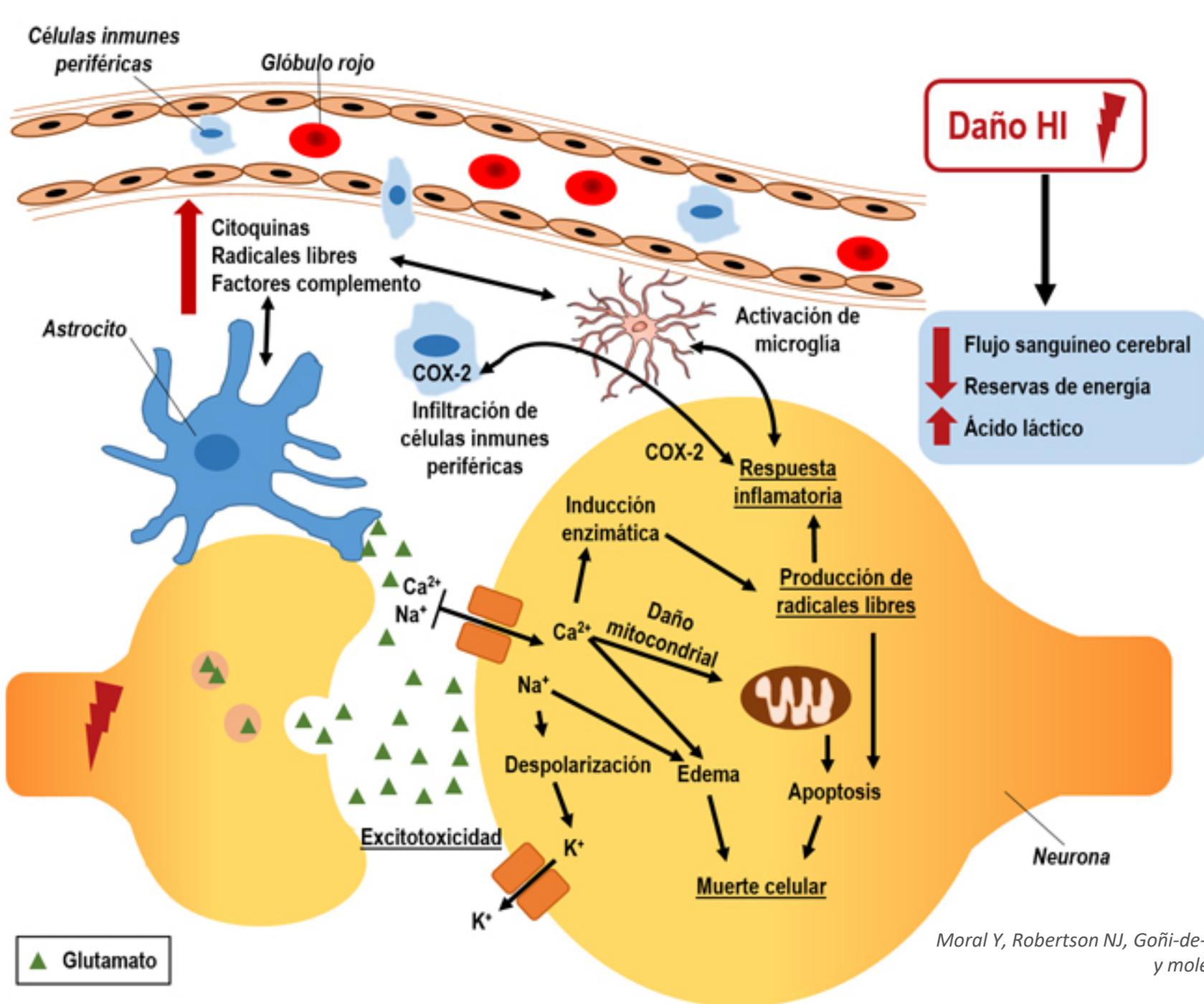
Inicio tardío de la respiración, desaceleraciones tardías en la monitorización fetal o tinción de meconio

Apgar < 7 a los 5 minutos, pH sanguíneo del cordón arterial < 7

Daño multiorgánico

Epidemiología

- Incidencia estimada entre 1,5 – 2/1.000 nacidos vivos, aunque en países de bajos recursos esta incidencia llega a 26/1000 NV.
- Aproximadamente 75 millones de bebés entre las 37 y 42 semanas sufren EHI moderada o grave cada año → aprox. 400.000 quedan con deterioro del desarrollo neurológico permanente.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) → 3ra causa de muerte neonatal a nivel global (23%), sobretodo en países de ingresos bajos y medios, siendo reconocido como un problema social y de salud pública.

