

Hipotermia Terapéutica en RN Pasado, presente y futuro

Dra. Silva Juliana Palacio Osorio
Becada pediatría 2 año. USS

HIPOTERMIA TERAPEUTICA EN EL RN

- ▶ Qué es?
- ▶ Para qué sirve?
- ▶ Estudios relevantes
- ▶ Protocolo
- ▶ Seguimiento
- ▶ Biomarcadores
- ▶ Terapias Coadyudantes

Qué es?

- ▶ *La hipotermia se define como temperatura corporal central menor de 35º C.*

Para qué sirve?

- ▶ *Para tratar la encefalopatía hipóxico- isquémica.*

ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA

- ▶ Es una de las causas más reconocidas de déficit neurológico severo a largo plazo (Parálisis cerebral)
- ▶ 3-5 casos/1000 RNV

Datos mundiales:

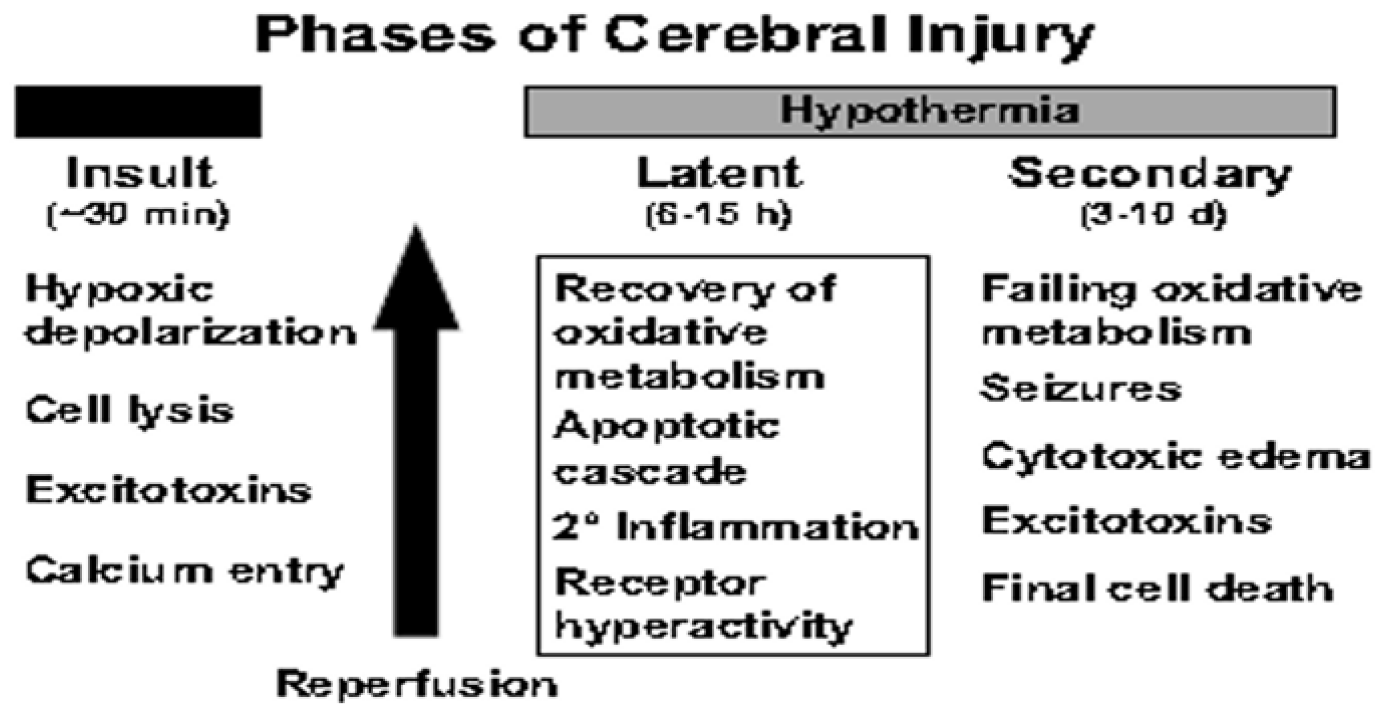
- ▶ 4 Principales causas de muerte Neonatal: Asfixia, infecciones, prematurez/BPN, malformaciones congénitas.
- ▶ 4 millones de RN/año tienen asfixia en el momento del parto
- ▶ 1 millón de muertes anuales

Cómo actúa?

