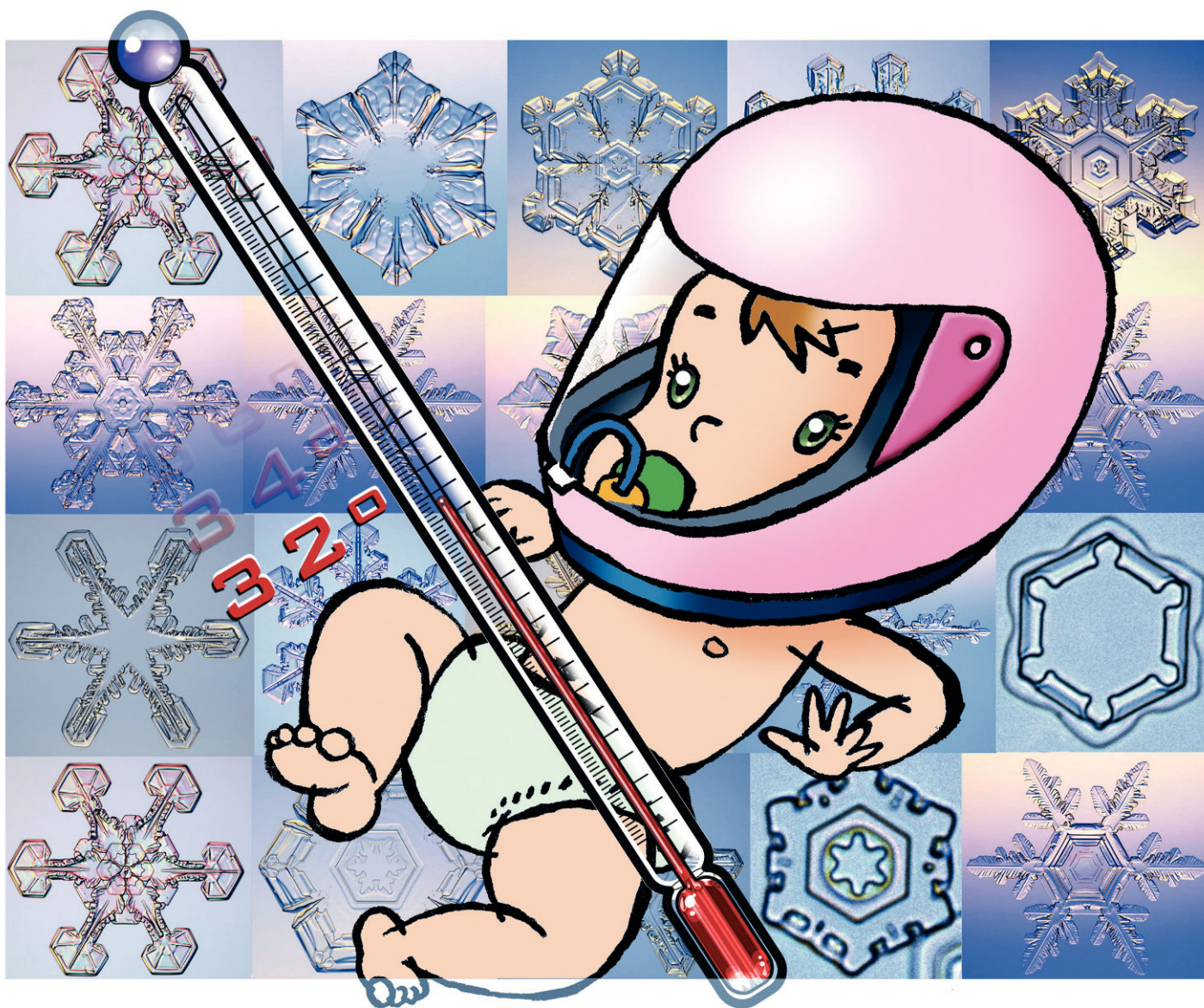


Neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica

ALFREDO GARCÍA-ALIX Y MÍRIAM MARTÍNEZ
Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
alfredoalix@terra.es; mmbiarge@wanadoo.es



La agresión asfíctica alrededor del nacimiento y su correlato clínico, la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), moderada o grave, afectan aproximadamente a 1-2/1.000 recién nacidos a término y se asocian a una importante morbimortalidad neonatal y neurológica a largo plazo. Hasta el presente, el manejo de la EHI ha consistido en aportar cuidados de soporte general y tratar las crisis convulsivas¹. En la última década, el mejor conocimiento de los acontecimientos que se producen tras la agresión hipóxico-

isquémica ha dado lugar a una intensa investigación sobre nuevas estrategias terapéuticas neuroprotectoras^{1,2}. Además, se ha demostrado que tras la agresión hipóxico-isquémica existe un período de tiempo durante el cual las intervenciones terapéuticas pueden aminorar la lesión cerebral. Este período, denominado “ventana terapéutica”, probablemente no se prolonga más de 8 h. En el presente artículo se aborda la intervención neuroprotectora más prometedora y la única cuya eficacia se ha estudiado en recién nacidos humanos: la

Puntos clave

La lesión cerebral hipóxico-isquémica es un proceso que se desarrolla en varias fases: fase primaria, caracterizada por edema citotóxico; fase latente, con recuperación parcial del metabolismo oxidativo, y fase secundaria o tardía, en la cual tienen lugar los procesos de infarto tisular, necrosis neuronal selectiva y apoptosis.

La fase latente se conoce también como “ventana terapéutica”, pues es el período de tiempo en el que ciertas intervenciones terapéuticas pueden aminorar el daño cerebral. Su duración es variable y depende de diversos factores, pero probablemente no es mayor de 8 h.

La hipotermia moderada puede ejercer efectos protectores sobre el cerebro sometido a lesión hipóxico-isquémica al intervenir en diferentes puntos de las cascadas bioquímicas que conducen al daño cerebral, además de prolongar la duración de la ventana terapéutica y actuar de forma sinérgica con otras estrategias neuroprotectoras.

Los estudios en animales han mostrado que la hipotermia es eficaz cuando se inicia en las primeras 6 h tras la agresión hipóxico-isquémica y se mantiene durante 72 h, mientras que la instauración del tratamiento una vez que han aparecido las crisis convulsivas o la coexistencia de estrés reducen o eliminan el efecto protector.

Los estudios realizados en recién nacidos humanos indican que los niños con encefalopatía moderada constituyen el grupo que probablemente más beneficios pueda obtener de este tratamiento.

Etapas fisiopatológicas de la lesión cerebral hipóxico-isquémica

La lesión cerebral hipóxico-isquémica es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el período de recuperación. Este proceso consta de varias fases. Inicialmente, de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar un edema citotóxico grave debido a la despolarización celular hipóxica; es la denominada “fase primaria de la lesión”. Tras la reperfusión, el edema citotóxico puede resolverse transitoriamente y se produce una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro; es lo que se conoce como fase latente, que corresponde a la “ventana terapéutica”, es decir, un período de tiempo durante el cual el inicio de una intervención terapéutica puede aminorar la lesión cerebral y, transcurrido éste, ninguna intervención logrará reducir el daño. No se conoce la duración de esta ventana terapéutica tras la resucitación en recién nacidos humanos; probablemente dependerá de numerosos factores, entre ellos, la gravedad de la agresión. Los estudios en modelos animales y los realizados en humanos con espectroscopia de resonancia magnética indican que su duración no es mayor de 6-8 h³. Tras la fase latente, tiene lugar una fase de deterioro del metabolismo oxidativo que puede extenderse varios días y que comienza aproximadamente entre las 6 y las 15 h posteriores a la agresión (fig. 1). La magnitud del fracaso energético se relaciona de forma estrecha con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral³. Durante esta fase, denominada “secundaria o tardía”, tiene lugar una serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes y que conducen a la lesión del tejido nervioso en forma de infarto tisular (destrucción de todos los elementos celulares del tejido nervioso), necrosis neuronal selectiva y apoptosis (suicidio celular controlado genéticamente).

Durante las últimas 2 décadas numerosos estudios experimentales realizados en una gran diversidad de modelos animales han mostrado que la temperatura cerebral es una

variable biológica importante durante y tras la agresión hipóxico-isquémica. Mientras que la hipertermia incrementa el deterioro neurológico temprano, así como la mortalidad y la morbilidad neurológicas⁴⁻⁶, una reducción de la temperatura cerebral de 3-4 °C iniciada durante la agresión, la fase de reperfusión o la fase latente tiene un claro efecto neuroprotector y previene o aminora la lesión cerebral^{7,8}. Desde el punto de vista de la práctica clínica, la hipotermia iniciada durante la fase latente o al inicio de la fase secundaria es la más atractiva y relevante, y su efecto neuroprotector parece depender del momento de inicio y de la duración de la hipotermia⁹.

Mecanismo de acción de la hipotermia

No se conocen bien los mecanismos por los cuales la hipotermia moderada protege o reduce la lesión cerebral hipóxico-isquémica, pero presumiblemente son los siguientes: *a)* reducción del metabolismo cerebral, lo cual determina un menor deterioro del metabolismo oxidativo; *b)* supresión de la muerte celular apoptótica, y *c)* supresión de la reacción inflamatoria y, también, de la activación microglial⁷⁻⁹. Además de actuar en diversos puntos en las múltiples cascadas bioquímicas que conducen a la lesión, 2 aspectos realzan su potencial utilidad clínica: la hipotermia puede prolongar la duración de la ventana terapéutica y parece tener un efecto sinérgico con otras estrategias neuroprotectoras, como es la administración de antagonistas de los aminoácidos excitatorios^{8,9}.

Eficacia y seguridad de la neuroprotección mediante hipotermia cerebral moderada

Los datos obtenidos en modelos animales de isquemia cerebral focal o global muestran que la hipotermia iniciada entre 90 min y 6 h después de la reperfusión, y mantenida durante 48-72 h tras la agresión hipóxico-isquémica, se asocia con una protección cerebral más consistente⁷⁻⁹. En general, cuanto

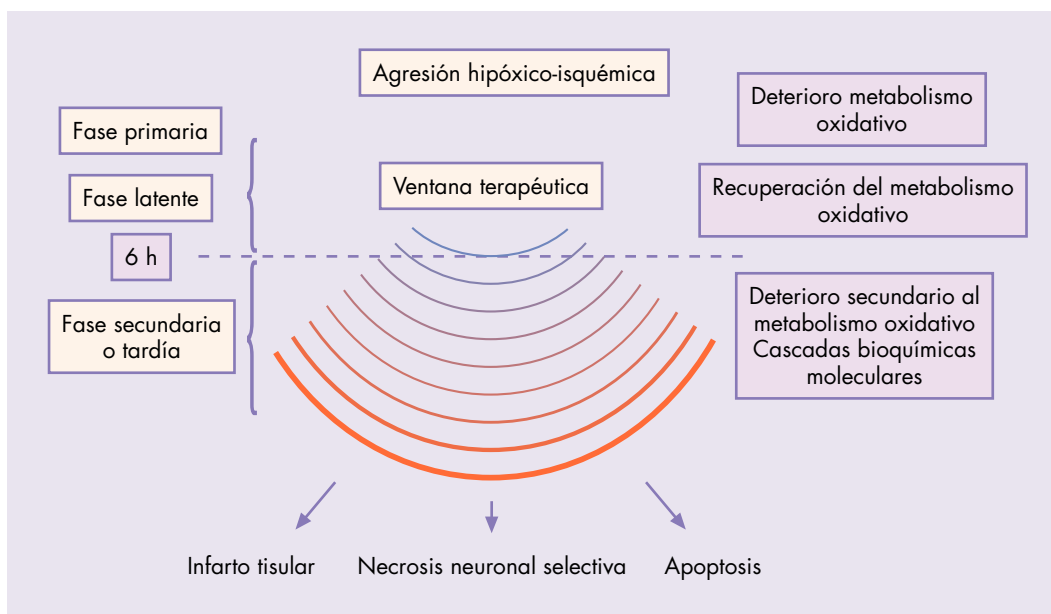


Figura 1. Fases de la agresión hipóxico-isquémica y episodios bioquímicos con relación a la ventana terapéutica.

antes se inicie la hipotermia, mayor parece ser la posibilidad de reducir el daño y favorecer la recuperación funcional; por el contrario, cuanto más se demore su inicio, menor parece ser su efectividad^{7,9}. De hecho, el efecto neuroprotector de la hipotermia parece perderse cuando esta intervención se inicia tras aparecer las convulsiones en la fase de deterioro secundario⁹. Otra variable que puede modular el efecto neuroprotector es el estrés asociado al enfriamiento; en el lechón este efecto desaparece cuando el cerdito no recibe sedación durante el enfriamiento¹⁰. Se desconocen la profundidad y la duración de la hipotermia cerebral necesarias para maximizar el efecto neuroprotector. Sobre la base de lo observado en modelos experimentales, los estudios humanos realizados y los que están actualmente en progreso mantienen la hipotermia cerebral durante 72 h.

