



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ENFERMERÍA

Especialización en Enfermería

en el Cuidado del Paciente Crítico

TRABAJO FINAL INTEGRADOR

PROTOCOLO

**“ACCIONES DE ENFERMERÍA EN EL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO-ISQUÉMICA”**

ÁREA DE CUIDADOS CRÍTICOS DE NEONATOLOGÍA.

HOSPITAL MISERICORDIA NUEVO SIGLO. CIUDAD DE CÓRDOBA, AÑO 2016

**Directora: Dra. María C. COMETTO
Coordinadora Académica: Dra. Patricia F. GÓMEZ**

Estudiante: Lic. Mario R. SATE

ÍNDICE

TITULO DEL PROTOCOLO -----	3
INTRODUCCIÓN -----	4
CONTEXTO DE DESARROLLO -----	6
OBJETIVOS -----	7
MATERIALES, INSUMOS Y EQUIPOS -----	8
PROCEDIMIENTO -----	9
RECOMENDACIONES -----	13
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA -----	14
NIVELES DE EVIDENCIA -----	15
BIBLIOGRAFÍA -----	44
ANEXOS -----	48

**“ACCIONES DE ENFERMERÍA EN EL RECIÉN NACIDO CON ENCEFALOPATÍA
HIPÓXICO-ISQUÉMICA”**

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) constituye un grave problema de salud a nivel global, pues entre un 30%-50% de los afectados muere a consecuencia de la misma, y alrededor de un 25%-60% de los sobrevivientes presenta secuelas neurológicas moderadas o severas a largo plazo.¹

Durante los últimos años se han dilucidado tanto los mecanismos de lesión celular primaria durante la asfixia, como los que producen el daño neuronal secundario que le sigue, y que constituye actualmente, el objetivo de las intervenciones terapéuticas.²

Se ha demostrado que la hipotermia terapéutica posee un efecto protector en seres humanos de todas las edades, en una variedad de condiciones que incluyen injuria cerebral traumática, hipóxica e isquémica. La hipotermia actúa reduciendo la demanda metabólica neuronal, la acumulación de citotoxinas y previniendo la apoptosis.³

En base a revisiones sistemáticas más recientes publicadas en estos últimos años^{4,5}, se ha encontrado alguna deficiencia en el estado actual del conocimiento de enfermería, es por ello, que el propósito de este estudio es actualizar y revisar y estandarizar los cuidados que brindan los enfermeros en relación a la hipotermia en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica en neonatos.

La asfixia perinatal se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada.⁶

Por encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal, se entiende a una constelación de signos neurológicos que aparece inmediatamente después del parto tras un episodio de asfixia perinatal y que se caracteriza por un deterioro de la alerta y de la capacidad de despertar, alteraciones en el tono muscular y en las respuestas motoras, alteraciones en los reflejos, y a veces, convulsiones.⁷

¹ Shankaran, S. y Otros (2001). Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*; 25:135-48.

² Cuestas, E. y Otros (2007). Animal models of injury and repair in developing brain. *Medicina*; 67(2):177-82. Buenos Aires, Argentina.

³ Thoresen, M. y Otros (2005). Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*;37:667-70.

⁴ Shankaran, S. y Otros. (2008). Neonatal Research Network. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*;122:e791-8.

⁵ Azzopardi, D. V. y Otros. (2009). Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.*; 361:1349-58.

⁶ García-Alix, a. y Otros. (2012). Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Hospital Universitario La Paz. Bolivia.

⁷ Op. Cit.

La causa mayor de EHI son de origen intrauterino, aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, un 85% durante el parto y expulsivo y un 10% durante el periodo neonatal.⁸

La EHI, afecta aproximadamente a 1-2/1000 recién nacidos a término, con una mortalidad de 65% y un daño neurológico del 30%, aplicando hipotermia inducida en estos pacientes se ha logrado reducir la mortalidad a un 40% y las lesiones neurológicas a 19%.⁹

A nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud - OMS (2010) más de un millón de neonatos que sobreviven a esta patología desarrollan parálisis cerebral y/o problemas del desarrollo y aprendizaje.¹⁰ Cabe destacar que en las "Memorias de Vigilancia Epidemiológicas" del Ministerio Salud Pública y Asistencia Social MSPAS para el año 2007, declara que esta patología ocupa el tercer lugar como causa de mortalidad neonatal.¹¹

En Argentina la tasa de mortalidad por asfixia y traumatismo perinatal fue en el año 2002 de 2,7 por 1000 recién nacidos vivos.¹²

El tratamiento hasta la actualidad era solo de soporte, como medidas generales para evitar la muerte del paciente, y esperar a ver cuáles eran las secuelas posteriores.

⁸ Baily y Otros (2005). Manual De La Enfermería. Editorial Océano/Centrum. 4ª Edición. Barcelona-España.

⁹ Pacheco Salgado, J. M y Otros. Hipotermia inducida en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (2012). Protocolo de actuación de la U.C. Infantiles del HGUCR. Publicaciones Científicas. Consultado el 20/03/2016 en <http://www.enfermeriadeciudadreal.com/hipotermia--inducida-en-recien-nacidos-con-encefalopatia-hipoxicoisquemica-ehi-113.htm>

¹⁰ Organización Mundial de la Salud (2010). Anuarios Epidemiológicos. Enfermedades neonatales

¹¹ Ministerio Salud Pública y Asistencia Social - MSPAS (2007). Memorias de Vigilancia Epidemiológicas. Disponible en formato PDF. Chile.

¹² WHO. (2002). Estimated total death by cause and WHO Member State. Department of Measurement and Health Information. Génova. Consultado el 30/03/2016 en: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>

CONTEXTO DE DESARROLLO

El Hospital Misericordia Nuevo Siglo de la Ciudad de Córdoba, es un hospital público, polivalente, ubicado en el Barrio Güemes de la ciudad de Córdoba, dependiente del Ministerio de Salud del Gobierno de la Provincia de Córdoba; Se convirtió en el primer nosocomio del interior del país en realizar la técnica de enfriamiento cerebral selectivo para evitar la muerte de un bebé que nació con desprendimiento de placenta. Durante el año 2012, se incorporó al Área de Cuidados Críticos de Neonatología de la mencionada institución, un equipo de Hipotermia cerebral selectiva y de función cerebral y se realizó un Programa de Neuroprotección Cerebral (Neuroprote-Cba).

El enfriamiento cerebral se realiza mediante un aparato semejante a un casco que enfría selectivamente la cabeza del paciente (hay otros dispositivos que enfrían todo el cuerpo), que en Estados Unidos recibe el nombre de cool cap. Este equipamiento es el único aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Anmat) de Argentina y la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana.

El enfriamiento controlado de 3-4 °C mediante enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza (hipotermia terapéutica) ha mostrado ser una intervención terapéutica eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes.^{13 14}

En la actualidad, el tratamiento, se aplica en el Hospital Fernández de Buenos Aires y en otros nosocomios de la Capital nacional. Sin embargo, el Hospital Misericordia Nuevo Siglo es el único centro de salud del interior del país donde se emplea, incluyendo al sector privado.

Cabe destacar, el papel fundamental que juegan los profesionales de enfermería en el cuidado que brindan a neonatos con compromiso de salud, es allí en donde estos deben poner en práctica todos los conocimientos a fin de identificar factores que puedan poner en riesgo.

Los protocolos de Enfermería constituyen uno de los pilares básicos que de alguna manera determinan el compromiso que los profesionales tienen en el desarrollo de los cuidados; nuestro Hospital necesita poner al día estos procedimientos y ofrecer así, una guía que disminuya la variabilidad en las acciones de enfermería, adecuándose a los nuevos escenarios de Atención y que sirva de horizonte a todos aquellos profesionales que se enfrentan de distinta forma, al arte de cuidar.

¹³ Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9460): 663-70.

¹⁴ Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD00311

OBJETIVO GENERAL

Estandarizar las acciones de enfermería en un RN con EHI en el área de Cuidados Críticos Neonatales del Hospital Misericordia Nuevo Siglo de la Ciudad de Córdoba por recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

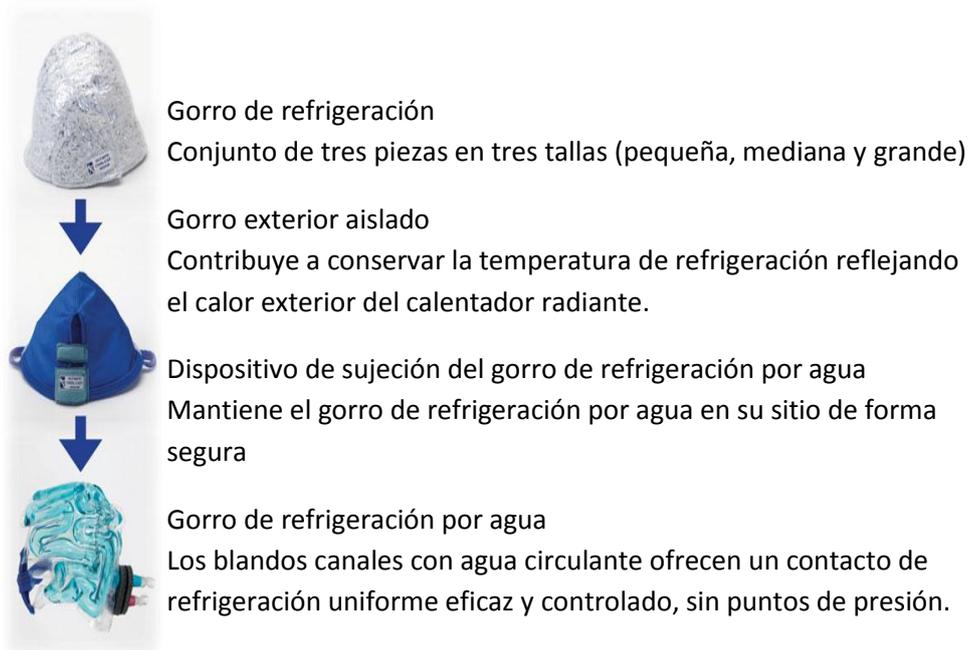
- ✓ Identificar acciones de cuidados que brindan las enfermeras, en un RN con EHI en el área de Cuidados Críticos.
- ✓ Manejo inicial del recién nacido con asfixia perinatal
- ✓ Determinar los cuidados oportunos del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal moderada o severa durante el proceso de enfriamiento.
- ✓ Establecer cuidados durante el recalentamiento y durante su internación.

MATERIALES, INSUMOS Y EQUIPOS

MATERIALES: Gasas, algodón, pañales.

INSUMOS: Vías centrales, de preferencia catéter umbilical venoso y arterial, Sonda Oro Gástrica, tubo endotraqueal, sonda vesical, recolector de orina, jeringas y agujas varias medidas, cintas hipo alergénica.

