

COMENTARIOS

Factores determinantes de la evolución después del enfriamiento craneal en la encefalopatía neonatal

Si los habitantes del Olimpo tuvieran que señalar a Hércules diez tareas en perinatología, la prevención y limitación de las lesiones neurológicas ocuparían un lugar elevado en la lista, junto a la prevención de la preeclampsia, la prematuridad, las hemorragias posparto y el impacto de la pobreza sobre la evolución del embarazo.

El ensayo Cool-cap¹ es un paso en esa dirección. El lugar que ocupa esta tecnología es todavía incierto, sus beneficios a largo plazo no se conocen bien y su perfil de seguridad no se halla aún bien definido. Sin embargo, dada la frecuencia de evoluciones desfavorables en este grupo (más del 60% en toda la cohorte), los prometedores resultados obtenidos en los primeros ensayos de distribución aleatoria son muy sugerentes en el sentido de que el enfriamiento será una parte importante de nuestro arsenal terapéutico en los años venideros.

En el trabajo actual² de este grupo se presenta un análisis post-hoc exploratorio de los datos del ensayo Cool-cap, con el objeto de generar hipótesis y obtener información para nuevos estudios sobre los factores que pueden influir en los resultados del tratamiento.

El estudio original y, por lo tanto, las conclusiones que pueden extraerse del mismo, están influidos en cierto modo por las dificultades inherentes al diagnóstico prospectivo de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Este subgrupo de lactantes encefalopáticos tiene un especial interés por su asociación con los problemas agudos intraparto. Una patología que se halle evolucionando en el momento del parto puede ser reversible. Lamentablemente, los criterios de inclusión utilizados para demostrar esta etiología (Apgar 10' \leq 5 o la necesidad de reanimación a los 10 minutos o un pH de cordón $<$ 7,00 o un déficit de base \geq 16 mmol/l) son particularmente inespecíficos. La característica más específica, la gasometría en sangre de cordón, sólo estuvo disponible en una minoría de casos, incluso en este subgrupo de investigación. Quizá ello explica la elevada prevalencia de la EHI, establecida en 2-3/1.000. En el estudio poblacional de casos-controles de Badawi et al^{3,4}, la encefalopatía neonatal (de cualquier etiología) ocurrió en 3,75/1.000 nacimientos y sólo en el 29% de ellos se consideró una posible hipoxia intraparto, utilizando unos criterios muy globales. Se calculó que la EHI ocurría en 1,6/10.000 recién nacidos a término.

Naturalmente, la dificultad consiste en que cuando se identifica la etiología subyacente ya se ha perdido la oportunidad para intervenir en el subgrupo que puede responder. Todavía no disponemos de una prueba para identificar a los lactantes que han sufrido una noxa grave en las horas previas al parto. Por lo tanto, dado que

las patologías potencialmente reversibles quedan diluidas en el conjunto de aquellas otras en las que la noxa actuó a distancia del parto, los estudios dirigidos a identificar con precisión los subgrupos que pueden obtener beneficios o sufrir perjuicios derivados del tratamiento deben ser a gran escala y, por lo tanto, son de difícil ejecución.

Incluso con las mencionadas reservas, este análisis suscita algunas posibilidades de interés. Se confirma el significado pronóstico del grado de la encefalopatía y la gravedad de las anomalías EEG como elementos predictivos de la evolución. Se demuestra que el enfriamiento craneal selectivo fue eficaz en el tratamiento de la encefalopatía moderada o grave y se identifica además una interesante asociación entre el peso al nacer y la evolución. Aunque la división del peso al nacer según se halle por debajo o por encima del percentil 25 parece algo arbitraria, probablemente es razonable si tenemos en cuenta el tamaño de la muestra. En el análisis presentado, los lactantes de mayor peso tenían más probabilidades de presentar una evolución adversa (muerte o discapacidad grave a los 18 meses) y también de mostrar una mayor respuesta al tratamiento. Los autores plantean varias posibles explicaciones. Sin embargo, existe un hallazgo inesperado. En el estudio de Badawi sobre la encefalopatía neonatal^{3,4}, los lactantes $>$ 4 kg presentaron la incidencia más baja de encefalopatía que cualquier otro grupo, mientras que el peso al nacer inferior al percentil 3 fue el factor de riesgo con un efecto más considerable.

