



EDITORIAL

## Presente y futuro de la neuroprotección con hipotermia

### Present and future of neuroprotection by hypothermia

D. Blanco

Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2011

#### La hipotermia: tratamiento emergente

La encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal es uno de los acontecimientos más dramáticos e inesperados que pueden afectar a un recién nacido y su familia.

La primera esperanza de poder ayudar a estos niños surgió hace más de 20 años con el descubrimiento de la naturaleza evolutiva del daño cerebral en las primeras horas tras el insulto hipóxico-isquémico<sup>1</sup>, capaz de delimitar un tiempo de «ventana terapéutica»<sup>2</sup>.

Tras este hallazgo, la «vieja idea» del tratamiento con hipotermia<sup>3</sup> inició el paso de los estudios experimentales a los ensayos clínicos, para muchos, de «dudosa validez ética». Los resultados de los primeros ensayos clínicos con hipotermia<sup>4,5</sup>, cambiaron radicalmente el sentido de la duda: si inicialmente era éticamente cuestionable someter al grupo de tratamiento a un terapia potencialmente muy peligrosa (afectación de la síntesis de surfactante, hipertensión pulmonar, arritmias, coagulopatía, etc.), ahora lo era el iniciar nuevos ensayos que mantuviesen en normotermia al grupo control<sup>6</sup>; de hecho, los estudios en curso europeo (neo.nEuro.network) y australiano (ICE) pararon precozmente el reclutamiento de niños reconociendo, implícitamente, que el tratamiento debería ser ofrecido a todos aquellos que cumpliesen los criterios de entrada.

#### Reconocimiento de la hipotermia como un estándar de tratamiento

Un metaanálisis reciente<sup>7</sup>, con datos acumulativos de 1.440 niños, ratifica la eficacia de la hipotermia para el indi-

cador principal (reducción de mortalidad y discapacidad mayor a los 18-24 meses) de los principales ensayos clínicos, encontrando una disminución de la incidencia de parálisis cerebral, déficit visual severo, retraso cognitivo y psicomotor en el grupo tratado.

Sin embargo, a pesar de esta evidencia y de la ausencia de otros tratamientos eficaces, la aceptación de la hipotermia como un estándar de tratamiento parece incomprensiblemente difícil. Los motivos de esta dificultad son múltiples: clínicos, logísticos, de formación, disposición de recursos y en ocasiones de índole médico-legal<sup>8,9</sup>.

Quizá la principal dificultad para la estandarización de la hipotermia sea que muchos de los niños con encefalopatía hipóxico-isquémica significativa no nacen en UCIN de tercer nivel con programas de hipotermia adecuados<sup>10</sup>, por lo que el pediatra responsable de la asistencia debe enfrentarse a la decisión de un traslado urgente que debe ser aceptado y entendido por unos padres que en ese momento presentan una competencia para la toma de decisiones comprometida<sup>11</sup>. En cualquier caso, dada la evidencia actual (NNT del tratamiento=8) y la inexistencia de otro tratamiento eficaz, todos los padres de un niño con encefalopatía hipóxico-isquémica tienen el derecho a ser informados sobre la existencia de este tratamiento y de la potencial relevancia que este puede tener para su hijo<sup>8</sup>.

El derecho del recién nacido a ser tratado de manera eficaz pone a prueba nuestra capacidad de organización asistencial, y exige a los responsables de ella, la preparación y dotación de un adecuado transporte neonatal y la definición de las necesidades asistenciales para asignar centros de referencia con programas de neuroprotección con hipotermia<sup>12,13</sup>.

Correo electrónico: drtblanco99@gmail.com

## El reto actual: mejorar los resultados de la neuroprotección con hipotermia

El tratamiento con hipotermia no consigue rescatar a todos los niños de una evolución adversa y, por otra parte, hasta un tercio de los niños con riesgo potencial de lesión, evolucionan favorablemente sin tratamiento. Esta imprecisión en la selección de pacientes y el menor número de niños que evolucionan desfavorablemente gracias al tratamiento con hipotermia suponen un aumento en el número de niños necesarios para demostrar la eficacia de cualquier intervención encaminada a mejorar la eficacia de la hipotermia.

Por lo tanto, debemos encontrar «verdaderos biomarcadores»<sup>14</sup> que nos ayuden tanto a seleccionar a los recién nacidos que se encuentran en la «fase de ventana terapéutica» es decir, de «daño latente» potencialmente reversible, como de anticiparnos a los resultados de la intervención realizada (biomarcadores del daño y de resultados finales «deducidos» o subrogados).

