

Hipotermia moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. Perspectivas con los cannabinoides sintéticos

José Uberos Fernández
Editor Boletín de la SPAO

Editorial

En los países desarrollados la asfixia perinatal asociada a encefalopatía hipóxico-isquémica se observa en 2-5 casos por cada 1000 nacidos vivos y aproximadamente el 25% de todos los fallecimientos neonatales se relacionan cada año con asfixia perinatal. Una de las principales aportaciones en el conocimiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica es el reconocimiento de que las lesiones cerebrales tras el episodio hipoxico-isquémico continúan varias horas después de la reanimación del recién nacido, durante el periodo de adaptación del recién nacido tras el parto. El aumento del conocimiento de los procesos patológicos que acompañan a la lesión neuronal postasfíctica y de la muerte celular secundaria a la apoptosis, ha permitido desarrollar estrategias para minimizar estas lesiones.

La utilización de la hipotermia como posibilidad de tratamiento en la encefalopatía hipóxica-isquémica, viene estudiándose desde 1960. Su mecanismo de acción incluye disminución de citokinas, disminución de las necesidades metabólicas y prevención de la apoptosis. Los radicales libres están implicados en la señalización de varias vías proinflamatorias, sobre todo durante la fase de reperfusión que sigue a la isquemia. Mecanismos adicionales como la oxidación de hierro libre, hiperoxia, fase de reperfusión y síntesis de óxido nítrico, son responsables de la amplificación del estrés oxidativo, daño tisular con

amplificación de los fenómenos inflamatorios. La infiltración de leucocitos en el cerebro neonatal postasfíctico en respuesta a los mediadores proinflamatorios es un factor que se relaciona con la liberación local de oxígeno y nitrógeno procedentes de radicales libres, citokinas y lípidos bioactivos. Debido al alto contenido lipídico del cerebro y el metabolismo celular acelerado, el cerebro neonatal es particularmente vulnerable al estrés oxidativo y peroxidación lipídica. En S. Perrone y cols. (1), analizan sobre 22 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica el impacto del tiempo y el tratamiento (normotermia o hipotermia) sobre los dihidroperóxidos totales y proteína C reactiva. Los hidroperóxidos totales y la proteína C reactiva no difieren en cada momento de tiempo entre neonatos en hipotermia. Sin embargo, los valores de proteína C reactiva e hidroperóxidos experimentan un incremento progresivo en las primeras horas de vida en neonatos con normotermia.

La evidencia actual procedente de varios ensayos clínicos multicéntricos (2;3) indican que la hipotermia terapéutica en recién nacidos asfícticos puede mejorar los resultados neurológicos a largo plazo. Fisiopatológicamente se pueden distinguir varias fases durante y tras el episodio hipóxico-isquémico; durante una primera fase coincidente con el insulto hipóxico se identifica un defecto primario de energía

cerebral con edema celular citotóxico, le sigue una fase de reperfusión durante la fase latente, a la que sigue una fase secundaria en la que ocurre hiperperfusión y edema citotóxico secundario, durante esta fase que comienza tras 6-8 horas después del periodo hipóxico, predominan las alteraciones del metabolismo oxidativo y pueden ocurrir convulsiones. Los estudios de seguimiento realizados son consistentes con el hallazgo de que los trastornos del neurodesarrollo tras 1-4 años, se relacionan con la severidad de las alteraciones oxidativas a las 15 horas del episodio hipóxico. Sobre esta base, los datos experimentales sugieren que los pacientes con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica, inicien el tratamiento con hipotermia antes de 6 horas de vida. El biomarcador clásico en los pacientes expuestos a hipoxia-isquemia son los niveles de lactato y anion gap en cordón umbilical y la necesidad de reanimación intensiva (Apgar < 5 a los 5 minutos). Durante y después de la exposición a la hipoxia-isquemia diversos marcadores bioquímicos se elevan en los fluidos corporales, entre ellos el S100B, enolosa neurona-específica, activina-A, adreno-medulina, IL-1B e IL-6. Los niveles de S100B pueden estar marcadamente incrementados en situaciones retraso del crecimiento intrauterino e hipoxia crónica, infecciones perinatales, parto traumático, parto prematuro y tratamiento materno con glucocorticoides y anestésicos, lo que lo convierten en un marcador inespecífico de la severidad de la hipoxia neonatal. Un reciente metaanálisis muestra que los niveles en líquido cefalorraquídeo de IL-1B, IL-6 a los 3 días de vida son altamente predictivos del grado de afectación en el neurodesarrollo. Diversos autores (4), utilizan como criterio de reclutamiento de tratamiento con hipotermia, un registro EEG de amplitud durante las primeras 6 horas de vida que sugiera depresión grave del EEG. Sin embargo, las evidencias recogidas hasta el presente parecen sugerir que la depresión del EEG en las primeras horas de vida, es insuficiente