EQUIPO: Servocuna, Monitores multiparamétricos con registro de signos vitales (FC,FR,TA invasiva,TA no invasiva, Temp, ECG). Ventilador controlado microprocesado, bombas de infusión jeringas y peristálticas. Equipo para realizar hipotermia selectiva. Equipo de Monitoreo Cerebral de Amplitud Integrada (NATUS OLYMPIC CFM 6000).



PROCEDIMIENTO

Acciones de enfermería en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica:

- 1- Recién nacido con criterio de inclusión: Dado el escaso margen de la ventana terapéutica y conociendo los beneficios del inicio precoz del tratamiento con hipotermia, es recomendable iniciar el descenso de la temperatura, evitar las oscilaciones; Si el paciente muestra signos de disconfort se debe utilizar sedoanalgesia.

Calidad de evidencia: Alta

- 2- Iniciar reanimación cardiopulmonar con servocuna apagada, cuidados de soporte (adecuada oxigenación y ventilación, sostén de la tensión arterial, y de un estado normoglucémico, y evitar la sobre carga de líquidos y la hipertermia).

Calidad de evidencia: Alta

- 3- Información a los padres y consentimientos (Anexo 2). Los padres deben ser informados de: a) las ventajas y desventajas del esta intervención terapéutica; b) la mortalidad y morbilidad de la EHI con o sin dicha intervención.

Calidad de evidencia: Baja

- 4- Trasladar al Recién nacido a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Calidad de evidencia: Alta

- 5- Preparación del equipo de hipotermia. Para evitar retrasos, es importante se prepare el equipo.

Calidad de evidencia: Moderada

- 6- Asistir en la colocación del equipo y registrar hora de inicio.

Calidad de evidencia: Moderada

- 7- Inicio de la monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada por amplitud.

Calidad de evidencia: Alta

8- Colocar sensor rectal de temperatura a 3 a 5 cm del ano o introducir hasta la marca con fijación en glúteo, conectado a monitor; control de la Temperatura rectal cada 15 minutos las primeras 2 horas hasta llegar a la Temperatura meta (34 – 35°)

Calidad de evidencia: Alta

9- Enfriamiento: El enfriamiento debe realizarse rápidamente evitando el sobreenfriamiento ($T^{\circ} < 32^{\circ}\text{C}$). Aunque se desconoce la velocidad óptima en la inducción de la hipotermia, se debe alcanzar la temperatura cuanto antes, evitando el sobreenfriamiento dado que este aumenta el riesgo de complicaciones y de mortalidad. El enfriamiento, debe ser más lento cuando existen necesidades de O₂ elevadas, coagulopatía o hipotensión.

Calidad de evidencia: Moderada

10-Monitorizar la temperatura central durante las 72 horas del tratamiento hasta 48 horas después de alcanzar la normotermia. La posición de la sonda debe ser chequeada regularmente, sobre todo cuando el comportamiento de la frecuencia cardiaca no es el que se espera.

Calidad de evidencia: Alta

11- Monitorización estrecha de signos vitales es esencial y se realizan cada 30 minutos

Calidad de evidencia: Moderada

12-Hipertermia, se debe evitar y tratar de forma enérgica con medidas físicas y farmacológicas. Se ha demostrado que la fiebre es un factor de mal pronóstico que aumenta el daño neurológico tras el evento hipóxico-isquémico. El riesgo de daño neurológico aumenta con cada grado por encima de 37°C.

Calidad de evidencia: Moderada

13-Monitoreo: EEGa: Electroencefalograma integrado por amplitud Monitorización continua de la función cerebral que permite observar cambios, tendencias de la actividad cerebral eléctrica y detectar actividad paroxística.

Calidad de evidencia: Moderada

14- Controlar condiciones de la piel (edema, inflamación, cambios de color, zonas de presión)

Calidad de evidencia: Baja

15- Tratamiento de las crisis convulsivas, (no se recomienda de modo profiláctico el uso de fenobarbital), si existe disfunción hepática y renal marcadas, se debe usar fenitoína cuando no ceden las convulsiones tras la dosis de choque inicial de fenobarbital.

Calidad de evidencia: Alta

16- Líquidos y electrolitos: valorar el nivel de electrolitos y evitar el aporte excesivo de líquidos.

Calidad de evidencia: Moderada

17- Evitar la hipoglucemia: Se debe evitar la hipoglucemia $< 60\text{mg/dl}$ y $< 80\text{ mg/dl}$ para el neonato. En situación de hiperglucemia (160-180 mg/dl) se prefiere no utilizar la insulinoterapia, especialmente en el neonato, por el riesgo de hipoglucemia de rebote; es preferible disminuir los aportes de glucosa. Se debe evitar un aporte excesivo y expansiones rápidas de volumen que favorezcan el edema cerebral o aumenten la sobrecarga hídrica en el contexto frecuente de una diuresis disminuida.

Calidad de evidencia: Moderada

18- Estado neurológico: La exploración neurológica permite evaluar el estado de confort y la gravedad de la encefalopatía; Durante el tratamiento, las exploraciones tienen un valor limitado por la sedación pero ayudan a monitorizar el estado de confort; Un estado de coma persistente es signo de mal pronóstico.

Calidad de evidencia: Moderada

19- Enfermería debe observar, valorar y comprender los diferentes cambios que se pueden presentar en estos RN, y la severidad de las afectaciones de los diferentes órganos.

Calidad de evidencia: Moderada

20-Recalentamiento: Cumplida las 72 hs, comenzar el recalentamiento y alcanzados los 36,5 o 37°C de temperatura central se puede retirar la sonda térmica (rectal o esofágica), manteniendo la monitorización de las temperaturas axilar y periférica; debe ser lento, a razón de 0,2-0,5 °C a la hora, alcanzándose la normotermia en un plazo mínimo de 4-6 horas. Un recalentamiento rápido conlleva riesgo de hipotensión y convulsiones. En esta fase y en las horas siguientes debe evitarse la hipertermia, la cual empeora la cascada neurotóxica y el pronóstico neurológico. Atención a la glucemia, hiperpotasemia, hipotensión, apneas y crisis. Las necesidades de glucemia aumentan en esta fase, puede haber hipercalemia por el movimiento del potasio al espacio extracelular, hipotensión secundaria a vasodilatación periférica que puede requerir la administración de volumen, episodios de apnea y crisis.

Calidad de evidencia: Alta

21-Parámetros vitales: Continuar con monitoreo continuo de la oxigenación, ventilación, frecuencia cardíaca, TA y temperatura de forma estrecha.

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIONES

Estandarizar los mejores acciones de cuidados oportuno a los RN con EHI nos enfrenta a un nuevo reto asistencial, para lo que será preciso la estandarización de las acciones que realizan los profesionales de enfermería en el cuidado que estos brindan a neonatos con EHI, ya que es allí en donde estos deben poner en práctica todos los conocimientos a fin de identificar factores que puedan poner en riesgo la salud de los neonatos con asfixia perinatal y de esta manera tener sistematizados cuidados oportunos que permitan mejorar en el estado de salud de este, ya que esta alteración al no ser tratada oportunamente, puede traer complicaciones al niño, que alteren su calidad de vida, e incluso puede llevarlo hasta la muerte.

Con este protocolo se pretende aportar mayores conocimientos a la disciplina de enfermería y al quehacer diario de los enfermeros y a la institución le servirá tener profesionales mayores capacitados a modo de distinguirse en la atención que brinda.

- ✓ Iniciación rápida del tratamiento: criterio de inclusión, introduzca el peso y la edad gestacional para comenzar el enfriamiento.
- ✓ Control de temperatura de los neonatos: El sistema se encarga de la refrigeración del cerebro durante 72 horas a la vez que mantiene la temperatura central en 34-35 °C. La posición del sensor rectal de temperatura debe ser chequeada regularmente.
- ✓ Cuidados de soporte (adecuada oxigenación y ventilación, sostén de la tensión arterial, y de un estado normoglucémico, y evitar la sobre carga de líquidos y la hipertermia)
- ✓ El Recalentamiento del neonato: recalentamiento supervisado y controlado durante 4 a 6 horas.

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA

El presente trabajo es el resultado de un proceso de investigación y búsqueda bibliográfica realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía, tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE.

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica, profesionales del área de neonatología y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación.

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
PubMed	neonatal hypoxic ischemic encephalopathy hypothermia	Reviews	2011 Mayo- 2016 Mayo	388
Cochrane	neonatal care asphyxia hypoxic ischemic encephalopathy hypothermia	Other reviews	All dates	10
Elservier	neonatal hypoxic ischemic encephalopathy hypothermia	Reviews	All dates	770
SciELO - Scientific Electronic Library Online	neonatal hypoxic ischemic encephalopathy hypothermia	Retrospective study Consenso	2011 Mayo- 2016 Mayo	11
PubMed central	neonatal hypoxic ischemic encephalopathy hypothermia	Research & Review articles	Published Date from 2011 to 2016, Added to PMC in the last 5 years	1012
LILACS	Encefalopatía hipoxica isquémica neonatal	Research & Review articles	2005 a 2015	52

NIVELES DE EVIDENCIA

Niveles de evidencia y grados de recomendación GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir la calidad del estudio	Aumentar la calidad del estudio
ALTA	ECA (ensayo clínico aleatorizado)	Limitación en el diseño: Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia (-1) Evidencia directa: Alguna (-1) incertidumbre Gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa Datos imprecisos (-1) Sesgo de notificación: Alta probabilidad de (-1)	Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido
MODERADA			
BAJA	Estudios observacionales		
MUY BAJA	Otro tipo de diseños		

Implicaciones de una recomendación fuerte

Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.

Implicaciones de una recomendación débil

Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Este protocolo, es el resultado del trabajo de profesionales, vinculados directamente a la asistencia del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica y pretende establecer

recomendaciones fundamentadas en la mejor evidencia científica, para mejorar la atención que se presta a estos neonatos.

Para establecer las acciones y recomendaciones, se consideró no sólo la revisión sistemática y síntesis de los conocimientos disponibles sino también indagación a profesionales médicos y enfermeros.

La siguiente Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal¹⁵ en el Recién Nacido y, por tanto, adopta un formato particular y solo recoge aquellos capítulos que contienen preguntas clínicas específicas y sus correspondientes recomendaciones. Por consiguiente:

Evidencia según Factores de riesgo/comorbilidad

- ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbimortalidad neurológica?
- ¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?
- ¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbimortalidad neurológica?

Varios factores comorbidos durante la reanimación y en las primeras 72 horas de vida pueden agravar el daño cerebral y empeorar el desenlace, de aquí que responder a si factores como suplementos de oxígeno en la reanimación o si la hipertermia, la hipo/hipercarbia, la hipo/hiperglucemia tienen un impacto en el desenlace de la morbimortalidad precoz y de la morbilidad neurológica tardía en estos pacientes ayudará a extremar el cuidado y adoptar políticas más rigurosas de control sobre dichos factores o intervenciones, en caso de que estén presentes.

¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbimortalidad neurológica?

¹⁵ “Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS”.

El oxígeno al 100% (O₂ 100%) ha sido el gas tradicionalmente recomendado para la reanimación cardiopulmonar. Sin embargo, existen cada vez más datos experimentales y clínicos que sugieren que el O₂ al 21% (aire ambiente) puede ser tan eficaz como el O₂ 100%. Más aún, el O₂ 100% puede causar hiperoxia, aumentar la producción de radicales libres de oxígeno e incrementar el daño debido al estrés oxidativo, teniendo incluso efectos adversos en la fisiología respiratoria.¹⁶

17 18 19

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, el uso de aire ambiente con respecto a O₂ 100% determina una reducción de la mortalidad.²⁰²¹

Calidad baja

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O₂ 100% con respecto a la variable parálisis cerebral (PC) a 1-2 años de edad.²²²³

Calidad baja

En los RN que requieren ventilación por apnea y bradicardia en el primer minuto de edad, no se han detectado diferencias significativas entre la utilización de aire ambiente frente a O₂ 100% con respecto a la variable combinada «muerte o alteración del neurodesarrollo» a 1-2 años de edad.²⁴²⁵

Calidad baja

¹⁶ Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biol Neonate*. 2001; 79(3-4): 261-7.

¹⁷ Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005; 87(1): 27-34.

¹⁸ Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364(9442): 1329-33.

¹⁹ Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012; 102(2): 98-103.

²⁰ Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008; 94(3): 176-82.

²¹ Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012; 102(2): 98-103.

²² Op. Cit.

²³ Op. Cit.

²⁴ Op. Cit.

²⁵ Op. Cit.

Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere no comenzar administrando O2 100%.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que precisan ventilación por apnea y bradicardia al nacimiento, se sugiere comenzar la reanimación con aire ambiente o concentraciones intermedias de oxígeno, e ir modificando la concentración de O2 según la respuesta clínica y la saturación del paciente.

¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?

El actual consenso internacional para la reanimación cardiopulmonar neonatal, ILCOR 2010, considera que los RN con una puntuación de Apgar de 0 a 1, a los 5 y 10 minutos de vida, muy probablemente fallecerán o presentarán secuelas neurológicas graves.⁴¹ Por ello recomienda considerar suspender las medidas de reanimación a los 10 minutos postparto, cuando la puntuación de Apgar a los 10 minutos sigue siendo 0, mientras que refiere insuficientes datos para establecer recomendaciones en pacientes con Apgar de 1 a los 10 minutos.²⁶

Sin embargo, la mayor parte de los pacientes en base a los cuales se ha establecido este consenso no han recibido tratamiento con hipotermia²⁷²⁸, la cual podría mejorar el pronóstico de este grupo de RN. Además, se han ido haciendo fácilmente disponibles herramientas diagnósticas (RM cerebral, marcadores bioquímicos en fluidos biológicos) que permiten evaluar con mayor precisión la gravedad y extensión del daño cerebral en el periodo neonatal, comparado con la puntuación de Apgar a los 10 minutos. Finalmente, la gravedad del estado clínico de estos RN (dependientes de soporte respiratorio en los primeros días de vida) podría permitir diferir la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico desde los 10 minutos de vida (Apgar a los 10 minutos)

²⁶ Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122(16 Suppl 2): S516-38.

²⁷ Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(5): 463.e1-5.

²⁸ Lupton AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124(6): 1619-26.

a las primeras horas o días de vida, con los objetivos de aumentar la predicción y dar tiempo a conocer la opinión de los padres (muy raramente disponible durante la reanimación inicial en sala de partos), en el caso de que existiera la posibilidad de supervivencia libre de secuelas moderadas/graves en este subgrupo de RN.

Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN no se relaciona siempre con el fallecimiento del paciente, pero se asocia a un elevado riesgo de mortalidad, semejante al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2.²⁹³⁰

Calidad moderada

El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de fallecer asociado a la de Apgar a los 10 minutos.³¹³²

Calidad baja

Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 no se relaciona siempre con muerte o afectación neurológica moderada/grave, pero se asocia a un elevado riesgo (R de 90,6%; IC 95% 73 a 100).³³³⁴

Calidad moderada

El tratamiento con hipotermia disminuye el riesgo de muerte o discapacidad moderada/grave asociado a una baja puntuación de Apgar a los 10 minutos (OR 0,44; IC 95% 0,23 a 0,83).³⁵³⁶

Calidad baja

Los RN con puntuación de Apgar de 0 tratados con hipotermia parecen tener un riesgo semejante de muerte o discapacidad moderada/grave al de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2.³⁷³⁸

Calidad baja

Recomendaciones

²⁹ Op. Cit.

³⁰ Op. Cit.

³¹ Op. Cit.

³² Op. Cit.

³³ Op. Cit.

³⁴ Op. Cit.

³⁵ Op. Cit.

³⁶ Op. Cit.

³⁷ Op. Cit.

³⁸ Op. Cit.

Débil	Dado que la puntuación de Apgar 0 a los 10 minutos no se relaciona siempre con muerte o discapacidad neurológica moderada/grave, se sugiere no utilizar este dato de forma aislada para tomar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico interrumpiendo las medidas de reanimación a los 10 minutos de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas que presentan una puntuación de Apgar de 0 a los 10 minutos de vida, se sugiere considerar una demora en la decisión sobre la limitación del esfuerzo terapéutico. Diferir esta decisión desde los 10 minutos de vida (Apgar 10) a hacerlo en las primeras horas de vida (72 horas) podría permitir disponer de los resultados de pruebas diagnósticas con mayor valor pronóstico y conocer las preferencias de los padres.

¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbimortalidad neurológica?

Las variaciones en la temperatura, la glucemia y los niveles de CO₂ se han relacionado con la modulación del daño cerebral neonatal. La temperatura cerebral durante y después de un evento hipóxico-isquémico producido en experimentación animal puede modificar la gravedad del daño resultante, de forma que pequeñas reducciones atenúan los procesos lesivos implicados en el daño cerebral (depleción energética, excitotoxicidad, producción de óxido nítrico y apoptosis), mientras que pequeños incrementos en la temperatura cerebral pueden aumentar la gravedad del daño.³⁹

La circulación sanguínea cerebral es extremadamente sensible a los cambios en los niveles de CO₂, de forma que la hipocapnia resulta en vasoconstricción. Estudios de experimentación animal han mostrado que la hipocapnia altera el metabolismo energético neuronal y aumenta las proteínas inductoras de apoptosis en el córtex; además, niveles tanto disminuidos como elevados se han asociado a mayor incidencia de patología cerebral en otras patologías, como la hemorragia intraventricular en RN prematuros.^{40,41}

³⁹ Lupton A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122(3): 491-9.

⁴⁰ Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(1): F49-52.

⁴¹ Pappas A, Shankaran S, Lupton AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocapnia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011; 158(5): 752-8.e1.

La glucosa es el sustrato energético primario para el cerebro en desarrollo, y estudios en modelos experimentales han demostrado un papel crítico de la hipoglucemia en la patogenia del daño cerebral. La asfixia perinatal es una causa importante de hipoglucemia, debido al metabolismo anaerobio de la glucosa. Además, la presencia concomitante de hipoxemia e isquemia podría aumentar la vulnerabilidad del cerebro neonatal a la hipoglucemia.⁴²⁴³ Por otro lado, la hiperglucemia también se ha asociado a evolución adversa en algunos grupos de pacientes, incluyendo RN prematuros y niños con accidentes isquémicos cerebrales; este efecto se ha relacionado con un posible incremento de la apoptosis neuronal tras la reperfusión con niveles elevados de sustrato (glucosa) en células deplecionadas de ATP.

Por consiguiente, la alteración de la temperatura cerebral, la glucemia o los niveles de CO₂ podrían incrementar el riesgo de mortalidad o daño cerebral en RN con EHI perinatal.

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el aumento de temperatura (*hipertermia*) se asocia con mayor riesgo de muerte neonatal o de discapacidad neurológica moderada/grave, así como de muerte o discapacidad moderada grave analizadas de manera individual.⁴⁴

Calidad moderada

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la *hipocarbica severa* (PCO₂ <20 mm Hg) y la exposición acumulada a *hipocarbica moderada* (PCO₂ <35 mm Hg) en las primeras 12 horas de vida se asocian con mayor riesgo de discapacidad neurológica grave/moderada.⁴⁵⁴⁶

Calidad baja

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre *hipercarbica* y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.⁴⁷⁴⁸

Calidad muy baja

⁴² Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr.* 2012; 161(1):88-93.

⁴³ Salhab WA, Wyckoff MH, Lupton AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics.* 2004; 114(2): 361-6.

⁴⁴ Op. Cit.

⁴⁵ Op. Cit.

⁴⁶ Op. Cit.

⁴⁷ Nadeem M, Murray D, Boylan G, Dempsey EM, Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2010; 27(5): 361-5.

⁴⁸ Op.Cit.

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, la *hipoglucemia* (glucemia < 46.8 mg/dL) en las primeras 6 horas de vida se asocia con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.⁴⁹⁵⁰

Calidad baja

En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre *hiperglucemia* y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/ moderada.⁵¹

Calidad muy baja

Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipertermia en las primeras 72 horas de vida
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipocarbica grave (pCO2 <20mm Hg) en las primeras 24 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hipercarbica en las primeras 24 horas de vida.
Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se recomienda evitar la hipoglucemia en las primeras 72 horas de vida.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI se sugiere evitar la hiperglucemia en las primeras 72 horas de vida.

Evidencia para el Tratamiento

- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?

⁴⁹ 48 Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. J Pediatr. 2012; 161(1): 88-93.

⁵⁰ 49 Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. BMC Pediatr. 2011; 4(11): 10.

