

Investigación experimental en neonatología: ¿es el cerdo el mejor amigo del niño?

Experimental research in neonatology: Is the pig the baby's best friend?

José Armando Sánchez Salcedo

Resumen

La asfixia durante el parto continúa siendo una de las causas a nivel mundial que originan tasas elevadas de discapacidad y mortalidad en los recién nacidos. Al respecto, una de las propuestas terapéuticas para tratar esta condición es la hipotermia neonatal sola o en combinación con diversos fármacos o sustancias neuroprotectoras. Lo anterior debido a la necesidad de prevenir las posibles complicaciones de la disminución de oxígeno durante el parto; las cuales, se ha visto, ocurren en un porcentaje significativamente alto en aquellos neonatos que sobreviven al evento de asfixia. No obstante, si bien la utilización de la hipotermia ha demostrado tener resultados satisfactorios, todavía existe un número considerable de individuos que no sobreviven; por lo tanto, existe la necesidad de refinar la técnica con miras a mejorar la tasa de supervivencia y el pronóstico general de aquellos neonatos sometidos al tratamiento. Así, la utilización de modelos animales que presentan una similitud elevada con los recién nacidos humanos, como el cerdo neonato, resulta una herramienta biomédica útil para entender el mecanismo terapéutico de la hipotermia neonatal, así como para realizar experimentación con la finalidad de mejorar cada vez más los resultados obtenidos.

Palabras clave: asfixia perinatal, neonato, hipotermia, modelos animales, cerdos.

CÓMO CITAR ESTE TEXTO

Sánchez Salcedo, José Armando. (2022, mayo-junio). Investigación experimental en neonatología: ¿es el cerdo el mejor amigo del niño? *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 23(3). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2022.23.3.3>

Abstract

Asphyxia during childbirth continues to be one of the causes of high disability and mortality rates in newborns worldwide. In this regard, one of the therapeutic proposals to treat this condition is neonatal hypothermia alone or in combination with several drugs or neuroprotective substances. This is due to the need to prevent the possible complications of oxygen depletion during delivery, which have been shown to occur in a significantly high percentage in those neonates who survive the event. However, although the use of hypothermia has shown satisfactory results, there is still a considerable number of individuals who do not survive; therefore, there is a need to refine the technique in views to improve the survival rate and overall prognosis of those neonates who undergo treatment. Thus, animal models with a high similarity to human newborns, such as the neonatal pig, are a useful biomedical tool to understand the therapeutic mechanism of neonatal hypothermia, as well as to carry out experiments for improving the results obtained.

Keywords: perinatal asphyxia, neonate, hypothermia, animal models, pigs.

José Armando Sánchez Salcedo

Universidad Veracruzana

Es Médico Veterinario Zootecnista por la Universidad Veracruzana, Maestro en Etología Clínica y Neuroetología por la Universidad Autónoma de Barcelona y la Universidad Veracruzana, respectivamente. Además, es Doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud por la Universidad Autónoma Metropolitana.

Sus líneas de investigación abarcan la utilización de modelos animales conductuales, así como la salud y bienestar en animales de producción (específicamente cerdos). Actualmente es docente de la Facultad de Ingeniería en Sistemas de Producción Agropecuaria de la Universidad Veracruzana.

 josesanchez07@uv.mx

 orcid.org/0000-0001-7913-9037

La asfixia como limitante del desarrollo neonatal

En la mayoría de las especies de mamíferos, tanto humanos como no humanos, uno de los fenómenos más comunes durante el parto es la asfixia. Esta condición ocurre cuando el intercambio de gases sanguíneos entre la madre y el feto se ve alterado, y se manifiesta clínicamente por una disminución en la concentración de oxígeno, y por un aumento en la concentración de dióxido de carbono, ambos a nivel sanguíneo. Esto puede derivar en una reducción en la *perfusión*, o el paso de líquidos a través del sistema circulatorio, y en un exceso de ácidos en los tejidos y en la sangre (*acidosis*).

