



EDITORIAL

Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Un nuevo reto asistencial en neonatología

Moderate cerebral hypothermia in hypoxic-ischaemic encephalopathy: A new challenge in neonatal care

A. García-Alix

Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 27 de julio de 2009; aceptado el 28 de julio de 2009
Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2009

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal en el recién nacido (RN) a término o casi a término constituye una importante causa de morbimortalidad en el período neonatal y de discapacidad ulterior en el niño^{1–3}. Las importantes implicaciones médicas, sociales y legales que asocia la EHI hacen que ésta constituya un problema de salud pública. Desafortunadamente, durante todo el siglo XX no hemos dispuesto de ninguna aproximación terapéutica específica que permitiese prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a esta agresión perinatal, y su protocolo terapéutico ha consistido en aportar cuidados de soporte general, evitar las complicaciones asociadas y tratar las crisis convulsivas^{4,5}. Esta ausencia de tratamiento específico llevó al Committee on Fetus and Newborn de la Academia Americana de Pediatría a señalar en el año 2006 que esta enfermedad era “una de las frustraciones clínicas no resueltas de la medicina neonatal contemporánea”⁶. Afortunadamente, este panorama parece haber cambiado, ya que en los últimos años ha tenido lugar un importante avance terapéutico específico para la agresión hipóxico-isquémica del SNC. Diversos ensayos clínicos han mostrado que la reducción de la temperatura cerebral de 3–4 °C (hipotermia moderada) mediante un enfriamiento corporal total o selectivo del cerebro, iniciado antes de las 6 h de vida y mantenido durante 72 h, puede ser una intervención

eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes^{7–9}. Esta aparente eficacia y seguridad de la hipotermia terapéutica se ha ratificado en 4 metaanálisis independientes^{10–13}, y los 4 concluyen que esta intervención es: a) eficaz para reducir la prevalencia de muerte-discapacidad asociada a la EHI moderada-grave; b) que el número de neonatos con EHI que precisan tratarse para prevenir un caso de muerte o de discapacidad está en un rango de 6 a 8 pacientes, y c) que es una intervención terapéutica segura, sin riesgo relevante para el bebé siempre que se aplique siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y de recalentamiento.

Es probable que no todos los neonatólogos estén convencidos de que la evidencia actual señale que ha llegado el momento de su aplicación sistemática, y prefieran esperar nuevas publicaciones de ensayos clínicos en desarrollo o de alguno, como el TOBY, ya finalizado¹⁴. Pero es preciso señalar que, en el caso de exigir más evidencia, tendremos que responder a las siguientes preguntas: ¿cuánta demostración (certidumbre) adicional necesitamos para establecer esta recomendación?, y por otra parte: ¿cuál será el coste en términos de supervivencia y discapacidad hasta que se considere que hemos alcanzado el nivel de evidencia que deseamos?, es decir, ¿a cuántos niños les será negada la posibilidad de mejorar su supervivencia y reducir su discapacidad ulterior por esperar? Aunque no hay recomendaciones por parte de organismos oficiales o sociedades científicas que apoyen el uso clínico

