

COMENTARIOS

Ha llegado el momento de adoptar el enfriamiento para la EHI neonatal: respuesta a un comentario anterior

Kirpalani y et al¹, basados en opiniones de problemática evidencia, afirmaron que no se habían alcanzado los criterios para adoptar la hipotermia como “asistencia estándar” en la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal, y se manifestaron a favor de un “enfoque conservador”. Los clínicos que se hallan “suficientemente impresionados” por sus pruebas no están obligados a ofrecer el enfriamiento y pueden continuar de un modo ético distribuyendo aleatoriamente a sus pacientes en “ensayos en curso u otros nuevos”. Sin embargo, los autores consideraron que las pruebas eran “sin duda” lo suficientemente poderosas como para emplear este tratamiento con precaución por parte de los clínicos que se hallen “impresionados por los resultados”. Estas afirmaciones, aparentemente contradictorias, vienen reforzadas por otras anteriores, igualmente confusas, del co-autor Barks²: “Muchos de nosotros, incluidos este autor y el autor principal (Dr. Shankaran) del ensayo Network³, que aconsejamos precaución frente a la adopción incontrolada del enfriamiento, hemos perdido la estabilidad y ahora estamos enfriando a niños que reúnen los criterios de elegibilidad de nuestros ensayos originales...”; y la frase semánticamente inaprensible “En un pequeño número de centros experimentados es un tratamiento nuevo que se ha convertido en la ‘asistencia estándar’ (sin distribución aleatoria), pero todavía no alcanza a ser dicha ‘asistencia estándar’”.

La evolución en este terreno ha dejado obsoleto este enfoque conservador. Un ensayo de enfriamiento (“ICE”)⁴ se interrumpió prematuramente; el protocolo de investigación de otro ensayo se modificó⁵; un tercer ensayo (“TOBY”)⁶ se abandonó al final del período de financiación, antes de alcanzar el tamaño revisado de la muestra, y tres revisiones sistemáticas independientes^{4,7,8} han confirmado la eficacia e inocuidad del enfriamiento.

En la actualidad, la pregunta es si hay que considerar aceptable que determinados hospitales o médicos oculten información a los padres sobre el enfriamiento y el acceso al mismo. En el presente trabajo cuestionamos las persistentes dudas, suscitadas por Kirpalani et al¹, sobre la metodología de los ensayos. La importancia de la respuesta queda ilustrada por los cálculos predictivos: de los 15-18 niños que nacen diariamente en Estados

Unidos con asfixia moderada o grave, 10-12 fallecen o desarrollan una discapacidad moderada o grave; con la aplicación de hipotermia a todos ellos se evitaría probablemente que tres de estos niños fallecieran o presentaran una discapacidad moderada o grave, sin causar efectos secundarios clínicamente significativos⁸. El tamaño del efecto es, por lo tanto, enorme.

Abordaremos las cuestiones planteadas por Kirpalani et al¹ en el mismo orden que las presentaron.

LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE SESGO

Estamos de acuerdo en que la retirada de las medidas de soporte vital (o la no retirada en pacientes con pronósticos similares) tiene una importancia crucial para determinar la evolución de los niños con EHI, al desequilibrar el balance entre la muerte y la discapacidad significativa. En nuestra experiencia, basada en un proceso bien definido y documentado de un modo transparente, la causa inmediata de la muerte fue la retirada de las medidas de soporte vital en el 91% de los niños con EHI que fallecieron después de las 8 h de vida⁹. La línea de razonamiento de Kirpalani et al¹ consiste en creer que una tasa reducida de retiradas desequilibra la balanza al disminuir la tasa de mortalidad y aumentar la de discapacidades graves entre los supervivientes. Kirpalani et al¹ reconocieron que esto último no ocurría. Aunque la retirada del tratamiento intensivo ocurrió con más frecuencia en el grupo de intervención, no hay evidencia de que una menor tasa de mortalidad se lograra a expensas de una mayor tasa de discapacidades; antes bien, todas las evoluciones mejoraron^{7,8,10}. Por lo tanto, no se violó el principio *primum non nocere*. Kirpalani et al¹ señalan que el hecho de no poder demostrar un aumento de la tasa de mortalidad no excluye la posibilidad de un sesgo subyacente, pero no mencionaron el potencial del enfriamiento para reducir la gravedad de la EHI; por lo tanto, hay menos motivos para retirar el soporte vital.