► MECANISMO DE ACCION:

- Inhibición de liberación de glutamato.
- Reducción metabolismo cerebral.
- Disminución acidosis intracelular.
- Preservación de antioxidantes endógenos.
- Reducción de producción de NO.
- Prevención de inhibición de proteinquinasa.
- Aumento de síntesis proteica.
- Disminución de producción de leucotrienos.
- Prevención de alteración de BHE, edema cerebral.
- Inhibición de apoptosis.

En que momento actúa?



Equipos

- ▶ Blanquetroll III



► Cool Cap



► Transporte neonatal en HT



EVIDENCIA DE HT

Table 1
Hypothermia studies (discussed in text)

Study	Species	Type of Cooling	Primary Outcome
Laptook et al, 1994	Pig	Whole body	Decreased histologic/behavioral impairment
Towfigh et al, 1994	Rat	Head	Improved histology
Thoresen et al, 1995	Pig	Whole body	Improved MRI measures
Gunn et al, 1997	Ovine	Head	Improved EEG/histology
Laptook et al, 1997	Pig	Whole body	Less encephalopathy/histologic damage
Bona et al, 1998	Rat	Whole body	Improved histology/no change in sensorimotor function
Gunn et al, 1998	Human	Head	Safe for mild systemic/moderate head cooling
Azzopardi et al, 2000	Human	Whole body	Only mild abnormalities in VS seen with cooling
Thoresen & Whitelaw, 2000	Human	Head	Non-hazardous changes in HR/BP with cooling
Eicher et al, 2005	Human	Whole body	Mild-mod abnormalities with cooling, improved outcomes
Gluckman et al, 2005	Human	Head	Beneficial in infants with less severe EEG changes
Shankaran et al, 2005	Human	Head	Reduced death/disability, trend toward improvement at 18-22 months
Wyatt et al, 2007	Human	Head	Less death/disability at 18 months
Battin et al, 2009	Human	Whole body	No effect on mean arterial blood pressure
Sarkar et al, 2009	Human	Both	Pulmonary dysfunction common but not severe
Robertson et al, 2009	Human	Whole body	Demonstrates ability to cool in low-resource setting

HIPOTERMIA CORPORAL TOTAL

- ▶ “Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic- Ischemic Encephalopathy”

Shankaran S, Fanaroff A, Carlo W, Jobe A. NICHD. NEJM 2005. N=208 recién nacidos.

- ▶ “Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy”

Azzopardi D. TOBY Study Group. NEJM 2009. N=325 recién nacidos.

HIPOTERMIA SELECTIVA

- ▶ “Selective Head Cooling with Mild Systemic Hypothermia after Neonatal Encephalopathy: Multicentre Randomised Trial”
 - Gluckman P, Azzopardi D, Gunn A. Cool Cap Study Group. Lancet 2005.
- ▶ n= 234 recién nacidos



