

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Comentario Asociado

### Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico-isquémica: ascenso y caída del xenón

García-Alix A<sup>1</sup>, Arnaez Solís J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona (España)

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Burgos. Burgos (España)

Correspondencia: Alfredo García-Alix, [agarciaalix@hsjdbcn.org](mailto:agarciaalix@hsjdbcn.org)

---

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2016 • Fecha de aceptación: 18 de febrero de 2016

Fecha de publicación del artículo: 24 de febrero de 2016

---

Evid Pediatr. 2016;12:14.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García-Alix A, Arnaez Solís J. Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico-isquémica: ascenso y caída del xenón. Evid Pediatr. 2016;12:14.

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

---

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:14](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:14)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico-isquémica: ascenso y caída del xenón

García-Alix A<sup>1</sup>, Arnaez Solís J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona (España)

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Burgos. Burgos (España)

Correspondencia: Alfredo García-Alix, [agarciaalix@hsjdbcn.org](mailto:agarciaalix@hsjdbcn.org)

La posibilidad de utilizar terapias neuroprotectoras tras la agresión hipóxico-isquémica se fundamenta en el hecho de que la génesis de la lesión cerebral es un proceso complejo que se desarrolla y evoluciona en las horas o días siguientes a dicha agresión. Este proceso consta de varias fases: inicialmente una fase primaria en la que existe un fracaso energético, una fase latente posterior con recuperación parcial del metabolismo oxidativo, que es seguida poco después por un nuevo deterioro del metabolismo energético, que da lugar a la fase secundaria o tardía. En esta fase, que puede extenderse durante varios días, tiene lugar la activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada y simultáneas que extienden y agravan el daño cerebral mediante la alteración de la función mitocondrial y procesos excito-oxidantes que conducen a la necrosis y apoptosis de las células neurales<sup>1</sup>. Lo relevante para la neuroprotección es que la fase latente que precede a la fase secundaria es un periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente evitar o aminorar la lesión cerebral<sup>1</sup>. Esta fase constituye un estrecho marco temporal (acotado en el tiempo) de oportunidad terapéutica, de aquí su denominación de “ventana terapéutica”. La duración de dicho periodo en modelos experimentales no es mayor de 6-15 horas<sup>2</sup>, si bien en recién nacidos humanos probablemente su duración dependa de numerosos factores, incluyendo: gravedad de la agresión, duración, factores genéticos, y concomitancia de factores de preconditionamiento o de sensibilización<sup>3</sup>.

La demostración, en la primera década del siglo XXI, de que la reducción de la temperatura cerebral en 3-4 °C en las primeras seis horas de vida (fase latente) y mantenida 72 horas (fase secundaria), constituye una intervención eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes<sup>4</sup>, dio lugar por primera vez a la incorporación de una estrategia neuroprotectora, la hipotermia terapéutica (HT), en la práctica clínica. A pesar de los efectos beneficiosos de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, los resultados son modestos, por cuanto es necesario tratar entre seis y nueve recién nacidos para evitar un caso de muerte-discapacidad mayor, y cerca de un 25% de los neonatos tratados fallece y aproximadamente un 20% de los que sobreviven presentarán discapacidad grave<sup>4</sup>. Esta situación ha puesto de manifiesto la necesidad de encontrar otras intervenciones terapéuticas

que, aplicadas simultáneamente con la hipotermia, consigan, actuando de forma aditiva o sinérgica, magnificar su efecto neuroprotector.

Además de la HT y de otras terapias que favorecen la respuesta neuroprotectora endógena (melatonina, eritropoyetina, alopurinol, y endocannabinoides), una terapia muy atractiva y prometedora en estudios preclínicos ha sido la administración de xenón. Este es un gas noble aprobado para su uso como anestésico en Europa y que tiene un bajo perfil de toxicidad<sup>5</sup>. El xenón atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y en modelos animales, dosis subanestésicas han mostrado un claro efecto neuroprotector global. El xenón es un potente antagonista del receptor NMDA del glutamato y también de los receptores AMPA y Kainato<sup>6</sup>. Además, reduce la liberación masiva del neurotransmisor excitador en la agresión hipóxico-isquémica<sup>7</sup>. Los estudios preclínicos en modelos animales inmaduros apoyaron con fuerza la potencial eficacia de esta terapia, particularmente cuando se combinaba con HT y si se utilizaba en las primeras pocas horas tras la agresión<sup>7-9</sup>. En un modelo de rata de siete días, mientras la HT aislada consiguió una mejoría del daño histológico y funcional a las diez semanas del 35% sobre el grupo control, la combinación de xenón al 50% durante tres horas e hipotermia consiguió una mejoría del 70%, mostrando la existencia de un efecto aditivo cuando se combinaban ambas estrategias<sup>10</sup>. Aunque el alto coste económico de este gas noble y la necesidad de reutilización del mismo mediante el uso de un respirador especial dificultaban su generalización y restringían su uso a los países con recursos más altos, los estudios de seguridad realizados en neonatos pusieron de manifiesto que era una estrategia potencialmente factible y aparentemente segura.