Kirpalani et al¹ también mencionaron el uso del parámetro evolutivo compuesto como fuente potencial de sesgo, pero no desarrollaron este punto. De hecho, las evoluciones de los componentes de discapacidad y muerte son expresiones diferentes de la misma evolución: el daño cerebral grave (o una fundada sospecha del mismo). Los términos “evoluciones complementarias” o “evoluciones recíprocas” pueden ser más apropiados que el de “evolución compuesta” en el contexto de la EHI. Los componentes de muerte y discapacidad son ambos clínicamente importantes y conllevan un peso similar (el segundo permite la retirada del soporte vital). Es probable que ambos se influyan por el enfria-

Las opiniones expresadas en estos comentarios son las de los autores y no necesariamente las de la American Academy of Pediatrics o sus comités.

El Dr. Perlman aconsejó a los investigadores principales del ensayo CoolCap, pero no participó en el mismo ni incorporó a paciente alguno.

miento, y en conjunto caracterizan el efecto neto de este tratamiento. El informar sobre la evolución compuesta en los ensayos de hipotermia se ajusta a las recomendaciones para el uso y la interpretación de las evoluciones compuestas¹¹. Estamos de acuerdo con Kirpalani et al¹ en el sentido de que los criterios para la retirada no pueden ser obligatorios en un ensayo clínico, pero no lo estamos con la idea de una adjudicación ciega en un contexto de investigación. Es innecesario revisar el proceso de retirada en este contexto; la gran mayoría de médicos que intervienen con los padres en la toma de decisiones son personalmente contrarios al riesgo y no participan ni aplican las medidas de retirada del soporte vital, a menos que ello redunde en beneficio del niño y la familia.

PROBLEMAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DEL GRUPO DE CONTROL

Kirpalani et al indicaron que una proporción de los pacientes de control pasaba por períodos de hipotermia y sugieren que “puede ser necesario un cierto mecanismo de enfriamiento activo para evitar una temperatura corporal excesiva”¹. En cambio, el grupo de control puede haberse beneficiado del efecto Hawthorne. Kirpalani et al¹ sugieren evitar la hipotermia, pero no dicen cómo. Algunos pacientes desarrollan hipotermia en respuesta a una lesión cerebral¹², y el único modo de controlarlo sería enfriar a los pacientes activamente. A menos que los resultados de los ensayos que se encuentran en curso modifiquen las conclusiones de nuevos meta-análisis⁸, la nueva investigación propuesta por Kirpalani et al¹ retrasaría considerablemente las decisiones asistenciales.

INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Estamos de acuerdo con las preocupaciones metodológicas de Kirpalani et al¹ acerca de los diferentes criterios sobre los subgrupos y los tamaños insuficientes de las muestras. Sin embargo, su crítica del análisis de los subgrupos no guarda relación con los resultados de la evolución primaria de los estudios.

TAMAÑO ÓPTIMO DE LA INFORMACIÓN

Nosotros cuestionamos el tamaño de la muestra que calculan Kirpalani et al¹, basándonos en tres aspectos: en primer lugar, la elección de una potencia estadística del 80%, en vez del 90%, sería suficiente para que un tratamiento no mostrara efectos secundarios clínicamente significativos⁸. En segundo lugar, la tasa de fenómenos de control era del 64%, no del 61,3%^{4,8}. En tercer lugar, los autores no justifican una tasa de evolución primaria del 50% en los controles, tasa que requiere la inclusión de pacientes con EHI leve. Al recalcular el tamaño necesario de la muestra basándose en lo antedicho, sería de 482, y con un tamaño del efecto superior al esperado (RR real de 0,76, es decir, un tamaño del efecto del 24%) el tamaño de la muestra sería aún más bajo⁸. Así pues, los ensayos publicados cumplen sin duda el “tamaño óptimo de la información” sugerido.