Así pues, ¿qué otras posibles explicaciones hay para esta asociación con el peso al nacer? Es posible que, en comparación con los fetos con restricción del crecimiento y escasez de grasa, los de mayor peso respondan con metabolización de la grasa y producción de cuerpos cetónicos y radicales libres ante un episodio de profunda hipoxia. Frente a una hipoxia, los niños de más peso han de subvenir a las necesidades metabólicas de una placenta y un organismo de mayor tamaño; en estas circunstancias, el precioso oxígeno y el flujo sanguíneo se desvían de los órganos centrales. Como hecho de interés, el único grupo de lactantes grandes con un riesgo aumentado de encefalopatía neonatal en el estudio de Badawi et al^{3,4} fue el de los niños $>$ 4 kg con una preeclampsia grave de comienzo agudo con la consiguiente isquemia placentaria, pero sin tiempo para disminuir sus demandas metabólicas mediante la restricción del crecimiento. Estos niños tuvieron más probabilidades de desarrollar signos de hipoxia intraparto y un riesgo 14 veces mayor de presentar una encefalopatía neonatal. Los

niños de más peso también tienen un mayor volumen del cráneo y un flujo sanguíneo cerebral más elevado, lo que puede conducir a un enfriamiento diferencial de las estructuras cerebrales superficiales y profundas, y ser beneficioso. Finalmente, dado que los niños de mayor tamaño parecen estar protegidos en general frente a la encefalopatía neonatal, es muy posible que en estos niños la presencia de una encefalopatía indique una noxa más intensa, especialmente cuando es de carácter agudo.

Ello puede ayudar a explicar la tendencia a una evolución más desfavorable al ir aumentando el peso al nacer; sería de interés analizar a los niños con un peso al nacer por encima del percentil 90.

En mi opinión, los hallazgos en relación con la fiebre tienen gran interés, dada la relación entre la fiebre intraparto y las evoluciones neurológicas adversas (como la parálisis cerebral), demostrada por Grether y Nelson⁵, y otros autores. Aunque todavía se desconoce si el control de la fiebre modifica la evolución, es una hipótesis tentadora. En el grupo con enfriamiento hubo 11 niños con fiebre > 38 °C, antes del enfriamiento o bien en el recalentamiento. Nueve de estos niños presentaron una evolución neurológica desfavorable, en comparación con 50/97 en el grupo con enfriamiento que no tuvieron fiebre (OR 4,2 [0,97-18]). En este análisis, la contribución del peso al nacer predominó sobre la de la fiebre; sin embargo, dada la constancia de esta asociación, parece probable que la fiebre sea un factor de riesgo independiente para la evolución adversa.

Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, se observó una tendencia hacia evoluciones más desfavorables en los niños de menor tamaño que fueron enfriados, en comparación con el grupo de control (24/39 en el grupo de intervención, frente a 14/33 en los controles, OR 2,17; IC del 95% 0,85-5,54). Aunque ello puede ser un hecho casual dado el pequeño número de niños en este análisis de subgrupos, es muy po-

sible que corresponda a un efecto real. En posteriores estudios será necesario abordar esta cuestión. Evidentemente no se observa beneficio alguno en los niños de pequeño tamaño. En futuros estudios tendrá así mismo valor diferenciar entre los niños pequeños para la edad de gestación y aquellos otros con restricción del crecimiento. Los mecanismos que llevan a la restricción del crecimiento pueden haber influido sobre la capacidad del recién nacido para afrontar las noxas agudas, y no necesariamente de un modo negativo.

El enfriamiento, ya sea selectivo o corporal total, es uno de los pocos tratamientos con un definitivo efecto neuroprotector en los estudios de distribución aleatoria^{1,6}. Se halla todavía en sus primeras etapas, pero sigue vigente. En el futuro sabremos cómo aplicarlo de un modo óptimo y a quién. Es una apasionante cuestión para vivirla.

JOHN M. KEOGH, FRANZCOG
Obstetrics and Gynaecology, Hornsby Hospital, Hornsby,
New South Wales, Australia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2005;365:663-70.
2. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007;119:912-21.
3. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317:1554-8.
4. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317:1549-53.
5. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight [revisión en *JAMA*. 1998;279:118]. *JAMA*. 1997;278:207-11.
6. 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.