

Enfriar o no enfriar: un dilema a propósito del estudio HELIX

To cool or not to cool: A dilemma regarding the HELIX study

Carlos A. Fajardo^{1,2*}, Laura Flores-Sarnat^{1,2}, Luis Bello-Espinosa³ y Harvey B. Sarnat^{1,4,5,6}

¹Department of Paediatrics, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada; ²EpicLatino, Latinoamérica; ³Arnold Palmer Hospital for Children, Leon Neuroscience Center, Orlando, Florida, USA; ⁴Department of Pathology and Laboratory Medicine (Neuropathology), University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada; ⁵Alberta Children's Hospital Research Institute (Owerko Centre), Calgary, Alberta, Canada; ⁶Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada

La historia del tratamiento de la encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) con hipotermia en animales de experimentación se remonta a la década de los 90. Con buenos fundamentos fisiopatológicos, estos estudios mostraron los beneficios del tratamiento¹⁻⁸. A partir de estos resultados, se realizaron numerosos estudios aleatorizados en recién nacidos a término y pretérmino tardío. Once de estos estudios se revisaron en la Biblioteca Cochrane y se encontraron más de 1500 casos en los que, tanto estadística como clínicamente, la mortalidad fue menor y el desarrollo psicomotor fue superior a los 18 meses de edad posconcepcional en los pacientes que fueron tratados con hipotermia terapéutica⁹.

Un metaanálisis más reciente (2020) evaluó la mortalidad de recién nacidos con EHI en 28 estudios aleatorizados: 1832 pacientes recibieron tratamiento con hipotermia y 1760 no lo recibieron. El riesgo relativo (RR) de mortalidad en este metaanálisis fue de 0.74 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.67,0.80). Los autores realizaron un análisis por subgrupos con respecto al tipo de ingreso de los países, y el riesgo relativo de mortalidad en países de bajos, bajos-medios, altos-medios y altos ingresos fue de 0.32 (IC95%: -0.95,1.60), 0.5 (IC95%: 0.14,0.86), 0.62 (IC95%: 0.41,0.83) y 0.76 (IC95%: 0.69,0.83), respectivamente¹⁰.

El grupo de países de ingresos bajos y bajos-medios incluyó 605 pacientes. Con excepción de los países de ingresos bajos, donde el número de estudios y de pacientes fue muy pequeño (por lo tanto, con intervalos de confianza que cruzaron el 1), los otros subgrupos mostraron menor mortalidad en los pacientes tratados con hipotermia¹⁰. De acuerdo con estos resultados, se podría afirmar el beneficio global de la hipotermia terapéutica.

Por otro lado, recientemente se publicó en *Lancet Global Health* el estudio aleatorizado HELIX. Este estudio se llevó a cabo en siete centros del sector público (cinco en India, uno en Bangladesh y otro en Sri Lanka), con una población de 408 pacientes con EHI de 36 semanas de gestación o más y con un peso al nacer ≥ 1800 g que fueron tratados o no con hipotermia terapéutica¹¹. Dos de los centros únicamente admitieron pacientes nacidos en casa o en otras instituciones; un centro aceptó solo pacientes nacidos en la misma institución; los otros cuatro, una combinación de pacientes. El estudio se realizó entre agosto de 2015 y febrero de 2019, y se dio seguimiento de febrero de 2017 a septiembre de 2020. El porcentaje de pacientes nacidos fuera de la institución fue del 70% (en total y en cada grupo). Además, el 80% presentaban encefalopatía moderada.

Correspondencia:

*Carlos A. Fajardo

E-mail: carlos.fajardo@AHS.ca

1665-1146/© 2022 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-11-2021

Fecha de aceptación: 17-01-2022

DOI: 10.24875/BMHIM.21000226

Disponible en internet: 13-07-2022

Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(3):137-140

www.bmhim.com

De un total de 2296 niños considerados para el estudio, únicamente fueron elegibles 576. De ellos, 67 no aceptaron participar y en 101 casos no había equipo de hipotermia disponible, de tal manera que solo se incluyeron 408 pacientes, de los cuales 202 recibieron hipotermia terapéutica y 206 no la recibieron. Se dio seguimiento al 97% de los pacientes en ambos grupos hasta los 18-22 meses de edad posnatal.

Aunque el desenlace (muerte o discapacidad grave) evaluado a los 18-22 meses de edad posnatal con la escala de Bayley fue similar en los pacientes tratados y no tratados (50% vs. 47%), se encontró que la mortalidad fue mayor en el grupo tratado con hipotermia (42%) que en aquellos que no recibieron hipotermia terapéutica (31%) a los 18 meses (RR: 1.4; IC95%: 1.1,1.8).