Los autores informaron sobre ejemplos históricos de intervenciones lesivas adoptadas prematuramente, pero no mencionaron la otra cara de la moneda. El hecho de

no realizar meta-análisis ni adoptar nuevas normas de un modo apropiado y oportuno fue descrito por Chalmers como “un escandaloso fallo de la ciencia en acumular pruebas de un modo científico”¹³. Los ejemplos incluyen la recomendación de adoptar la posición de sueño en decúbito supino en 1970, que hubiera evitado 50.000 casos de SMSL sólo en Europa¹⁴, y el uso de estreptocinasa para el infarto de miocardio en 1973 ($p < 0,01$), que hubiera evitado la distribución aleatoria de los 17.000 pacientes (en 25 ensayos) que se incluyeron en los grupos de control¹⁵. Estamos obligados a dirigir a nuestros pacientes entre las posiciones extremas de un reconocimiento precoz de nuevos tratamientos y de un retraso injustificado en la institución de tratamientos benéficos.

Los clínicos y los proveedores de asistencia sanitaria que toman decisiones terapéuticas, y también los comités de ética y seguridad del paciente, que toman decisiones sobre la experimentación humana, pueden tener dificultades para explicar su discordancia con la evidencia (los resultados significativos de los ensayos y los meta-análisis)^{4,7,8}, basándose en los problemas percibidos por Kirpalani et al¹. Los clínicos y las instituciones están obligados a revisar las pruebas y a tomar sus propias decisiones, como hicieron los miembros del Network Trial². Ha llegado el momento de dejar de posponer la decisión de aceptar la hipotermia (en los centros con experiencia que utilizan los protocolos establecidos) como un tratamiento eficaz. Es nuestro deber explicar los beneficios y las incógnitas del enfriamiento y ofrecer este tratamiento a todo paciente candidato con EHI neonatal moderada o grave.

MAX PERLMAN, MB, BS, FRCP, FRCP^{a,b}

Y PRADESH SHAH, MD, FRCP, MRCPCH^{a,c}

^aDepartment of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ^bDivision of Neonatology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario; ^cDepartment of Pediatrics, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirpalani H, Barks J, Thorlund K, Guyatt G. Cooling for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: do we have the answer? *Pediatrics*. 2007;120(5):1126-30.
2. Barks J. Neonatal hypothermia: what are we waiting for? [consultado 17/11/2007]. Disponible en: www.nicuuniversity.org/downloads/Neonatal_Hypothermia.pdf
3. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*. 2002;110(2 pt 1):377-85.
4. Jacobs SE. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *J Pediatr*. 2005;147(1):122-3.
5. Simbruner G. Induced systemic hypothermia in asphyxiated new-born infants: a randomized, controlled, multicenter study [consultado 24/11/2007]. Disponible en: www.neonatalresearch.at/php/detail.php?atnrn_4367&ukatnrn_11410&ukatname_Current%20research
6. Imperial College London, Clinical Co-ordinating Centre. TOBY Study protocol: whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy [consultado 13/10/2007]. Disponible en: www.npeu.ox.ac.uk/toby/toby_downloads/toby_fullprotocol.pdf
7. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30.

8. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(10):951-8.
9. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Post-asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: outcome prediction rule within 4 hours of birth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(7):729-36.
10. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003311.
11. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Busse JW, et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(7):651-657; discussion 658-62.
12. Dietrich WD, Bramlett HM. Hyperthermia and central nervous system injury. *Prog Brain Res.* 2007;162:201-17.
13. Chalmers I. The scandalous failure of science to cumulate evidence scientifically. *Clin Trials.* 2005;2(3):229-31.
14. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol.* 2005;34(4):874-87.
15. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327(4):248-54.