Si tomamos en consideración que el cerebro de los individuos recién nacidos (*neonatos*) es altamente vulnerable a diversas alteraciones ambientales previas y posteriores al parto, y que, una de sus características principales es su alta tasa de consumo de oxígeno, un evento de asfixia durante el parto resulta alarmante. Además, el problema con la asfixia en neonatos no se limita al período inmediato al parto, sino que se considera que las verdaderas complicaciones vienen después. En este sentido, las lesiones cerebrales inducidas por la asfixia alrededor del parto son una de las causas más frecuentes de mortalidad en los recién nacidos, en donde cerca de 25% de estos bebés presentan déficits neurológicos irreversibles en etapas posteriores, incluyendo alteraciones motoras, conductuales y cognitivas, de severidad variable, dependientes

del grado sufrido de asfixia (Herrera et al., 2020; Barkhuizen et al., 2017).

De tal manera, es de esperarse que la asfixia neonatal sea una preocupación constante dentro de la práctica clínica, y no necesariamente por los daños inmediatos, sino más bien por las alteraciones y problemas que esta condición puede acarrear a largo plazo en el desarrollo de los niños. Como consecuencia, un sinnúmero de investigaciones ha derivado en diferentes protocolos terapéuticos, cuya finalidad es prevenir y tratar a los recién nacidos con restricciones en la oxigenación durante el parto.

Al respecto y aunque suene descabellado, disminuir de manera controlada la temperatura corporal hasta los 33 o 34 °C en los neonatos con esta condición es la terapia de elección para aligerar el daño cerebral inducido por la *encefalopatía hipoxia-isquemia*, una lesión cerebral que aparece en los bebés debido a la privación de oxígeno durante el nacimiento. No obstante, debido a consideraciones éticas, dicho procedimiento requiere de técnicas muy refinadas que necesitan ser estudiadas previamente de manera experimental en animales antes de poder ser aplicadas en bebés humanos.

Por lo tanto, el objetivo del presente artículo es revisar algunas de las investigaciones que se han realizado al respecto con modelos animales, haciendo énfasis en la hipotermia neonatal como una de las opciones más prometedoras en la práctica clínica para salvaguardar la vida de los recién nacidos y su pronóstico en etapas posteriores.

¿Por qué someter a los bebés a hipotermia?

Pongámonos en contexto: al nacer, todos los mamíferos experimentan pérdidas de calor por radiación y conducción, es decir, la piel desnuda en algunas especies de animales entra inmediatamente en contacto con un ambiente donde hay temperaturas más bajas a las percibidas dentro de su madre. Además, hay que recordar que todos los mamíferos nacen humedecidos por el líquido amniótico y demás fluidos materno-fetales, lo cual los hace propensos a perder calor por evaporación. Esto complica todavía más el cuadro, ya que es bien sabido por los médicos que uno de los principales problemas de todos los individuos al nacer es la imposibilidad de regular su temperatura por sí mismos.

Así pues, el tratamiento con hipotermia está basado en la idea de que posteriormente al *insulto hipóxico-isquémico* (alteración causada por la disminución en la oxigenación cerebral por fallas en la circulación sanguínea) el daño cerebral secundario evoluciona con el tiempo. O sea, una vez que ocurren las lesiones cerebrales por la asfisia y la encefalopatía hipoxia-isquemia, éstas continúan durante el período de recuperación, lo cual compromete el pronóstico de los recién nacidos.

Diversos mecanismos de neuroprotección, como la reducción de sustancias nocivas para el cerebro como radicales libres y glutamato, así como la preservación de los antioxidantes propios del neonato,

están asociados al tratamiento con hipotermia. No obstante, parece ser que el mecanismo de acción principal de la hipotermia en recién nacidos está basado en reducir el metabolismo cerebral, haciéndolo más lento para proporcionar una ventana de acción terapéutica en la cual se puedan implementar tratamientos oportunos para mejorar la sobrevivencia de los neonatos.

Es decir, el disminuir la temperatura de los recién nacidos puede ayudar a reducir las demandas metabólicas de los mismos, lo que amortigua las alteraciones provocadas por la reoxigenación y previene las consecuencias neurológicas a corto y largo plazo. Sin embargo, si bien la hipotermia en neonatos ha logrado aumentar la tasa de sobrevivencia en los recién nacidos, cerca de 25% de los bebés expuestos a dicha manipulación mueren y 20% sobreviven con discapacidades sensoriomotoras y cognitivas (Cavarsan et al., 2019).