⁵¹ Op.Cit

- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, la hipotermia terapéutica ha cambiado la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?
- ¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan la morbimortalidad neurológica?
- ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos, como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon, reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?
- ¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?
- ¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxicoisquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

La EHI perinatal en su forma moderada se asocia a una mortalidad de alrededor del 10%, y un 30-45% de los pacientes supervivientes presentan secuelas neurológicas a largo plazo.⁵²

La mortalidad de la EHI grave es de aproximadamente el 50%, y más del 90% de los casos que sobreviven lo hacen con discapacidades neurológicas.^{7, 52-54} Hasta hace relativamente poco tiempo, los únicos tratamientos disponibles para el RN con EHI eran los cuidados de soporte general y el tratamiento de las convulsiones. En los últimos años, ha habido una intensa investigación en estrategias neuroprotectoras para el RN con EHI, destinadas específicamente a bloquear los mecanismos moleculares de daño cerebral y, con ello, reducir la morbilidad

⁵² Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99(5): 386-91.

neuroológica a largo plazo. Hasta la fecha, la hipotermia terapéutica ha sido la intervención neuroprotectora que se ha generalizado y que tiene una mayor aplicabilidad clínica.⁵³

En RN con edad gestacional igual o superior a 35 semanas y EHI perinatal moderada o grave, la hipotermia moderada sostenida (iniciada en las primeras 6 horas de vida, mantenida durante 72 horas y seguida de un recalentamiento lento, a razón de $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ a la hora), en comparación con la normotermia, reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, aumentando la supervivencia con función neurológica normal a esta edad.⁵⁴

El efecto protector tiene lugar con las dos formas de aplicación de la hipotermia: la corporal total y la selectiva de la cabeza.⁵⁵

Calidad alta

La reducción de la mortalidad asociada a la hipotermia terapéutica se mantiene en el seguimiento de los pacientes a más largo plazo (6-7 años de edad), sin que se observe un incremento en el riesgo de déficit en el neurodesarrollo entre los niños supervivientes tratados con hipotermia en comparación con los manejados en normotermia.^{56,57}

Calidad moderada

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
Débil	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 6-8 años.
✓	Se recomienda que los niños con EHI moderada o grave sean atendidos en

⁵³ Gray PH, Tudehope DI, Masel JP, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1993; 35(11): 965-73.

⁵⁴ 55 Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166(6): 558-66.

⁵⁵ Op. Cit.

⁵⁶ Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2012; 71(2): 205-9.

⁵⁷ Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 31(366): 2085-92.

	hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos de nivel III con disponibilidad de hipotermia controlada y con capacidad de responder a la complejidad asistencial de estos pacientes, así como disponibilidad de las pruebas diagnóstico-pronósticas contrastadas para establecer la gravedad del daño cerebral.
--	---

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?

La gravedad de la encefalopatía (moderada o grave) prehipotermia puede condicionar el efecto neuroprotector de la hipotermia, y así su eficacia terapéutica puede diferir según la gravedad de la encefalopatía.

Muerte o discapacidad grave

La hipotermia terapéutica reduce el riesgo de muerte o discapacidad mayor a los 18-24 meses, tanto en RN con EHI moderada como en aquellos con EHI grave.⁵⁸⁵⁹

Los estimadores globales del efecto protector de la hipotermia son ligeramente superiores en el grupo de pacientes con EHI moderada que en aquellos con EHI grave.⁶⁰⁶¹

En los estudios de seguimiento a más largo plazo (6-8 años), no se ha analizado sin el efecto protector de la hipotermia, en cuanto al desenlace combinado muerte / discapacidad grave difiere entre los pacientes con EHI moderada versus grave.⁶²⁶³

Calidad alta

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, muerte o parálisis cerebral

No existen estudios en los que se haya analizado de forma específica la diferencia en el efecto de la hipotermia en cuanto a estos desenlaces entre pacientes con EHI moderada y pacientes con EHI grave.

Recomendaciones

⁵⁸ Op. Cit.

⁵⁹ Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2007; 119(5): 912-21.

⁶⁰ Op. Cit.

⁶¹ Op. Cit.

⁶² Op. Cit.

⁶³ Op. Cit.

Fuerte	Se recomienda el empleo de la hipotermia en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tanto moderada como grave para reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave en el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad.
--------	--

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

La presente pregunta está dirigida principalmente a dilucidar si la gradación clínica de la EHI neonatal permite la identificación de los RN con un riesgo aumentado de desenlace desfavorable y, por lo tanto, candidatos a neuroprotección mediante hipotermia. La población a la que se refiere la pregunta involucra a los pacientes de la era prehipotermia o a los grupos control de los ECA de hipotermia, en los que la ausencia de un tratamiento neuroprotector permite conocer la evolución de la enfermedad de acuerdo a su historia natural.

Muerte o discapacidad grave

En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía durante las primeras 6 horas de vida, evaluado mediante esquemas basados en el sistema de Sarnat (Anexo), se correlaciona con el riesgo de muerte o discapacidad grave.

No es esperable un desenlace desfavorable en los neonatos con encefalopatía leve; en pacientes con encefalopatía grave, el riesgo de evolución adversa es muy alto; por último, los niños con encefalopatía moderada presentan desenlaces más variables.⁶⁴

La categorización clínica de la encefalopatía como moderada o grave en dicho marco temporal identifica de forma adecuada a aquellos pacientes con riesgo de desenlace desfavorable y, por tanto, candidatos a neuroprotección.

Calidad moderada

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios relevantes en los que se haya analizado de forma independiente la correlación entre la gravedad clínica de la encefalopatía y el riesgo de cada uno de estos desenlaces.

⁶⁴ Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2009; 13(3): 224-34.

Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, se recomienda la aplicación durante las primeras 6 horas de vida de sistemas de gradación clínica basados en la escala de Sarnat para clasificar la gravedad de la encefalopatía y la identificación de los candidatos a hipotermia terapéutica (pacientes con encefalopatía moderada o grave).
--------	---

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, la hipotermia terapéutica ha cambiado la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

En los RN a término o casi a término con EHI, la gravedad clínica de la encefalopatía se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo. La hipotermia se ha mostrado efectiva en estos pacientes, y actualmente constituye el tratamiento estándar de la EHI perinatal en nuestro medio. Los objetivos de esta pregunta fueron comparar el valor pronóstico de la gradación clínica de la EHI perinatal en las primeras 6 horas de vida entre los pacientes manejados en normotermia y los tratados con hipotermia, así como investigar el valor predictivo del curso clínico de la encefalopatía a lo largo del ingreso neonatal, tanto en los pacientes manejados en normotermia como en los enfriados.

Muerte o discapacidad grave

En RN a término o casi término con EHI, el grado de encefalopatía sigue siendo predictivo en la era de la hipotermia terapéutica.⁶⁵⁶⁶

Calidad moderada

La recuperación del estado neurológico parece acelerarse en los pacientes enfriados, aunque la hipotermia no modifica el grado de encefalopatía a las 72 horas de vida.

—El grado de encefalopatía a las 72 horas muestra una elevada capacidad predictiva de muerte o discapacidad a largo plazo, tanto en pacientes manejados en normotermia como en pacientes tratados con hipotermia.

⁶⁵ Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2008; 152(1): 55-8.

⁶⁶ Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CA, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012; 160(4): 567-72

—La persistencia de encefalopatía grave a las 72 horas de vida asocia generalmente un pronóstico desfavorable.

—En pacientes sometidos a hipotermia, la presencia de EHI moderada al ingreso que persiste a las 72 horas se asocia a un pronóstico más favorable que en pacientes manejados en normotermia.⁶⁷

Muerte, discapacidad grave, parálisis cerebral, parálisis cerebral o muerte

No existen estudios que hayan evaluado la correlación entre el curso clínico, de la EHI neonatal, con y sin hipotermia, y cada uno de estos desenlaces a largo plazo.

Recomendaciones

Fuerte	En RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, tratados o no con hipotermia, se recomienda la utilización de la gradación clínica de la encefalopatía a las 72 horas como herramienta predictiva del riesgo de muerte o discapacidad grave.
--------	--

¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan morbilidad neurológica?

La EHI perinatal está asociada con elevadas tasas de muerte y discapacidad. Sin embargo, como hemos visto, la reducción de la extensión del daño cerebral producida tras el tratamiento con hipotermia dista de ser óptima. Ciertos fármacos administrados al RN con EHI en el «periodo ventana» de daño podrían aumentar la neuroprotección, bien extendiendo esta «ventana», bien actuando sinérgicamente con la hipotermia (siguiente pregunta de esta guía).

Gran parte de la investigación actual en neuroprotección en EHI está enfocada en estudios preclínicos y ensayos clínicos con algunas drogas, con la esperanza de que la combinación de distintas terapias pueda reducir el número de niños que es necesario actualmente tratar con hipotermia para mejorar los resultados. Es importante, además, realizar estudios de farmacocinética y de seguridad con estos fármacos, dado que cualquier sustancia administrada en el periodo neonatal puede ser tóxica en el cerebro inmaduro.

⁶⁷ Florio P, Perrone S, Luisi S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, et al. Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. Clin Chem. 2006; 52(8): 1516-21

La administración de ALO en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no disminuye la tasa de muerte aislada o la combinada muerte o discapacidad grave, si bien pudiera existir una reducción de ambos desenlaces en el grupo de RN con EHI moderada.⁶⁸⁶⁹

Calidad baja

La administración de altas dosis de EPO (2.500 U/kg) en el RN con EHI leve-moderada en las primeras 6 horas de vida reduce la incidencia de convulsiones neonatales y mejora el neurodesarrollo a corto plazo.⁷⁰

Calidad baja

La administración de EPO en las primeras 48 horas de vida no reduce la mortalidad aislada en el RN con EHI moderada-grave, aunque sí la combinación de muerte o discapacidad grave a largo plazo, independientemente de la dosis utilizada (300 U/kg frente a 500 U/kg).⁷¹

Calidad moderada

La administración de FB en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no reduce la muerte o discapacidad a corto plazo, aunque podría reducir el número de convulsiones neonatales.⁷²

Calidad baja

Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o grave, se sugiere no usar alopurinol en las primeras 6 horas de vida para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI moderada o

⁶⁸ Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(1): 17-24.

⁶⁹ Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, Goldstein M, et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(5): 335-42

⁷⁰ van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(3): F245-51

⁷¹ Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003; 111(2): 351-7.

⁷² Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73(2): F75-80.

	grave, se sugiere no usar fenobarbital en las primeras 6 horas de vida para reducir la muerte o la discapacidad a corto o medio plazo.
--	--

¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos, como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon, reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?

La combinación de distintas terapias con el tratamiento con hipotermia puede mejorar los resultados obtenidos en niños con EHI perinatal. A la hora de valorar la posible toxicidad de estos fármacos, debemos considerar que la hipotermia puede modificar la excreción de numerosos fármacos y sus metabolitos. Sólo hemos encontrado dos estudios que contestan a la cuestión planteada; uno para el topiramato⁷³ y otro para EPO.⁷⁴

No existen diferencias entre los efectos adversos de los niños con EHI tratados con hipotermia y TP o EPO frente a los no tratados con estos fármacos.⁷⁵

Calidad muy baja

No hay diferencias en los hallazgos en las pruebas de imagen de niños tratados con hipotermia y TP frente a los tratados sólo con hipotermia.

Calidad baja

Recomendaciones

✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, se sugiere en el momento actual no usar ningún tratamiento farmacológico de forma coadyuvante con el tratamiento con hipotermia, para reducir la muerte o la discapacidad.
---	---

⁷³ Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125(2): e382-95

⁷⁴ Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 1994; 25(4): 191-200.

⁷⁵ Op.Cit.

¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Las convulsiones electrográficas son frecuentes en neonatos con EHI y su tratamiento es controvertido. Existe la posibilidad de que dichas crisis subclínicas (convulsiones sin correlato electroclínico) conlleven un peor desenlace en términos de muerte o discapacidad moderada-grave o epilepsia durante el desarrollo.

En RN con EHI **no tratados con hipotermia**, la administración de anticonvulsivantes no afecta a la mortalidad o a la discapacidad moderada grave.⁷⁶⁷⁷⁷⁸

Calidad baja

En RN con EHI **no tratados con hipotermia**, el tratamiento de las crisis eléctricas disminuye su duración y se desconoce si esto podría relacionarse con menor daño a largo plazo.⁷⁹

Calidad baja

Recomendaciones

Débil	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI no tratados con hipotermia terapéutica, ante la presencia de crisis eléctricas, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes.
✓	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI significativa tratados con hipotermia terapéutica, se sugiere administrar fármacos anticonvulsivantes, si existen crisis eléctricas mantenidas.

¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

La inducción y el mantenimiento del neonato con EHI en hipotermia pueden producir estrés o discomfort, lo que implica que es un imperativo ético aliviarlo. De aquí que la mayoría de

⁷⁶ Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 18(6): 391-5

⁷⁷ Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(3): CD001240.

⁷⁸ van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. Pediatrics. 2010; 125(2): e358-66.

⁷⁹ Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, Wang A, Cook N, Donnelly M, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Child Neurol. 2011; 26(6): 724-8.

directrices internacionales recomiendan la sedoanalgesia en estos recién nacidos.⁸⁰ Se ha evidenciado en modelos animales, que el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la hipotermia, y que estos fármacos parecen tener propiedades neuroprotectoras, pero no se ha evidenciado en recién nacidos.

Para responder a esta pregunta se seleccionaron dos artículos: el primero es un ECA⁸¹ que responde a la pregunta seleccionada de forma indirecta; y el segundo artículo⁸² es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, de baja calidad, donde no se aplica la hipotermia como tratamiento terapéutico.

La sedación con opioides en RN con asfixia *no tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte o discapacidad grave.⁸³

Calidad baja

La sedación con derivados opioides en RN con asfixia *tratados con hipotermia* disminuye el riesgo de muerte, discapacidad grave o la combinación de ambas, así como la gravedad del daño apreciado mediante RM cerebral.⁸⁴

Calidad muy baja

Recomendaciones

✓	Se sugiere la sedación rutinaria con derivados opioides, tipo morfina o fentanilo, en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI tratados con hipotermia, para disminuir el estrés y el malestar asociado al enfriamiento corporal, así como posiblemente aumentar el efecto neuroprotector de la hipotermia.
---	--

Evidencia según Estudios pronósticos:

⁸⁰ Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2000; 106(2 Pt 1): 235-43.

⁸¹ Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics*. 2010; 126(4): e771-8.

⁸² Gire C, Nicaise C, Roussel M, Soula F, Girard N, Somma-Mauvais H, et al. Hypoxicischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. *Apropos of 26 cases. Neurophysiol Clin*. 2000; 30(2): 97-107.

⁸³ Op. Cit.

⁸⁴ Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics*. 2010; 126(4): e771-8.

- ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?
- ¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?
- ¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina, o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

Cualquier RN con EHI debería tener acceso durante el periodo neonatal a aquellas pruebas diagnósticas con capacidad contrastada para establecer de la forma más certera posible el pronóstico. Por tanto, es preciso conocer que estudios diagnósticos/pronósticos poseen una adecuada capacidad pronóstica y en cuanto contribuyen a mejorar el pronóstico sobre la simple graduación clínica de la gravedad del daño hipóxico-isquémico.

¿En pacientes con EHI tratados y no tratado con hipotermia, cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Una de las herramientas diagnósticas principales en los niños con EHI es el electroencefalograma integrado por amplitud o aEEG. Su facilidad de aplicación e interpretación a pie de cuna del paciente por parte del personal de la unidad neonatal le ha convertido en monitorización indispensable en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el patrón oro de la monitorización de la actividad cerebral sigue siendo hoy⁸⁵ el electroencefalograma convencional. Tiene diversas limitaciones en la práctica cotidiana, principalmente la dificultad de contar con un neurofisiólogo 24 horas al día, para interpretar los registros a pie de cuna del paciente. Por ello, nos hemos centrado en analizar el valor pronóstico del aEEG en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que consideramos que es la herramienta pronóstica inicial actualmente empleada en la mayoría de unidades neonatales de nuestro entorno europeo.

La utilidad pronóstica de esta herramienta en la EHI perinatal había sido ratificada en un MA previo que analizó el valor pronóstico del aEEG en pacientes no tratados con hipotermia.⁸⁶ En él se incluyeron 8 estudios, publicados entre 1996 y 2005, con un total de 529 pacientes con EHI evaluados. El aEEG fue registrado en el primer día de vida, aunque a diferentes horas de vida

⁸⁵ Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73(2): F75-80.

⁸⁶ Spitzmiller RE, Phillips T, Meinen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxicischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2007; 22(9): 1069-78.

entre los estudios. Sin embargo, este metanálisis tenía marcadas limitaciones, lo que condicionaba que su calidad fuese muy baja, y además, no respondía a la cuestión acerca del valor predictivo del aEEG a diferentes horas de vida. La no diferenciación del valor pronóstico del aEEG en diferentes momentos de vida del RN limitaba su aplicabilidad clínica, al ser esta información importante en la valoración del paciente. Existía también una marcada heterogeneidad entre el momento de registro del aEEG y el seguimiento. Además, no se analizaron desenlaces claves en esta GPC, como: epilepsia, muerte en los primeros dos años, parálisis cerebral, parálisis cerebral grave y la variable combinada muerte o parálisis cerebral.

Dada la gran heterogeneidad existente en este MA, las limitaciones metodológicas y la no diferenciación en diferentes horas de vida, el grupo elaborador de esta GPC decidió analizar por separado cada uno de los estudios incluidos, además de incorporar aquellos trabajos posteriores a su publicación.⁸⁷⁸⁸ Con esto se realizó un nuevo MA que se empleó para dar respuesta a los desenlaces establecidos para esta GPC, diferenciando en pacientes tratados y no tratados con hipotermia. En cada uno de los artículos evaluados se consideraron los siguientes registros como aEEG alterado: brote-supresión o trazados marcadamente deprimidos como continuo de bajo voltaje o el trazado plano.

Muerte o discapacidad moderada/grave (MA propio)⁸⁹⁹⁰

El EEGa predice muerte o discapacidad desde las 6 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. La capacidad predictiva existe en los niños tratados con hipotermia, pero es mucho menor.

Calidad alta

La hipotermia altera la capacidad predictiva del EEGa, de manera que, ante un EEGa alterado, hasta las 48 horas de vida no se obtienen probabilidades postprueba positiva similares entre pacientes tratados y no tratados con hipotermia.

⁸⁷ Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, Donoghue VB. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol.* 2010; 40(9): 1526-35

⁸⁸ García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93(2): 234-40.

⁸⁹ Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 39-45.

⁹⁰ Ancora G, Soffritti S, Lodi R, Tonon C, Grandi S, Locatelli C, et al. A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2010; 32(10): 835-42.

Calidad alta

La probabilidad postprueba máxima se alcanza a las 24 horas de vida en los niños sin hipotermia y a las 48 horas en niños con hipotermia. Para predecir muerte o discapacidad, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia. Esta capacidad predictiva se mantiene similar a las 36 y 48 horas de vida. En niños tratados con hipotermia, la rentabilidad diagnóstica del EEGa es máxima a las 48 horas de vida en niños tratados con hipotermia, y se mantiene similar a las 72 horas de vida.

Muerte (MA propio)⁹¹⁹²

El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia.

Calidad baja

El EEGa predice muerte desde las 6 horas de vida en pacientes tratados con hipotermia.

Calidad muy baja

Para predecir muerte, el mejor momento para interpretar los resultados del EEGa es a las 24 horas de vida en niños no tratados con hipotermia (aunque se mantiene bastante similar a las 36 y 48 horas de vida, disminuyendo algo a las 72 horas de vida) y a las 36 horas de vida en niños tratados con hipotermia (se mantiene bastante similar a las 48 y 72 horas de vida). Esto es similar a lo que ocurre con el desenlace combinado de muerte o discapacidad.

Calidad alta

Para predecir ausencia de muerte el momento de máxima rentabilidad diagnóstica es a las 24 horas de vida en pacientes no tratados con hipotermia, y a las 36 en pacientes tratados.

Parálisis cerebral (MA propio)⁹³⁹⁴

⁹¹ Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev.* 2009; 31(6): 442-4

⁹² Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev.* 2012; 34(4): 280-6.

⁹³ Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004; 55(6): 1026-33.

⁹⁴ Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, Goldstein M, et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(5): 335-42

El EEGa es predictivo de parálisis cerebral en las primeras 6 horas de vida en pacientes tratados y no tratados con hipotermia.

Calidad muy baja

La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba se alcanza a las 48 horas de vida en los niños tratados con hipotermia. No existen datos de este apartado por separado de estudios sin hipotermia para las 48 y las 72 horas, por lo que no sabemos si existe o no diferencia en este aspecto.

Calidad muy baja

En pacientes sin hipotermia, la capacidad predictiva de PC no parece relacionarse con las horas de vida (de hecho es máxima a las 6 horas). Esto se puede deber a la existencia de un solo estudio con datos de este desenlace por separado.

Discapacidad moderada/grave (MA propio)⁹⁵

La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba positiva se alcanza a las 36 horas de vida en los niños tratados y no tratados con hipotermia. La máxima diferencia entre la probabilidad preprueba y postprueba negativa se alcanza a las 36 horas de vida en los niños no tratados con hipotermia, pero a las 6 horas de niños tratados con hipotermia (un solo estudio, y no queda clara la razón).

Calidad muy baja

Recomendaciones

Débil	Se sugiere el empleo del EEGa como herramienta pronóstica en el RN con EHI en las primeras 6 horas de vida. La OR diagnóstica es de 30,69 (IC 95% 10,09 a 93,31) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y de 12,74 (IC 95% 3,24 a 50,16) en niños tratados con hipotermia.
Fuerte	Se recomienda el empleo del EEGa como herramienta pronóstica de muerte o discapacidad grave en el RN con EHI a partir de las 6 horas de vida. Este valor pronóstico en horas de vida está retrasado en RN tratados con hipotermia frente a los no tratados con esta terapia: el máximo valor se obtuvo a las 24 horas en niños no tratados con hipotermia (probabilidad postprueba para muerte/discapacidad de

⁹⁵ Op. Cit.

97,5%, IC 95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades postprueba de 96,9%, IC 95% 81,7 a 99,6%).
--

¿En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, cuál es el valor pronóstico de la resonancia magnética cerebral?

La ecografía cerebral es la primera prueba de neuroimagen que se realiza a cualquier RN con EHI, por su disponibilidad a pie de cuna/incubadora y su accesibilidad. En el RN con EHI, permite descartar otras patologías, así como orientar en qué momento se ha producido el daño hipóxico-isquémico y monitorizar en el tiempo las lesiones. La resonancia magnética (RM), a diferencia de la ecografía cerebral, ofrece una mejor visualización de las lesiones, determinando su localización, extensión y gravedad de forma más exacta y permite la detección de mielina. Por eso esta técnica de imagen constituye el patrón oro para el estudio de la lesión cerebral en el RN con EHI. Para responder a la pregunta planteada, analizamos el valor pronóstico de la RM cerebral en pacientes con EHI tratados o no con hipotermia, ya que ésta es la herramienta pronóstica actualmente empleada en la mayoría de neonatos con EHI. Aunque en la última década se han desarrollado numerosas modalidades de RM (estudios volumétricos, tractografía, etc.), tras analizar críticamente la literatura disponible decidimos centrarnos en el valor pronóstico de las secuencias convencionales de RM: aquellas que son empleadas en la práctica clínica de nuestro entorno; secuencias convencionales T1 y T2, la secuencia potenciada en difusión y la espectroscopia de hidrógeno. Existen dos MA, pero estos están centrados en el valor del Coeficiente de Difusión Aparente (CDA), uno de los biomarcadores en RM cerebral utilizado en la encefalopatía neonatal. Como ello no contestaba a nuestra cuestión, para analizar el valor pronóstico de las secuencias convencionales de la RM, el grupo elaborador de esta guía realizó un MA para dar respuesta a los desenlaces establecidos por el grupo.⁹⁶⁹⁷⁹⁸⁹⁹

⁹⁶ Robertson NJ, Lewis RH, Cowan FM, Allsop JM, Counsell SJ, Edwards AD, et al. Early increases in brain myo-inositol measured by proton magnetic resonance spectroscopy in term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2001; 50(6): 692-700.

⁹⁷ Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 39-45.

⁹⁸ Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy. *Radiology.* 2011; 261(1): 235-42.

⁹⁹ Tumor N, Wusthoff C, Smee N, Merchant N, Arichi T, Allsop JM, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics. *Pediatr Res.* 2012; 72(1): 63-9

Muerte o discapacidad moderada/grave (MA propio)¹⁰⁰

La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) PRECOZ, realizada en la primera semana de vida, muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave en RN no tratados con hipotermia.

Calidad baja

La RM cerebral convencional (secuencias T1/T2) TARDÍA, realizada entre los 8 y 30 días de vida, predice muerte o discapacidad en RN no tratados con hipotermia.

Calidad moderada

La hipotermia terapéutica no parece disminuir globalmente el valor predictivo de muerte o discapacidad de la RM realizada en el primer mes de vida. Analizando por separado el valor predictivo de la RM precoz y el de la tardía, la hipotermia tampoco parece disminuirla; sin embargo, hay aún muy pocos estudios en hipotermia el número de pacientes incluidos aún es escaso, lo que condiciona que los IC sean amplios.

Calidad muy baja

Muerte

La RM precoz, así como la tardía, son capaces de predecir la muerte en pacientes no tratados con hipotermia.

Calidad muy baja

Discapacidad grave

La RM precoz y la tardía son capaces de predecir la discapacidad grave a los 12-24 meses en pacientes no tratados con hipotermia. No hay estudios en hipotermia que permitan analizar este desenlace.

Calidad muy baja

La ausencia de la normal mielinización del brazo posterior de la cápsula interna en la RM realizada en el primer mes de vida es predictivo de discapacidad grave a los 18-24 meses. Esto es así tanto en los pacientes normotérmicos como en los tratados con hipotermia.

¹⁰⁰ Op. Cit.

Calidad baja

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda realizar el estudio de RM cerebral durante el primer mes de vida como herramienta pronóstica en RN con EHI moderada o grave tratados o no con hipotermia terapéutica (OR diagnóstica de 29,5; IC 95% 12,12 a 72,25 y OR diagnóstica de 29,80; IC 95% 17,09 a 51,95%, respectivamente).
Fuerte	En el RN con EHI tratado o no con hipotermia terapéutica se recomienda realizar una RM cerebral entre los 8-30 días para establecer el pronóstico de muerte o discapacidad grave.
Débil	En aquellos pacientes en los que se planteen dudas pronósticas o sean necesarias pruebas para orientar decisiones médicas como la adecuación del esfuerzo terapéutico, se sugiere realizar una RM cerebral precoz en la primera semana de vida. La OR diagnóstica es de 31,05 (IC 95% 10,69 a 90,84) para muerte/discapacidad en pacientes no tratados con hipotermia y 48,34% (IC 95%, 1,85 a 1246,90) en niños tratados con hipotermia.

¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

En los RN con EHI perinatal, la predicción de muerte o discapacidad grave se basa tradicionalmente en la gravedad clínica de la EHI, en evaluaciones neurofisiológicas y en los estudios de imagen cerebral. Las dos primeras aproximaciones pueden ser afectadas por la medicación y las intervenciones terapéuticas, tales como la medicación antiepiléptica, sedantes y, cuando se utilizan, paralizantes musculares. Por otra parte, los estudios de RM no son habitualmente realizados hasta después de la primera semana, por lo que pueden no ser disponibles a la hora de tomar decisiones en la reorientación del cuidado terapéutico hacia la compasión. De aquí que determinados biomarcadores de daño, generalmente proteínas más o menos específicas del sistema nervioso, se hayan examinado y utilizado como una estrategia adicional para evaluar la gravedad del daño y dar información certera sobre el pronóstico. Los principales biomarcadores de daño utilizados han sido la enolasa neuronal específica (ENE), la

proteína S100B (S100B), la proteína fibrilar ácida de la glía (PFAG), activin A, y el cociente lactato-creatinina.¹⁰¹¹⁰²

Por otra parte, la incorporación de la hipotermia terapéutica (como una intervención neuroprotectora específica para aminorar el daño cerebral) puede implicar una mayor supervivencia neuronal, así como una preservación de la barrera hematoencefálica; esto puede dar lugar a valores más bajos de ENE y S100B en fluidos corporales en los RN tratados con hipotermia. Sin embargo, la hipotermia, al reducir el metabolismo corporal, puede tener efecto en las proteasas que degradan estas proteínas, lo que podría dar lugar a una vida media más prolongada de estas proteínas (ENE y S100B) en fluidos biológicos. Se desconoce el efecto de la hipotermia terapéutica sobre las concentraciones de ENE y S100B y si esta terapia ha cambiado la capacidad predictiva de estos biomarcadores. Tras la revisión crítica de la literatura disponible, sólo fue posible realizar un metanálisis para el valor de las concentraciones de ENE en LCR.

En RN con EHI no tratados con hipotermia, la concentración de la ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida muestra un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave al año de vida; siendo su OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68) y la probabilidad postprueba positiva de 90,0% (84,4% a 93,7) y la probabilidad postprueba negativa de 17,5% (7,8% a 35,0%) (MA propio).

Calidad moderada

En RN con EHI no tratados con hipotermia, tanto la concentración de ENE como la de S100 b en suero tiene un limitado valor predictivo de muerte, o del combinado muerte o discapacidad grave.^{103 104}

Calidad baja

En RN con EHI tratados con hipotermia, la concentración sérica de ENE o S100 b en suero en las primeras 6 horas parece tener un valor predictivo moderado respecto a la posibilidad de morir o de presentar discapacidad grave o daño grave en RM.

¹⁰¹ Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(3): 215-26.

¹⁰² García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93(2): 234-40.

¹⁰³ Vasiljević B, Maglajlić-Djukić S, Gojnić M, Stanković S. The role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(1-2): 35-41.

¹⁰⁴ Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PloS One.* 2009; 4(2):e4298.

La concentración de S100 b en LCR entre las 6 y las 89 horas puede predecir muerte durante la primera semana de vida.¹⁰⁵¹⁰⁶

La concentración de PFAG en LCR entre las 6 y las 89 horas en RN no tratados con hipotermia parece tener un escaso valor predictivo de discapacidad al año de vida, pero pudiera predecir muerte durante el periodo neonatal.¹⁰⁷

Calidad muy baja

El cociente lactato-creatinina en orina entre las 6 y las 24 horas de vida tiene un valor muy limitado para predecir muerte o discapacidad grave al año de vida.¹⁰⁸¹⁰⁹

Calidad moderada

Recomendaciones

Fuerte	En los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, estables y sin coagulopatía refractaria, se debe considerar la determinación de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida, particularmente si se precisa información adicional para establecer el pronóstico o tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.
--------	---

Evidencia de Seguimiento

- ¿Los datos actuales de predicción de daño neurológico en base tanto a datos clínicos y/o al patrón de afectación en la RMN permiten establecer programas diferenciales y eficientes de seguimiento neuroevolutivo?

¹⁰⁵ Blennow M, Sävman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001; 90(10): 1171-5.

¹⁰⁶ Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2012; 101(8): e316-20.

¹⁰⁷ Blennow M, Hagberg H, Rosengren C. Glial fibrillary acidic protein in the CSF: A possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res.* 1995; 37(3): 260-4.

¹⁰⁸ Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1999; 341(5): 328-35.

¹⁰⁹ Oh W, Perritt R, Shankaran S, Merritts M, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Association between urinary lactate to creatinine ratio and neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2008; 153(3): 375-8.

¿Los datos actuales de predicción de daño neurológico en base tanto a datos clínicos y/o patrón de afectación en la RMN permiten establecer programas diferenciales y eficientes de seguimiento neuroevolutivo?

Aunque se conocen relativamente bien las consecuencias sobre el desarrollo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal, al menos durante los primeros 2-3 años de vida, hasta el momento no se ha llevado a cabo ningún estudio que haya evaluado el impacto de diferentes programas de seguimiento en la salud de los niños que tuvieron EHI en el periodo neonatal. Es por ello que esta pregunta no puede ser respondida como el resto de las cuestiones desarrolladas en esta GPC, aplicando la metodología GRADE. Los profesionales que hemos elaborado esta guía somos conscientes de la ausencia de investigación en esta área y de las limitaciones existentes a la hora de establecer recomendaciones en cuanto al seguimiento, pero también creemos que los cuidados tras el alta hospitalaria deben formar parte de la atención integral al RN con EHI y a su familia.

Para ello presentamos a continuación una serie de recomendaciones elaboradas con el consenso del grupo elaborador de esta GPC, englobando los diferentes aspectos que consideramos importantes en el seguimiento de estos pacientes.