	Cooled	Control	pvalue
Intermediate aEEG group, n=172			
Died or severe disability at 18 months	40 (48%)	58 (66%)	0.02
Died	24 (29%)	34 (39%)	0.20
Severe neuromotor disability	7 (12%)	15 (28%)	0.03
Bayley MDI <70	15 (25%)	20 (40%)	0.15
Bilateral cortical visual impairment	4 (7%)	7 (14%)	0.34
Secondary outcomes			
Multiple disabilities	8 (14%)	14 (28%)	0.10
Bayley PDI <70	14 (24%)	18 (39%)	0.13
Bilateral sensorineural hearing loss	3 (6%)	1 (2%)	0.63
Epilepsy	8 (13%)	8 (15%)	0.79
Continuous BSID II scores (median, range)			
Bayley MDI	85 (49-116)	77.0 (49-119)	0.04
Bayley PDI	89.5 (49-127)	84.5 (49-125)	0.047
Severe aEEG group, n=46			
Died or severe disability at 18 months	19 (79%)	15 (68%)	0.51
Died	12 (50%)	8 (36%)	0.39
Severe neuromotor disability	7 (58%)	6 (43%)	0.70
Bayley MDI <70	6 (55%)	4 (36%)	0.67
Bilateral cortical visual impairment	3 (25%)	4 (31%)	1.00
Secondary outcomes			
Multiple disabilities	7 (58%)	6 (43%)	0.70
Bayley PDI <70	7 (64%)	5 (50%)	0.67
Bilateral sensorineural hearing loss	2 (22%)	2 (17%)	1.00
Epilepsy	3 (25%)	3 (21%)	1.00

Hipotermia Terapéutica

Preguntas Y Recomendaciones

PREGUNTAS CLAVES

- ▶ Qué Pacientes?
- ▶ Método de evaluación de EHI ¿Clínico o aEEG?
- ▶ Tiempo de inicio de tratamiento (hipotermia)
- ▶ Duración de terapia
- ▶ Método: Selectiva o de todo el cuerpo
- ▶ Velocidad de “recalentamiento”

Cochrane 2008

- ▶ 638 RN cercanos al término o de término
- ▶ 8 ensayos controlados y aleatorios
- ▶ Reducción de muerte o discapacidad grave a los 18 meses de vida (RR 0.76; IC 95%: 0.65- 0.89; NNT=7)
- ▶ Redujo en forma estadísticamente significativa la mortalidad (RR 0.74; IC 95%: 0.58-0.94; NNT=11)
- ▶ Redujo los trastornos del neurodesarrollo entre los sobrevivientes (RR 0.68; IC 95%: 0.51-0.92; NNT=8)
- ▶ Los beneficios del enfriamiento sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico superan los efectos adversos a corto plazo
- ▶ “Cuidado estándar”

Hypothermia for Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: An Updated Systematic Review & Meta-analysis 2012

- ▶ 1214 recién nacidos
- ▶ Reducción en riesgo de muerte o discapacidad neurológica mayor (RR 0.76; 95% IC, 0.69-0.84)

Respuestas Fisiológicas:

Parámetros esperables:

pCO₂:

- Por cada grado de hipotermia la pCO₂ disminuye un 4% . Evitar hipocapnia ya que disminuye el FSC, altera transporte de O₂ y disminuye el umbral de convulsiones.

Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. Nat Med. 2006;12:817---23.

► K⁺:

- La hipotermia produce cambios en el K⁺ intracelular, por lo tanto una corrección importante de hipopotasemia puede llevar a Hiperpotasemia de rebote durante el recalentamiento

► Trastornos de Coagulación:

- La hipotermia enlentece el flujo sanguíneo con mayor riesgo de microembolismo
- Disfunción plaquetaria
- Incremento de la actividad fibrinolítica
- Aumento de TP y TTPK
- Disminución del rcto plaquetario en 10-39% durante la hipotermia pero sin expresión clínica de sangrado

► PK/PD

- Aprox. 80% del metabolismo de los medicamentos es realizado por el sistema de la Citocromo P450
- Fase I: Reacciones: Oxidación y Reducción
- Fase II: Conjugación: glucoronato ó acetato (metabolitos más hidrosolubles)

► Efecto de HT en PK/PD:

- La HT disminuye la afinidad de las enzimas de Citocromo P450 por algunos medicamentos y reacciones de fase I.

Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. Crit Care Med. 2007;35(9):2196– 2204

► Efecto de HT en convulsiones NN:

- HT suprime las convulsiones

Low E, Boylan GB, Mathieson SR, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: An observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97: F267–72.