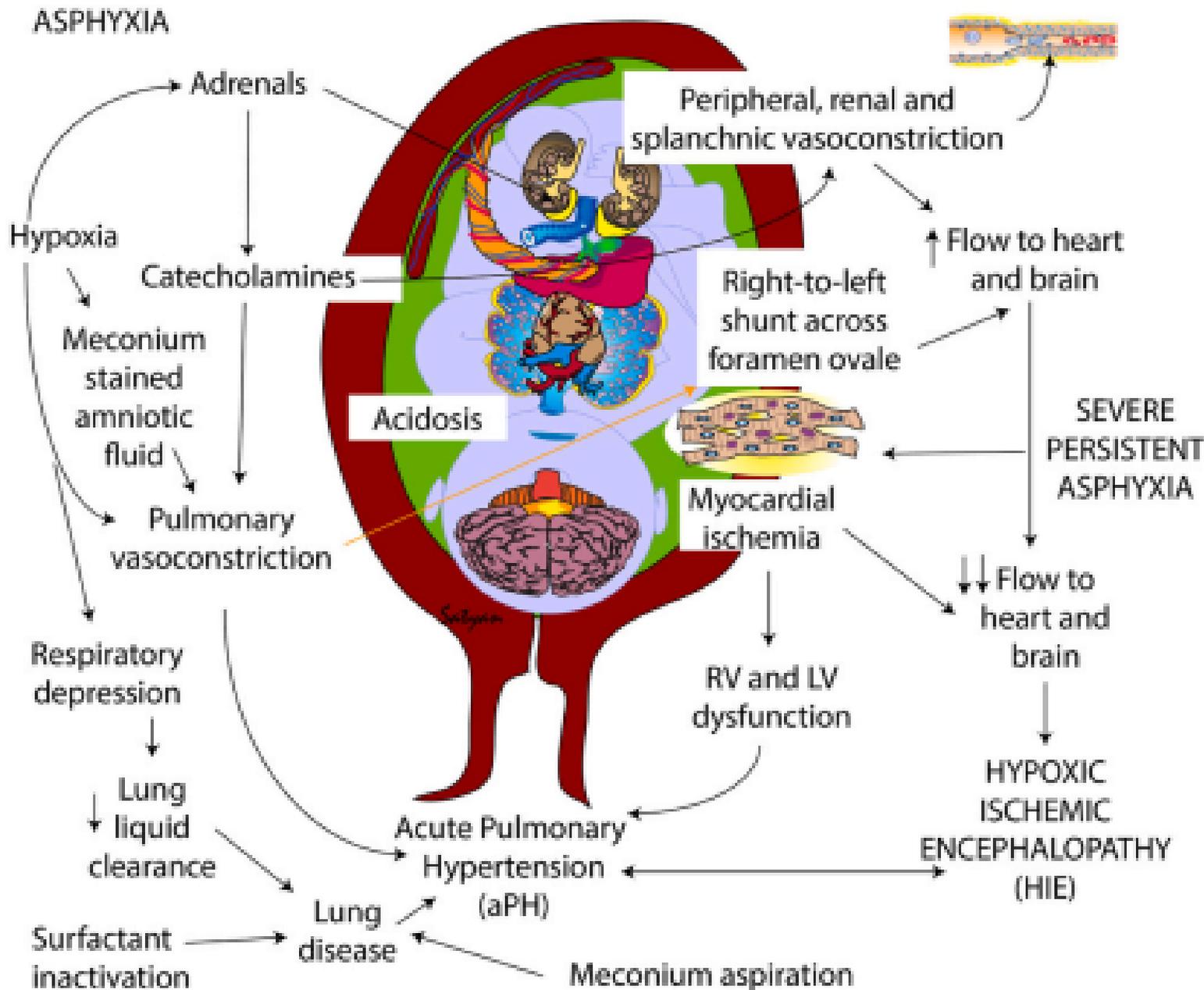


Fisiopatología

Características del cerebro neonatal que lo hacen susceptible a la agresión hipóxica-isquémica →

- Mayor consumo de O₂
- Mayor contenido de agua
- Baja concentración de enzimas antioxidantes
- Menor mielinización.

Fisiopatología multifactorial.



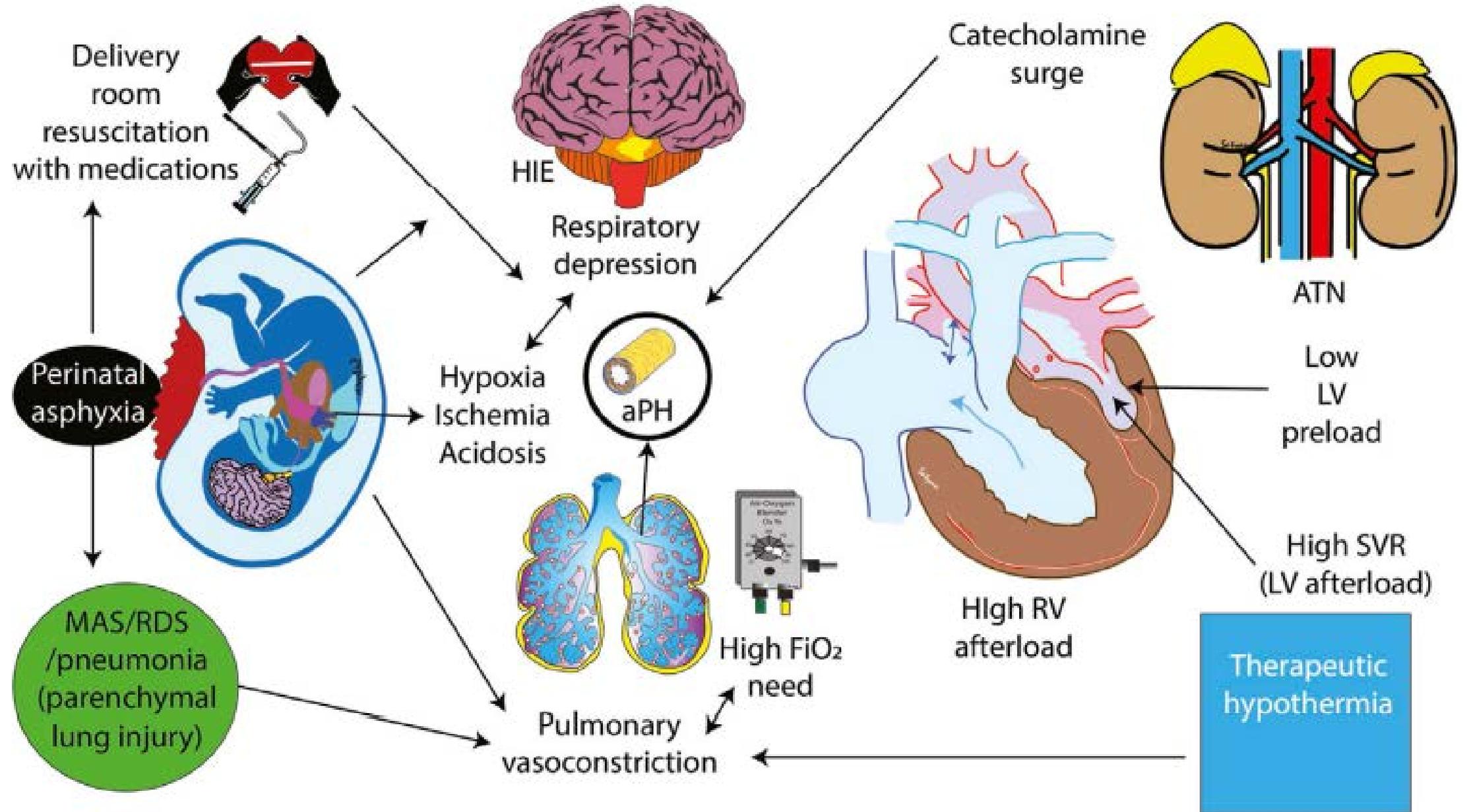
La hipoxia fetal provoca →

- Vasoconstricción periférica, renal, esplácica y pulmonar
- ↑ PA pulmonar → shunt D-I

