

# ENCEFALOPATIA HIPOXICA ISQUEMICA NEONATAL AVANCES Y NUEVOS TRATAMIENTOS BASADOS EN LAS BASES PATOFSIOLÓGICAS DE LA INJURIA

EDGARD ANDRADE

División de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Shands Children's Hospital  
Universidad de la Florida

**Dirección postal:** Edgard Andrade. División de Neurología pediátrica, Departamento de Pediatría, Shands Children's Hospital Universidad de la Florida. Gainesville, FL 32610. USA

**E-mail:** andrade@ufl.edu

## Resumen

La encefalopatía hipóxica isquémica del neonato (EIH) es un tipo de injuria causada por la falta de oxígeno en el cerebro durante el periodo neonatal. Es un síndrome clínico claramente reconocible en recién nacidos a término y prematuros debido a asfixia fetal en el momento del nacimiento. Se estima que EHI ocurre a una frecuencia de 1 a 3 por cada 1000 nacimientos vivos al año en países desarrollados. En países de bajo o mediano ingreso, la incidencia es hasta 10-20 veces más alta, equivalente a 1-8 nacidos vivos por cada 1000. El impacto social y económico ha sido estimado en cerca de 50.2 millones de dólares por año de vida ajustados a discapacidad. Así mismo, se estima que 7 es el número necesario de pacientes a tratar con hipotermia corporal terapéutica (HCT) para evitar un caso de muerte o minusvalía severa. La etiología es multifactorial e incluye factores prenatales, perinatales o post natales. El diagnóstico se basa en la incapacidad para respirar en el momento del nacimiento requiriendo ventilación asistida, Apgar menos de 5 a los 5 y 10 minutos, alteración del estado normal de conciencia, reflejos neonatales y de tono muscular. Este artículo revisa los avances y estrategias terapéuticas establecidas y emergentes basadas en las fases pato-fisiológicas de este proceso.

**Palabras clave:** neonato, hipoxia, isquemia, encefalopatía

## Abstract

*Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: Progress and new treatments according to the pathophysiological basis of the injury*

Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a type of injury caused by lack of oxygen in the brain during the neonatal period. It is a clinical syndrome clearly recognizable in term and premature newborns secondary to asphyxia at the time of delivery. HIE is estimated to occur at a frequency of 1-3 for each 1000 alive newborns per year in developed countries. In countries of low or medium income, the incidence is up to 10-20 times higher, equivalent to 1-8 alive newborns per each 1000. The social and economic impact has been estimated near US\$ 50.2 million per year of life adjusted to disability. At the same time, it is estimated in 7, the number of patients needed to treat with corporal cooling therapy (CCT) to prevent one case of death or severe disability. The etiology is multifactorial and includes prenatal, perinatal and postnatal factors. The diagnosis is based in the inability to support spontaneous breath at the time of delivery requiring assisted ventilation, Apgar less than 5 at 5 and 10 minutes, altered level of consciousness, neonatal reflexes and muscle tone. This article is a review of the established and emergent therapeutic strategies based on the pathophysiological disease process.

**Key words:** neonate, hypoxia, ischemia, encephalopathy

EIH es un diagnóstico clínico basado en los criterios propuestos por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y respaldado por La Academia Americana de Pediatría<sup>1-5</sup>. Para recién nacidos a término los criterios son:

- Apgar < 5 a los 5 y 10 minutos
- pH < 7.0 y/o exceso de base > -12 mmol/L obtenido en muestra de la arteria umbilical

- Injuria aguda cerebral documentada en imagen de resonancia magnética (MRI) o imagen de resonancia espectroscópica en la primera semana

- Falla orgánica multisistémica en las primeras 48 horas.

Los criterios diagnósticos para EIH definitiva en el prematuro son:

- pH < 7 y EB > -12 mmol/L en muestra umbilical fetal o primera muestra neonatal dentro de la primera hora de nacido

- Encefalopatía neonatal-Escala Sarnat<sup>6</sup>: todos los criterios (excepto EEG) para recién nacidos de 33-35 semanas de gestación, cambios significativos en el examen neurológico y/o convulsiones<sup>9</sup>.

Los criterios diagnósticos para EIH probable en el prematuro son (solo dos criterios):

- pH 7.0-7.2 de arteria umbilical fetal en la primera muestra neonatal

- Falla orgánica multisistémica en las primeras 48 horas

- Evento centinela identificable precedente: abrupción de placenta, ruptura uterina, prolapso del cordón umbilical, anomalías cardiográficas

- Necesidad prolongada de ventilación asistida por más de 72 horas en ausencia de enfermedad respiratoria o neuromuscular

- Acidosis metabólica prolongada por más de 24 horas

- Cambios específicos en MRI cerebral en la primera semana de vida<sup>10</sup>.

## Fisiopatología

Uno de los modelos animales más ampliamente usado para la investigación en daño cerebral hipóxico isquémico en el cerebro neonatal, es el modelo murino Rice-Vannuccique, consiste en oclusión permanente y unilateral de la arteria carótida común, seguido de pobre oxigenación durante un periodo variable (isquemia) y un proceso de deficiencia persistente de glucosa

y oxígeno, metabolismo anaerobio, producción de lactato, depresión energética, compromiso de la homeostasis de glutamato, exo-toxicidad mediada por calcio, permeabilidad de los receptores N-metilo-D Aspartato (NMDA) y alfa-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propiónico deficiente de GluR2 (AMPA), generación de especies de oxígeno reactivo, necrosis y apoptosis<sup>7</sup>. Basado en estos hallazgos, las investigaciones han buscado intervenciones neuro-protectoras como hipotermia, inhibidores de la secreción de glutamato, bloqueadores de NMDA y AMPA, inhibidores de la síntesis del óxido nítrico, compuestos miméticos enzimáticos antioxidantes, chatarreros de radicales libres, inhibidores de caspasa, factores de crecimiento y eritropoyetina<sup>8</sup>.

## Evidencia de los efectos neuro-protectores de las intervenciones actualmente existentes

### Uso de medicinas antiinflamatorias

#### *Hormona glucocorticoide (HG)*

Este compuesto inhibe apoptosis, reduce la respuesta inflamatoria y aumenta el uso de la glucosa en el cerebro. Estudios controlados con HG son limitados ya que solo se recomienda para uso prenatal y no en el periodo postnatal inmediato. Así como con otros potenciales fármacos para el tratamiento de EIH, la dosis, momento de intervención, y la habilidad para mejorar el pronóstico requieren más estudios controlados<sup>4</sup>.

#### *Minociclina*

En estudios animales, se ha demostrado el efecto neuro-protector por vía de inactivación de la microglía y disminución de muerte neuronal. A dosis no estandarizadas, este compuesto puede reducir daño de tejido cerebral causada por la reacción inflamatoria vista en EIH<sup>11</sup>.

## Intervenciones para regeneración neuronal

### *Hipotermia corporal terapéutica (HCT)*

HCT se ha convertido en la terapia estándar en algunos países para el manejo de EHI debido a mejoría de el desarrollo neurocognitivo a largo plazo. En un meta-análisis de siete estudios representando 1214 recién nacidos, HCT redujo

el riesgo de muerte o invalidez mayor del neurodesarrollo a 18 meses de edad. A pesar de estos datos, neonatos con EHI moderada a severa tratados con HCT experimentan complicaciones catastróficas tales como mortalidad (28%), parálisis cerebral (22%), retraso cognitivo (24%), epilepsia (19%), daño visual cortical (6%) y una tasa combinada del 48% para muerte o incapacidad severa<sup>12</sup>.

Aunque el mecanismo de acción no es claro, se presume una reducción de la secreción de glutamato, reducción del consumo energético neuronal, reducción de la acidosis, reducción de la síntesis de leucotrienos, reducción del daño de la barrera hematoencefálica y edema cerebral, inhibición de radicales libres, apoptosis celular y de la reacción peroxidasa lipídica<sup>13</sup>.

### **Cannabidiol (CBD)**

CBD es un compuesto terpeno fenólico que actúa a nivel de los receptores endocannabinoides CB1, CB2, así como en los receptores acoplados de la proteína G, canales iónicos y receptores nucleares. Su efecto es mediado a través de los receptores CB1 y CB2, activación de la 5-hidroxitriptamina y adenosina. CBD reduce apoptosis y disfunción mitocondrial. En modelos animales CBD combinado con HCT demostró un efecto neuro-protector manifestado con reducción de necrosis neuronal y prevención de picos de ácido láctico y N-acetilcisteína<sup>14</sup>. El efecto combinado de HCT y CBD en inflamación y estrés oxidativo es mayor que HCT o CBD solos<sup>14</sup>.

### **Exenatida/exendina 4**

Exendina 4 es un agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), que ha sido evaluado en modelos preclínicos en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson e injuria cerebral traumática. Su efecto es a través de la reducción de especies reactivas al oxígeno y se postula su posible uso en neonatos con EHI ya que atraviesa la barrera hematoencefálica actúa en receptores GLP-1 presentes en recién nacidos<sup>15</sup>.

