

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

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”

García-Alix A¹, González de Dios J²

¹Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante. (España).

Correspondencia: Alfredo García-Alix, agarciaalix@hsjdbcn.org

Palabras clave en inglés: perinatal asphyxia; hypoxic-ischemic encephalopathy; hypothermia, induced; infant, newborn.

Palabras clave en español: asfixia perinatal; encefalopatía hipóxico-isquémica; hipotermia; recién nacido.

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2010 • **Fecha de aceptación:** 5 de junio de 2010

Fecha de publicación en Internet: 21 de junio de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:27.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

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.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;2:27>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

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”

García-Alix A¹, González de Dios J²

¹Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante. (España).

Correspondencia: Alfredo García-Alix, agarciaalix@hsjdbcn.org

HYPOXIC-ISCHAEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEONATES IS NOT AN ORPHAN DISEASE ANY MORE. IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE AND NEED OF HYPOTHERMIC CODE

ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE HIPOTERMIA CEREBRAL EN ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal en el recién nacido a término o casi a término constituye una importante causa de morbi-mortalidad en el periodo neonatal y de discapacidad ulterior en el niño. Las implicaciones médicas, sociales y legales que asocia esta devastadora entidad son importantes y condicionan que constituya un problema sociosanitario relevante¹⁻³. Durante todo el siglo XX esta entidad ha estado huérfana de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a esta agresión perinatal. Los neonatos con EHI moderada y grave (EHI significativa) constituyen, por su riesgo de muerte o de secuelas neurológicas, un reto terapéutico. La búsqueda de una estrategia neuroprotectora farmacológica (alopurinol, topiramato, sulfato de magnesio, cannabinoides, etc.) se prolonga en el tiempo, pero sin conseguir que los resultados alentadores en experimentación animal se trasladen y confirmen en la clínica humana. Tal situación llevó al *Committee on Fetus and Newborn* de la Academia Americana de Pediatría a señalar, en el año 2006, que esta patología era “una de las frustraciones clínicas no resueltas de la medicina neonatal contemporánea”⁴.

Afortunadamente este panorama ha cambiado en la primera década del siglo XXI, al mostrar varios ensayos clínicos que la reducción de la temperatura cerebral de 3-4° C, mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza, constituye una intervención eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes⁵⁻⁸. Este enfriamiento es iniciado antes de las seis horas de vida y una vez alcanzada la temperatura diana de 33-34° C, esta hipotermia moderada es mantenida durante 72 horas, tras lo cual se realiza un recalentamiento lento ($\leq 0,5^\circ$ C por hora). Tres ensayos clínicos son especialmente importantes en el análisis de la hipotermia cerebral en la EHI y que analizan un mismo resultado primario compuesto (muerte y/o secuelas): uno utiliza hipotermia cerebral selectiva (CoolCap⁵ = riesgo relativo [RR]: 0,82, intervalo

de confianza [IC] 95%: 0,66 a 1,02) y los otros dos hipotermia corporal total (NICHD⁶ = RR: 0,72, IC 95%: 0,71 a 0,93, y TOBY⁸ = RR: 0,86, IC 95%: 0,68 a 1,07). Aunque sólo el NICHD⁶ encuentra una reducción estadísticamente significativa, la dirección del efecto beneficioso es consistente en los tres. El estudio TOBY⁸, el más recientemente publicado, encuentra también mejoría en distintas variables secundarias neurológicas a los 18 meses de edad de los pacientes asfícticos supervivientes. La aparente eficacia y seguridad observada en los ensayos clínicos ha sido ratificada en al menos cuatro metanálisis (Edwards et al⁹, Schulzke et al¹⁰, Shah et al¹¹ y Jacobs et al¹²) que han analizado la eficacia y seguridad de la hipotermia en la EHI significativa, lo que ha merecido ya una valoración previa en *Evidencias en Pediatría*¹³. La dirección de todos estos metanálisis se orienta a las siguientes conclusiones:

Todos concluyen que esta intervención: a) es eficaz para reducir la prevalencia de muerte-discapacidad asociada a la EHI moderada-grave; b) que el número de neonatos con EHI que precisan ser tratados para prevenir un caso de muerte o discapacidad está en un rango de 6 a 9 pacientes; y c) que es una intervención terapéutica segura, sin riesgo relevante para el bebé siempre que se aplique en unidades de nivel III y siguiendo protocolos estrictos de enfriamiento y recalentamiento. Recientemente se acaba de publicar en *BMJ* un nuevo metanálisis¹⁴, en el que se objetiva una reducción del riesgo combinado de mortalidad y de secuelas neurológicas a los 18 meses, y que esta reducción es de mayor grado en el subgrupo de EHI moderada (RR: 0,73; IC 95%: 0,58 a 0,92) que en el de EHI grave (RR: 0,87; IC 95%: 0,75 a 1,01). Este artículo es motivo de una valoración crítica en el último número de *Evidencias en Pediatría*¹⁵.

Los mecanismos por los cuales la hipotermia moderada protege o reduce el daño cerebral hipóxico-isquémico no son bien conocidos, pero éstos actúan durante la fase de fracaso energético secundario que ocurre durante el complejo proceso que conduce al daño cerebral hipóxico-isquémico. La hipotermia parece frenar diversas cascadas bioquímicas que durante esta

fase conducen al daño. Además de la reducción del metabolismo cerebral (y, por ello, la atenuación del fallo energético secundario), otros mecanismos parecen ser la supresión de la muerte celular apoptótica, la supresión de la reacción inflamatoria y también de la activación microglial¹⁶⁻²⁰. Dos aspectos realzan su potencial utilidad clínica: puede prolongar la duración de la ventana terapéutica y parece tener un efecto sinérgico con otras estrategias neuroprotectoras^{8,9}.

¿HA LLEGADO EL MOMENTO DE LA APLICACIÓN RUTINARIA DE LA HIPOTERMIA CEREBRAL?

Aunque para algunos neonatólogos o neuropediatras la evidencia disponible (y enumerada en el apartado previo) puede no ser aún suficiente para justificar la aplicación rutinaria de esta intervención terapéutica, numerosos comités de expertos apoyan su utilización, no como “uso compasivo”, sino como práctica estándar. Esta recomendación se fundamenta no sólo en las pruebas científicas disponibles, sino también en la ausencia de otras alternativas en una patología con consecuencias potenciales tan graves, en la seguridad de esta intervención en los ensayos clínicos, y en el coste en términos de supervivencia y discapacidad en caso de demorar esta intervención hasta que se considere que se ha alcanzado una evidencia consistente. Por todo ello, esta intervención terapéutica es hoy una realidad cotidiana en la mayoría de las unidades neonatales terciarias de Europa, América y Oceanía²¹⁻²⁶, incluyendo un número creciente de unidades de neonatología de nuestro país. Ello no contradice que aún se precisen más ensayos clínicos y que 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 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. Asimismo, dado que la hipotermia cerebral ha pasado de realizarse en el contexto de ensayos clínicos controlados a aplicarse en la práctica clínica estándar, es muy importante mantener una estrecha farmacovigilancia²⁶. Una herramienta clave para esto son los registros multicéntricos internacionales, nacionales o regionales de pacientes con EHI y/o sometidos a hipotermia cerebral. Con el fin de monitorizar la seguridad y la calidad de los programas de hipotermia para neonatos con EHI, la Sociedad Española de Neonatología está elaborando en el presente una base de datos para todos aquellos centros terciarios que implementarán esta intervención terapéutica.