Por lo tanto, nos encontramos frente a una condición muy recurrente al nacimiento. En ella, por si fuera poco, el pronóstico de los neonatos continúa siendo reservado, y es considerado por la Asociación Americana de Pediatría como “una de las frustraciones clínicas no resueltas en la medicina neonatal contemporánea” (Blanco et al., 2011).

El lechón al veterinario y el niño al pediatra

Si consideramos que los recién nacidos humanos también son mamíferos, es de esperarse que varias especies de

animales domésticos compartan la recurrencia de la asfixia durante el parto, junto con sus complicaciones. Así, diversos modelos animales de experimentación son usados para el estudio de las lesiones cerebrales en los recién nacidos. Animales como los primates no humanos, ovejas, cerdos, conejos y roedores han sido empleados para el mejor entendimiento de la hipotermia neonatal y sus efectos neuroprotectores. Los modelos animales de mayor tamaño como las ovejas y los cerdos, por ejemplo, han servido para evaluar los parámetros fisiológicos del feto en respuesta a la disminución en la oxigenación dentro del útero de sus madres, mientras que los modelos animales de menor tamaño han contribuido a entender las consecuencias bioquímicas y moleculares de las lesiones cerebrales alrededor del parto, y sus consecuencias neuropatológicas y conductuales (Cavarsan et al., 2019; Homberg et al., 2021).

Hasta el momento, no nos quedan dudas acerca de que la asfixia es un problema persistente en los bebés humanos y, por lo tanto, podemos inferir que existe una necesidad urgente de realizar ensayos biomédicos que conlleven a mejorar la sobrevivencia de los neonatos con esta alteración. No obstante, debido a limitaciones de origen bioético, los estudios experimentales en neonatos humanos son inviables, por lo que se ha recurrido a modelos animales. Esto tampoco quiere decir que en los neonatos de otras especies no existan limitaciones bioéticas al momento de realizar experimentos; más bien, hablamos de una serie de guías y normativas necesarias

que se encargan de regular su uso, salvaguardando su bienestar y asegurándoles un trato humanitario; ya que solo así pueden ser empleados para la investigación.

En este sentido, existe un consenso acerca del uso del cerdo recién nacido como uno de los modelos animales más adecuados para el estudio de la encefalopatía hipoxia-isquemia, debido a su similitud con el neonato humano en cuanto al tamaño y la madurez cerebral. Además, diversos estudios experimentales han demostrado que las regiones cerebrales más vulnerables ante un insulto de hipoxia-isquemia en los lechones son similares anatómicamente y fisiológicamente a las de los bebés recién nacidos; esto hace que los lechones neonatos tengan la cualidad de manifestar las respuestas típicas de los bebés ante los procesos de asfixia durante el parto (ver tabla 1), así como las respuestas fisiológicas posteriores a los procedimientos comunes usados dentro de la unidad de cuidados intensivos en pediatría. Lo anterior convierte al cerdo en un animal clínicamente relevante en la investigación y, de manera más importante aún, hace que cualquier hallazgo obtenido de los estudios practicados en lechones pueda ser idealmente aplicable a los bebés humanos.

¿Qué sabemos hasta ahora?

Si bien la hipotermia es el tratamiento de elección número uno para el cuidado neonatal, éste se ha acompañado de diversos fármacos y sustancias con propiedades

TABLA 1. ALGUNAS SIMILITUDES ENCONTRADAS ENTRE EL BEBÉ HUMANO Y EL CERDO NEONATO DESPUÉS DE UN INSULTO DE HIPOXIA-ISQUEMIA

