Mesa Redonda de Neonatología

José Ramón Castro Conde, Pedro A. Fuster Jorge
Servicio de Neonatología
Hospital Universitario de Canarias

Hipotermia: terapéutica neuroprotectora para la encefalopatía hipóxica isquémica neonatal

La incidencia de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es del 2,8/1000 RN vivos en los países desarrollados. Del 10 al 15 % de ellos mueren y del 25 al 30 % sufren secuelas neurológicas permanentes graves. La incidencia es 10 veces más alta en los países en vías de desarrollo. La evidencia experimental ha confirmado que la EHI es un proceso evolutivo que dura de horas a semanas. El conocimiento de los mecanismos que culminan la muerte neuronal ha facultado el desarrollo de estrategias terapéuticas que limiten la extensión del daño inicial. La hipotermia es la estrategia con mayor rigor científico testada y ha sido objeto de varios ensayos randomizados multicéntricos internacionales recientemente publicados. Los resultados proporcionan una información extensa en cuanto a la efectividad y seguridad de este tratamiento en el manejo de los niños con el mayor riesgo de lesión cerebral perinatal significativa.

FALLO ENERGÉTICO SECUNDARIO O RETRASADO

La hipoxia-isquemia desencadenan una cascada de eventos bioquímicos durante y después la agresión que conduce a la muerte celular muchas horas, e incluso días más tarde. Un RN con con EHI moderada o grave mantiene un metabolismo oxidativo cerebral normal inmediatamente tras el nacimiento [1]. Sin embargo, una caída en los fosfatos de alta energía representa un fallo energético retrasado 8-12 horas más tarde. La magnitud de este fallo energético retrasado está estrechamente relacionado con los resultados del neurodesarrollo a los 18 meses y a los 4 años [2,3]. También la persistencia de anomalías en la función mitocondrial, demostradas por la elevación persistente del lactato cerebral y pH intracelular están también asociadas con resultados del neurodesarrollo desfavorables y crecimiento cefálico reducido [4]. Los sucesos bioquímicos que tienen un papel importante en estos eventos secundarios incluyen acúmulo de neurotransmisores excitatorios, generación de radicales libres reactivos, acúmulo de calcio intracelular, y disfunción mitocondrial. Además, la apoptosis incrementada juega un papel crítico en la culminación de la muerte neuronal en el cerebro en desarrollo. La apoptopsis, proceso bioquímico que requiere energía, puede ser responsable de las terapias de rescate neuronal [5,6].

MECANISMO POTENCIAL DE NEUROPROTECCIÓN POR LA HIPOTERMIA

La hipotermia reduce la injuria cerebral por su impacto en varios procesos biológicos [7] : 1) Reduce el edema vasogénico, la hemorragia y la infiltración neutrofílica; 2) Limita la liberación de neurotransmisores excitatorios y la acumulación de calcio intracelular; 3) Restringe la producción de radicales libres, y por tanto células y organelas están protegidas del daño oxidativo durante la reperfusión; 4) reduce la activación de la cascada de citokinas y coagulación incrementando la concentración de interleukina-10 (citokina anti-inflamatoria) y reduciendo el factor de necrosis tumoral-alfa; 5) ayuda a mantener el metabolismo cerebral durante y después de la agresión al disminuir la tasa metabólica de glucosa y oxígeno; y más fundamentalmente 6) reduciendo la actividad de la caspasa-3 e incrementando la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-2, y limitando con ello la muerte neuronal por apoptosis.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE HIPOTERMIA EN NEONATOS

La evidencia experimental animal ha confirmado que la hipotermia implementada tras la reanimación pero antes del inicio del fallo energético cerebral retrasado ("Ventana Terapéutica") es efectiva en la reducción de la lesión cerebral [8,9]. Los primeros estudios pilotos en neonatos fueron dirigidos a comprobar: 1) la seguridad de la aplicación de hipotermia ligera a RN asfícticos; 2) criterios de selección de neonatos en mayor riesgo de secuelas neurológicas; y 3) posibilidad de iniciar enfriamiento selectivo cefálico o bien hipotermia corporal total en el límite de la ventana terapéutica (6 horas). Los estudios preliminares que incluían niños con criterios clínicos y electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG), utilizando tanto hipotermia corporal total (Tª rectal 33,2 ± 0,6°C) [10] como enfriamiento cefálico selectivo con Tª corporal rectal mantenida a 34,5-35°C [11], mantenidas durante 72 horas no encontraron mayor frecuencia de arritmias cardiacas, hipotensión, síndrome de hiperviscosidad, trombocitopenia, sepsis, hipoglucemia o acidosis metabólica persistente que los niños no enfriados. Sólo se encontró bradicardia con alargamiento del intervalo Q-T

y elevación de la presión sanguínea que fueron restablecidos con el recalentamiento de los niños.