Cabe destacar que la incidencia de microcefalia fue elevada en ambos grupos (30% y 27%, respectivamente), mayor que la incidencia de discapacidad moderada y grave combinadas. La microcefalia grave fue del 17% en ambos grupos. La mortalidad relacionada con la encefalopatía fue también muy parecida en ambos grupos: 50 casos (60%) vs. 35 casos (56%).

Con base en estos resultados, los autores concluyeron lo siguiente:

- El tratamiento con hipotermia no redujo el desenlace (combinación de mortalidad y discapacidad) después de una encefalopatía neonatal a los 18 meses en países de ingresos bajos y medios; por el contrario, incrementó la mortalidad.
- El tratamiento con hipotermia no debe recomendarse en países de ingresos bajos o medios, aunque cuentan con unidades de cuidado intensivo de nivel terciario.

En la sección titulada *Contexto de la investigación*, los autores también señalaron las implicaciones de la evidencia disponible: la falta de neuroprotección con la hipotermia podría estar relacionada con la naturaleza subaguda del daño cerebral en los países de ingresos bajos y medios. Aunque el estudio HELIX se realizó en unidades neonatales terciarias en el sur de Asia, los resultados podrían ser aplicables a todos los países de ingresos bajos y medios. Así mismo, una terapia que no es segura ni efectiva en condiciones adecuadas es improbable que sea beneficiosa en África subsahariana. Las futuras investigaciones en estos lugares deben considerar los orígenes y el momento en que se genera el daño cerebral, para prevenir la encefalopatía neonatal.

Aunque ningún paciente del estudio HELIX presentó una lesión cerebral establecida, se reportó el 80% de

daño de la sustancia blanca, lo que sugiere una hipoxia subaguda o parcial prolongada que, a su vez, podría explicar la falta de neuroprotección con el tratamiento con hipotermia. El daño de los ganglios basales se encontró solo en el 25% de la población, a diferencia del 79% en el estudio TOBY y del 48% en el estudio del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)^{12,13}.

Por otro lado, los incidentes centinela agudos perinatales se reportaron en menos del 13% de los casos, con cesáreas de emergencia en el 23% de los casos y el 17% de los controles. En el estudio del NICHD se reportaron en más del 60%, con cesáreas de emergencia en el 69% de los casos y el 64% de los controles^{11,13}.

No cabe duda de que en cualquier país del mundo se debe priorizar la prevención sobre el tratamiento de cualquier condición establecida. Este principio, desde luego, también aplica para los países latinoamericanos.

Con base en esta premisa, debe destacarse el buen manejo prenatal y obstétrico para prevenir la hipoxia, ya sea aguda, subaguda o parcial prolongada. Una rápida y adecuada intervención obstétrica podría disminuir la tan alta prevalencia de la encefalopatía neonatal en Latinoamérica.

En el estudio HELIX, los autores sugieren que las condiciones que llevaron a un incremento de la morbi-mortalidad en el sur de Asia se pueden extrapolar al resto de las naciones en el mundo. Sin embargo, nuestra posición difiere, ya que existe una heterogeneidad muy amplia en los países de bajos y medianos ingresos, por lo que no todos deben considerarse iguales.

La aseveración de que la situación de los países africanos pueda extrapolarse al resto del mundo es errónea. Los sistemas de salud, las características de las poblaciones y el manejo prenatal y posnatal son muy diferentes entre las naciones, e incluso dentro de las mismas naciones.

Actualmente, en los Estados Unidos (donde se realizaron varios estudios) la población latinoamericana es el 18.7% de la población total, y es el grupo que más ha crecido últimamente (66.1 millones de personas), de acuerdo con el censo poblacional de 2020.

El estudio del NICHD incluyó una población de 64 maternidades (de un total de 208) clasificada como «otras razas». Aunque no se especificó claramente, muchas de estas etnias serían latinas. Dicho estudio mostró un menor porcentaje de mortalidad en el grupo tratado con hipotermia (24%) que en el grupo control (37%) (RR: 0.68; IC95%: 0.44,1.05), además del resultado combinado de mortalidad y discapacidad grave

en el grupo de hipotermia (45%) y en el control (64%) (RR: 0.72; IC95%: 0.54,0.95)¹³.

Ciertamente, el estudio HELIX debe llevar a la reflexión sobre el problema de la falta de investigación en los países latinos. Aún más, la falta de recursos se ve magnificada por la escasa ayuda de las organizaciones internacionales, puesto que, con justificables razones, estas se concentran en los países de menores ingresos per cápita. Eso nos deja en una zona intermedia, en la que ni los gobiernos propios ni las agencias internacionales invierten en la investigación.

Desde luego, la solución a este problema en esta región tan amplia no sería suspender el uso de una terapia con buenos fundamentos. No obstante, se debe considerar como una llamada de alerta para realizar el seguimiento adecuado de los pacientes con encefalopatía neonatal que ingresan a las unidades que utilizan hipotermia terapéutica, ya sea que se traten o no.

La expansión de la hipotermia terapéutica debe hacerse en centros con la capacidad de realizarla para que, con el tiempo, se conviertan en centros de referencia para otros lugares.

Así como la mejoría en el manejo prenatal es fundamental para la prevención primaria y secundaria de la encefalopatía neonatal, el manejo posnatal lo es para prevenir problemas subsecuentes. Es esencial tanto evitar la hipertermia como realizar una buena reanimación y una historia clínica que permita seleccionar adecuadamente a los pacientes que se beneficiarán de la hipotermia terapéutica, además de la evaluación neurológica dentro de las primeras 6 horas de vida y antes de iniciar la terapia.

En el caso de que los pacientes nazcan en lugares que no dispongan de dicha terapia, debe existir un buen sistema de transporte neonatal que permita el traslado oportuno y adecuado a los centros de hipotermia. Definitivamente, estamos de acuerdo en que no debería ofrecerse esta terapia fuera de los parámetros establecidos por los estudios que demostraron su eficacia.

Disponer de una base de datos de los pacientes con encefalopatía neonatal de todos los centros que aplican la hipotermia terapéutica, en la que se registre la información de cómo se realiza dicho tratamiento en cada caso y sus consecuencias, es esencial para mantener el control del tratamiento y verificar los resultados.

Un análisis preliminar, aún no publicado, de la base de datos de EpicLatino (2015 a 2020) —con unidades neonatales de México, Colombia, Ecuador, Argentina, Perú, Curaçao y Paraguay— arrojó un total de 397 pacientes

con EHI. De ellos, 292 presentaron EHI moderada o grave y 105 EHI leve; aquellos con EHI leve no recibieron hipotermia terapéutica. En el grupo de EHI moderada o grave se detectaron siete pacientes con anomalías graves: cinco con hernia diafragmática congénita, uno con trisomía 13 y otro con síndrome de Marfan.

Excluyendo al paciente con trisomía 13 y al paciente con síndrome de Marfan, 91 pacientes recibieron hipotermia terapéutica; de estos, fallecieron seis (6.5%). Por otro lado, 199 pacientes con encefalopatía moderada o grave no recibieron tratamiento con hipotermia. De este grupo, se descartaron seis pacientes con malformaciones graves (hernia diafragmática congénita). De los 194 restantes, fallecieron 11 (5.7% de mortalidad). En la revisión Cochrane⁹ la mortalidad fue del 29.7%, y en el estudio HELIX, del 29.7%. En ambos, la mortalidad fue mucho mayor que la observada en las unidades neonatales de EpicLatino¹¹. Estos datos son relevantes, y se deben tomar en cuenta si queremos hacer las cosas bien.

En conclusión, no consideramos apropiada la generalización de los resultados de un estudio realizado en países del sur de Asia, aunque esté bien desarrollado, a los países latinoamericanos.

Además de las medidas de prevención primaria y secundaria, un buen cuidado obstétrico y neonatal —con criterios claros de uso de la hipotermia—, y la utilización de una base de datos de pacientes con encefalopatía hipóxica neonatal, los gobiernos de los países latinoamericanos deben promover e invertir en el campo de la investigación, para que se pueda dar respuesta a este tipo de disyuntivas con base en conclusiones propias, y no en otras que no tienen ninguna aplicación en nuestra vasta y muy heterogénea área geográfica y de tan diversas latitudes económicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo.

Bibliografía

1. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six-month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*. 1995;15:7250-60.
2. Bona E, Hagberg H, Loberg EM, Bagenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome. *Pediatr Res*. 1998;43:738-45.
3. Wagner BP, Nedelcu J, Martin E. Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2002;51:354-60.
4. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res*. 1995;37:667-70.
5. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxic ischemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217:1193-9.
6. Laptook AR, Corbett RJT, Sterett R, Burns DF, Tollefsbol G, Garcia D. Modest hypothermia provides partial neuroprotection for ischemic neonatal brain. *Pediatr Res*. 1994;35:436-42.
7. Laptook AR, Corbett R, Sterett R, Burns D, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res*. 1997;42:17-23.
8. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia. *J Clin Invest*. 1997;99:248-56.
9. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003311.
10. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha KA, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021;16:e0247229.
11. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e1273-85.
12. 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 randomized trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
13. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.