Edad posparto del cerdo	Hallazgos clínicos	Lesiones en el sistema nervioso central
0-3 días	Puntajes bajos en exámenes neurológicos (respuesta deficiente en actividad motora y coordinación)	 <p>Activación glial (proceso implicado en diversas patologías neurodegenerativas) en corteza cerebral, hipocampo (encargado del aprendizaje y la memoria) y ganglios basales (estructuras cerebrales encargadas de los movimientos voluntarios).</p> <p>Leucomalacia periventricular (lesión presente en bebés prematuros que genera la muerte de pequeñas zonas de tejido cerebral, creando “orificios” en el cerebro)</p>
1 día	Convulsiones ocasionales	Muerte neuronal en ganglios basales
2 meses	Debilidad en patas traseras y desarrollo de espasticidad (rigidez muscular)	Mayor latencia de los potenciales evocados (que miden el tiempo que tarda el cerebro en responder a varios estímulos de los diferentes sentidos como la vista, el oído y el tacto) motores en la extremidad trasera afectada

neuroprotectoras, con la finalidad de mejorar los resultados terapéuticos y obtener un mejor pronóstico, así como la recuperación oportuna del paciente crítico.

Por ejemplo, en cerdos neonatos, a la par de la hipotermia ligera, se han administrado gases inhalables, como el xenón y el argón, por sus capacidades para reducir, en estos casos, la liberación excesiva de neurotransmisores nocivos, como el glutamato, y disminuir así la muerte celular. En particular, el argón resulta ser de mayor interés al tener un costo considerablemente menor al xenón y al haber sido mejor tolerado por todos los lechones dentro del estudio.

La investigación de los agentes involucrados en el tratamiento de esta alteración es tan importante que ha abarcado muchas sustancias usadas en diferentes afecciones, debido a sus posibles efectos de neuroprotección, que junto con la disminución de la temperatura al nacer resultan prometedores en un futuro no muy lejano. Por ejemplo, la melatonina, una hormona relacionada con la regulación de los ciclos de sueño, ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento del metabolismo energético en los lechones con hipoxia-isquemia, lo que sugiere su efecto como agente neuroprotector, cuando se administra cerca del evento de asfixia.

También vitaminas, como la tiamina, y aminoácidos, como la creatina, han demostrado ser eficaces en la generación y el mantenimiento de la energía ante un evento de asfixia, por lo que podrían funcionar como agentes antioxidantes, al capturar radicales libres en la sangre y proteger a las células ante una condición tan apremiante. Asimismo, alimentos funcionales con alto contenido de ácidos grasos o metilxantinas, como la cafeína, ambos consumidos de manera común en las dietas de muchas personas, han demostrado ejercer efectos protectores en el sistema nervioso central tras un evento de asfixia e isquemia, lo que sugiere un mejoramiento en el neurodesarrollo de aquellos individuos que sufrieron disminuciones considerables de oxígeno en el nacimiento.

Por lo tanto, ya que la asfixia y la subsecuente encefalopatía hipoxia-isquemia juegan un papel importante en la muerte celular y

en el neurodesarrollo, es razonable asumir que las terapias con hipotermia sola o en conjunto con sustancias antioxidantes, neuroprotectoras y energéticas, puedan tener el potencial para reducir el daño celular durante el nacimiento y los déficits cognitivos y conductuales en etapas posteriores al parto. Dicha disminución se daría mediante la captura de especies reactivas de oxígeno, lo que mejoraría el metabolismo del cerebro, y reduciría la producción de radicales libres, aumentando los niveles de antioxidantes disponibles (Sánchez-Salcedo et al., 2019).

Consideraciones bioéticas para el uso de animales en investigación

Alrededor de 1950, el interés por estudiar diversas patologías y fenómenos biológicos propició un aumento en el uso de animales para la investigación. Ello dio pie a la generación de postulados y guías para su uso adecuado, lo que originó el desarrollo de la *ciencia de animales de laboratorio*, un campo multidisciplinario con varios principios fundamentales en su justificación.

De lo antes mencionado se destaca el uso racional de los animales. En este sentido, se busca la reducción del número de animales a utilizar, el refinamiento de la técnica experimental empleada y el reemplazo del modelo animal propuesto por un modelo diferente que no involucre animales (Principio de las tres Rs de Russel y Burch, 1959). Además, es necesario consolidar el correcto entrenamiento, educación

y adquisición de habilidades de quienes utilicen animales para la experimentación, con la finalidad de asegurar su bienestar dentro del laboratorio, así como la obligación de informar acerca del uso y cuidado de los animales empleados (Juarez-Portilla et al., 2019).