Ya han sido varios los ensayos multicéntricos controlados randomizados publicados en fase 3 llevados a cabo para determinar la eficacia de la hipotermia en reducir la mortalidad y mejorar los resultados del neurodesarrollo a largo plazo en RN a término. Los resultados de estos ensayos ya fuesen con enfriamiento cefálico selectivo [12], o bien con hipotermia corporal total [13-15] arrojan resultados coincidentes en que la hipotermia a 33-34°C durante 72 horas en neonatos con EHI moderada reduce la mortalidad y mejora los resultados del neurodesarrollo a los 2 años. Los dos últimos ensayos de controles publicados han sido realizados en Europa. El ensayo TOBY [14] incluyó un total de 325 niños, de los que a 163 se les randomizó antes de las 6 horas de vida para cuidados intensivos con enfriamiento corporal total a 33,5°C por 72 horas y 162 recibieron sólo cuidados intensivos. Los resultados primarios de muerte o secuelas graves a los 18 meses fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo el grupo "enfriado" tuvo una supervivencia sin anormalidades significativamente que el grupo de sólo cuidados intensivos. Posteriormente se ha publicado el neo.nEURO.network RCT [15] que incluía un número menor de niños (53 en el grupo de hipotermia y 58 en el grupo control) en el que si se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en supervivencia y secuelas mayores evaluados a los 18 meses de edad. En este trabajo también se demostró el efecto neuroprotector de la hipotermia en aquellos RN con EHI grave, en los que se había hipotetizado y comprobado en trabajos previos que probablemente la hipotermia no tendría ningún efecto [12].

HIPOTERMIA COMO TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El rescate hipotérmico de neonatos con EHI es una terapia en evolución. En muchos de los centros experimentados incluidos en los ensayos multicéntricos, la hipotermia fue un tratamiento novedoso y se ha vuelto un "cuidado estándar". Las UCINs que participaron en los ensayos TOBY y neo.nEURO.network [14,15], actualmente están enfriando bebés que tienen los criterios iniciales de inclusión en los estudios originales con o sin consentimiento informado y sin randomización.

PREGUNTAS A LA HIPOTERMIA

El beneficio de la hipotermia en los neonatos supervivientes a la EHI ha sido confirmada, pero quedan un número importante de cuestiones sin resolver. La profundidad óptima del enfriamiento, que ha sido establecida de 32-34°C en estudios animales, aún no ha sido establecida en RN asfícticos. La duración óptima de la hipotermia tampoco ha sido establecida. El método óptimo de llevarla a cabo (enfriamiento cefálico selectivo vs enfriamiento corporal total) no ha sido estudiado. Así mismo, el impacto del momento de inicio de la hipotermia es incierto: ¿La iniciación más precoz de la hipotermia mejoraría los resultados a largo plazo? ¿la hipotermia iniciada después de las 6 horas de vida también sería beneficiosa bajo ciertas circunstancias?. Análisis adicionales de registros aEEG o EEG convencionales tras la reanimación permitirían una inclusión más selectiva de niños que podrían beneficiarse. Aunque quedan muchas preguntas aún sin respuesta, ya no hay contrapeso para aleatorizar para la normotermia en futuros estudios que aborden estas cuestiones. ¿Cómo la comunidad neonatal podría proceder sin ofrecer la hipotermia como una opción de tratamiento preservando la necesidad crítica de futuras investigaciones?. El dilema está aún más magnificado si tenemos en cuenta que la EHI es relativamente infrecuente en países desarrollados y las pequeñas Unidades Neonatales solo tratarían 4-6 casos al año, como sucede actualmente en Tenerife. El número es claramente insuficiente para alcanzar competencia con la técnica y/o mejorar los resultados del tratamiento incluso si los datos son remitidos a un registro nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gr1.- Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EO. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischaemic brain injury. Arch Dis Child 1989; 64: 953-63.
2. Roth SC, Baudin J, Cady E, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 718-25.
3. Roth SC, Edwards AD, Cady EB, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. Dev Med Child Neurol 1992; 34: 285-95.
4. Robertson NJ, Cox IJ, Cowan FM, Counsell SJ, Azzopardi D, Edwards AD. Cerebral intracellular lactic acidosis persisting months after neonatal encephalopathy measured by magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res 1999; 46: 445-51.
5. Edwards AD, Yue X, Cox P, et al. Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury. Pediatr Res 1997; 42: 684-9.
6. Mazarakis ND, Edwards AD, Mehmet H. 12.

Apoptosis in neural development and disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F165-70.
7. Wyatt JS, Robertson NJ. Time for a cool head – neuroprotection becomes a reality. Early Hum Dev 2005; 81: 5-11.
8. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuro-protection with prolonged head cooling started before post-ischemic seizures in fetal sheep. Pediatrics 1998; 102 : 1098-106.
9. Laptook AR, Corbett RJT. The efects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. Clin Perinatol 2002; 29: 623-9.
10. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics 2000; 106: 684-94.
11. Battin MR, Penrice J, Gunn TR, Gunn AJ. Treatment of term infants with head cooling and mild systemic hypothermia (35°C and 34.5°C) after perinatal asphyxia. Pediatrics 2003; 111: 244-51.
12. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. Lancet 2005; 365: 663-70.
13. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574-84.
14. Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009; 361: 1349-58.
15. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R and neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. Pediatrics 2010; 126; e771-e778.