



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Comité nacional de Estudios Fetoneonatales (C.E.F.E.N.)

4 ° CONGRESO ARGENTINO DE NEONATOLOGIA

10 ° Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento de Alto Riesgo

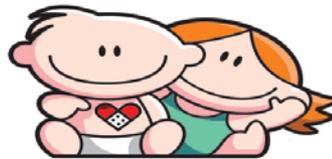
4 ° Jornada de Perinatología

4 ° Jornada de Enfermería Neonatal

22, 23 y 24 de mayo de 2019
Panamericano Hotel & Resort - EXE Hotel Colon



Encefalopatía Hipóxico-Isquémica e Hipotermia Más allá de las recomendaciones



Hospital de Pediatría
Garrahan

Dra María Teresa Mazzucchelli

Área de Terapia Intensiva Neonatal

Hipotermia Terapéutica



La importancia de la hipotermia terapéutica va más allá de los beneficios que provee tanto a los niños como a sus familias ya que además fue capaz de demostrar que la injuria producida por la EHI sobre el cerebro era modificable

Existe una duda razonable acerca de varios aspectos del tratamiento de la EHI con HT.



- Extender el tiempo de enfriamiento o enfriar a temperaturas más bajas podría estar asociado a un mayor daño
- Existen evidencias tanto biológicas como clínicas que indicarían que el comienzo de la hipotermia mas allá de las primeras 6 hs de vida podría resultar beneficioso.
- Existen dudas acerca de los beneficios de tratar con HT a niños con EHI leve.
- Que pasa con los RN prematuros? Podrían verse beneficiados?

¿Podrían mejorar los resultados de la HT modificando el nivel de temperatura ?



Nivel de Temperatura

- El nivel de T° utilizado en los estudios clínicos provino de estudios en animales. Cambiando el rango de hipotermia entre 2° y 5°.
- Balance entre el potencial beneficio de menores temperaturas y los mayores efectos adversos.
- Un problema en la utilización de animales para planificar estudios clínicos es la diferencia de temperatura basal. Ej Cerdos 38,5-39°
- La temperatura óptima se desconocía y se utilizaron datos de estudios en animales y estudios piloto de RN.
- Los estudios se realizaron tomando una t°esofágica de 33,5° y rectal de 34,5°.

¿Podrían mejorar los resultados de la HT modificando la duración del enfriamiento?



Duración de la hipotermia

- La duración óptima de la HT también se desconocía al inicio de los primeros estudios y fue derivada de estudios en animales
- Dos estudios fundamentales:
- En ratas sometidas a hipoxia-isquemia se vio mayor injuria cerebral enfriando 6 contra 12 hs
- En ovejas con daño cerebral fetal mostraron reinicio de convulsiones cuando se detenía el enfriamiento a las 48, no sucediendo a las 72 hs

Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial

Seetha Shankaran, MD, Abbot R. Laptook, MD, Athina Pappas, M

JAMA. 2014 December 24; 312(24): 2629–2639



- Estudio randomizado factorial 2x2 en 18 centros con el fin de determinar si mayor tiempo de enfriamiento(72hs) y menor temperatura (32°C) o ambos era superior al status actual.

		Cooling Duration		
		33.5°C 72 hours	32.0°C 72 hours	72 hours
		33.5°C 120 hours	32.0°C 120 hours	120 hours
Cooling Depth		33.5°C	32.0°C	

- Outcome primario Muerte o Discapacidad a los 18 a 24 meses
- El estudio fue detenido en un análisis interino.
- Aunque sin dif estadísticamente significativas el RR y los IC cercanos al 95% sugirieron que un mayor tiempo de enfriamiento podría asociarse a una mortalidad mayor.
- Enfriar durante 120hs se asoció a mayor numero de arritmias, anuria y mayor tiempo de internación comparado con 72hs.
- Enfriar a 32°C se asoció a un uso más elevado de ONi, ECMO, uso más prolongado de O2 y mayor incidencia de bradicardia.

Por lo tanto



Los resultados del Optimizig Coolig Trial demuestran que entre los niños con EH de 36S EG o más:

- Un mayor tiempo de enfriamiento no es superior a 72hs.
- Un enfriamiento a 32°C no es superior a enfriar a 33,5°C.