HT Tardía:



HT Tardía: JAMA 2017

Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

A Randomized Clinical Trial

Abbot R. Laptook, MD; Seetha Shankaran, MD; Jon E. Tyson, MD, MPH; Breda Munoz, PhD; Edward F. Bell, MD; Ronald N. Goldberg, MD; Nehal A. Parikh, DO, MS; Namasivayam Ambalavanan, MD; Claudia Pedroza, PhD; Athina Pappas, MD; Abhik Das, PhD; Aasma S. Chaudhary, BS, RRT; Richard A. Ehrenkranz, MD; Angelita M. Hensman, MS, RNC-NIC; Krisa P. Van Meurs, MD; Lina F. Chalak, MD, MSCS; Shannon E. G. Hamrick, MD; Gregory M. Sokol, MD; Michele C. Walsh, MD, MS; Brenda B. Poindexter, MD, MS; Roger G. Faix, MD; Kristi L. Watterberg, MD; Ivan D. Frantz III, MD; Ronnie Guillet, MD, PhD; Uday Devaskar, MD; William E. Truog, MD; Valerie Y. Chock, MD, MS-Epi; Myra H. Wyckoff, MD; Elisabeth C. McGowan, MD; David P. Carlton, MD; Heidi M. Harmon, MD, MS; Jane E. Brumbaugh, MD; C. Michael Cotten, MD, MHS; Pablo J. Sánchez, MD; Anna Maria Hibbs, MD; Rosemary D. Higgins, MD; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

► Enrolamiento de Pacientes:

- 21 centros de USA. N=168 Recién nacidos.
- Abril de 2008 y Julio de 2014
- Seguimiento se completó en Julio 2016.
- Estratificación: menor ≤ 12 hrs y mayor > 12 h de vida. Y Grado de EHI mod-sev.

► Intervención:

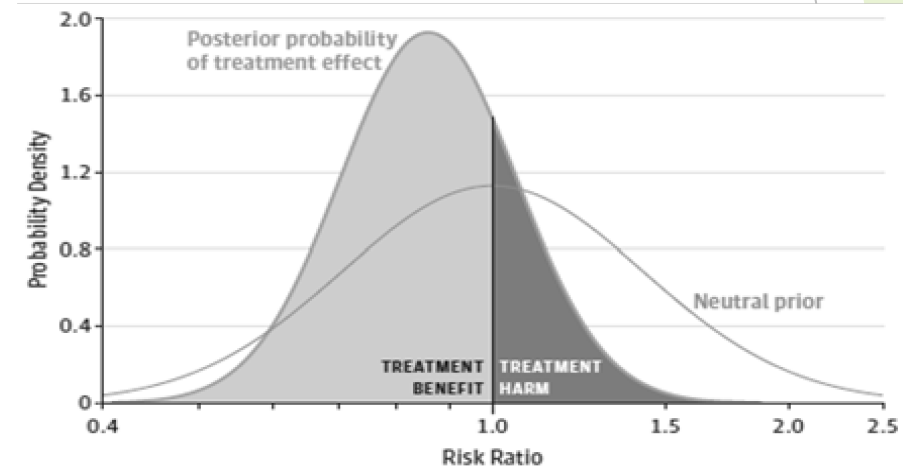
- Hipotermia durante 96 horas
- Recalentamiento 0,5 °C por hora.

Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. Brain Research. 1994; 654(2):265-272

Coimbra C, Wieloch T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. Acta Neuropathol. 1994; 87(4):325-331

► Conclusión:

- La HT iniciada entre 6-24 hrs después del nacimiento mostró en los pac tratados 76% de probabilidad de disminución de algún grado de discapacidad o muerte a los 18-22 meses de seguimiento.