LA HIPOTERMIA CEREBRAL DEL RECIÉN NACIDO EN LA ARENA CLÍNICA: ACTIVEMOS EL “CÓDIGO HIPOTERMIA”

Dado que la EHI significativa es una patología infrecuente, que no alcanza el 1% de los recién nacidos vivos en nuestro

entorno, la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales de hospitales terciarios sólo asisten a un pequeño número de pacientes con EHI nacidos intramuros por año². Por lo que es necesario reconocer, hartado sabido por otra parte, que si queremos ofrecer programas de alta calidad asistencial atendidos por equipos humanos expertos (correctamente entrenados) y con los recursos tecnológicos adecuados, es preciso concentrar los recursos y racionalizar el desarrollo de los programas de hipotermia, lo que obliga a la centralización de pacientes y de programas en los centros terciarios de cada área geográfica^{2,27}. La implantación de esta terapia en una unidad de neonatología de nivel III es un proceso que debe ser abordado en etapas^{24,27} y que requiere, entre otras acciones, crear un grupo interdisciplinario, elaborar una guía clínica específica para el manejo de la EHI, establecer un programa educativo para médicos y enfermeras continuado en el tiempo, así como la adquisición del equipo técnico necesario e implementar un programa de seguimiento de los pacientes.

Debido a la necesidad de iniciar la hipotermia antes de las seis horas de vida, un aspecto crítico en cualquier programa de hipotermia es la necesidad de establecer una rápida y bien ordenada actuación operativa. Esta actuación operativa debe establecer de forma precisa las acciones a realizar en cada una de las etapas asistenciales; desde el paritorio al cuidado intensivo y, dentro de éste, las acciones durante las fases de enfriamiento, mantenimiento, recalentamiento y, finalmente, durante la convalecencia del paciente antes del alta.

La mayoría de los neonatos que desarrollan EHI nacen en hospitales sin unidades de cuidados intensivos neonatales o sin programas establecidos de hipotermia. Dado que la máxima eficacia terapéutica se obtiene cuanto antes se inicie la hipotermia moderada sostenida tras el nacimiento y siempre dentro de las primeras 6 horas de vida, se impone la necesidad de un traslado urgente del paciente con sospecha de EHI a los centros de referencia. Este estrecho marco temporal de oportunidad terapéutica, unas pocas horas de oro, ha llevado a que propongamos la necesidad de establecer un “código hipotermia” para el recién nacido asfíctico²⁸. Hace muchos años que se estableció la conveniencia de activar un “código ictus” en el adulto afecto de un accidente cerebrovascular, y hoy en día se considera un indicador de calidad asistencial dentro de los servicios de neurología. Al igual que ocurre con el “código ictus” para el adulto afecto de accidente cerebrovascular, el “código hipotermia” debería suponer un protocolo de actuación conjunta desarrollado entre las unidades de neonatología de nivel I-II y los centros coordinadores de emergencias médicas (equipos de transporte) con las unidades de nivel III que ofrezcan un programa integral de atención al recién nacido asfíctico. Los objetivos primordiales de este “código hipotermia” serían ofrecer y asegurar la atención adecuada que necesitan estos recién nacidos, incluyendo la hipotermia pasiva (tanto en el centro emisor como durante el transporte al hospital de referencia), y reducir los retrasos en iniciar esta intervención terapéutica. Para que este código sea operativo, además de la coordinación, de la

necesidad de contar con los recursos tecnológicos necesarios y de un personal pediátrico entrenado que permita el traslado con la seguridad adecuada, es preciso establecer normas comunes de actuación, guías estrictas de manejo y mantener durante el proceso un diálogo fluido entre todos los agentes implicados en la asistencia de estos recién nacidos. Un aspecto relevante a la hora de establecer programas regionales de hipotermia para la EHI es la relación coste-beneficio de los mismos. Aunque la información disponible es escasa, un análisis económico de un programa regional de hipotermia en Massachusetts mostró que éste era coste-efectivo²⁹. La relación entre la mejora de la cantidad de vida (esperanza de vida) y la calidad de vida (morbilidad), expresada mediante los años de vida ajustados por calidad (AVAC, en inglés QALYs)³⁰, es el método más recomendado para estimar la relevancia de implementar un programa. Si no se duda de la mejoría en AVAC que implica implementar el “código ictus” en la población, cuyos pacientes potenciales serán adultos de avanzada edad, no puede perderse de vista que los AVAC para un recién nacido serán mayores, pues tiene toda su vida por delante.