Correo electrónico: alfredoalix@telefonica.net

de esta opción terapéutica, numerosos comités de expertos apoyan su utilización, y el empleo de hipotermia en la práctica clínica es una realidad en muchas unidades neonatales de Europa, América, Asia y Oceanía¹⁵⁻¹⁹. Nosotros también creemos que la evidencia disponible apoya la introducción de la hipotermia terapéutica en la asistencia al neonato con EHI significativa, no como "uso compasivo", sino como práctica estándar. Esto no contradice que aún se precisen más ensayos clínicos y que aún sean numerosas las preguntas y dudas no resueltas. Entre éstas, algunas tan relevantes como la identificación de los subgrupos de neonatos con EHI que más se benefician de este tratamiento, la relación entre eficacia terapéutica y momento de inicio, la duración óptima del enfriamiento, la necesidad o no de sedación, el valor y el momento de las evaluaciones complementarias, la relación coste-beneficio y los factores y condiciones comórbidas que pueden agravar o facilitar el daño cerebral en las primeras horas de vida y durante el tratamiento. Además, en la última década, el mejor conocimiento de los mecanismos biológicos que conducen a la muerte de las células neurales tras la agresión hipóxico-isquémica está dirigiendo la atención a estrategias terapéuticas neuroprotectoras adicionales a la hipotermia (alopurinol, xenón, topiramato, etc.). Cualquier nuevo agente neuroprotector que se incorpore al tratamiento de la EHI lo hará en combinación con la hipotermia, que, además de su efecto terapéutico per se, puede prolongar la duración de la ventana terapéutica y actuar sinérgicamente con otros agentes neuroprotectores.

Los neonatos con EHI moderada y grave (EHI significativa) constituyen, por su riesgo de muerte neonatal o de discapacidad ulterior, la población diana a la cual aplicar la hipotermia moderada sostenida²⁰⁻²³. Estos neonatos están por lo general gravemente enfermos, con disfunción de múltiples órganos²⁴, lo que determina que requieran durante sus primeros días de vida unidades de neonatología de nivel III, con capacidad para enfrentar cualquier complicación orgánica asociada a la agresión hipóxico-isquémica. Si el adecuado tratamiento, control y monitorización de estos pacientes es una tarea ardua y difícil que involucra a todo el equipo asistencial (médicos-enfermeras), la hipotermia moderada sostenida añade un plus considerable de complejidad en el tratamiento y el control de estos pacientes. La implantación de este tratamiento en una unidad de neonatología de nivel III es un laborioso proceso que debe ser abordado en etapas^{18,25} y que requiere crear un grupo interdisciplinario, elaborar una guía clínica específica para el tratamiento de la EHI, establecer un programa educativo para médicos y enfermeras continuado en el tiempo y establecer un programa de seguimiento de estos pacientes, así como la adquisición del equipo técnico necesario. Debido a la necesidad de iniciar la hipotermia antes de las 6 h de vida, un aspecto crítico en cualquier programa de hipotermia es la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación operativa, en la que sobresalen algunos aspectos, como son la necesidad de evitar el calentamiento inicial de los pacientes de alto riesgo (Apgar: 5 min ≤ 5 o pH < 7,0 en un RN que precisa reanimación avanzada) en la misma sala de partos, identificar precozmente aquellos neonatos con EHI significativa y controlar estrictamente factores de comorbilidad durante las primeras horas de vida, ya que condiciones como

la hipocapnia, la hipoglucemia y trastornos metabólicos transitorios pueden agravar el daño cerebral inicial y minorar el efecto terapéutico de la hipotermia.

Debido a que la EHI significativa es una enfermedad infrecuente que no alcanza el 0,5% de los RN vivos en nuestro entorno, la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales de hospitales terciarios asisten a sólo un pequeño número de pacientes por año. Aunque no existen indicaciones acerca de cuál es el número mínimo de pacientes por año que debería asistir un centro para desarrollar y mantener un programa de hipotermia terapéutica, la información aportada por centros en los que se ha implantado muestra que éstos atienden aproximadamente un paciente por mes¹⁸⁻²⁰. Independientemente del número que se considere, lo que es evidente es que sin un cierto volumen de pacientes no se pueden ofrecer programas de alta calidad asistencial atendidos por equipos humanos expertos (correctamente entrenados) y con los recursos tecnológicos adecuados. Por esto, es preciso concentrar los recursos y racionalizar el desarrollo de los programas de hipotermia en nuestro país, lo que obliga a la centralización de pacientes y de programas en uno o varios centros según la densidad demográfica de cada comunidad autónoma, y a establecer un registro de pacientes con el fin de mejorar la calidad e identificar problemas y variaciones en la asistencia.