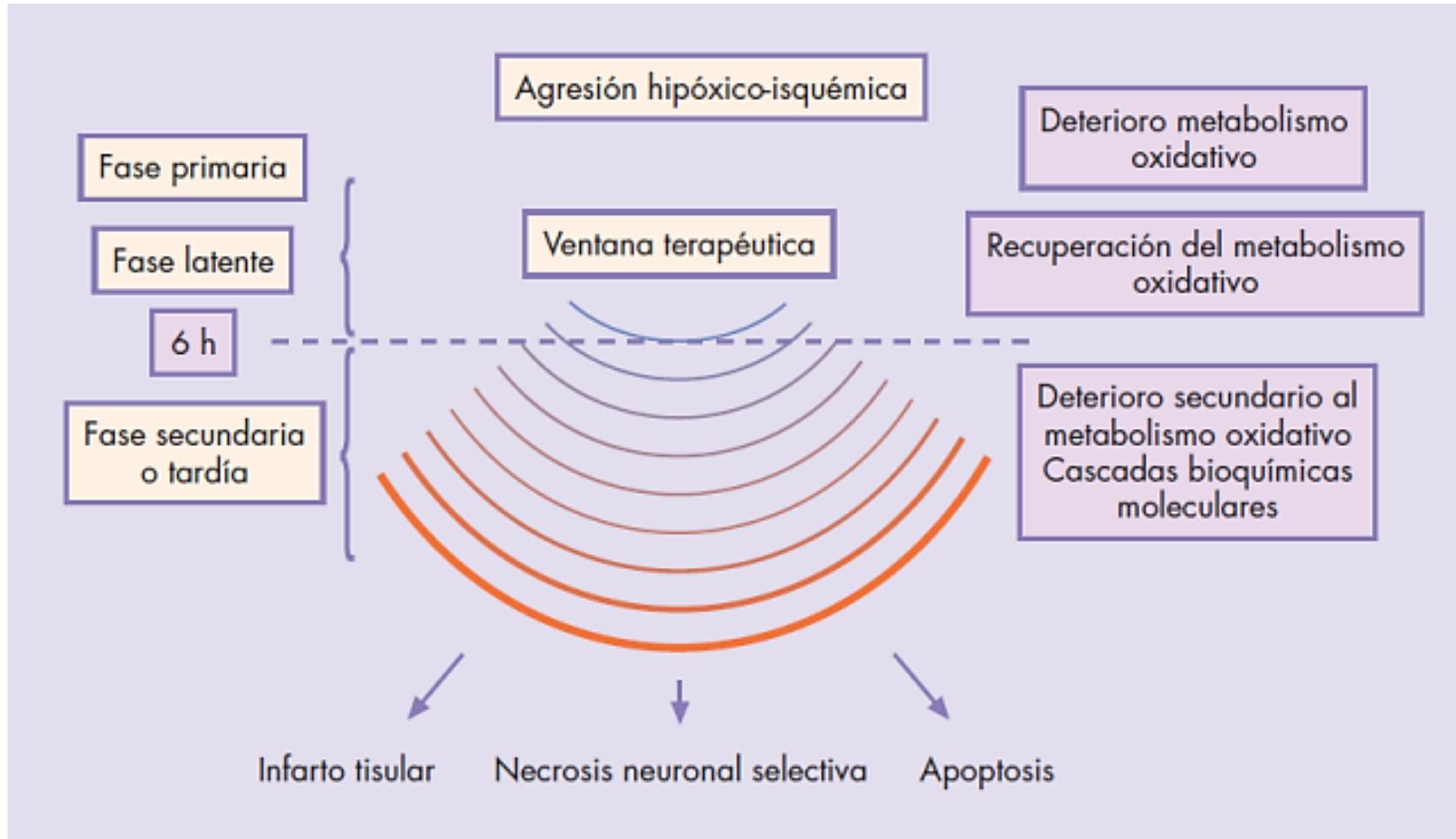
Casos graves:

↓ flujo sanguíneo al cerebro y corazón →

- Encefalopatía neonatal
- Isquemia miocárdica
- Disfunción ventricular derecha e izquierda
- Hipertensión pulmonar.



Fases fisiológicas de EHI



Etiología

Alteraciones del intercambio gaseoso a nivel placentario

- DPPNI, placenta previa sangrante, Prolapso de cordón umbilical, circular de cordón irreductible

Alteraciones del flujo sanguíneo placentario

- Hipotensión e hipoxemia materna y hemorragia materno-fetal severa, alteraciones de la contractilidad uterina, embolia de líquido amniótico

Rotura de membranas con LA meconial

Distocia de hombros

Anomalías del ritmo cardíaco fetal

Vasa previa

Síntomas

Disminución del movimiento, tono muscular y reflejos

Convulsiones

Estado anormal de conciencia (hiperalerta, irritable, letárgico u obnubilado)

Llanto débil o ausente

Dificultad respiratoria o de alimentación

Postura anormal

Reflejos primitivos anormales

Repercusión EHI

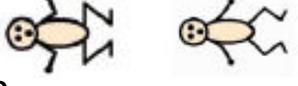
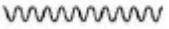
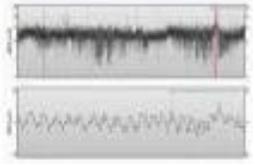
Leves

- Cuando la recuperación del evento ocurre completamente en aproximadamente tres días, por lo que el RN no tiene secuelas o evoluciona con mínimas repercusiones.

EHI moderada y grave

- Generan déficits neurológicos permanentes en el RN, con presencia de trastornos del neurodesarrollo, que pueden llegar incluso a provocar la muerte.

Grados de Encefalopatía según Sarnat

	Grado I (leve)	Grado II (moderado)	Grado III (severa)
Signos Clínicos			
Conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estupor o coma
Actividad espontánea	Aumentada	Disminuida	Sin actividad
Postura	Flexión 	Flexión distal, extensión completa 	Descerebración 
Tono	Aumentado o normal	Hipotonía (focal o generalizada)	Flácidez
Reflejos primitivos			
Succión	Presente	Débil	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema autonómico			
Pupilas	Reactivas	Mióticas	Desviadas, midriáticas, no reactivas
Frecuencia cardíaca	Normal o taquicardia	Normal o bradicardia	Variable
Frecuencia respiratoria	Normal 	Periódica 	Apnea 
EEG y convulsiones	Normal y raras	Alterado y Frecuentes 	Alterado e infrecuentes 
Duración	24 h	2 a 14 días	Horas a semanas

Estrategias terapéuticas

La única aproximación terapéutica existente frente a la EHI consiste en la **hipotermia moderada**.

En la última década, diversos ensayos clínicos llevados a cabo en Europa, Australia y Estados Unidos han demostrado que la reducción de la T° corporal en 3-4 °C, mediante enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, aplicado tempranamente y mantenido durante 72 h es una intervención eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los niños que sobreviven a una agresión hipóxico-isquémica perinatal.