para predecir el grado e afectación en el neurodesarrollo (4).

Inevitablemente surge la cuestión de si es posible prolongar el periodo ventana en el que es posible inducir hipotermia sin que se produzcan lesiones neurológicas irreversibles. Puesto que las lesiones secundarias a isquemia-hipoxia neonatal están íntimamente relacionadas con la producción de radicales libres y la apoptosis e inflamación inducida por estas moléculas, la utilización de diversas sustancias con probada utilidad neuroprotectora podrían ser de utilidad. A este respecto diversas moléculas como el topiramato, melatonina o diversos compuestos cannabinoides.

Los endocannabinoides son compuestos liposolubles que se sintetizan en el sistema nervioso central durante los periodos de intensa actividad. La planta Cannabis sativa contiene hasta 60 compuestos directamente relacionados con los endocannabinoides de los que los mas abundantes son N-araquidonil-etanolamida (anandamida) y el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), que es el endocannabinoide predominante durante el periodo fetal.

Los endocannabinoides actúan como mensajeros retrógrados, inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores del tipo del ácido g-aminobutírico, serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina o glutámico, mediante la activación de los receptores CB1 presinápticos. La inhibición de la neurotransmisión glutamérgica es uno de los principales mecanismos implicados en la supervivencia neuronal evitando de esta forma la acumulación masiva de calcio intracelular, nitrógeno y especies reactivas del oxígeno, lo cual podría generar la apoptosis neuronal (5). Los cannabinoides intervienen en un amplio abanico de vías involucradas en el daño cerebral hipóxico-isquémico, pueden inhibir la entrada masiva de calcio, reducen la liberación de glutamato y del factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α), disminuyen la expresión de la oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), inducen hipotermia y ejercen respuestas antioxidantes e inmunomoduladoras.

Estudios con un modelo animal de asfixia perinatal en corderos ha mostrado que la administración del agonista cannabinoide WIN disminuye el daño cerebral en un modelo de asfixia perinatal en corderos, reduciendo la muerte celular retrasada y el daño glial (6). Pellegrini-Gampietro y cols. (7), han sugerido que los endocannabinoides participan en el estímulo isquémico inicial y proponen un papel neurotóxico de algunos endocannabinoides endógenos al observar niveles elevados de 2-AG después de hipoxia en el modelo animal, en este caso los inhibidores de la monoacilglicerol-lipasa podrían tener un papel protector en la isquemia. Se impone por tanto, conocer todos los mecanismos implicados en la modulación del sistema endocannabinoide antes de proponer estas moléculas como alternativa terapéutica a la hipotermia en el manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010 Oct;15(5):253-60.

5. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Alvarez-Granda L, Hilario E. [Therapeutic potential of the endocannabinoid system in perinatal asphyxia]. *Rev Neurol* 2011 Dec 16;53(12):758-64.

6. Alonso-Alconada D, Alvarez FJ, Alvarez A, Mielgo VE, Goni-de-Cerio F, Rey-Santano MC, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 reduces the initial cerebral damage after hypoxic-ischemic injury in fetal lambs. *Brain Res* 2010 Nov 29;1362:150-9.

7. Pellegrini-Giampietro DE, Mannaioni G, Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death. *FEBS J* 2009 Jan;276(1):2-12.

REFERENCIAS

1. Perrone S, Szabó Ms, Bellieni CV, Longini M, Bang M, Kelen D, et al. Whole Body Hypothermia and Oxidative Stress in Babies With Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pediatric Neurology* 2010 Oct;43(4):236-40.

2. Pfister RH, Soll RF. Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2010 Oct;30 Suppl:S82-S87.

3. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Oct;15(5):238-46.

4. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic