

# Protección del recién nacido frente a la asfixia perinatal: perspectivas de un largo camino

Protecting newborns from perinatal asphyxia: perspectives for a long way to go

Fernanda Blasina<sup>1</sup>

En las primeras etapas de la vida la afección más severa sobre el cerebro es la asfixia perinatal (AP), que causa millones de muertes y discapacidad de recién nacidos cada año a nivel mundial, impactando aún más en lugares de menores recursos. En el año 2010 se estimaron 717.000 muertes neonatales por AP, explicando una de cada 5 muertes en esta etapa de la vida<sup>(1)</sup>. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), principal secuela entre los sobrevivientes, genera diversas discapacidades neurológicas que afectarán al individuo el resto de su vida, a su familia y a la sociedad en su conjunto. Esta problemática se presenta en países de elevados ingresos así como en países de bajos y medianos ingresos<sup>(1)</sup>. Uruguay ha participado activamente de la investigación en AP en las últimas seis décadas, tanto en aspectos de ciencia fundamental como clínica<sup>(2-6)</sup>.

En la etapa más reciente, la búsqueda de neuroprotectores ha sido y es motivo de intensa investigación y, en este sentido, los trabajos en animales de experimentación han sido de enorme utilidad para poder llevar a la arena clínica las prácticas que hoy en día son las estrategias terapéuticas disponibles<sup>(7)</sup>. En esta línea, un método físico: la hipotermia controlada, sugerida por Miller y Miller en 1965<sup>(8)</sup>, fue retomada en las últimas dos décadas para su aplicación en recién nacidos con EHI. ¿Por qué esta terapia resulta aún más efectiva que muchos fármacos que han sido evaluados? Debido a su capacidad de modular y bloquear, a la vez, múltiples señales de daño y muerte celular que están implicadas en la evolución de esta enfermedad<sup>(9)</sup>. Actualmente se ha convertido en la terapia neuroprotectora que ha demostrado disminuir mortalidad y mejorar evolución neurológica de pacientes con EHI moderada a severa, siendo el tratamiento más estudiado con alcance clínico, involucrando múltiples ensayos y varios años de seguimiento desde las primeras series de pacientes<sup>(10)</sup>.

En nuestro país, así como a nivel regional<sup>(11-13)</sup>, se ha trabajado intensamente en la implementación de hipotermia terapéutica en pacientes con EHI. En el año 2002 fue realizada la primera en la Maternidad del Hospital de Clínicas bajo la dirección del Dr. Miguel Martell (comunicación personal) que fue el puntapié inicial para su introducción a nivel nacional, tras lo cual diferentes instituciones públicas y privadas se plantearon sus protocolos<sup>(14)</sup> y se desarrolló una curva de aprendizaje que permitió continuar avanzando en la instauración local de esta terapia. En este camino, en el presente número de Archivos de Pediatría del Uruguay el Dr. Silvera y colaboradores<sup>(15)</sup> presentan un estudio descriptivo acerca de la reciente aplicación de hipotermia en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Centro Hospitalario Pereira Rossell, donde fue posible organizar la aplicación de enfriamiento terapéutico en un grupo de 20 pacientes (16/20 con EHI clínica severa), para lo cual se requirió la mejora de la asistencia global y se identificaron déficits asistenciales a superar respecto del manejo del paciente crítico durante la hospitalización. La imagenología en los primeros días de vida mediante resonancia magnética, que permite la detección precoz de lesiones en secuencias de difusión, T1/T2 y espectroscopía, sería de interés para mejorar el conocimiento de estos pacientes y agregar elementos sobre su pronóstico<sup>(16)</sup>. El seguimiento de este grupo de pacientes, estándar de oro para valorar los resultados neurológicos finales, sería clave para completar la evaluación después de la aplicación del protocolo neuroprotector<sup>(17)</sup>.

Uno de los desafíos de este tratamiento son las condiciones de excelencia en la terapia intensiva neonatal, una aproximación enfocada en el cuidado del paciente neurocrítico neonatal capaz de prevenir el daño cerebral secunda-

1. Pediatra. Neonatóloga. Prof. Agda. Depto. Neonatología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR  
Declaro no tener conflictos de interés.

rio que permita reconocer y tratar complicaciones oportunamente, con protocolos adecuados y trabajo con un equipo de salud dedicado a optimizar el tratamiento, se visualiza como clave en el éxito<sup>(17,18)</sup>. El equipo de enfermería tiene un papel central en la calidad asistencial ya que la realización del procedimiento tiene gran complejidad<sup>(17)</sup>. Además se valora muy especialmente que haya sido involucrado con aspectos de diseño de los protocolos, recolección de datos y presentación de los mismos como en el mencionado trabajo, lo cual redundará en la mejora de resultados globales<sup>(17)</sup>.