Todos los profesionales implicados en la asistencia neonatal, así como los equipos implicados en el transporte terrestre o aéreo de estos pacientes, deben ser conocedores de que la EHI es en el presente una urgencia neurológica tributaria de una intervención terapéutica eficaz y segura. Ofrecer esta intervención asegurando la equidad en el acceso de los pacientes a los programas de hipotermia, requiere de un importante esfuerzo de coordinación entre todos los implicados en la atención de estos recién nacidos. Hasta donde nosotros sabemos, la única área geográfica del estado español que ofrece algo similar es Cataluña, donde los diversos agentes implicados se han nucleado alrededor de un grupo de trabajo denominado HipoCat, con el objetivo de abordar los nuevos retos asistenciales que ha abierto esta intervención terapéutica para la EHI.

CONCLUSIÓN Y REFLEXIÓN

La posibilidad actual de prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la EHI mediante la hipotermia moderada sostenida, ha conducido a establecer programas asistenciales específicos para estos niños, que incluyen dicha intervención terapéutica. Debido a que la eficacia terapéutica de la misma parece estar relacionada con su inicio antes de las primeras seis horas de vida, si se quiere garantizar tanto la intervención en el tiempo de ventana terapéutica como la equidad en el acceso del recién nacido a dichos programas, son precisos los siguientes pasos: a) centralizar los programas en varios centros terciarios por área geográfica, y b) establecer un “código hipotermia” que asegure el traslado urgente y seguro del paciente desde el centro emisor a un centro de referencia. Para que este código sea operativo es esencial la adecuada coordinación operativa entre todos los agentes implicados.

Conflicto de intereses de los autores: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child.* 1991;145: 1325-31.
2. García-Alix A, Martínez-Biarge M, Diez J, Gayá F, Quero J. Encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica: Incidencia y prevalencia en la primera década del siglo XXI. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:319-26.
3. Hull J, Dodd KL. Falling incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:386-91.
4. 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.
5. 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.
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan ET, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New Engl J Med.* 2005;353:1574-84.
7. Eicher DJ, Wagner CL, Katikanemi LP. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005;32:18-24.
8. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361:1349-58.
9. Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F127-F131.
10. 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. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/30>.
11. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:951-8.
12. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD003111.
13. Puebla Molina SF, Aparicio Sánchez JL. En recién nacidos a término afectados de encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia terapéutica podría disminuir la mortalidad y las secuelas graves. *Evid Pediatr.* 2007;3:106.
14. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010;340: c363doi:10.1136/bmj.c363.
15. Puebla Molina S, Aparicio Sánchez JL, Modesto i Alapont V. La hipotermia terapéutica reduce la mortalidad y las secuelas neurológicas en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. *Evid Pediatr* 2010;6:33.

16. Ellis M, Manandhar D. Progress in perinatal asphyxia. *Semin Neonatol.* 1999;4:183-91.
17. Perlman JM. Interventions strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Therap.* 2006; 28:1353-65.
18. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998;102:1098-106.
19. Thoresen M, Wyatt JS. Keeping a cool head, posthypoxic hypothermia –an old idea revisited. *Acta Paediatr.* 1997;86:1019-33.
20. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:111-5.
21. Perlman M, Shah P. Time to adopt cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: response to a previous commentary. *Pediatrics.* 2008;121:616-8.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Azzopardi D, Edwards AD. Hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:303-10.
27. Barks JD. Technical aspects of starting a neonatal cooling program. *Clin Perinatol.* 2008; 35: 765-75.
28. González de Dios J. “Código hipotermia” en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica: ¿cuándo activarlo en España? En: *Blog Pediatría basada en pruebas.* [fecha de consulta: 04-06-2010]. Disponible en: <http://www.pediatribasadaenpruebas.com/2009/10/codigo-hipotermia-en-el-recien-nacido.html>.
29. Gray J, Geva A, Zheng Z, Zupancic JA. CoolSim: using industrial modeling techniques to examine the impact of selective head cooling in a model of perinatal regionalization. *Pediatrics.* 2008;121:28-36.
30. González de Dios J. Calidad de vida relacionada con la salud: conocer e implementar en la toma de decisiones basadas en pruebas en Pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:507-13.