La combinación de biomarcadores, como la espectroscopia cercana al infrarrojo y la monitorización electroencefalográfica estándar y mediante análisis de frecuencias, podría ayudarnos a detectar el momento crítico del paso de lesión reversible a irreversible tras la agresión hipóxico isquémica. En modelos experimentales<sup>15,16</sup>, el hallazgo durante la fase latente de un aumento en el consumo de oxígeno cerebral junto con la existencia de *transients* en la actividad electroencefalográfica se ha relacionado con la intensidad de la pérdida neuronal en hipocampo y ganglios basales. Si se validasen estos hallazgos clínica y experimentalmente, podrían ser utilizados como biomarcadores de daño cerebral potencialmente «no rescatable» con tratamientos de neuroprotección.

La resonancia magnética (RM) es uno de los biomarcadores de «resultados subrogados» más aceptado en la actualidad. Un subanálisis realizado sobre las imágenes de RM de 131 niños participantes en el estudio TOBY<sup>17</sup> ha demostrado que la hipotermia disminuye el número de alteraciones en la RM y que la correlación entre intensidad de la lesión, alteración en la neuroimagen y secuelas en el neurodesarrollo, se mantiene en niños tratados con hipotermia por lo que puede ser utilizado también en estos niños como un buen biomarcador pronóstico. Con este objetivo, las nuevas técnicas de análisis de la imagen por RM como la *trac-based spatial statistic*, permiten una comparación más objetiva y con mayor poder estadístico al no seleccionarse subjetivamente «áreas de interés» por el observador. Esto permitirá una valoración más eficiente y precoz de los resultados de nuevas terapias de neuroprotección<sup>18</sup>.

La Sociedad Española de Neonatología (SEN), consciente del reto que supone el paso de los ensayos clínicos a la aplicación «en la vida real» de un nuevo tratamiento como la neuroprotección con hipotermia, nos encargó a un grupo de neonatólogos con especial dedicación a la neurología neonatal, elaborar un documento de recomendaciones con el propósito de facilitar, sobre la base de la evidencia actual, el mejor nivel de atención a estos niños evitando tratamientos inadecuados.

Para el grupo de neonatólogos implicados en la elaboración del documento que se presenta tras esta editorial<sup>10</sup>, no existen dudas de que la evidencia disponible apoya la uti-

lización de la hipotermia en la asistencia al recién nacido con EHI significativa no como un tratamiento «compasivo», sino como una práctica estándar. Para conseguir esta estandarización es necesario continuar divulgando la seguridad y eficacia de la hipotermia pero también identificar las dificultades en la aplicación inicial de esta terapia en nuestro medio. Con este objetivo, la SEN ([www.se-neonatal.es](http://www.se-neonatal.es)) ha creado una base de datos, hipoSEN, que pretende mantener una farmacovigilancia de esta intervención terapéutica y facilitar los estudios colaborativos entre los centros con programas de hipotermia.

La información para la participación y utilización de esta base de datos esta disponible en la página web mencionada.

## Bibliografía

1. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, Delpy DT, Baudin J, Stewart AL, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonant spectroscopy. *Pediatr Res.* 1989;25:445-51.
2. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *Neuro Rx.* 2006;3:154-69.
3. Gunn AJ, Gunn TR, De Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99:248-56.
4. 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.
5. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574-84.
6. Higgins RD, Raju TN, Perlman J, Azzopardi DV, Blackmon LR, Clark RH, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr.* 2006;148:170-5.
7. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:238-46.
8. Wyatt JS. Ethics and hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:299-304.
9. García-Alix A, González de Dios J. La encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término ha dejado de ser una entidad huérfana. Implicaciones para la práctica y necesidad de un código hipotermia. *Evid Pediatr.* 2010;6:27.
10. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F, et al. Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:341.
11. Allmark P, Mason S. Improving the quality of consent to randomised controlled trials by using continuous consent and clinician training in the consent process. *J Med Ethics.* 2006;32:439-43.
12. Barks JD. The technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clin Perinatol.* 2008;35:765-75.
13. Gray J, Geva A, Zheng Z, Zupancic JA. CoolSim: using industrial modelling techniques to examine the impact of selective head cooling in model of perinatal regionalization. *Pediatrics.* 2008;121:28-36.
14. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:253-60.

15. George S, Gunn AJ, Westgate JA, Brabyn C, Guan J, Bennet L. Fetal heart rate variability and brainstem injury after asphyxia in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R925–33.
16. Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS, Gun AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy in preterm fetal sheep. *J Physiol*. 2006;572:141–54.
17. 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;9:39–45.
18. Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance biomarkers of neuroprotective effects in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:261–9.