Recomendaciones

✓	La planificación y la duración del seguimiento en el RN con EHI perinatal debería hacerse de forma individualizada, atendiendo tanto a factores de riesgo biológico (gravedad de la encefalopatía, tipo de lesión cerebral) como a factores familiares y sociales
✓	Los niños con EHI moderada o grave deben ser atendidos en un centro hospitalario con acceso al tratamiento con hipotermia y a las diferentes pruebas pronósticas señaladas en esta GPC.
✓	La programación de las evaluaciones debería hacerse teniendo en cuenta la edad de aparición de cada una de las complicaciones y el riesgo específico que tiene cada niño de presentarlas.
✓	Dada la diversidad y complejidad de los problemas que se presentan tras el alta hospitalaria, la atención a estos niños precisa un abordaje multidisciplinar.
✓	Los niños con elevado riesgo de fallecimiento tras el alta hospitalaria precisan, así como sus familias, una atención especial dirigida a anticipar las complicaciones que conducen al fallecimiento, optimizar los cuidados al final de la vida y atender las

	necesidades familiares en relación al duelo.
--	--

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Shankaran, S. y Otros (2001). Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*; 25:135-48.
- ² Cuestas, E. y Otros (2007). Animal models of injury and repair in developing brain. *Medicina*; 67(2):177-82. Buenos Aires, Argentina.
- ³ Thoresen, M. y Otros (2005). Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*;37:667-70.
- ⁴ Shankaran, S. y Otros. (2008). Neonatal Research Network. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*;122:e791-8.
- ⁵ Azzopardi, D. V. y Otros. (2009). Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.*; 361:1349-58.
- ⁶ García-Alix, a. y Otros. (2012). Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Hospital Universitario La Paz. Bolivia.
- ⁷ Op. Cit.
- ⁸ Baily y Otros (2005). *Manual De La Enfermería*. Editorial Océano/Centrum. 4ª Edición. Barcelona-España.
- ⁹ Pacheco Salgado, J. M y Otros. Hipotermia inducida en recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (2012). Protocolo de actuación de la U.C. Infantiles del HGUCR. Publicaciones Científicas. Consultado el 20/03/2016 en <http://www.enfermeriadeciudadreal.com/hipotermia--inducida-en-recien-nacidos-con-encefalopatia-hipoxicoisquemica-ehi-113.htm>
- ¹⁰ Organización Mundial de la Salud (2010). *Anuarios Epidemiológicos. Enfermedades neonatales*
- ¹¹ Ministerio Salud Pública y Asistencia Social - MSPAS (2007). *Memorias de Vigilancia Epidemiológicas*. Disponible en formato PDF. Chile.
- ¹² WHO. (2002). Estimated total death by cause and WHO Member State. Department of Measurement and Health Information Génova. Consultado el 30/03/2016 en: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>
- ¹³ Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9460): 663-70.
- ¹⁴ Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD00311
- ¹⁵ “Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS”.
- ¹⁶ Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biol Neonate*. 2001; 79(3-4): 261-7.
- ¹⁷ Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005; 87(1): 27-34.
- ¹⁸ Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364(9442): 1329-33.
- ¹⁹ Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012; 102(2): 98-103.
- ²⁰ Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008; 94(3): 176-82.
- ²¹ Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012; 102(2): 98-103.
- ²² Op. Cit.
- ²³ Op. Cit.
- ²⁴ Op. Cit.
- ²⁵ Op. Cit
- ²⁶ Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122(16 Suppl 2): S516-38.
- ²⁷ Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(5): 463.e1-5.

- ²⁸ Lptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124(6): 1619-26. ¹ Op. Cit.
- ²⁹ Op. Cit.
- ³⁰ Op. Cit.
- ³¹ Op. Cit.
- ³² Op. Cit.
- ³³ Op. Cit.
- ³⁴ Op. Cit.
- ³⁵ Op. Cit.
- ³⁵ Op. Cit.
- ³⁶ Op. Cit.
- ³⁷ Op. Cit.
- ³⁸ Op. Cit.
- ³⁹ Lptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122(3): 491-9.
- ⁴⁰ Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(1): F49-52.
- ⁴¹ Pappas A, Shankaran S, Lptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011; 158(5): 752-8.e1.
- ⁴² Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 161(1):88-93.
- ⁴³ Salhab WA, Wyckoff MH, Lptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004; 114(2): 361-6.
- ⁴⁴ Op. Cit.
- ⁴⁵ Op. Cit.
- ⁴⁶ Op. Cit.
- ⁴⁷ Nadeem M, Murray D, Boylan G, Dempsey EM, Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol*. 2010; 27(5): 361-5.
- ⁴⁸ Op.Cit.
- ⁴⁹ Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 161(1): 88-93.
- ⁵⁰ Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2011; 4(11): 10.
- ⁵¹ Op.Cit
- ⁵² Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99(5): 386-91.
- ⁵³ Gray PH, Tudehope DI, Masel JP, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35(11): 965-73.
- ⁵⁴ 55 Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(6): 558-66.
- ⁵⁵ Op. Cit.
- ⁵⁶ Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2012; 71(2): 205-9.
- ⁵⁷ Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 31(366): 2085-92.
- ⁵⁸ Op. Cit.
- ⁵⁹ Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007; 119(5): 912-21.
- ⁶⁰ Op. Cit.
- ⁶¹ Op. Cit.
- ⁶² Op. Cit.
- ⁶³ Op. Cit
- ⁶⁴ Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13(3): 224-34.
- ⁶⁵ Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2008; 152(1): 55-8.

- ⁶⁶ Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CA, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012; 160(4): 567-72
- ⁶⁷ Florio P, Perrone S, Luisi S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, et al. Increased plasma concentrations of activin a predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem.* 2006; 52(8): 1516-21
- ⁶⁸ Gunes T, Ozturk MA, Koklu E, Kose K, Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(1): 17-24.
- ⁶⁹ Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, Goldstein M, et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(5): 335-42
- ⁷⁰ van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(3): F245-51
- ⁷¹ Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003; 111(2): 351-7.
- ⁷² Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73(2): F75-80.
- ⁷³ Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010; 125(2): e382-95
- ⁷⁴ Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics.* 1994; 25(4): 191-200.
- ⁷⁵ Op.Cit.
- ⁷⁶ Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18(6): 391-5
- ⁷⁷ Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18(3): CD001240.
- ⁷⁸ van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 125(2): e358-66.
- ⁷⁹ Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, Wang A, Cook N, Donnelly M, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2011; 26(6): 724-8.
- ⁸⁰ Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2000; 106(2 Pt 1): 235-43.
- ⁸¹ Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126(4): e771-8.
- ⁸² Gire C, Nicaise C, Roussel M, Soula F, Girard N, Somma-Mauvais H, et al. Hypoxicischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases. *Neurophysiol Clin.* 2000; 30(2): 97-107.
- ⁸³ Op. Cit.
- ⁸⁴ Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics.* 2010; 126(4): e771-8.
- ⁸⁵ Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73(2): F75-80.
- ⁸⁶ Spitzmiller RE, Phillips T, Meinen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxicischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2007; 22(9): 1069-78
- ⁸⁷ Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, Donoghue VB. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol.* 2010; 40(9): 1526-35
- ⁸⁸ García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93(2): 234-40.

- ⁸⁹ Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 39-45.
- ⁹⁰ Ancora G, Soffritti S, Lodi R, Tonon C, Grandi S, Locatelli C, et al. A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2010; 32(10): 835-42.
- ⁹¹ Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev.* 2009; 31(6): 442-4
- ⁹² Gucuyener K, Beken S, Ergenekon E, Soysal S, Hirfanoglu I, Turan O, et al. Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling. *Brain Dev.* 2012; 34(4): 280-6.
- ⁹³ Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004; 55(6): 1026-33.
- ⁹⁴ Shany E, Goldstein E, Khvatskin S, Friger MD, Heiman N, Goldstein M, et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(5): 335-42
- ⁹⁵ Op. Cit.
- ⁹⁶ Robertson NJ, Lewis RH, Cowan FM, Allsop JM, Counsell SJ, Edwards AD, et al. Early increases in brain myo-inositol measured by proton magnetic resonance spectroscopy in term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2001; 50(6): 692-700.
- ⁹⁷ Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 39-45.
- ⁹⁸ Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy. *Radiology.* 2011; 261(1): 235-42.
- ⁹⁹ Tumor N, Wusthoff C, Smee N, Merchant N, Arichi T, Allsop JM, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia by diffusion tensor imaging analyzed using tract-based spatial statistics.
- ¹⁰⁰ Op. Cit.
- ¹⁰¹ Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2009; 40(3): 215-26.
- ¹⁰² García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93(2): 234-40.
- ¹⁰³ Vasiljević B, Maglajlić-Djukić S, Gojnić M, Stanković S. The role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(1-2): 35-41.
- ¹⁰⁴ Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PloS One.* 2009; 4(2):e4298.
- ¹⁰⁵ Blennow M, Sävman K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001; 90(10): 1171-5.
- ¹⁰⁶ Sun J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2012; 101(8): e316-20.
- ¹⁰⁷ Blennow M, Hagberg H, Rosengren C. Glial fibrillary acidic protein in the CSF: A possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res.* 1995; 37(3): 260-4.
- ¹⁰⁸ Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1999; 341(5): 328-35.
- ¹⁰⁹ Oh W, Perritt R, Shankaran S, Merritts M, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Association between urinary lactate to creatinine ratio and neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2008; 153(3): 375-8.

ANEXOS

Anexo 1: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Programa Neuroprote Cba

Responsables: Dr. Luis Ahumada (Jefe de Servicio de Neonatología), Dra Mirta Ferreyra (Jefa de División de Terapia Intensiva Neonatal). Tel: (0351) 4344107. Int 184 – 3515199521 – 3515089863. Co-responsables: Dra Adriana Mitrano y la Dra Ana Rognone.

Programa de **Neuroprotección Cerebral para la Prevención del Daño Cerebral Pos-Asfisia (NeuroproteCba)**, en los Recién Nacidos de los Servicios de Neonatología de la Provincia de Córdoba. Área de Bioética: TE. 0351- 4688603/ 04 o por FAX 0351- 4688605

Instituto Pablo Pizzurno. Av. Velez Sarsfield 2300.

Nombre del paciente:.....

Fecha: /...../201...

A usted como padre/madre de....., se le está solicitando la autorización para ingresar a su hijo en un **programa de tratamiento médico** para los pacientes con “**Encefalopatía Hipóxico Isquémica**” (Depresión respiratoria severa al nacer con compromiso neurológico). Antes de decidir si permite que su hijo/a ingrese al programa, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. **Siéntase con ABSOLUTA LIBERTAD para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.**

Usted puede decidir no tomar parte de este tratamiento o retirar a su bebe del mismo en cualquier momento sin que ni usted ni su bebe pierdan acceso a la atención médica habitual, ni a ningún otro beneficio a los que ustedes tengan derecho fuera del programa de tratamiento.

¿POR QUE SE ESTA REALIZANDO ESTE PROGRAMA DE TRATAMIENTO?

