

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El xenón inhalado no parece mejorar el efecto de la hipotermia tras la asfixia neonatal

Ochoa Sangrador C¹, González de Dios J²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España)

²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en inglés: xenon; inhalation administration; newborn; brain hypoxia-ischemia; induced hypothermia.

Palabras clave en español: xenón; administración inhalada; recién nacido; hipoxia-isquemia cerebral; hipotermia inducida.

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;12:4

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, González de Dios J. El xenón inhalado no parece mejorar el efecto de la hipotermia tras la asfixia neonatal. Evid Pediatr. 2016;12:4.

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;12:4](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:4)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

El xenón inhalado no parece mejorar el efecto de la hipotermia tras la asfixia neonatal

Ochoa Sangrador C¹, González de Dios J²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España)

²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Artículo original: Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl 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.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la administración de xenón inhalado en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal parece factible y segura, pero es poco probable que mejore el efecto neuroprotector de la hipotermia.

Comentario de los revisores: el efecto neuroprotector en la asfixia neonatal de la inhalación de xenón asociada a hipotermia, observado en experimentación animal, no se ha confirmado en su uso clínico. La pauta y condiciones de aplicación empleados en este ensayo no han reflejado mejoría en marcadores subrogados de daño cerebral ni en variables clínicas a corto plazo.

Palabras clave: xenón; administración inhalada; recién nacido; hipoxia-isquemia cerebral; hipotermia inducida.

Inhaled xenon does not seem to improve the effect of cooling after birth asphyxia

Abstract

Authors' conclusions: administration of inhaled xenon in patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy seems to be feasible and safe, but is unlikely to enhance the neuroprotective effect of cooling.

Reviewers' commentary: the neuroprotective effect on neonatal asphyxia of inhaled xenon associated with hypothermia, observed in experimental animals, has not been confirmed in clinical use. The procedures and application conditions used in this trial have not reflected improvement in surrogate markers of brain damage nor in short term clinical variables.

Key words: xenon; inhalation administration; newborn; brain hypoxia-ischemia; induced hypothermia.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de la inhalación de xenón asociada a hipotermia como neuroprotector en la asfixia neonatal.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA), controlado, abierto y multicéntrico.

Emplazamiento: cuatro unidades neonatales de cuidados intensivos del Reino Unido, de enero de 2012 a septiembre de 2014.

Población de estudio: recién nacidos tras 36-43 semanas de gestación, con signos de encefalopatía moderada a grave o registro anormalmente grave durante al menos 30 minutos o convulsiones en electroencefalograma de amplitud integrada (EEG_a) y uno de los siguientes criterios: Apgar ≤ 5 a los

10 minutos del nacimiento o necesidad mantenida de reanimación a los 10 minutos del nacimiento o acidosis a la hora del nacimiento.

Intervención: se asignaron aleatoriamente (secuencia generada por ordenador desde una web segura) en las 12 primeras horas de vida a recibir hipotermia (temperatura rectal de 33,5 °C) durante 72 horas (tratamiento estándar) o hipotermia asociada a inhalación de gas xenón al 30% durante 24 horas, iniciada inmediatamente después de la aleatorización.

Medición del resultado: las medidas de efecto principal fueron la reducción en el cociente lactato/N-acetil aspartato en el tálamo y la anisotropía fraccional conservada en el brazo posterior de la cápsula interna, medidas con espectroscopia por resonancia magnética y resonancia magnética, respectivamente, en los 15 días siguientes al nacimiento, por

evaluadores cegados al tratamiento asignado a cada paciente. El análisis fue por intención de tratar. Las variables secundarias de efecto fueron: puntuación máxima en la escala de Thompson de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), exploración neurológica por un experto, convulsiones, hemorragia intracraneal, hipotensión persistente, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, tiempo de coagulación prolongado, trombocitopenia, trombosis venosa, arritmia cardíaca, sepsis comprobada por cultivo, enterocolitis necrotizante, neumonía, neumotórax, anuria u oliguria, edad a la adquisición de succión oral y estancia hospitalaria.

Resultados principales: se incluyeron 92 niños, 46 asignados a cada grupo, de los que pudieron evaluarse mediante resonancia magnética 37 con hipotermia y 41 con hipotermia y xenón inhalado. No se encontraron diferencias significativas en el cociente lactato/N-acetil aspartato (cociente de medias geométricas 1,09; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,90 a 1,32) ni en la anisotropía fraccional (diferencia de medias 0,01; IC 95: -0,03 a 0,02). Tampoco se encontraron diferencias en las medidas de efecto secundarias. Murieron nueve niños en el grupo de hipotermia y 11 en el grupo de hipotermia y xenón. No se registraron efectos adversos graves.

Conclusión: es poco probable que la inhalación con xenón tenga un efecto suplementario al uso de hipotermia como neuroprotector en la EHI.

Conflicto de intereses: dos de los autores son codirectores de una empresa de desarrollo de neuroprotección con xenón.

Fuente de financiación: Consejo de Investigación Médica del Reino Unido.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: existe evidencia basada en experimentación animal de que la inhalación de xenón a dosis subanestésicas podría reforzar el efecto neuroprotector de la hipotermia en la asfixia neonatal^{1,2}. Considerando el importante porcentaje de pacientes que incluso con hipotermia presentan un resultado adverso, resulta justificado probar la factibilidad, eficacia y seguridad de nuevas alternativas terapéuticas.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico bien diseñado, con una adecuada definición de la población y la muestra

de estudio, de la intervención ensayada y de las medidas de resultado. La aleatorización se ha realizado con procedimientos enmascarados y los grupos parecen homogéneos. Aunque el estudio es abierto, las medidas principales de efecto fueron evaluadas de forma independiente. Es preciso destacar que estas medidas son marcadores subrogados de daño cerebral y que en un 15% de los casos no pudieron evaluarse por no tener resonancia magnética. Otras medidas de efecto clínico se evaluaron a corto plazo. Finalmente, el análisis es por intención de tratar y con métodos apropiados.

Importancia clínica: la adición de xenón inhalado a la hipotermia no se asocia a mejoría alguna en las medidas de efecto evaluadas, tanto en las evaluadas mediante resonancia magnética como en las variables clínicas a corto plazo. No existe evidencia clínica previa publicada con la que contrastar estos resultados. Aunque el tamaño muestral es pequeño, los hallazgos no sugieren que estudios con la misma pauta de mayor tamaño vayan a mostrar un efecto a corto plazo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el efecto neuroprotector en la asfixia neonatal de la inhalación de xenón asociada a hipotermia, observado en experimentación animal, no se ha confirmado en su uso clínico. La pauta y condiciones de aplicación empleados en este ensayo, basadas en la información experimental disponible, no han reflejado mejoría en los marcadores subrogados de daño cerebral ni en las variables clínicas a corto plazo. No sabemos si el tratamiento con xenón precoz, con otras dosis o duración, o en pacientes con diferente gravedad, puede ser beneficioso a corto o largo plazo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Ma D, Hossain M, Chow A, Chow A, Arshad M, Battson RM, *et al.* Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005;58:182-93.