

Alopurinol en la asfixia perinatal: ¿una nueva ventana terapéutica?

HERNANDO BAQUERO

Hospital Universidad del Norte. Clínica Materno Infantil Santa Mónica. Posgrado de Neonatología. Barranquilla. Colombia.
hbaquero@uninorte.edu.co



Roger Ballabrera

Puntos clave

- La asfixia perinatal se caracteriza clínicamente por la disminución del intercambio gaseoso en la placenta o en los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.
- A pesar de los múltiples y prolongados esfuerzos por disminuir la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal, estas condiciones siguen causando la muerte de más de un millón de recién nacidos por año en el mundo.
- La hipotermia total o selectiva es la terapia que ha probado ser efectiva y segura en la disminución de las secuelas por EHI neonatal.
- Se han propuesto varios medicamentos que ayuden a prevenir la progresión del daño y/o mejoren la reparación del tejido cerebral inmaduro lesionado. Todos se deben limitar a la pequeña ventana de tiempo en que tienen que ser administrados (máximo 6 h después del nacimiento).
- El alopurinol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la EHI por su acción de inhibición de la xantina oxidasa y su capacidad para “barrer” o “capturar” radicales hidroxilo.

La asfixia perinatal puede ocurrir durante el embarazo (5%), el trabajo de parto y el parto (85%), o después del nacimiento (10%). Si bien según su etimología asfixia significa falta de respiración o falta de aire, clínicamente es un síndrome caracterizado por la disminución del intercambio gaseoso en la placenta o en los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.

Todos los órganos y sistemas del organismo se afectan en diverso grado durante un episodio de asfixia. En el sistema nervioso central es donde se produce la lesión más relevante por las graves consecuencias que ésta tiene en términos de mortalidad y secuelas.

La incidencia de asfixia perinatal manifestada como encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal es de 3 a 5 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos. El 25% de los afectados mueren durante el período neonatal y el 25% sobreviven con déficit neurológicos graves como retraso mental, parálisis cerebral y/o epilepsia.

Aparte de la hipotermia, no existe otra terapia que haya probado ser efectiva y segura en la disminución de las secuelas de la EHI neonatal. Se continúan haciendo muchos esfuerzos por encontrar alternativas terapéuticas que ayuden a prevenir la progresión del daño y/o mejoren la reparación del tejido cerebral inmaduro lesionado. Estudios experimentales y clínicos han propuesto varios medicamentos como candidatos para cumplir los propósitos enunciados, sin embargo todos tienen la limitación de la pequeña ventana de tiempo en que tienen que ser administrados (máximo 6 h después del nacimiento)¹.

El estrés oxidativo causado por la reperfusión y la reoxigenación al nacimiento ha hecho que la investigación para el tratamiento de la asfixia perinatal incluya ahora la posibilidad de administrar sustancias antioxidantes, incluso antes del nacimiento. El alopurinol y su metabolito activo, el oxipurinol, muestran resultados prometedores en esta misión cuando se administran a la madre.

Ensayos clínicos que muestran el uso del alopurinol como tratamiento de la asfixia perinatal

En la transición de la vida intrauterina a la extrauterina se producen períodos de hipoxia e isquemia transitorios que, si se prolongan por alguna causa, conducen a un déficit energético multiorgánico que se expresará clínicamente como asfixia perinatal (hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica).

La asfixia perinatal, junto con la prematuridad, las infecciones y las malformaciones congénitas, es una de las cuatro causas más importantes de mortalidad en el período neonatal. Cada año mueren en el mundo aproximadamente 1 millón de niños por asfixia perinatal y otro millón queda con discapacidades permanentes.

La incidencia de manifestada como encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal es de 3 a 5 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos. La EHI neonatal es el puente inevitable entre la lesión cerebral definitiva que se origina en el período periparto y la secuela neurológica posterior tardía, llámese o no parálisis cerebral. Por lo tanto, esta encefalopatía es la causa más frecuente de lesión cerebral en recién nacidos.

Mucho se ha trabajado en la búsqueda de tratamientos que permitan asegurar un adecuado neurodesarrollo después de que un recién nacido haya padecido asfixia perinatal y EHI neonatal. La hipotermia moderada, sea cerebral selectiva o corporal total, ha probado hasta ahora ser la única terapia que reduce el daño cerebral después de una asfixia perinatal moderada a grave. Es predecible que una combinación de esta técnica, con algún fármaco neuroprotector, ayuden a prevenir la progresión del daño y/o mejoren la reparación del tejido cerebral lesionado. Tal vez el más grande inconveniente que encuentran los estudios experimentales y clínicos en la búsqueda de esos coadyuvantes efectivos, es el escaso tiempo de ventana terapéutica que fisiopatológicamente existe en esta condición (máximo 6 h después del nacimiento).

El estrés oxidativo es un componente importante en la lesión temprana del cerebro del recién nacido afectado por asfixia perinatal. Este estrés, generado por el desequilibrio entre la formación de radicales libres (especies reactivas de oxígeno y nitrógeno) y las defensas antioxidantes, induce daños en las membranas celulares, depleción energética excitotóxica, acumulación de calcio en el citosol y activación de genes proapoptóticos que causan daños a componentes celulares y llevan a la muerte celular. El cerebro del recién nacido, por su elevada tasa de consumo de oxígeno y su baja concentración de sustancias antioxidantes, es especialmente propenso a este daño.

Se han propuesto muchas estrategias para reducir el daño oxidativo en el recién nacidos, entre ellas se incluyen el uso de “captadores” de radicales libres de oxígeno, inhibidores de la peroxidación lipídica, reductores de la producción de radicales libres e inhibidores de la síntesis de óxido nítrico.

El alopurinol ha demostrado un efecto mixto prometedor gracias a su acción de inhibición de la xantina oxidasa (enzima que regula el metabolismo de hipoxantina a xantina con producción de radicales libres durante el proceso de hipoxia-isquemia-reperfusión) y a su capacidad para “barrear” o “capturar” radicales hidroxilo.

La administración posnatal temprana de alopurinol a recién nacidos con asfixia perinatal mejoró los resultados a corto plazo y disminuyó los valores de óxido nítrico. Sin embargo, no mejoró los resultados a largo plazo², por lo que se llegó a sugerir su administración, vía materna, al feto con inminente hipoxia durante el trabajo de parto.

Chaudhari T, McGuire W. Alopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006817. DOI:10.1002/14651858.CD006817.pub2

Metanálisis de 3 pequeños estudios controlados aleatorizados que evalúan el uso de alopurinol posnatal para la disminución de la mortalidad y la morbilidad de recién nacidos con EHI (Benders, 2006; Gunes, 2007; van Bel, 1998).

A manera de resumen anotamos que los 3 estudios incluyeron un total 114 recién nacidos mayores de 34 semanas de edad

gestacional con EHI de moderada a grave. En todos, la administración intravenosa de alopurinol se inició antes de las 4 h de vida y la dosis usada fue de 40 mg/kg de peso. Benders y Van Bel continuaron el tratamiento un día y Gunes lo siguió durante 3 días después del nacimiento³.

A pesar de que los estudios revisados tienen en general un buen diseño metodológico, ellos no logran detectar efectos clínicamente importantes del alopurinol sobre la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos afectados. El metaanálisis no reveló una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte durante la infancia (riesgo relativo [RR]: 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,59 a 1,45); RD 0,03 (IC 95%: 0,16 a 0,11), ni en la incidencia de convulsiones en el período neonatal (RR: 0,93; IC 95%: 0,75 a 1,16); RD -0,05 (IC 95%: 0,21 a 0,11). Sólo un estudio evaluó el desarrollo neurológico en los niños supervivientes y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

Los autores concluyen que si bien los datos disponibles no son suficientes para determinar si el alopurinol tiene beneficios clínicamente importantes para los recién nacidos con EHI, se deberían realizar estudios que evalúen su efectividad como complemento de la hipotermia en el tratamiento de recién nacidos con EHI moderada y grave.

Torrance H, Benders M, Derks J, Rademaker C, Bos A, Van Den Berg P, et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. Pediatrics. 2009;124:350-7.

Estudio diseñado como multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado, prueba de concepto, realizado en los hospitales de University Medical Center en Utrecht, Holanda, University Medical Center Groningen, Holanda, y en el Hospital de la Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Se incluyeron mujeres en trabajo de parto con edad gestacional de 36 o más semanas en quienes se evidenciaban por cardiotocografía signos de sufrimiento fetal (diagnosticado por frecuencia cardíaca anormal, según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) o pH de cuero cabelludo fetal menor de 7,20 y se indicaba una operación cesárea de urgencias o un parto vaginal asistido⁴.

Como hipótesis del estudio se planteó que el alopurinol, administrado a la madre con diagnóstico de sufrimiento fetal agudo, atraviesa la barrera placentaria (*outcome* primario), reduce la formación de radicales libres fetales y disminuye el daño cerebral agudo relacionado con la hipoxia isquemia, medido por una disminución en los valores fetales de proteína S-100B (*outcome* secundario).

Las pacientes del estudio, previa toma del consentimiento informado, fueron aleatorizadas para la administración doblemente enmascarada del medicamento de estudio (dosis única de alopurinol intravenoso 500 mg/kg frente a solución salina normal en las mismas condiciones de preparación y almacena-

miento). A todas las pacientes del estudio se les inició tocólisis aguda para intentar eliminar el efecto deletéreo adicional de las contracciones en el feto.

En el momento del nacimiento se obtuvo una muestra de sangre de la madre y una fetal de la arteria del cordón umbilical. En ambas muestras se determinaron los valores de alopurinol y oxipurinol, y las concentraciones plasmáticas de marcadores de producción de radicales libres. Como marcador de asfixia perinatal, se midió la concentración de lactato en la muestra fetal y como marcador de daño en el sistema nervioso central se determinó la concentración de proteína S-100B.

Todos los recién nacidos participantes fueron examinados médicamente después del nacimiento y se determinaron los posibles efectos adversos en el recuento de leucocitos y en la piel de las madres y de los niños.

Un total de 53 madres y 54 recién nacidos fueron incluidas en el estudio, 27 en el grupo placebo y 26 en el grupo tratado con alopurinol. Este último grupo fue subdividido para el análisis en un grupo con niveles terapéuticos de alopurinol/oxipurinol (n = 15) y otro grupo con valores subterapéuticos (n = 12). Por estudios previos se consideraron concentraciones terapéuticas de alopurinol $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ y de oxipurinol $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$ (concentraciones capaces de inhibir la xantina oxidasa).

No se encontraron diferencias significativas en las características maternas (nuliparidad, edad, gestación múltiple, tiempo entre la infusión y el nacimiento, parto vaginal instrumentado, parto vaginal espontáneo y operación cesárea) entre los grupos tratados (niveles terapéuticos y subterapéuticos) y entre éstos y el grupo placebo.

No se encontraron diferencias significativas en los datos perinatales relevantes de edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar, pH y BE en arteria umbilical entre los grupos tratados (valores terapéuticos y subterapéuticos) y entre éstos con el grupo placebo. Se admitieron en los servicios de neonatología 17 recién nacidos del grupo placebo, 6 del grupo con valores subterapéuticos y 5 del grupo con valores terapéuticos.

La media de tiempo desde el inicio de la administración materna del medicamento de estudio hasta el nacimiento del recién nacido fue de 56 min (18 a 190) para el grupo tratado con alopurinol y de 48 min (12 a 372) para el grupo placebo. Las concentraciones maternas de alopurinol y oxipurinol fueron significativamente más altas que las obtenidas en sangre de cordón.

La concentración de proteína S-100B en sangre fetal fue significativamente menor en el grupo con valores terapéuticos de alopurinol y oxipurinol que en el grupo placebo. Se observó una correlación entre la suma de las concentraciones de alopurinol y oxipurinol con los valores de proteína S-100B ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Los valores de lactato no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Los autores concluyen que el alopurinol atraviesa la barrera placentaria durante episodios de hipoxia fetal, pero las concentraciones obtenidas en sangre de cordón son menores que las reportadas cuando se usa en madres sin diagnóstico de sufrimiento fetal agudo. El obtener concentraciones terapéuticas de alopurinol/oxipurinol en sangre fetal se relaciona con posiblemente menor daño cerebral medido por los valores de proteína S-100B. No se pusieron de manifiesto efectos secundarios por lo que se propone la realización de un nuevo estudio clínico

con una mayor muestra y, por qué no, con una mayor dosis de medicamento.

Discusión

En esta revisión se muestran estudios clínicos en los que se usa alopurinol para el tratamiento de la asfixia perinatal. La posibilidad ahora de administrarlo prenatalmente abre una nueva ventana terapéutica para esta condición.

La compleja fisiopatología de la asfixia perinatal y de la EHI neonatal hacen que la búsqueda de terapias efectivas y seguras continúe.

El papel fisiopatológico de los radicales libres en la fase aguda de la lesión hipóxico-isquémica plantea la necesidad de encontrar una terapia dirigida a su neutralización.

Bibliografía



1. Gonzalez F, Ferriero D, Neuroprotection in the newborn infant. Clin Perinatol. 2009;36:859-80.
2. Benders MJ, Bos AF, Rademaker CM, Rijken M, Torrance H, Groenendaal F, van Bel F, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F163-5.
3. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006817. DOI:10.1002/14651858.CD006817.pub2.
4. Torrance H, Benders M, Derks J, Rademaker C, Bos A, Van Den Berg P, et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker S-100B. Pediatrics. 2009;124:350-7.