La mayoría de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales sin unidades de cuidados intensivos neonatales y, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades neonatales, el traslado de estos neonatos a centros terciarios no está generalizado. Probablemente a esto ha contribuido la ausencia hasta ahora de tratamientos eficaces capaces de modificar el curso clínico de esta grave entidad. Sin embargo, la introducción de la hipotermia moderada sostenida como tratamiento neuroprotector específico y el hecho de que la máxima eficacia terapéutica se obtiene posiblemente cuanto antes se inicie tras el nacimiento y siempre dentro de las primeras 6 h de vida, imponen la necesidad de un traslado urgente del paciente a centros de referencia. El enfriamiento pasivo tras el nacimiento y su mantenimiento hasta y durante el traslado puede ser conseguido con medidas de enfriamiento fácilmente disponibles por contacto o convección, pero existe el riesgo de sobreenfriamiento (temperatura central < 33 °C)¹⁷. Por esto, es necesario que los equipos de transporte neonatal en conjunción con los centros de referencia establezcan guías estrictas de tratamiento y se doten de equipos tecnológicos que permitan el traslado con la seguridad adecuada.

En resumen, ofrecer la mejor asistencia a los RN con EHI y obtener los mejores resultados de la hipotermia moderada sostenida nos enfrenta a un nuevo reto asistencial, para lo que será preciso la centralización y la optimización de los recursos disponibles. Además, la estrategia asistencial que se adopte deberá garantizar el acceso de los niños con EHI a los centros especializados en condiciones de equidad. En el presente se está elaborando un documento de recomendaciones por parte de un comité ad hoc auspiciado por la Sociedad Española de Neonatología, que verá la luz en breve y que ayudará a todos aquellos centros terciarios en el proceso de implantación de esta intervención terapéutica.

Bibliografía

1. Van Handel M, Swaab H, De Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: A review. *Eur J Pediatr*. 2007;166:645–54.
2. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:398–407.
3. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term development outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol*. 2001;16:781–92.
4. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100:1004–14.
5. García-Alix A, Quero J. Asfixia neonatal. Síndrome hipóxico-isquémico neonatal. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 2 ed, Ergon: Madrid; 2007. p. 973–80.
6. Blackmon LR, Stark AR, The Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006;117:942–8.
7. 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;365:663–70.
8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan, EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New E J Med*. 2005;353:1574–1584.
9. Eicher DJ, Wagner CL, Katikanemi LP. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:18–24.
10. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F127–31.
11. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy—are we there yet?. *BMC Pediatrics*. 2007;7:30 [citado 16 Jul 2008]. Disponible en: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/30>.
12. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:951–8.
13. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003111.
14. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thorensen, M, et al. The TOBY study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxia encephalopathy: A randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2008;8:1–2 [citado 12 MAR 2009]. Disponible en: URL: www.biomedcentral.com/1471-2431/8/17.
15. Perlman M, Shah P. Time to adopt cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Response to a previous commentary. *Pediatrics*. 2008;121:616–18.
16. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation*. 2008;78:7–12.
17. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edquist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: A risk of excessive cooling. *Acta Paediatr*. 2009;98:942–6.
18. Zanelli SA, Naylor M, Dobbins N, Quigg M, Goodkin HP, Matsumoto, JA, et al. Implementation of a “hypothermia for HIE” program: 2-year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2008;28:171–5.
19. Sarkar S, Barks J, Donn SM. Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection?. *J Perinatol*. 2008;28:117–22.
20. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:696–705.
21. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986;1:67–9.
22. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. *J Pediatr*. 1981;98:112–17.
23. Robertson CM, Finer NN. Term infants with hypoxic ischemic encephalopathy: Outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol*. 1985;27:473–84.
24. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *Journal of Pediatrics*. 1995;127:786–93.
25. Barks JDE. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clin Perinatol*. 2008;35:765–75.