Hipotermia terapéutica

Estrategia neuroprotectora, su eficacia se fundamenta en:

- Reducción del metabolismo cerebral aprox 5% por cada reducción de 1°C
- Descenso en las tasas de consumo de O₂
- Supresión de la activación de la microglía
- Reducción de la actividad inducible del ON sintetasa
- Niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias y de actividad fagocítica

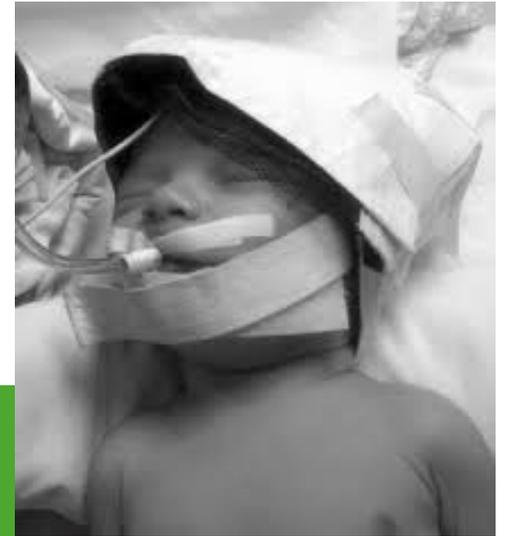
↓ edema cerebral
citotóxico, presión
intracraneal e
inhibición de la
apoptosis celular.

RNT o RNPT tardío sometido a una T° 33,5°C dentro de las primeras 6 hrs de vida y, durante 72 hrs de enfriamiento, recalentándolo lenta y progresivamente.

Tipos de
Hipotermia

Selectiva

Corporal total



Criterios de ingreso

- Encefalopatía neonatal moderada a severa
- EG >35 semanas
- Y al menos dos de las siguientes
 1. Apgar <5 a los 5 min
 2. Gases de cordón o primera hora de vida: Ph <7.00 y/o BE <-16
 3. Presencia de EEG anormal o presencia de crisis eléctricas. EEG al ingreso o conexión a EEGa.

Criterios de exclusión

- > 6 h de vida
- <35 semanas de EG
- RCIU severo y anomalías congénitas severas
- Hipertensión pulmonar severa
- Alteración de coagulación severos, sangrado activo

Fases de hipotermia

Fase de enfriamiento

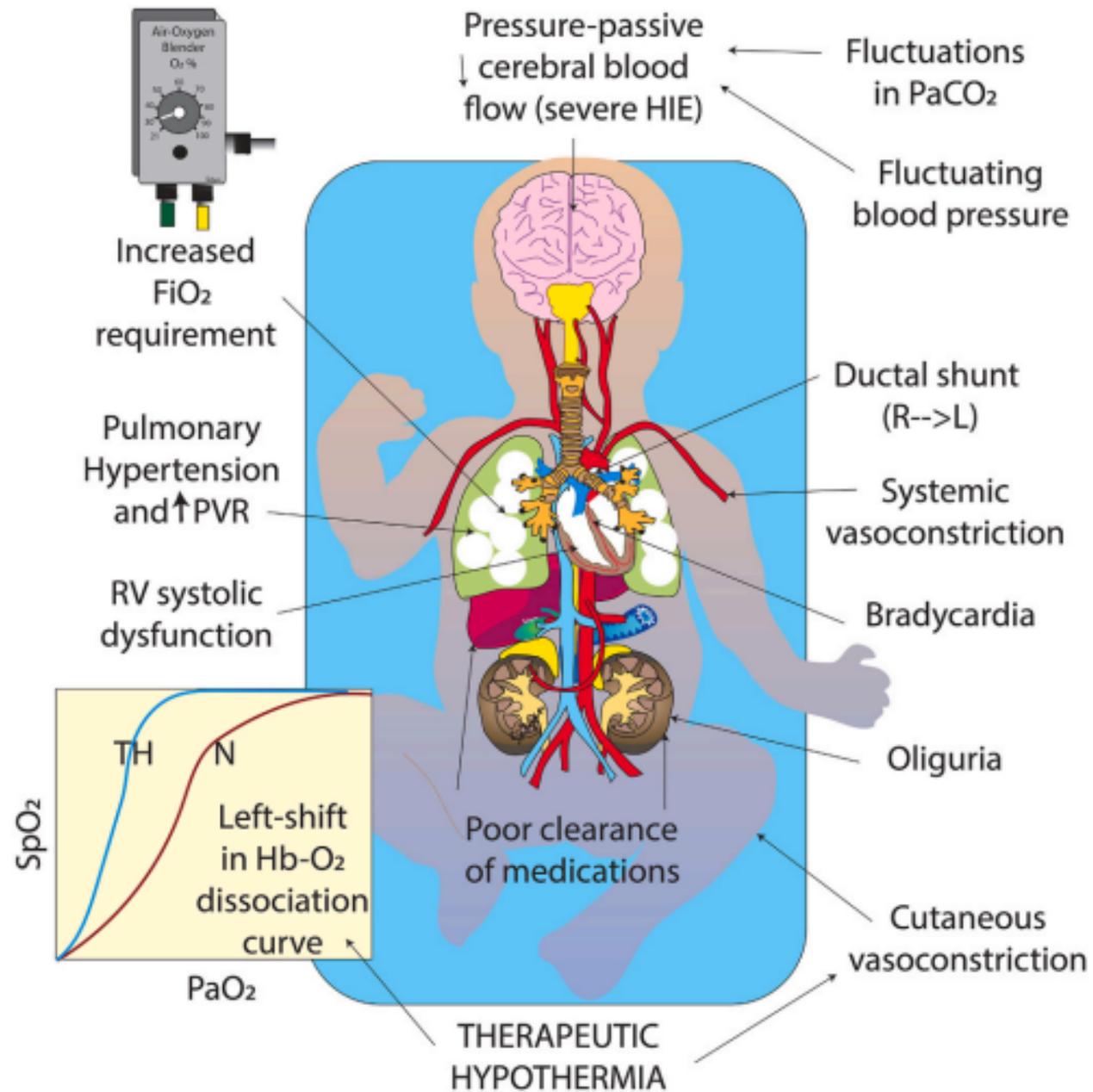
- Idealmente entre 30-40 min. Evitar sobreenfriamiento ($T^{\circ} < 32^{\circ}\text{C}$) y disminución brusca de la T° en pacientes con altos requerimientos de FiO_2 por riesgo de HTPP.

Fase de mantención

- Se mantiene al menos por 72 hr desde el inicio de la hipotermia, evitando episodios de sobrecalentamiento o sobreenfriamiento excesivos. Monitoreo de SV.