Recientemente se acaba de publicar en *Lancet Neurology* el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia neuroprotectora de la inhalación de xenón asociada a hipotermia<sup>11</sup>. Los resultados de este esperado estudio son motivo de una valoración crítica en el último número de *Evidencias en Pediatría*<sup>12</sup>. En dicho estudio, 46 niños recibieron HT desde antes de las seis horas de vida y otros 46 HT a la que se añadió xenón inhalado al 30%. Este se incorporó a una edad media de diez horas (intervalo intercuartil 8,2-11,2 horas; rango: 4,0-12,6 horas) y dicho tratamiento fue mantenido durante 24 horas. Solo en un 15% de los pacientes el xenón

inhalado comenzó antes de las seis horas. Como desenlace primario se utilizaron los subrogados: reducción cociente lactato/N-acetil aspartato en espectroscopia de resonancia magnética (RM) con el vóxel ubicado en el tálamo y la anisotropía fraccional conservada en el brazo posterior de la cápsula interna y entre los desenlaces secundarios la escala de Thompson de EHI, el examen neurológico al alta, la ocurrencia de convulsiones y una escala de daño en RM convencional. Frente a lo que podría anticiparse de los estudios previos en modelos animales, no hubo diferencias entre ambos grupos ni en los desenlaces primarios ni secundarios. Aunque el estudio mostró la factibilidad y seguridad de dicho gas, lo realmente importante es que este no mostró un efecto aditivo ni sinérgico con la HT.

Estos resultados sugieren que el xenón como estrategia neuroprotectora podría ser una vía muerta en el “duro pavimento” que es el camino de la neuroprotección. No obstante, algunos aspectos del diseño del estudio hacen que aún necesitemos esperar antes de cerrar definitivamente esta vía terapéutica. Primero, la concentración de xenón en el gas inspirado en los estudios animales fue del 50% frente al 30% utilizada en el estudio de Azzopardi et al.<sup>13</sup> Segundo, el momento de inicio del xenón inhalado no fue precoz, sino bastante demorado en el marco temporal de la ventana terapéutica (media de diez horas). En los modelos animales, este gas fue neuroprotector cuando fue administrado poco después de la agresión hipóxico-isquémica. La ausencia de eficacia terapéutica del xenón cuando se inicia su administración después de la hipotermia puede sugerir que, al contrario de lo que se ha señalado reiteradamente, esta última no es tan eficaz para prolongar la ventana terapéutica.

El tratamiento combinado de hipotermia y xenón inhalado al 30% durante 24 horas no parece aumentar la eficacia neuroprotectora de la hipotermia *per se*. Aunque es posible que no encontremos fórmulas mágicas, es preciso que continúe la búsqueda de otras estrategias neuroprotectoras que tengan un efecto aditivo o sinérgico con la hipotermia. Necesitamos reducir más el impacto de la encefalopatía hipóxico-isquémica, y las mejores expectativas se centran ahora en fármacos que pueden favorecer la respuesta neuroprotectora endógena tras una agresión hipóxico-isquémica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Busl K, Greer D. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*. 2010;26:5-13.

2. 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.
3. 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.e1-20.
4. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:558-66.
5. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection-is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med*. 2008;36:2477-9.
6. Dinse A, Föhr KJ, Georgieff M, Beyer C, Bulling A, Weigt HU. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons. *Br J Anaesth*. 2005;94:479-85.
7. Chakkarapani E, Dingley J, Liu X, Hoque N, Aquilina K, Porter H, Thoresen M. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol*. 2010;68:330-41.
8. Faulkner S, Bainbridge A, Kato T, Chandrasekaran M, Kapetanakis AB, Hristova M, et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2011;70:133-50.
9. Sabir H, Walløe L, Dingley J, Smit E, Liu X, Thoresen M. Combined treatment of xenon and hypothermia in newborn rats—additive or synergistic effect? *PLoS One*. 2014;9:e109845.
10. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, Aquilina K, Chakkarapani E, Dingley J. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*. 2008;39:1307-13.
11. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014;133:809-18.
12. Ochoa C, González de Dios J. El xenón inhalado no parece mejorar el efecto de la hipotermia tras la asfisia perinatal. *Evid Pediatr*. 2016;12:4.
13. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deleri A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15: 145-53.