Con respecto al procedimiento de hipotermia los autores siguieron las recomendaciones internacionales ya que ingresaron pacientes mayores de 35 semanas, dentro de las 6 h de vida, manteniéndolo durante 72 h con temperatura objetivo de  $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , y fase de recalentamiento a razón de  $0,5^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ . Se plantean actualmente interrogantes sobre estos aspectos y los ensayos diseñados para evaluar la eficacia de variar algunos de estos parámetros no han mostrado que sea necesario recomendar cambios<sup>10</sup> aunque futuras modificaciones de los protocolos que se utilizan en el mundo hoy en día, podrían ser esperables<sup>(10)</sup>. En este sentido la inclusión de pacientes de 35 semanas se plantea ya en varios protocolos, tal como realizaron los autores del artículo en dos pacientes, aunque quedaron fuera del grupo descrito. Por otro lado el inicio de la hipotermia en las primeras 3 h podría tener impacto en el desarrollo neurológico respecto a las 6 h<sup>(18)</sup>. El modo en que se induce el enfriamiento puede ser pasivo o activo, no existiendo una recomendación específica en este sentido, el hecho clave es el control estricto de la temperatura para evitar hipo o hipotermia durante todo momento, incluso en el traslado al centro de cuidado intensivo. El dispositivo utilizado para el enfriamiento permite regulación servocontrolada que demostró ser superior que la manual, posibilitando una fase de mantenimiento bien controlada y recalentamiento lento que pudo ser cumplido en el trabajo<sup>(19)</sup>.

La investigación básica continuará aportando conocimiento sobre la interacción de la hipotermia con otros órganos y en particular con la hemodinamia, permitiendo refinar su indicación en grupos de pacientes con otros problemas asociados, como aquellos que desarrollan hipertensión pulmonar a consecuencia de la AP. Desde nuestro país se trabaja en mejorar el conocimiento en estos aspectos con integración básico-clínica, abordando diferentes problemáticas relacionadas a la implementación de la hipotermia<sup>(14,20)</sup>.

La modesta eficacia de la hipotermia<sup>(10,18)</sup> y su falta de beneficios en la EHI leve, ha impulsado una continua búsqueda de otras terapias neuroprotectoras que puedan utilizarse en forma alternativa o sinérgica. La terapia más extendida en la clínica, accesible en cuanto a costos y libre de efectos adversos, es la eritropoyetina a dosis elevadas (1.000 y 2.500 UI/kg/día) y múltiples, durante la primer semana de vida, con la ventaja de poseer una ventana terapéutica mayor (24 h) respecto al enfriamiento<sup>(21)</sup>. Existen varios ensayos clínicos en curso cuyos resultados definitivos se encuentran pendientes evaluando mediante seguimiento a los pacientes<sup>(10)</sup>. Sin embargo, debido a la evidencia sobre su seguridad y su papel neuroprotector en pequeñas series de pacientes que muestran beneficios en el desarrollo neurológico (seguimiento hasta 12 a 24 meses) y en la imagenología<sup>(10,21)</sup>, parece la terapia complementaria más prometedora.

En cuanto a otras terapias neuroprotectoras varios grupos de investigación en el mundo están abocados a aportar novedosos tratamientos para disminuir morbimortalidad de la EHI. Las estrategias van desde la demora en la ligadura de cordón o su escurrido, durante la reanimación, para aumentar la transfusión placentaria en pacientes deprimidos, hasta fármacos como melatonina para administración prenatal. Asimismo se encuentran bajo estudio estrategias para utilizar en el cuidado intensivo como el gas xenón, la 2-iminobiotina, topiramato o sulfato de magnesio, la administración de células madre autólogas o la estimulación de la liberación de mediadores endógenos como el poscondicionamiento isquémico remoto<sup>(10,22)</sup>.