Fase de recalentamiento

- No menor de 6 a 12 hrs (subir no más de $0,2^{\circ}\text{C}$ a $0,5^{\circ}\text{C/h}$)



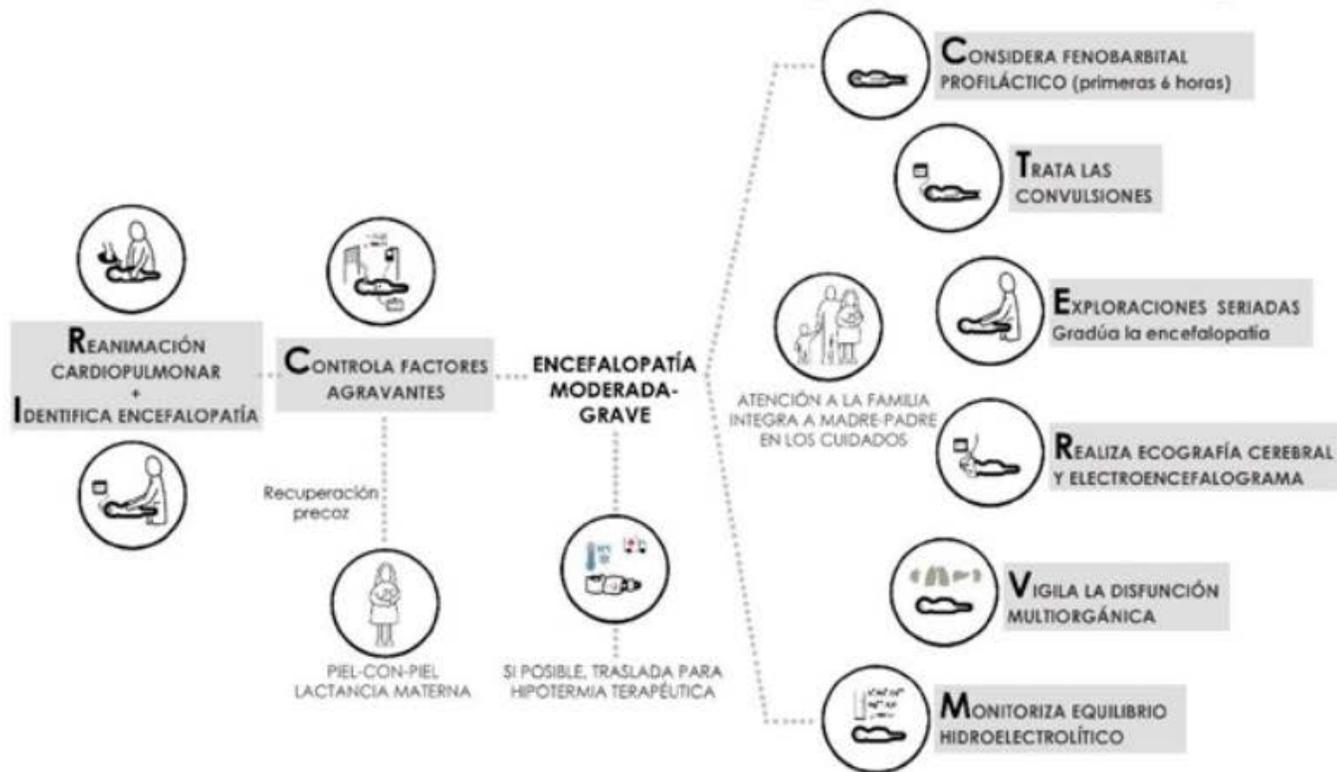
Código Encefalopatía Hipóxico-isquémica: revisión sistematizada para entornos con recursos limitados

El propósito de esta revisión es ofrecer, bajo el término "Código EHI", recomendaciones de prácticas asistenciales basadas en evidencia científica y factibles en entornos con recursos limitados (ERL), que permitan optimizar la atención del recién nacido con EHI y ayuden potencialmente a reducir los riesgos asociados a la comorbilidad y a mejorar los resultados neuroevolutivos

El 96% de los recién nacidos con EHI nacen en ERL sin capacidad para ofrecer el estándar asistencial actual que incluye hipotermia, neuromonitorización electroencefalográfica y RM, además de un control intensivo de las constantes vitales y del equilibrio homeostático. Sin embargo, el conocimiento actual permite mejorar la asistencia de los pacientes con EHI atendidos en ERL

El código EHI se agrupó en 9 epígrafes: 1) prevención de la EHI, 2) reanimación, 3) primeras 6 horas de vida, 4) identificación y graduación de la EHI, 5) manejo de las convulsiones, 6) otras intervenciones terapéuticas, 7) disfunción multiorgánica, 8) estudios complementarios, y 9) atención a la familia

CÓDIGO ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (CÓDIGO EHI en ERL)



A CÓDIGO ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (CÓDIGO EHI en ERL)