No obstante, si bien hay varias alternativas para evitar el uso de animales en la investigación, como estudios computacionales o modelos que involucren células o tejidos, el estudio de fenómenos complejos como la asfixia durante el parto no podría llevarse a cabo en su totalidad de no poder emplear animales para su evaluación. Esto es debido a que los modelos previamente mencionados son útiles para estudiar la toxicidad o eficacia de alguna sustancia farmacológica, por ejemplo, pero carecen de toda la maquinaria de órganos y sistemas desarrollados de respuesta, lo que limitaría los resultados obtenidos.

Según Homberg et al. (2021), la bioética no existe para prohibir la utilización de animales en la investigación, sino para regular eficientemente los criterios de operación de las actividades relacionadas con su producción, cuidado, manejo y uso, siempre con miras a favorecer el bienestar animal al evitar procedimientos experimentales cuestionables o inaceptables que atenten contra ellos. De esta forma, se busca obtener resultados confiables de dichas investigaciones a diferentes niveles, tanto básicos —entender cómo funcionan los procesos biológicos en animales sanos—, como preclínicos —comprender *cómo funciona la enfermedad*, al caracterizar los signos

y síntomas en el animal, y al observar el mecanismo que los subyace—, y aplicados —identificar los posibles tratamientos y probar su eficacia para poder ser trasladados a los humanos—.

No obstante, los protocolos de intervención resultan difíciles, en parte debido al entendimiento y a la complejidad de la fisiopatología de la hipoxia-isquemia neonatal. Además, y de forma más importante, en algunos casos se requieren múltiples ensayos clínicos previos en animales, antes de poder aplicar dichos tratamientos en neonatos humanos con asfixia, por lo que el uso de animales como los lechones en la investigación biomédica neonatal continúa siendo necesario para el avance en algunas áreas de la ciencia.

Referencias

- ❖ Barkhuizen, M., van den Hove, D. L., Vles, J. S., Steinbusch, H. W., Kramer, B. W., y Gavilanes, A. W. (2017, abril). 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 166-182. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.042>
- ❖ Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., y Cabañas, F. (2011). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Anales de Pediatría*, 75(5), 341.e1-341.e20. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.012>
- ❖ Cavarsan, C. F., Gorassini, M. A., y Quinlan, K. A. (2019). Animal models of developmental motor disorders: Parallels to human motor dysfunction in cerebral palsy. *Journal of Neurophysiology*, 122(3), 1238-1253. <https://doi.org/10.1152/jn.00233.2019>
- ❖ Herrera, M. I., Kobiec, T., Kölliker-Frers, R., Otero-Losada, M., y Capani, F. (2020). Synaptoprotection in Perinatal Asphyxia: An Experimental Approach. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 35. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00035>
- ❖ Homberg, J. R., Adan, R. A. H., Alenina, N., Asiminas, A., Bader, M., Beckers, T., Begg, D. P., Blokland, A., Burger, M. E., van Dijk, G., Eisel, U. L. M., Elgersma, Y., Englitz, B., Fernandez-Ruiz, A., Fitzsimons, C. P., van Dam, A.-M., Gass, P., Grandjean, J., Havekes, R., ... Genzel, L. (2021). The continued need for animals to advance brain research. *Neuron*, 109(15), 2374-2379. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.015>
- ❖ Juárez-Portilla, C., Zepeda-Hernández, R. C., Sánchez-Salcedo, J. A., Flores-Muñoz, M., López-Franco, Óscar., y Cortés-Sol, A. (2019). El uso de los animales en la investigación y en la enseñanza: lineamientos y directrices para su manejo. *Revista Eduscientia. Divulgación de la Ciencia Educativa*, 2(4), 4-19. <https://eduscientia.com/index.php/journal/article/view/52>
- ❖ Sánchez-Salcedo, J., Bonilla-Jaime, H., González-Lozano, M., Hernández-Arteaga, S., Greenwell-Beare, V., Vega-Manríquez, X., González-Hernández, M., y Orozco-Gregorio, H. (2019). Therapeutics of neonatal asphyxia in production animals: a review. *Veterinarni Medicina*, 64(05), 191-203. <https://doi.org/10.17221/86/2018-VETMED>