Porque la encefalopatía perinatal aguda que se produce antes o durante el parto de los bebés produce trastornos neurológicos (del sistema nervioso) en la infancia. Esta se produce durante el cual el cerebro no recibe un aporte adecuado de sangre y oxígeno. Esta situación genera que el niño tenga síntomas neurológicos (irritabilidad, convulsiones, depresión de su conciencia, etc.) durante los primeros días de la vida y algunos de ellos (no todos) puedan **tener en el futuro parálisis cerebral, retraso en el desarrollo y/o convulsiones persistentes (epilepsia)**. Hasta hace muy poco tiempo estos niños eran tratados manteniendo el resto de lo órganos en equilibrio pero sin contar con un tratamiento específico para su cerebro. En la actualidad, la mayoría de los países desarrollados y en los principales centros de nuestro país se está aplicando este tratamiento que consiste en **reducir la temperatura de la cabeza para evitar el daño cerebral (hipotermia cerebral)**.

Luego de varios estudios que se han realizado se ha llegado a la conclusión, de que: **La Hipotermia cefálica (bajar la temperatura del cerebro a 33- 35 grados), disminuye la posibilidad de muerte o discapacidad neurológica en 30 a 40 % de los niños. Esto quiere**

decir que, según los estudios llevados a cabo a nivel internacional, de 10 niños afectados 3 o 4 evitan fallecer o tener una discapacidad por el resto de su vida.

Actualmente este tratamiento se aplica de rutina en Europa y Norteamérica y la forma de realizarlo y los equipos que contamos son similares a los utilizados en esos países. Este equipo que enfría la cabeza y controla las ondas cerebrales nos da la oportunidad que los niños se beneficien con este tratamiento y cuenta con la aprobación de los entes que autorizan equipos y medicamentos en nuestro país (ANMAT). El mismo protocolo se aplica actualmente en la ciudad de Buenos Aires en el Hospital Fernández (centro de referencia) y nuestros resultados se compartirán con este centro para la evaluación de seguridad y para la publicación de los resultados a la comunidad científica.

¿Cómo se realiza el PROCEDIMIENTO DE LA HIPOTERMIA CEFALICA?

Si su hijo/a cumple con los criterios de ingreso al programa, el mismo se llevará a cabo de la siguiente manera. Se comienza con el enfriamiento desde que usted firma este formulario y antes de las 6 horas de vida (tiempo máximo para comenzar) con un casco de enfriamiento (**Cool Cap®**). Si el paciente nace en otro hospital será evaluado por el neonatólogo del sitio y de cumplir los criterios para beneficiarse con esta terapéutica se solicitará el consentimiento informado a los padres y/o tutores para realizar el tratamiento y para su traslado al Hospital Misericordia. Si ustedes dan su consentimiento se comenzará con el enfriamiento apagando la incubadora y /o agregando refrigerantes de hielo en gel antes de las 6 horas de vida y el equipo de transporte neonatal lo trasladará una vez estabilizado clínicamente para continuar el tratamiento con el casco de enfriamiento en la **Unidad de Neuroprotección Cerebral del servicio de Neonatología del hospital Misericordia**. El equipo neonatal de traslado estará especialmente capacitado para trasladar a los bebés y será quien decida si el paciente se encuentra o no en condiciones de ser trasladado y si necesita la colocación de los refrigerantes.

Una vez colocado el casco (Cool Cap) que enfría la cabeza, se mantendrá en hipotermia (34 - 35°C de temperatura rectal) por 72hs, luego de ese período se lo llevará nuevamente a temperatura corporal normal (36-37°C) con una incubadora.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS ASOCIADOS CON EL TRATAMIENTO?

Se han observado reacciones adversas por el uso de este tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los problemas graves se deben a la propia enfermedad y **no por la aplicación del tratamiento en sí**. Las complicaciones observadas con mayor frecuencia y que revierten al retirar el tratamiento son:

Hipotensión arterial (baja tensión arterial), arritmias cardíacas (bajo ritmo cardíaco), trombocitopenia (plaquetas bajas), alteraciones de la coagulación (estas últimas 2 pueden producir hemorragias), etc.

Otras posibles complicaciones más severas pueden producirse a nivel cardíaco (corazón), hepático (hígado), renal (riñón) o metabólico (azúcares y sales de la sangre). Sin embargo ninguna de estas complicaciones han sido observadas en los estudios clínicos realizados hasta el momento. Puede haber otros efectos secundarios que desconozcamos debido al corto tiempo de uso del tratamiento. Si necesita una explicación más profunda de todas las posibilidades, por favor pregúntele al médico de su centro.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL TRATAMIENTO?

En grandes estudios realizados en todo el mundo se ha demostrado que la hipotermia terapéutica disminuye la mortalidad y la discapacidad de los niños en un 30%, en comparación con los que no reciben este tratamiento y que presenta complicaciones o efectos adversos de importancia. NO ES UN MÉTODO EXPERIMENTAL, YA HA SIDO PROBADO QUE ES EFECTIVO Y SEGURO EN NUMEROSOS ESTUDIOS INTERNACIONALES. Por lo tanto, pensamos que los recién nacidos que ingresen al programa se verán beneficiados por este tratamiento.

Ante cualquier duda o pregunta sobre este programa por favor consultar al médico que está atendiendo a su niño, o a los médicos responsables del programa. Ver Teléfonos en el encabezado

Doy mi consentimiento para que ingrese al Programa de Hipotermia Selectiva. Me fueron explicados los beneficios y riesgos que conlleva y comprendo los mismos.

Firma:.....

Aclaración:.....

DNI:.....

Vínculo con el Paciente Firma:.....

Teléfono de Contacto:

Firma / Sello médico:

Fecha:...../...../ 201...

Anexo 2:

HOJA DE INGRESO NEUROPROTECBA – HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA MISERICORDIA

FECHA:.....

APELLIDO Y NOMBRE:	DNI MAT.:	N°HC	Fecha y hora de Nac.	Lugar de Nac:	APGAR :	PESO NAC:	EG:	
TRASLADO: NO / SI ➔ TIEMPO:				COMPLICACIONES:				
REANIMACIÓN NO / SI	VPP AMBÚ ➔ NO/SI TIEMPO:	TET: NO/SI	TIEMPO:	DROGAS: NO/SI (describir cuales y N° dosis al final)			1° RESP. ESPONT:.... min. de vida	
1) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (marcar SI o NO, si CUALQUIER ítem es marcado SI el paciente es inelegible)								
a)¿Imposible de iniciar tratamiento antes de las 6 horas?						SI	NO	
b)¿Anomalía cromosómica?						SI	NO	
c)¿Anomalía congénita mayor?						SI	NO	
d)¿Edad Gestacional < 36 semanas (FUM cierta o Eco precoz, de lo contrario Examen físico)?						SI	NO	
f)¿Peso de nacimiento ≤1800 grs?						SI	NO	
g)¿Gravedad extrema/No trasladable?						SI	NO	
h)¿TODOS los EAB (cordón, post natal) realizados durante los primeros 60 min de vida con pH> a 7.15 Y EB <a 10 (arterial, venoso ,capilar)?						SI	NO	
2) CRITERIOS DE INCLUSIÓN: <u>IMPORTANTE: 2 o más criterios A, B o C: INGRESA;</u> si sólo tiene 1 criterio o alguno es dudoso: DERIVAR PARA DEFINIR CRITERIO D								
A	¿EAB de cordón: pH < 7 y/o EB > 1?5						SI	NO
	¿EAB postnatal dentro de los 1° 60' de vida (arterial, venoso o capilar) pH < 7,10 y/o EB > 12?						SI	NO
B	¿Historia de evento perinatal? SI (marque el/los que corresponda) abruptio placentae / prolapso de cordón/ FCF anormal (variable o desaccel. Tardías)/LAM							
	¿APGAR a los 10' ≤ y/o necesidad de soporte ventilatorio a los 10' de vida?						SI	NO
C	¿Convulsiones?						SI	NO
	¿Signos de EHI moderada o severa en al menos 3 de las 6 categorías (ver cuadro 1)? Marque el/los que corresponda						SI	NO
D	¿EEG@ con registro alterado moderado a severo (ver cuadro 2)? Marque el/los que corresponda						SI	NO

Anexo 3:



HOSPITAL MISERICORDIA (Servicio de Neonatología)

PLANILLA DE REGISTRO DE ENFERMERIA (Hipotermia Cerebral – Cool Caps)

Nombre y Apellido:

Sexo:

Peso:

Diag:

Fecha:

HS	TG	TCB	TP	TR	TS	ARM, Modo	FIO	FR	FC	TA	S02	Aliment	DS	DEP	SOG	PHP
																1.
																2.
																3.
																4.
																5.
																6.
																7.
																8.
																<u>Transf:</u>

Anexo 3: hoja reverso

INFORME DE ENFERMERIA TURNO MAÑANA	BALANCE DE 8 HS:	MEDICACIÓN:
INFORME DE ENFERMERIA TURNO TARDE	BALANCE DE 8 HS:	MEDICACIÓN:
INFORME DE ENFERMERIA TURNO NOCHE	BALANCE DE 8 HS:	MEDICACIÓN:

Anexo 4:

Datos identificación

Fecha:/..../.....

Nombre y Apellido

Hora inicio	Hora	EHI Grado	aEEG	Convul (si/no)	T°				FC	T A	Sat O ₂	ARM	Obs	LABORATORIO
					Inc	rectal	agua	piel						
0													EAB: Gluc: Ca: Ac. Lact: Hcto: Hb: GB: PCR: Urea:	
2														
4														
6														
8													EAB: Gluc: Ca: Na: K: Otros:	
10														
12														
14														
16													EAB: Gluc: Ca: Na: K: Otros:	
18														
20														
24														

Anexo 6:
Escala de Sarnat
Graduación de la gravedad de la
encefalopatía hipóxico-isquémica
Signos de EHI

CUADRO 1: SIGNOS DE EHI				
Categoría	Signos de EHI			
	Normal/ EHI leve	EHI moderada	EHI Severa	Puntuación:
1. Nivel de conciencia	1: Hiperalerta	2: Letárgico	3: Estupor/Coma	
2. Actividad Espontánea	1: Normal	2: Actividad disminuída	3: Sin actividad	
3. Postura	1: Flexión distal leve	2: flexión distal, extensión completa	3: descerebración	
4. Tono	1: Normal	2: hipotonía (focal o generalizada)	3: flaccido	
5. Reflejos Arcaicos -Succión -Moro	1: Débil 1: Aumentado	2: Débil 2: Incompleto	3: Ausente 3: Ausente	
6. Sistema Autónomico: -Pupilas -Frecuencia Cardíaca -Respiración	1: Midriasis 1: Taquicardia 1: Normal	2: Contraídas 2: Bradicardia 2: Respiración periódica	3: Desviadas/ dilatadas/ no reactivas 3: FC variable 3: Apnea	