Seguimiento:

- ▶ RNM precoz y antes del alta
- ▶ Potenciales evocados auditivos y visuales
- ▶ Control Neurológico ambulatorio
- ▶ Bayley III entre 18-24 meses
- ▶ Potenciales cognitivos

Experiencia HLTB

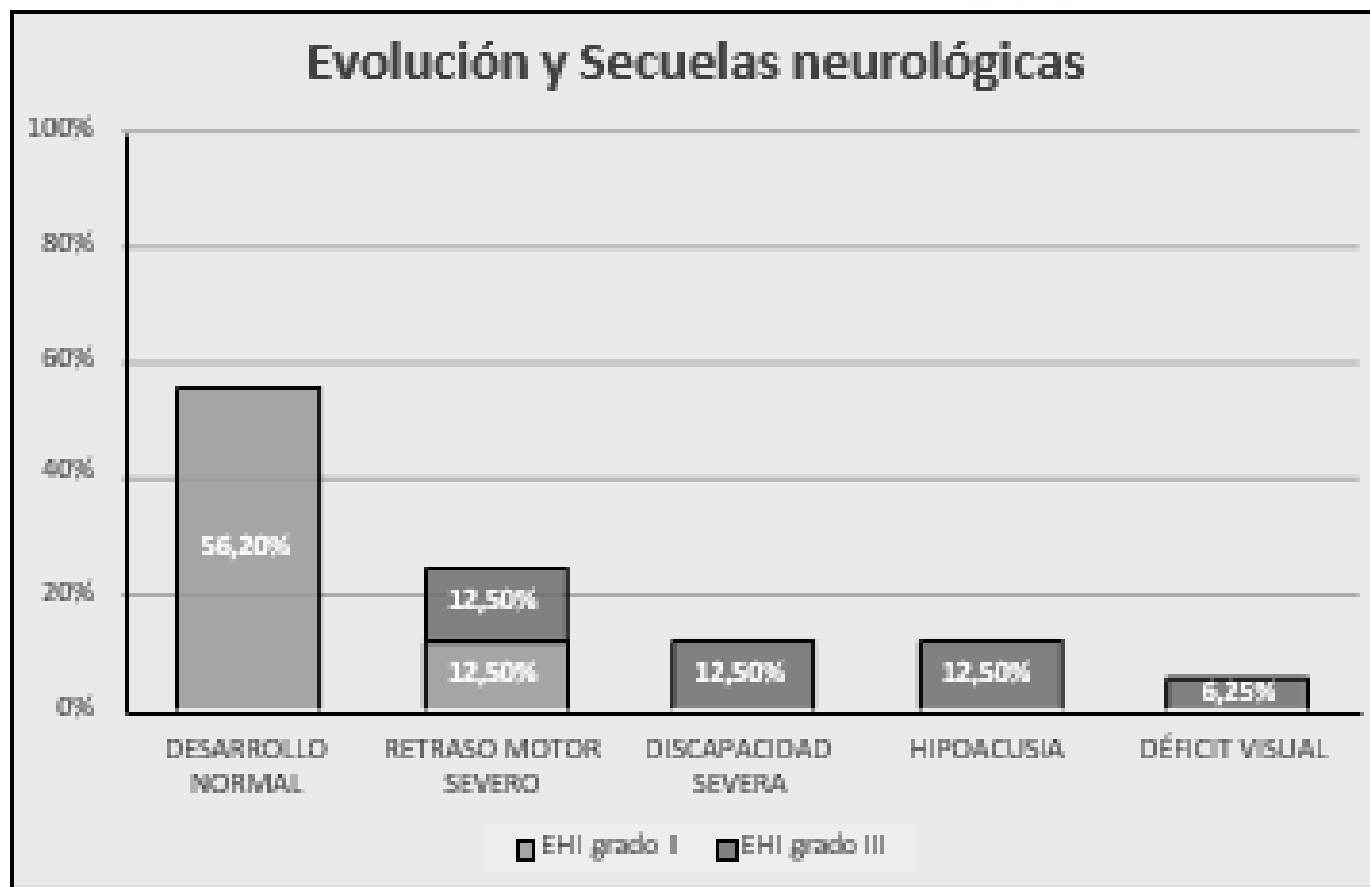


HOSPITAL SANTIAGO ORIENTE
DR. LUIS TISNÉ BROCUSSE

Evolución de niños con antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o severa sometidos a hipotermia en período de recién nacidos (RN), en Servicio de Neonatología del Hospital Luis Tisné, entre los años 2012 y 2017

- ***Narváez C^{1,2}, Carrasco X^{1,2}, Castellanos M³***
- ¹ Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- ² Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM).
- ³ Servicio de Neonatología Hospital Luis Tisné.