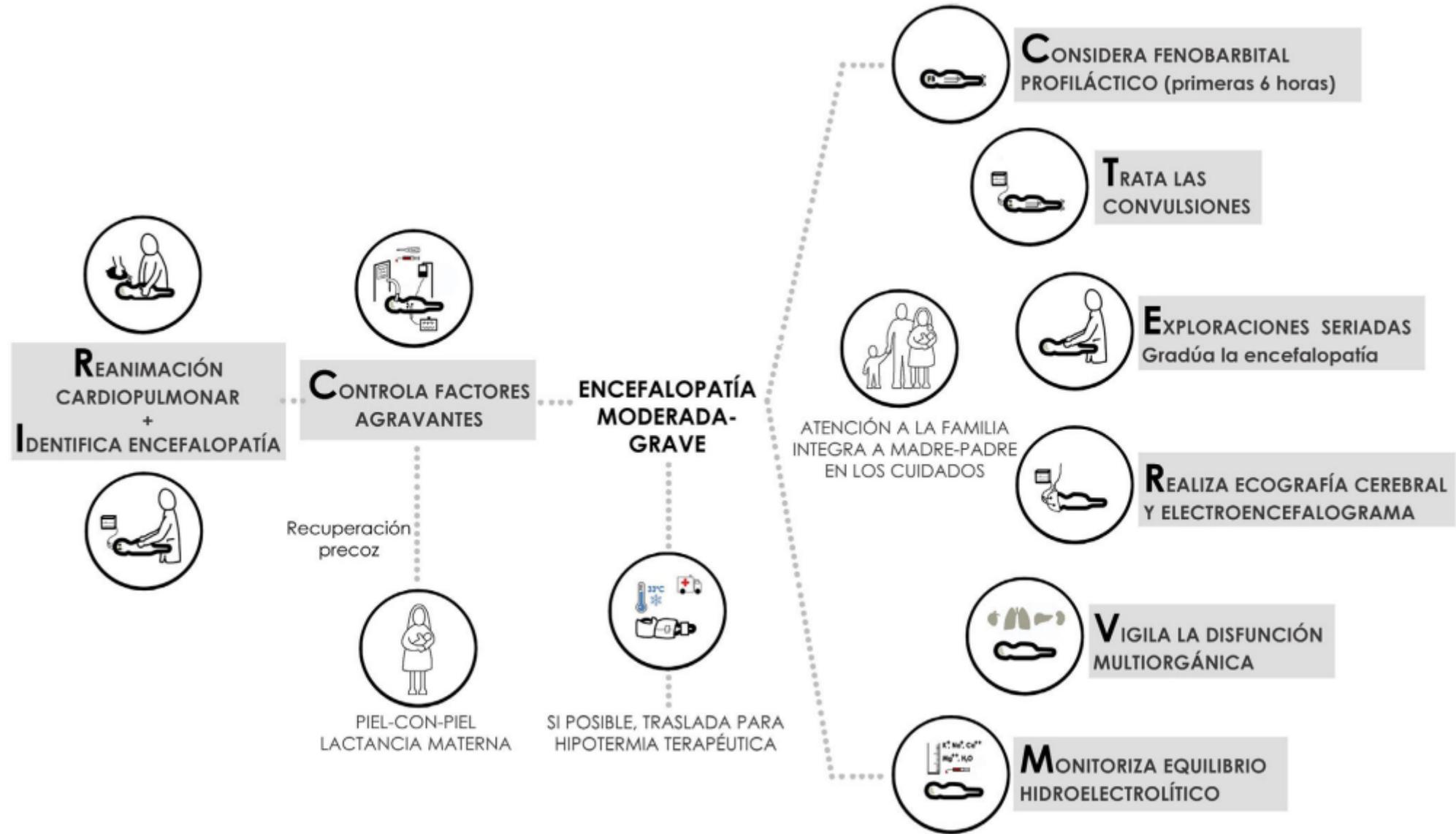


Figura 1 Código encefalopatía hipóxico-isquémica (A) y algoritmo de aplicación (B) en entornos con recursos limitados.

ESTADO AL NACER PATOLÓGICO (ASFIXIA PERINATAL)

- ✓ pH < 7,00 o DB >16, y/o
- ✓ Apgar 5 o 10' < 5 y/o
- ✓ RCP avanzada



- ✓ Personal entrenado
- ✓ Monitorizar pulsioximetría / ECG
- ✓ Evitar:
 - Hipoxia - hiperoxia: mínima FiO_2
 - Hipertermia
 - Bicarbonato /expansiones de líquidos
- ✓ Valorar suspender RCP si 20 min con Apgar 0

Estado cardiopulmonar y/o neurológico

Recuperación inmediata

Persiste alterado

PIEL-CON-PIEL
LACTANCIA MATERNA

- ✓ Gasometría y glucemia
- ✓ Monitorizar temperatura
- ✓ Despistaje EHI (Escala)

INGRESO

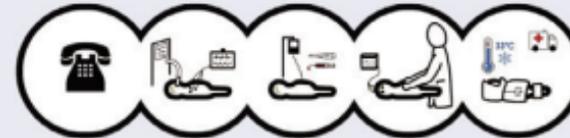
Estado cardiopulmonar y/o neurológico

Recuperación precoz (< 3 horas de vida)
NO ENCEFALOPATÍA

NO recuperación (ENCEFALOPATÍA)

Cadena de neuroprotección

Estabilización de factores comórbidos



- ✓ **Monitorización estrecha de:**
 - Temperatura (evitar < 33°C ó > 37°C)
 - Glucemia: evitar < 46 mg/dL
 - Evitar hipoxia / hiperoxia e hipocarbía (pCO_2 < 20 mmHg)
 - Tensión Arterial: evitar hipotensión y oscilaciones
- ✓ **Sueroterapia:** 50-60 ml/kg. Evitar expansiones de volumen y bicarbonato.
- ✓ Vigilar **electrolitos:** evitar hipoNa⁺, hipoCa⁺⁺, hipoMg⁺
- ✓ **Graduar la EHI (Escala).** **Traslado** a centro con hipotermia terapéutica si es posible



Iniciar atención a la familia

- ✓ Soporte emocional (en particular a la madre)
- ✓ Cuidar la comunicación
- ✓ Fortalecer el vínculo

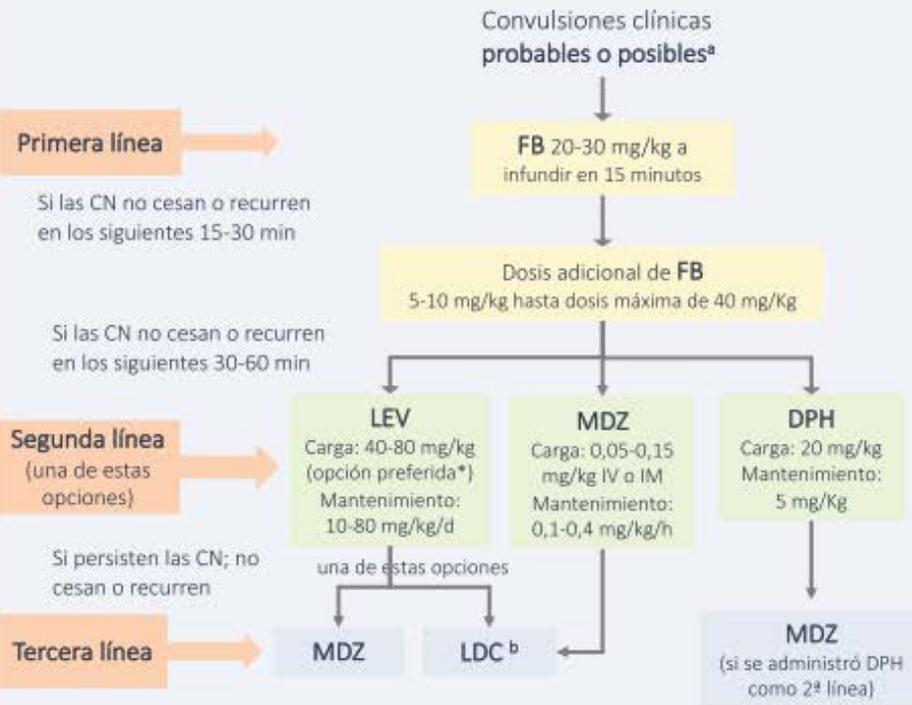
- ✓ Exámenes neurológicos seriados: **graduar la gravedad** de la EHI a las 48-72 horas de edad, a los 7 días y al alta.
- ✓ Si no hipotermia terapéutica ni neuromonitorización, considerar **FB profiláctico** (40 mg/kg): una dosis antes de las 6 horas de vida
- ✓ Pruebas complementarias: **EEG y ecografía cerebral**
- ✓ Tratamiento de **convulsiones** (ver debajo)