En modelos animales la hipotermia moderada, bien sea corporal total o limitada a la cabeza, parece segura y los efectos secundarios son menores^{7,8}. Temperaturas inferiores a 32 °C no parecen mejorar la neuroprotección y el perfil de toxicidad sistémica se solapa con el observado en la asfixia: disfunción miocárdica, arritmias cardíacas, hemorragia pulmonar, fracaso renal, aumento de la viscosidad de la sangre, trastorno de la coagulación y disfunción inmunitaria^{7,11,12}. En los estudios controlados realizados en recién nacidos humanos, la reducción de la temperatura cerebral a 32-34 °C se consigue mediante un casco cefálico que contiene una espiral a través de la cual circula agua a una temperatura de entre 8 y 12 °C. La temperatura del cuerpo (temperatura rectal) se mantiene a 34-35 °C mediante una lámpara de calor radiante bajo servocontrol^{13,14}. Excepto un edema transitorio en el cuero cabelludo, una discreta bradicardia sinusal y un modesto y transitorio aumento de la glucemia, no se han descrito otros efectos adversos con este procedimiento operativo^{13,14}.

Resultados en recién nacidos humanos

Un aspecto que durante años limitó el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a evaluar intervenciones neuroprotectoras fue la necesidad de identificar de forma certera y temprana a los

recién nacidos con mayor riesgo de lesión cerebral. Los antecedentes perinatales, por sus serias limitaciones para establecer el riesgo de lesión cerebral permanente, no podían utilizarse como criterios de inclusión en esos estudios. El hecho de que los neonatos que han presentado una agresión lo bastante grave para causar parálisis cerebral muestren invariablemente desde el nacimiento un cuadro de encefalopatía moderada o grave, así como una actividad eléctrica cerebral alterada, ha permitido delinear criterios de inclusión más selectivos y evitar que muchos recién nacidos con antecedentes perinatales tradicionales puedan ser sometidos a riesgos innecesarios.

Recientemente se ha publicado el primer gran ensayo clínico aleatorizado y controlado (el Cool Cap Study) que ha evaluado la eficacia neuroprotectora de la hipotermia cerebral moderada, iniciada antes de las 6 h de vida y mantenida durante 72 h, en la EHI¹⁴. Este estudio incluyó a 234 recién nacidos de 36 o más semanas de gestación que presentaron: antecedentes perinatales, encefalopatía moderada o grave y un trazado de fondo moderada o gravemente alterado en el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) antes de las 6 h de vida. Los resultados a primera vista no apoyan el tan esperado efecto neuroprotector de la hipotermia, por cuanto ésta no llevó a una reducción significativa de la prevalencia de muerte o discapacidad neurológica mayor a los 18 meses de edad (el 55 frente al 66%). Sin embargo, mientras que en el subgrupo de pacientes más graves —aquellos que mostraron un trazado de fondo gravemente alterado antes de la aleatorización— la hipotermia sostenida no mostró ningún efecto protector, en el subgrupo menos grave (alteraciones moderadas en el aEEG) la hipotermia dio lugar a una reducción absoluta de 0,18 (el 48 frente al 66%; $p = 0,02$) en la frecuencia de muerte o discapacidad neurológica. Estos resultados delimitan el subgrupo de recién nacidos asfícticos que probablemente más se beneficiarán de cualquier intervención terapéutica que se inicie antes de la fase secundaria o tardía. Además, cualquier evaluación acerca de la eficacia neuroprotectora de la hipotermia moderada y sostenida, o de otras intervenciones farmacológicas, deberá

tener en cuenta la proporción de pacientes con aEEG gravemente alterado que se incluyen en el estudio. Los resultados de los estudios actualmente en marcha permitirán establecer la indicación de la hipotermia cerebral moderada en el manejo del recién nacido asfíctico bajo criterios de medicina basada en la evidencia.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. En: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 314-69.
2. ●● Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100:1004-13.
3. ● Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, 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.
4. Kim Y, Busto R, Dietrich WD, Kraydieh S, Ginsberg MD. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 1996;27:2274-80.
5. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:2455-60.
6. Shum-Tim D, Nagashima M, Shinoka T, Bucarius J, Nollert G, Lidov HG, et al. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:780-92.
7. Wagner CL, Eicher DJ, Katikaneni LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia? *Pediatr Neurol*. 1999;21:429-43.
8. ● Thoresen M, Wyatt JS. Keeping a cool head, posthypoxic hypothermia – an old idea revisited. *Acta Paediatr*. 1997;86:1019-33.
9. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:111-5.
10. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001;50:405-11.
11. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1995;7:139-47.
12. Edwards AD, Wyatt JS, Thoresen M. Treatment of hypoxic-ischaemic brain damage by moderate hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F85-F9.
13. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998;102:885-92.
14. ●● 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.