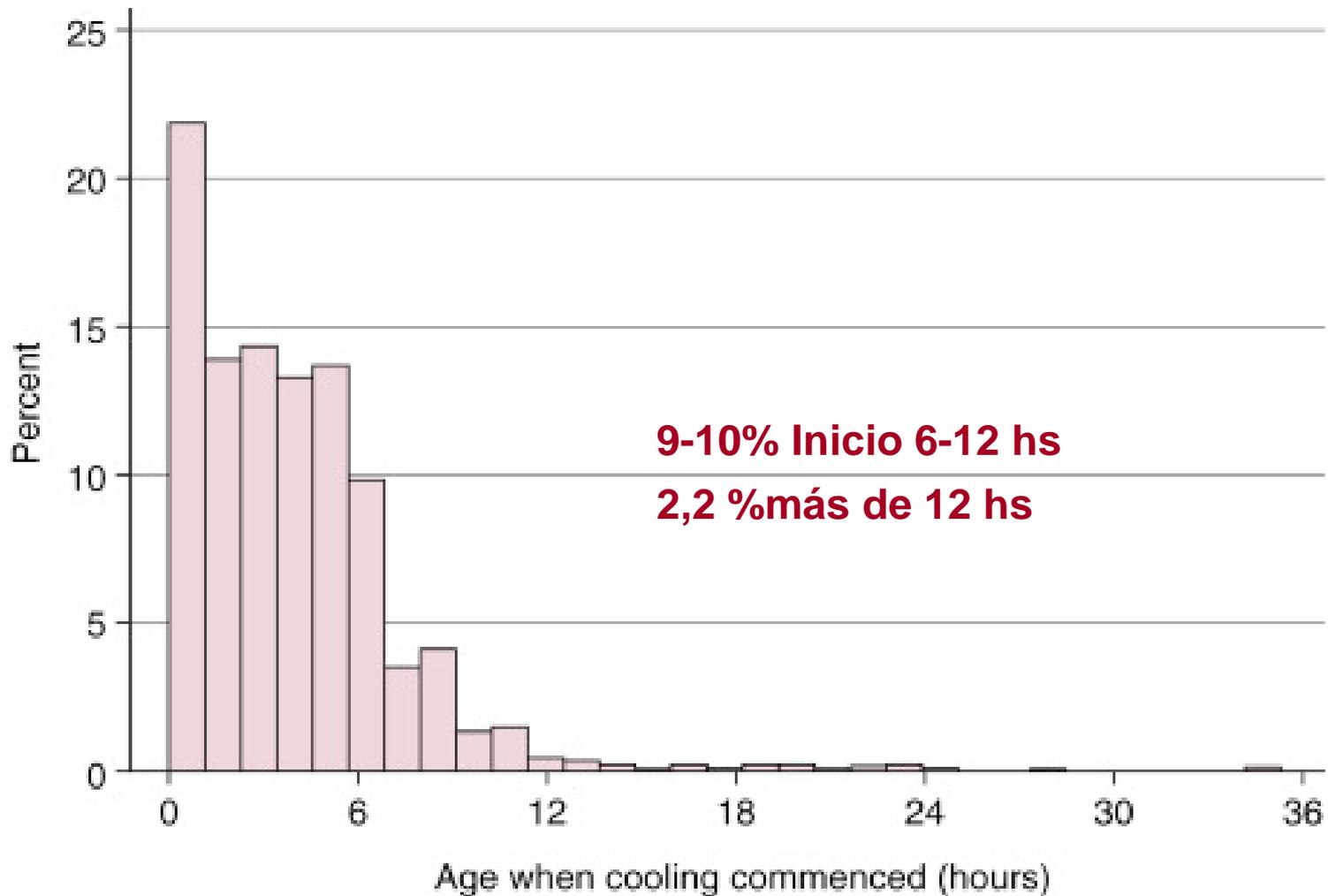
¿Cuán tarde podemos iniciar la hipotermia?



- Una ventana terapéutica de 6 horas parece razonable para fetos de oveja pero no existe información acerca de la duración de esta ventana en recién nacidos humanos con EHI debido a que en todos los estudios de HT la iniciaron antes de las 6 hs.
- El enrolamiento antes de las 6 hs supone además que el evento HI se produjo próximo al nacimiento. Sin embargo el tiempo preciso en que la HI se produce en un niño sin evento centinela es incierto.
- Existen algunas variables que limitan el ingreso antes de las 6hs:
Nacimiento en áreas remotas a los centros de tratamiento,
Evolución de la encefalopatía y reconocimiento tardío de la misma

Registro del Reino Unido

Implementación de hipotermia 2006 -2011





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

A Randomized Clinical Trial

[Abbot R. Laptook](#), MD, [Seetha Shankaran](#), MD, [Jon E. Tyson](#), MD, MPH

JAMA. 2017;318(16):1550-1560

- **Objetivo:**

Estimar la probabilidad de que la HT iniciada entre las 6 -24hs luego del nacimiento reduzca el riesgo de muerte o discapacidad a los 18 meses en los RN con EHI .

Se realizó en 21 centros NRN entre 2008 y el 2016.

Se utilizó un análisis Bayesiano previendo un limitado número de tamaño muestral.

Entre los RNT con EHI, la HT iniciada entre las 6-24 hs luego del nacimiento comparado contra un grupo no tratado presentó:

- 76% de probabilidad de alguna reducción en muerte o discapacidad
- 64% de probabilidad de una reducción de al menos 2% de muerte o discapacidad a los 18-22 meses

Hipotermia iniciada entre las 6-24 hs del nacimiento podría ser beneficiosa aunque no existe certeza acerca de su efectividad

Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Jia et al. BMC Pediatrics (2018)

Determinar si el tratamiento de EHI con HT dentro las 12hs seguía siendo efectivo.

- Según tiempo de admisión 152 pacientes fueron adjudicados a grupos <6hs y 6-12hs categorizados como EHI leve, moderada y grave.
- Todos fueron tratados con HT salvo los que no obtuvieron consentimiento quienes actuaron como grupo control
- Fueron evaluados con aEEG y dosaje de NSE (enolasa neuro específica). RNM a las 2 semanas y evaluación de neurodesarrollo a los 18 meses.
- En RN con EHI moderada el comienzo de HT <6hs y entre 6-12hs mostró efectos beneficiosos.
- En RN con EHI severa solo hubo efectos beneficiosos cuando la HT comenzó <6hs

EHI leve

¿Tratar o no tratar?

- Todos los niños en riesgo están siendo correctamente identificados por los métodos actuales de evaluación?

El exámen neurológico neonatal puede evolucionar rápidamente y progresar hacia EHI moderadas y severas en hs a días después del nacimiento.

- El exámen Neurológico es subjetivo y las anomalías pueden sutiles.
- El momento en que la injuria se produce afecta no solo la presentación sino también la progresión.
- La evolución de la EHI depende de la severidad de la injuria.
- Evaluación Clínica Sarnat: Grado leves con excelente evolución.
- Muchos estudios no incluyeron la evaluación de la EHI en edad escolar.
- Estudios controlados y randomizados de HT no incluyeron EHI leve.



EHI Leve



- En las pocas cohortes de pacientes con EHI leve que fueron evaluados en edad escolar y más allá está siendo cada vez más claro que experimentan discapacidades significativas incluyendo dificultades en el aprendizaje y neuropsicosociales así como autismo, epilepsia y pérdidas visuales y sensoriales.
- Estudios recientes también demostraron hallazgos anormales en las RNM similares a los de los niños con EHI moderada.

Muchos centros han comenzado a tratar las EHI leve con HT ante la falta de evidencia consistente



- Existen varios trabajos en curso que tratan de responder los interrogantes acerca de la EHI leve.
- Los más importantes están referidos a la búsqueda de biomarcadores tempranos capaces de identificar RN con EHI leve que desarrollarán daño cerebral significativo.
- Mientras tanto realizar control clínico estricto sobre los RN con EHI leve durante por lo menos 24 hs.
- Si en las primeras 12hs presentan nuevos síntomas podrían clasificarse como moderados y recibir HT.

HT en Prematuros



- Aunque la AAP incluyó en sus guías para HT a RN a partir de las 35S EG se conoce poco acerca de la seguridad clínica y los efectos adversos de la HT en RN < 36S EG.
- 2 Estudios randomizados incluyeron prematuros entre 35 y 36S EG. No reportaron análisis de este subgrupo.
- TOBY Registry y Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry (VON) tampoco reportó análisis de subgrupo ni evolución.

Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy

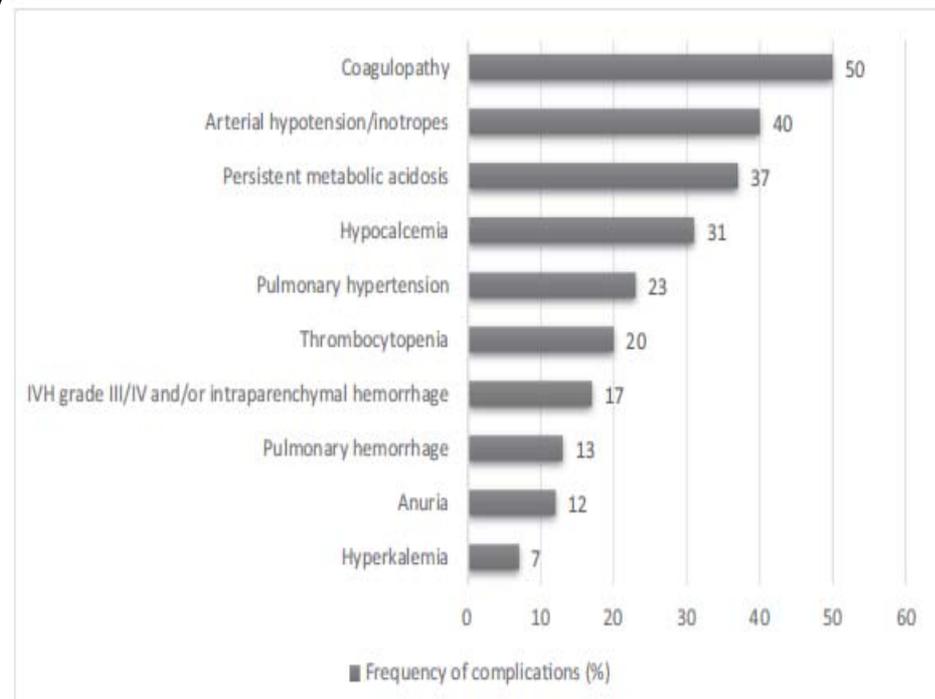
Tamara I. Herrera^a, Laura Edwards^b, William F. Malcolm^b, P. Brian Smith^{b,d}, Kimberley A. Fisher^b, Carolyn Pizoli^c, Kathryn E. Gustafson^b, Ricki F. Goldstein^b, C. Michael Cotten^b, Ronald N. Goldberg^b, Margarita Bidegain^{b,*}

^a Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay

^b Division of Neonatology, Duke University School of Medicine, Durham, NC, United States of America



- La frecuencia de complicaciones y el outcome combinado de muerte y discapacidad en este grupo de prematuros con EHI enfriados fue preocupante.
- Coagulopatía y hemorragia intracraneana
- Limitaciones del estudio. Tamaño muestral,
- Falta de datos sobre posibles confundidores,
- No grupo control.
- 70% pérdidas en el seg.



A Randomized Trial of Targeted Temperature Management With Whole Body Hypothermia For Moderate And Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy In Premature Infants 33-35 Weeks Gestational Age

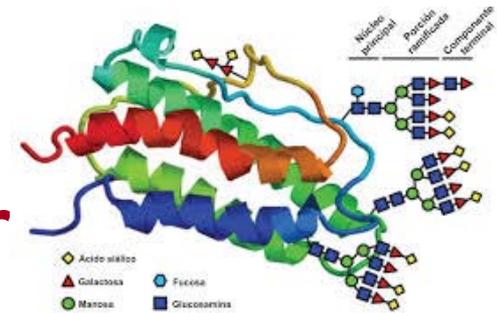
Study Start Date :May 2015 Estimated Completion Date:October 2022

14 centros en USA

- Michele C Walsh, MD Case Western Reserve University,
- Seetha Shankaran, MD Wayne State University
- Abbot R Laptook, MD Brown Univ, Women & Inf Hosp. Rhode Island
- Greg Sokol, MD, MS Indiana University
- Krisa P Van Meurs, MD Stanford University
- Wally A Carlo, MD University of Alabama at Birmingham

Eritropoyetina

Su rol como Neuroprotector

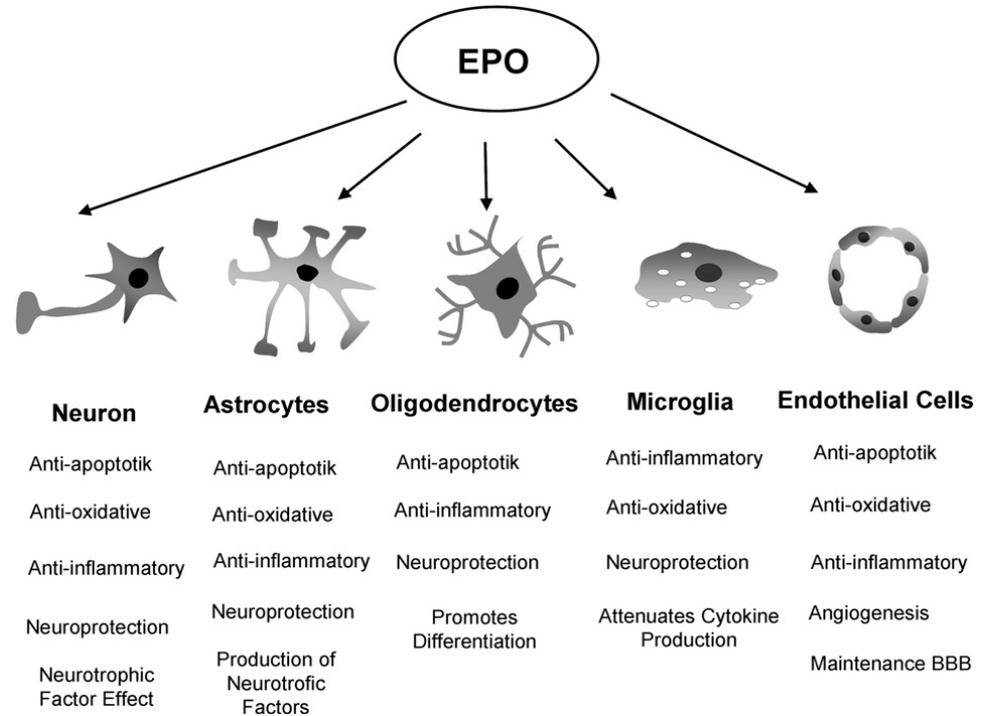


- La eritropoyetina (EPO) es una citoquina con un rol emergente en neuroprotección
- En las últimas dos décadas las funciones no hematopoyéticas de EPO y su receptor EPOR han sido dilucidadas.
- Las acciones en el tejido nervioso y los capilares cerebrales junto con su acción citoprotectora son críticas durante el neurodesarrollo y la recuperación luego de una injuria cerebral

Epo posee un potencial único como agente neuroprotector

Efectos Agudos :

- Anti inflamatorios
- Anti excitotóxicos
- Anti oxidantes
- Anti apoptóticos



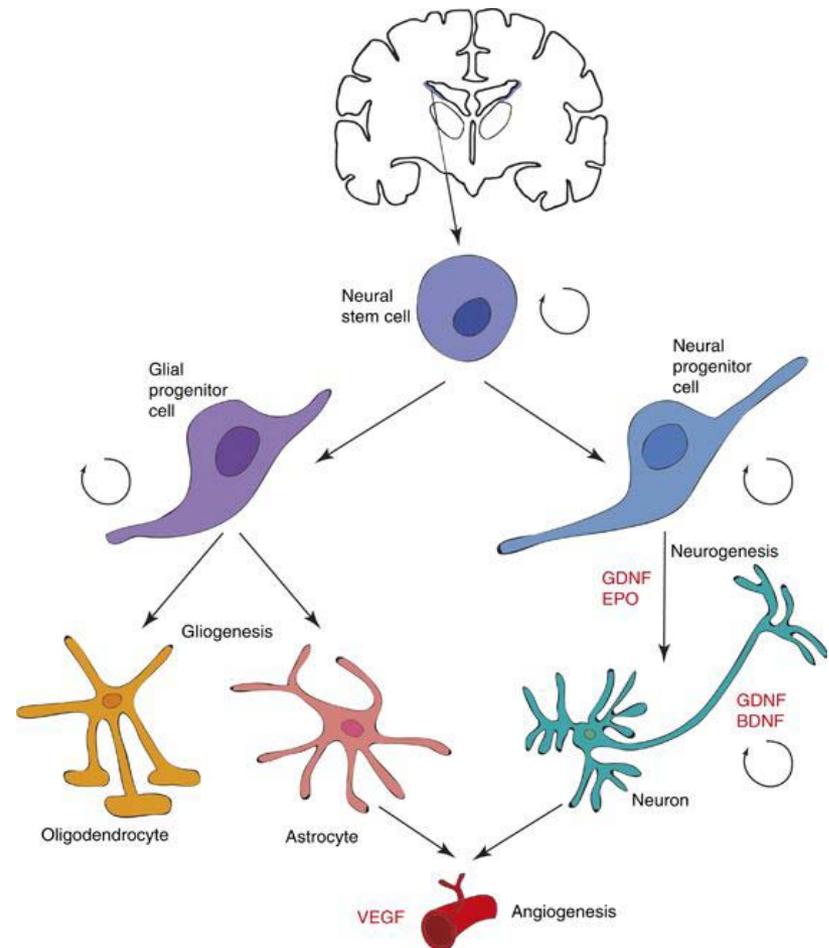
Efectos Regeneradores :

- Neurogénesis
- Angiogénesis
- Oligodendrogénesis

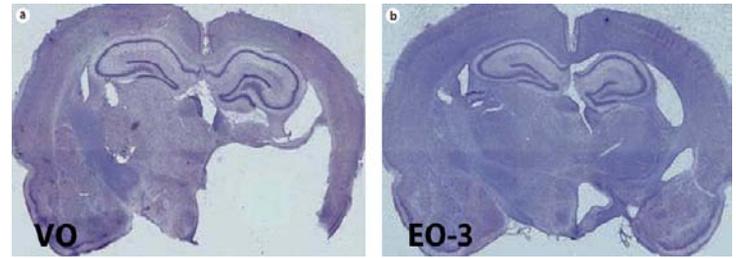
Efectos esenciales en la reparación de la injuria cerebral y el normal neurodesarrollo

Epo funciona a través de su unión con su receptor de superficie celular Epo- R

- Epo-Rs se expresa en una variedad de tipos celulares cerebrales incluyendo células progenitoras, células maduras, astrocitos, oligodendrocitos, microglia y células endoteliales vasculares.
- La expresión de Epo y Epo-R en el cerebro es elevada durante el desarrollo fetal declinando rápidamente al nacer.
- Durante hipoxia-isquemia, la expresión de Epo-R en las neuronas, astrocitos y microglia es sobrerregulada. Si la injuria es de una duración suficiente se produce un aumento de la expresión de EPO
- En ausencia de la unión EPO-EPOR las células se predisponen a la apoptosis, mientras que en su presencia se ven preservadas.



Estudios en animales



- La funciones de EPO sustentan su administración exógena a RN con EHI dado que la injuria cerebral puede ocurrir luego de una breve pero catastrófica injuria pudiendo ser insuficiente para estimular un incremento endógeno de la síntesis de EPO .
- En modelos animales y estudios sobre stroke, Epo demostró reducir la pérdida neuronal, la discapacidad en el aprendizaje, y la PC luego de la injuria cerebral.
- Estos efectos son dosis dependientes siendo las dosis múltiples más efectivas.
- Aún administrada una semana luego de la injuria en roedores neonatos existe evidencia de:
 - ✓ Mejoría en el comportamiento,
 - ✓ Aumento de la neurogénesis,
 - ✓ Incremento en la ramificaciones axonales
 - ✓ Disminución en la injuria de la sustancia blanca.



Estudios de Seguridad



- 3 estudios EPO en RN con EHI moderada a severa sin HT
Estos reportes sugirieron que la administración de ESA luego de una injuria HI en RN que no recibieron HT se asociaron con mejores evoluciones neurológicas sin incrementar la morbilidad
- Estudios fase I y II EPO con Hipotermia Terapéutica
NEAT y NEAT-O (54 RN HT randomizados a 1000U/kg o placebo) demostraron seguridad, farmacocinética adecuada y evolución beneficiosa medida por RNM temprana, biomarcadores y evolución a los 6 meses y 2 años.

Estudios Fase III



- **PAEAN - Erythropoietin for Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in Newborns (PAEAN)** University of Sydney
300 RN >35S EG Randomizados
EPO 1000 UI/Kg IV 1/día Días:1,2,3,5, y 7 o placebo
Outcome primario:
Muerte o discapacidad moderada a severa a los 2 años
- **High-dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL)**
University of California, San Francisco
500 RN >36S EG Randomizados EPO 1000 UI/Kg IV 1/día
Días:1,2,3,4, y 7 o placebo
Outcome primario
Muerte o discapacidad moderada a severa a los 22 a 26 m de vida



La Hipotermia Terapéutica mejoró la evolución de niños con EHI moderada y severa

Sin embargo existe todavía la necesidad de terapéuticas neuroprotectoras adicionales que puedan disminuir aún más la elevada incidencia de evoluciones desfavorables

Aunque los mecanismos por medio de los cuales EPO ejerce neuroprotección no están aún completamente comprendidos los beneficios incluyen ambos efectos agudos y a largo plazo.

Estos beneficios podrían complementar los efectos neuroprotectores de más corta duración de la HT

Gracias



desmotivaciones.es

Tengo fridooo ...