

Revista de Revistas

Hipotermia corporal total en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (1)

Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, *et al.* *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1574-84.

Análisis crítico: OSCAR NARIÑO R.¹, CLAUDIO VERA P-G.¹, JORGE CARVAJAL C.¹, PHD.

¹Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La hipotermia protege al cerebro del daño por asfixia en modelos animales. Sin embargo, la seguridad y efectividad de la hipotermia en nacidos de término con encefalopatía hipóxico-isquémica es incierta.

Métodos: Se realizó un estudio randomizado, controlado, de hipotermia en niños con una edad gestacional de al menos 36 semanas, que fueron ingresados al hospital dentro de las 6 horas de vida, con acidosis severa o complicaciones perinatales y resucitación al nacimiento y que además tenían una encefalopatía moderada o severa. Los niños fueron asignados en forma aleatoria a manejo habitual (grupo control), o enfriamiento corporal total hasta una temperatura esofágica de 33,5°C por 72 horas, seguido de recalentamiento lento (grupo hipotermia). Se evaluó el desarrollo neurológico entre los 18 y 22 meses de edad. El resultado primario fue una combinación de muerte o discapacidad moderada o severa.

Resultados: De los 239 niños elegibles, 102 fueron asignados al grupo de hipotermia y 106 al grupo control. Los eventos adversos fueron similares en los dos grupos durante las 72 horas de enfriamiento. Los datos de los resultados primarios estuvieron disponibles en 205 niños. Muerte o incapacidad moderada o severa ocurrió en 45 de 102 niños (44%) del grupo de hipotermia y 64 de 103 niños (62%) del grupo control (Riesgo relativo: 0,72; IC 95% de 0,54-0,95; p=0,01). Veinticuatro niños (24%) en el grupo de hipotermia y 38 (37%) en el grupo control murieron (Riesgo relati-

vo: 0,68; IC 95% de 0,54-0,95; p=0,08). No hubo un incremento de incapacidad mayor entre los sobrevivientes; la tasa de parálisis cerebral fue 15 de 77 (19%) en el grupo de hipotermia, comparado con 19 de 64 (30%) en el grupo control (Riesgo relativo: 0,68; IC 95% de 0,38-1,22; p=0,20).

Conclusión: La hipotermia corporal total, reduce el riesgo de muerte o discapacidad en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En el manejo de neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica: ¿Puede la hipotermia corporal total reducir el riesgo de muerte o discapacidad a largo plazo?

Escenario clínico: La encefalopatía hipóxico-isquémica debido a asfixia perinatal aguda es causa de déficit neurológico en la infancia. Los niños con encefalopatía moderada tienen hasta un 10% de riesgo de muerte, y aquellos que sobreviven, tienen un 30% de riesgo de incapacidad. Un 60% de los niños con encefalopatía severa mueren y el 100% de los sobrevivientes queda con alguna incapacidad. En la actualidad el tratamiento para estos niños, está limitado al manejo de soporte en la UCI, siendo indispensable el desarrollo de estrategias que permitan minimizar el daño neurológico. La reducción de la temperatura cerebral ha demostrado cierta capacidad neuroprotectora en modelos animales. Se requiere de evidencia clíni-

ca de buena calidad para sustentar su uso habitual en el manejo de la encefalopatía hipóxico isquémica en humanos.

B. El estudio (1)

Diseño: Es un estudio randomizado, controlado, realizado en 15 centros universitarios y con resultados clínicos comparables.

Pacientes: Neonatos con edad gestacional de al menos 36 semanas, ingresados al hospital entre las 0 a 6 horas de vida con pobre esfuerzo respiratorio y necesidad de reanimación o diagnóstico de encefalopatía. Los criterios de inclusión fueron: pH \leq 7.0 o un déficit de base \geq 16 mmol/l en una muestra de sangre del cordón umbilical o cualquier sangre durante la primera hora de vida. Si durante este intervalo el pH fue entre 7.01 y 7.15, un déficit de base entre 10 y 15.9 mmol/l, se usaron otros criterios adicionales; estos incluían un evento agudo perinatal (desaceleraciones tardías o variables, prolapso del cordón, rotura del cordón, trauma materno, hemorragia o paro cardio-respiratorio) y además un Apgar a los 10 minutos \leq 5, o ventilación asistida iniciada al nacimiento y continuada al menos por 10 minutos. Luego de completados los criterios de elegibilidad todos los neonatos fueron evaluados en un examen neurológico estandarizado por evaluadores previamente certificados, si los neonatos presentaban encefalopatía moderada o severa fueron considerados para ingresar al estudio. Se randomizaron 208 pacientes, 106 fueron asignados al grupo control y 102 al grupo de hipotermia (estudio). Se excluyeron los niños que no se enrolaron en las seis horas de edad, con anomalías congénitas mayores, restricción del crecimiento severo (peso al nacer \leq 1800g), negación al consentimiento informado por los padres o neonatólogo tratante, e infantes moribundos para los que no se planeaba tratamiento agresivo.