RESULTADOS

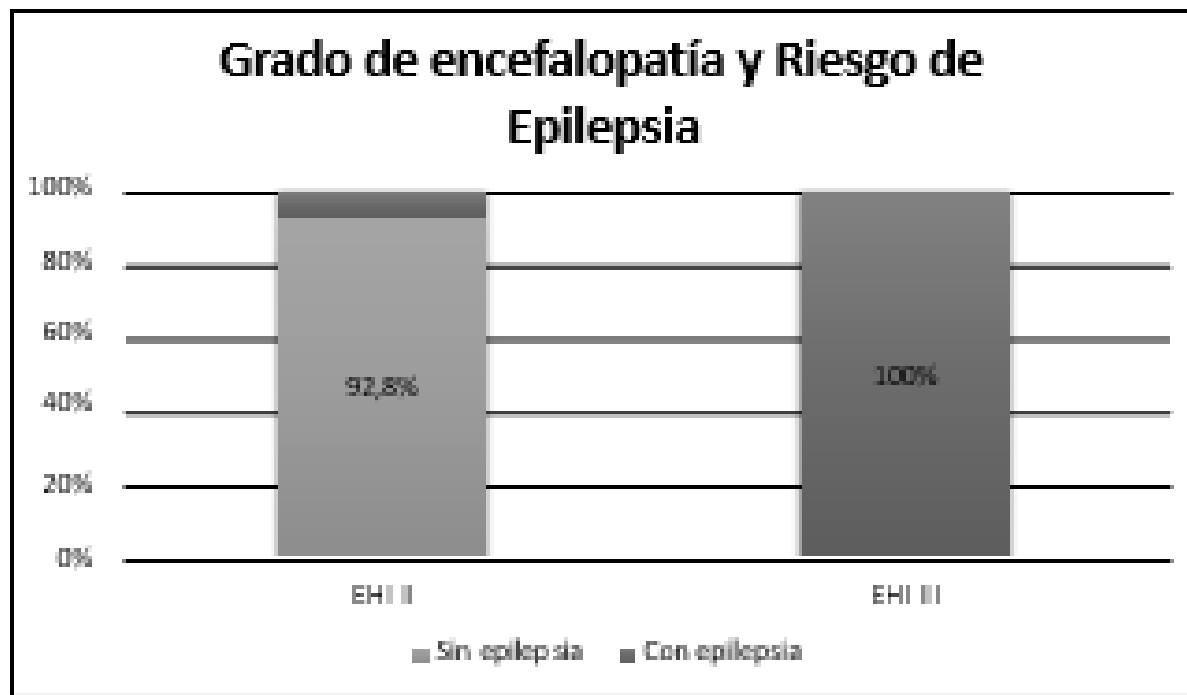


*Discapacidad severa definida según CoolCap y Toby
Presencia de al menos uno de los siguientes: índice de desarrollo mental <70 en Bayley, GMFC3-5, discapacidad visual cortical bilateral con visión no útil*

RESULTADOS



RESULTADOS



Existe relación estadísticamente significativa entre el grado de encefalopatía y riesgo de epilepsia
 $p < 0.025$

► Conclusiones

- El uso de hipotermia terapéutica en nuestra población demuestra una efectividad similar a lo reportado, incluyendo el hecho que los pacientes más severos no modifican su evolución desfavorable, aunque el tiempo de seguimiento aún no permite descartar disfunciones poco evidentes a corta edad.