Otras posibles terapias, más alejadas por el momento de la aplicación clínica, como son los flavonoides<sup>(20)</sup> o cannabinoides<sup>(23)</sup> o las que se administrarían para la recuperación tardía del tejido nervioso como los factores de crecimiento (BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro o IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1)<sup>(24)</sup>, seguirán investigándose dado que es necesario determinar cuál es el alcance de su capacidad neuroprotectora hasta tanto no se encuentre una estrategia potente para mejorar las consecuencias de esta devastadora enfermedad a futuras generaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832):2151-61.
2. Caldeyro-Barcia R, Mendez-Bauer C, Poseiro J, Pose S. La respuesta cardiovascular en el sufrimiento fetal. *Proceedings of ALIRH* 1966; Viña del Mar, Chile.

3. **Bustos R, Béjar R, Arroyave H, Jacomo A, Burghi M, Ramirez F, et al.** Heart rate in fetuses and neonates in normal conditions and with mild depression. *J Perinat Med* 1975; 3(3):172-9.
4. **Ruggia R, Belitzky R, De Cayaffa C, Aznárez A, Rossello J, Fonseca D, et al.** The Uruguayan follow-up study of perinatal events and mental handicaps. En: Kubli F, Patel N, Schmidt W, Linderkamp O, eds. *Perinatal events and brain damage in surviving children*. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 305-12.
5. **Moraes M, Silvera F, Borbonet D, Tourrelles A, Vergara A, Bustos R.** Atención neonatal del recién nacido deprimido severo de término. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(3):202-9.
6. **Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, Del Campo S, Bargaño M, Filgueira L, et al.** Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(2):73-7.
7. **Gunn A, Thoresen M.** Animal studies of neonatal hypothermic neuroprotection have translated well in to practice. *Resuscitation* 2015; 97:88-90.
8. **Miller J, Miller F.** Studies on prevention of brain damage in asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7(6):607-19.
9. **Rainaldi M, Perlman J.** Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin Perinatol* 2016; 43(3):409-22.
10. **McAdams R, Juul S.** Neonatal Encephalopathy: update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics. *Clin Perinatol* 2016; 43(3):485-500.
11. **Silveira R, Procianoy R.** Hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquêmica. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91(6 supl 1):S78-83.
12. **Magalhães M, Rodrigues P, Chopard M, Melo V, Melhado A, Oliveira I, et al.** Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Med J* 2015; 133(4):314-9.
13. **Valera M, Berazategui J, Saa G, Olmo Herrera C, Sepúlveda, T, Buraschi M, et al.** Implementación de un programa para prevenir el daño neurológico de la encefalopatía hipóxico isquémica en Buenos Aires: Hipotermia terapéutica. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(5):437-43.
14. **Silvera F.** Hipotermia en recién nacidos con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug* 2011; 82(3):147-58.
15. **Silvera F, Gesuele J, Montes de Oca R, Vidal G, Martínez V, Lucas L, et al.** Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal. *Arch Pediatr Urug* 2016; 87(3):221-33.
16. **Merhar S, Chau V.** Neuroimaging and other neurodiagnostic tests in neonatal encephalopathy. *Clin Perinatol* 2016; 43(3):511-27.
17. **Glass H, Rowitch D.** The role of the neurointensive care nursery for neonatal encephalopathy. *Clin Perinatol* 2016; 43(3):547-57.
18. **Shankaran S.** Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27(2):152-7.
19. **Shankaran S, Natarajan G, Chalak L, Pappas A, McDonald S, Laptook A.** Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. *Semin Perinatol* 2016 Jun 23. [Epub ahead of print]
20. **Blasina F, Vaamonde L, Silvera F, Tedesco A, Dajas F.** Intravenous nanosomes of quercetin improve brain function and hemodynamic instability after severe hypoxia in newborn piglets. *Neurochem Int* 2015; 89:149-156.
21. **Wu Y, Mathur A, Chang T, McKinstry R, Mulkey S, Mayoock D, et al.** High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics* 2016; 137(6):e20160191.
22. **Hassell K, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy D, Robertson N.** New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(6): F541-F552.
23. **Fernández-López D, Lizasoain I, Moro M, Martínez-Orgado J.** Cannabinoids: well-suited candidates for the treatment of perinatal brain injury. *Brain Sci* 2013; 3(3):1043-59.
24. **Wu Q, Chen W, Sinha B, Tu Y, Manning S, Thomas N, et al.** Neuroprotective agents for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Drug Discov Today* 2015; 20(11):1372-81.

**Correspondencia:** Dra. Fernanda Blasina.  
Correo electrónico: fblasina@gmail.com