Intervención: Grupo de hipotermia (estudio): los niños fueron enfriados con un sistema de mantas

de hipotermia, manteniendo temperatura esofágica a 33,5°C, con control continuo de temperatura en la pared abdominal. Después de las primeras 72 horas de hipotermia la temperatura se elevó en incrementos de 0,5°C cada hora hasta los 36,5°C. Los niños del grupo control fueron manejados con calentadores radiantes sobre la cabeza y con monitorización de la temperatura esofágica y de la piel de la pared abdominal manteniendo la temperatura entre 36,5 y 37 °C.

Resultado primario: Outcome combinado de muerte o discapacidad (moderada o severa), a los 18 y 22 meses de edad; se evaluó la presencia de parálisis cerebral. La evaluación de la discapacidad fue graduada con un Sistema de Clasificación de la Función Motora (GMFCS), la evaluación cognitiva se realizó con la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley II (BSID II) con áreas de desarrollo mental y psicomotor. El resultado primario se describe en la Tabla I, fue ajustado por centro y severidad de encefalopatía. Se observó una reducción significativa del outcome primario evaluado en el grupo tratado. El número necesario a tratar (NNT) reportado por el estudio es de 6. Los resultados secundarios y/o resultados individuales del outcome combinado no mostraron diferencia significativa.

C. Análisis crítico

Validez interna: Se trata de un estudio randomizado, controlado, donde se describe adecuado resguardo de la secuencia de randomización y donde los grupos a comparar presentan variables pronósticas similares entre sí antes de la intervención. La intervención (hipotermia) es realizada sin que se describan otras posibles intervenciones adicionales que influyan los resultados a evaluar. El análisis es por intención a tratar y la ausencia de ciego en los tratantes o pacientes difícilmente influye en los resultados dado que el resultado primario incluye muerte y los evaluadores del neurodesarrollo fueron ciegos a la intervención. El

Tabla I

Outcome	Grupo hipotermia (n=102)	Grupo control (n=106)	Riesgo relativo ajustado* (IC 95%)	Riesgo relativo no ajustado# (IC 95%)	Reducción riesgo relativo# (IC 95%)	NNT (IC 95%)#
Muerte o discapacidad severa	45	64	0,72 (0,54-0,95)	0,731 (0,56-0,95)	0,269 (0,045-0,441)	7 (3-34)

*Riesgo relativo ajustado por centro y severidad de encefalopatía, de acuerdo a los resultados del estudio

#Calculados con los datos del estudio con EBM Calculator v1.1 (www.cebm.utoronto.ca).

seguimiento de pacientes fue de 98%. La estimación del tamaño muestral requería 104 neonatos por rama basado en un error tipo I de 0,05, poder estadístico del 80%, considerando una pérdida del 10% para evaluar la reducción de muerte o discapacidad de un 50% a 30%. El outcome primario es combinado y mostró diferencias significativas, los outcome secundarios (incluyendo resultados parciales del outcome combinado) no muestran diferencia significativas.

Comentario: Se trata de un estudio randomizado, controlado de buen diseño cuyo nivel de evidencia corresponde a nivel 1 de la clasificación de la ACOG, con baja probabilidad de sesgo en sus resultados. El estudio muestra beneficio de la hipotermia corporal total en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, permitiendo una disminución en el riesgo de muerte o discapacidad moderada o severa, si bien ninguno de los outcomes independientes demostró reducción significativa, la magnitud de la reducción es comparable entre los componentes del outcome combinado. El único aspecto sobre el que debemos alertar, antes de recomendar a la hipotermia como parte del manejo estándar, es que el resultado principal del estudio requirió el uso de un "outcome combinado", situación que reduce, en alguna medida, la aplicabilidad de los resultados

(2, 3). Si bien parece lógico (desde un punto de vista fisiopatológico) combinar muerte con discapacidad severa, para los padres no es lo mismo muerte neonatal que discapacidad, y adicionalmente observamos que la frecuencia de la ocurrencia de los eventos que determinan el outcome combinado (muerte vs discapacidad) es diferente. El estudio nos parece de alta calidad metodológica, sin embargo, por la observación efectuada, respecto del uso de "outcome combinado" estimamos que aún se requiere de nuevos estudios para precisar los beneficios de la hipotermia en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1574-84.
2. Montori VM, Busse JW, Permyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite endpoints: should I dump this lump? *ACP J Club* 2005; 143(3): A8.
3. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, *et al.* Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330(7491): 594-6.