Intervención neurológica

EHI moderada o grave

Vigilancia e Intervención sistémica

- ✓ Control de **factores comórbidos** (ver 1^{ra} 6 h)
- ✓ Restricción de **líquidos**
- ✓ Si estabilidad, **alimentación** trófica
- ✓ Monitorizar la **disfunción sistémica** (ver debajo)



CN: convulsiones neonatales; DPH: Difenilhidantoina ; FB: Fenobarbital; LDC: Lidocaina; LEV: Levetiracetam; MDZ: Midazolam

^a Convulsión clínica probable (clónica o tónica focal) o posible (secuencial, autonómica). Es infrecuente que persistan después del 4^o día. Iniciar retirada tras 48-72 h sin convulsiones. Suspender primero los fármacos de tercera línea.

^b LDC: 2 mg/kg/ IV en 10 minutos (dilución 1mg/1mL). Mantenimiento: perfusión de 6 mg/Kg/h durante 4 h. A continuación 3 mg/ Kg/h durante 12 h y luego 1,5 mg/Kg durante 12 horas. Tiempo máximo de tratamiento 36 horas.

	Espectro clínico	Estudios / Controles	Tratamiento
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensión (↓ contractilidad o ↓ gasto cardíaco) Bradicardia ↓ diuresis/oliguria 	<ul style="list-style-type: none"> Troponina T y/o CK-MB en sangre Alteración ECG TAM, satO₂ pre y postductal Ecocardiografía 	<ul style="list-style-type: none"> Dobutamina Adrenalina Dopamina Milrinona
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia respiratoria, necesidad de soporte respiratorio o de O₂ HTPP 	<ul style="list-style-type: none"> Gases sanguíneos Objetivo: anión gap [Na⁺ - (Cl⁻ +CO₂H)] < 15 mEq/L; pH > 7,3; pCO₂ 37,5-52,5 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> Evitar hipoxia o hiperoxia Evitar hipocarbica Si HTPP: milrinona; sildenafilo
Renal	<ul style="list-style-type: none"> ↓ diuresis/oliguria IRA Hiponatremia SIADH Disfunción tubular 	<ul style="list-style-type: none"> Diuresis/balance hídrico Cistatina C¹ Creatinina Ecografía renal Ionograma urinario, densidad, osmolaridad 	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar aportes con glucosado al 10%: 50 ml/Kg/día. Aumentar según balances hídricos, valor glucémico, función renal y cardíaca. Si IRA refractaria al tratamiento médico: diálisis peritoneal
Gastrointestinal Hepático	<ul style="list-style-type: none"> Retraso del vaciado gástrico Peristaltismo deficiente Sangrado gástrico Hipoglucemia ↑ AST/ALT (>100 UI/L) 	<ul style="list-style-type: none"> Restos y pH gástrico (tira Merck) Glucemia ALT y AST LDH TP 	<ul style="list-style-type: none"> Dieta absoluta o alimentación no nutritiva (calostro o LM 1-3 ml/kg cada 3 horas). Considerar administrar vit K o PFC
Coagulopatía	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Coagulopatía Sangrado activo (sobre todo pulmón y gastrointestinal) 	<ul style="list-style-type: none"> ALT y AST TP, TTPa, INR Fibrinógeno Plaquetas Dímero D 	<ul style="list-style-type: none"> PFC si TP o TTPa o INR >1,5 del rango normal Crioprecipitado si fibrinógeno <1,5 g/L Transfusión CH si Hb < 7-8 g/dL en neonato estable. Transfusión de plaquetas si <50.000/mL

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; CH: concentrado hematíes; CID = coagulación intravascular diseminada; ECG: electrocardiograma; Hb: hemoglobina; HTPP: hipertensión pulmonar persistente; INR: international normalized ratio; IRA = insuficiencia renal aguda; LDH: lactato deshidrogenasa; LM: lactancia materna; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SIADH: secreción inadecuada de ADH; stO₂: saturación de oxígeno; TAM: tensión arterial media; PFC: plasma fresco congelado; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada; vit K: vitamina K.



Convulsión clínica probable (clónica o tónica) o posible (secuencial, autonómica)



Fármaco	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento / metabolismo**	Precauciones y efectos indeseables
Fenobarbital	20 o 30 mg/kg en 15 minutos por vía IV. Si las CN no cesan o recurren en 15-30' nuevas dosis de 5-10 mg/kg hasta alcanzar dosis máxima de 40 mg/kg	Iniciar 12-24 horas tras la dosis de carga Dosis: 3-5 mg/kg/d Metabolismo hepático y eliminación renal	Hipotensión, depresión respiratoria, sedación, pobre alimentación. Si vía IM: ↑ un 10% la dosis. Administración inmediata tras preparación
Fenitoina	15-20 mg/Kg por vía IV en >30 minutos. Si no respuesta añadir nueva carga de 10 mg/Kg.	Iniciar 24 horas después de la dosis de carga. Dosis 5 mg/Kg/d Metabolismo hepático y eliminación renal	Bradycardia, arritmias, hipotensión, somnolencia. Efectos locales en sitio de infusión. No diluir con soluciones con glucosa. No administrar por vía central o PICC. Siempre monitorización cardiaca
Levetiracetam	40-100 mg/kg IV o vía oral en 15 minutos. Dilución 5 mg/ml	Iniciar a las 24 h- Dosis: 10-80 mg/Kg/d. Vía IV o oral No metabolismo hepático	Leve sedación o irritabilidad Perfil de seguridad alto - posibilidad de aumentar la dosis hasta 100 mg/kg/d.
Midazolam	0,05 - 0,15 mg/Kg IV o IM en >5 minutos. La dosis puede repetirse si no ceden las CN	Perfusión IV: 1 µg/Kg/minuto (=60 µg/Kg/h). Máxima dosis 400 µg/Kg/h (0,4 mg/Kg/h) Metabolismo hepático y eliminación renal	Depresión respiratoria, somnolencia, hipotensión, mioclono.
Lidocaína	2 mg/kg/ IV en 10 minutos (dilución 1mg/1mL)	Perfusión 6 mg/Kg/h durante 4 h → 3 mg/Kg/h durante 12 horas → 1,5 mg/Kg/h, 12 h. Tiempo máximo de tratamiento 36 h. Metabolismo hepático y eliminación renal	Arritmia, bloqueo AV, bradicardia, hipotensión*** Contraindicación: disfunción cardiaca o tratamiento previo fenitoina.

Tabla 4 Recomendaciones en el manejo y tratamiento de las convulsiones en el recién nacido con EHI en entornos con recursos limitados^a

1. Iniciar sin demora el tratamiento antiepiléptico con fenobarbital ante la presencia de convulsiones clínicas de tipo clónica o tónica focal.
2. Considerar el tratamiento antiepiléptico con fenobarbital si las convulsiones son clínicas secuenciales, autonómicas o mioclónicas generalizadas.
3. En ausencia de monitorización, tratar activamente con antiepilépticos hasta la desaparición completa de las crisis clínicas. Dado que no es posible tener certeza de la desaparición de las convulsiones eléctricas, se debe mantener un alto índice de sospecha.
4. No iniciar tratamiento en aquellos pacientes con automatismos motores o episodios de extensión tónica generalizada sensible a estímulos («posturing»).
5. Se recomienda implementar en cada centro un esquema de tratamiento de acuerdo con los recursos disponibles, eligiendo entre las posibilidades que se ofrecen en la [figura 2](#).
6. Iniciar la retirada progresiva de anticonvulsivantes tras un periodo libre de convulsiones de 72 h. El objetivo, si es posible, es discontinuar completamente el tratamiento antes del alta.
7. Cuando el RN ha requerido más de un fármaco anticonvulsivante, se recomienda ir reduciendo el número de fármacos anticonvulsivos, primero los de tercera línea y tras 48-72 h sin convulsiones, interrumpir los de segunda línea, dejando para el final la retirada de fenobarbital (primera línea).
8. Es aconsejable realizar un registro de EEG convencional tras la retirada de cada fármaco anticonvulsivo.

EEG: electroencefalograma convencional; EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; h: horas; RN: recién nacido.

^a Se recomienda leer la [tablas S4 y S5](#) para completar la información sobre las convulsiones neonatales.

Recomendaciones para el control de factores comórbidos en el RN con asfixia/EHI

Temperatura

1. Tratar la hipertermia materna, considerar infección obstétrica
2. Registro cada 30 minutos de T° las primeras 6 hrs de vida, luego monitoreo continuo o intermitente de T° central (catéter introducido 5 cm rectal), o si no es posible la T° periférica, durante las primeras 72 hdv y especialmente en las primeras 24 hdv.
3. En caso de hipertermia (T° central > 37 °C) al ingreso, apagar fuentes externas de calor y si es necesario, aplicar medidas físicas de reducción de la T°.
4. En caso de hipotermia (T° central < 36 °C) espontánea al ingreso, evitar el sobre-enfriamiento (T° central < 33 °C), y dejar que esta vuelva progresiva y lentamente (< 0,5 °C a la hora) a la normotermia, sin calentar activamente al RN.

Glucemia

1. Si asfixia recuperada, control de glucemia en las primeras 6 hdv para evitar hipoglucemia (< 46 mg/dL) e iniciar LM.
2. RN con EHI, control de glucemia durante las primeras 72 hdv:
 - Evitar hipoglucemia. Iniciar infusión EV de glucosa a 6-8 mg/kg/min y mantenerla durante las primeras horas.
 - Si persiste hipoglucemia, incrementar aportes en 2 mg/kg/min. Control de glucemia cada 30-60 minutos hasta alcanzar valores de 50 mg/dL, control cada 4-6 horas.
 - Si hiperglucemia (> 150 mg/dL), disminuir aportes en infusión EV.

Otros factores

1. Evitar hipocarbica grave ($p\text{CO}_2 < 20$ mmHg) y moderada sostenida ($p\text{CO}_2$ 20-25 mmHg).
2. Evitar hipo e hiperoxia (evitar $\text{SatO}_2 < 92\%$ o $> 98\%$).
3. Evitar hipotensión ($\text{TAM} < 40$ mmHg) y cambios bruscos de TA. Existe una estrecha relación entre hemodinámica sistémica y cerebral, y una pérdida de autorregulación del FSC en el RN con EHI.
4. Evitar expansiones de volumen y el bicarbonato.
5. Normalizar las alteraciones electrolíticas

Recomendaciones hidroelectrolíticas y nutrición

1. Restricción leve de líquidos (55-60 mL/kg/día) hasta establecer diuresis ≥ 1 mL/kg/hora.
2. BH neutro o mínimamente (+), suministro de glucosa (4-8 mg/kg/minuto), Na⁺ sérico entre 135 -145 mEq/L y diuresis > 1 mL/kg/h.
3. Si hiponatremia, establecer causa.
4. Si restricción excesiva de líquidos \rightarrow deshidratación e hipotensión, disminuyendo la perfusión cerebral y provocar más daño cerebral o reducir la diuresis y empeorar la función renal.
5. Iniciar alimentación trófica no nutritiva (10-20 mL/kg/d) con LM

Atención centrada en la familia durante la fase aguda de la encefalopatía

- El nacimiento y hospitalización del RN con EHI es una experiencia estresante y traumática para la familia.
- La tecnología que rodea al RN, el miedo a su muerte y la incertidumbre sobre el pronóstico, son factores que provocan sentimientos de culpa, tristeza y desesperanza en los padres. Asimismo, la separación, la dificultad para sostener al RN en sus brazos y participar de su cuidado, han sido identificados como elementos que perturban el establecimiento del vínculo y dificultan el desarrollo del rol materno-paterno, e impactan negativamente en el bienestar emocional de la familia.

Conclusiones

- La HT es el tratamiento estándar de la EHI perinatal, pero aún con esta terapia casi un 50% de los RN con EHI moderada o grave presentan evolución adversa: muerte o discapacidad mayor. Por ello, además de la necesidad de investigación clínica en nuevas estrategias terapéuticas, es preciso implementar avances en el abordaje terapéutico de esta entidad.
- Hoy en día no se puede afirmar con rotundidad que esta terapia favorezca los procesos de neuroreparación tras la asfixia perinatal. Por otro lado, presenta varias limitaciones, como un tiempo reducido en el que su aplicación es efectiva y la necesidad de un equipo específico que no es sustentable en algunos hospitales o en países en vías de desarrollo.

GRACIAS