### **Alopurinol**

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que inhibe la producción de ácido úrico. Aunque no se conoce el mecanismo de acción en EHI, se postula inhibición de la formación del

radical libre superóxido. Un meta-análisis con 114 neonatos no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte o compromiso severo del neurodesarrollo<sup>16</sup>.

## **Neuro-protección y factores de crecimiento neuronal**

### **Gangliósidos**

Estos compuestos promueven la regeneración y el reparo neuronal por medio de un aumento de la proteína básica de la mielina y proteína glial fibrilar ácida en el cerebro. Ensayos clínicos en neonatos con EIH han demostrado acortamiento en el periodo de recuperación en el nivel de conciencia y el tono muscular.

### **Factor de crecimiento neuronal (FCN)**

FCN puede inhibir apoptosis neuronal, promueve la activación y regeneración de células madre neuronales y reduce la degeneración y necrosis neuronal. Ensayos clínicos han demostrado mejora significativa de la función neuronal y reducción de la mortalidad en EIH.

## **Trasplante de células madre**

### **Células madre neuronales**

La característica más importante de las células madre multipotenciales es que pueden auto renovarse, diferenciarse y convertirse en células especializadas de cierto linaje. Existen varias fuentes de estas células en el ser humano como la médula ósea, tejido adiposo o piel. Así mismo, células estromales y células mesenquimales están presentes en el adulto humano como la médula ósea, así como en el neonato, la placenta, cordón umbilical y sangre del cordón umbilical. Hay evidencia de los posibles efectos positivos de terapia con células madre administradas en pacientes con EIH neonatal demostrando aumento de angiogénesis, aumento de los niveles de factores de crecimiento neutrofílicos, proliferación celular y disminución de la extensión del daño cerebral, trasladándose en reducción de apoptosis, disminución de la activación de microglía, astrogliosis y neuro-inflamación. Penny reporto que múltiples dosis de células del cordón umbilical (CCU) administradas a diferentes tiempos con el objetivo de modificar las fases primaria, secundaria y terciaria de la injuria fueron más efectivas en mejorar la función senso-

rial motora comparando con una dosis simple en un punto temprano<sup>17</sup>.

Algunos estudios han evaluado la combinación de HCT y CCU en neonatos con EIH. Estos estudios han demostrado hallazgos contradictorios. Dos estudios demostraron que HCT sola no mejora el estado funcional en roedores usando el modelo de EIH. Sin embargo, hipotermia combinada con infusión de células madre mesenquimales (CCM) dos días después del insulto mejoran el pronóstico funcional animal y disminuyen el daño cerebral, niveles de citoquinas, activación de la microglía y astrogliosis. De notarse, terapias combinadas demostraron ser más efectivas que la administración sola de CCM. Sigue siendo un enigma la alta variabilidad en relación con la dosis de células madre aplicada, frecuencia y tiempo de administración, y cual tipo de células madre provee neuro-protección máxima<sup>18</sup>.

#### **Células mononucleares del cordón umbilical (CMCU)**

Este tipo de trasplante ha demostrado potencial para regeneración neuronal. Estudios animales han demostrado reducción de la actividad microglía, y promueve la recuperación de funciones reflejas sensoriales y motoras. CMCU pueden promover la diferenciación de células madre neuronales endógenas en neuronas maduras y ayudar en la recuperación y el desarrollo de neuronas enfermas, más aún mejoran habilidades del aprendizaje y memoria espacial en los modelos animales y promover autorregulación de factores neurotróficos cerebrales después del trasplante.

#### **Inhibidores de radicales libres y barredores**

##### **Neuro-protección inducida por hidrógeno**

Investigaciones en animales usando gases médicos han identificado gases con efecto neuro-protector, incluyendo xenón, argón, helio, hidrógeno, monóxido de carbono, y la combinación de dióxido de carbono y oxígeno. De todos estos elementos, solución salina enriquecida con hidrógeno ha demostrado atenuación del daño oxidativo, abolición de apoptosis y neuroinflamación, reducción del tamaño de tejido infartado y disminución de pérdida neuronal en la

neo-corteza y región CA1 del hipocampo a través de mecanismos antioxidante, antiinflamatorio y anti-apoptosis secundario a estimulación de la actividad de la peróxido dismutasa y enzimas de la cadena mitocondrial respiratoria<sup>19</sup>.

#### **Eritropoyetina (EPO)**

EPO es una glicoproteína que promueve regeneración y diferenciación neuronal, inhibe apoptosis neuronal, reduce daño oxidativo, promoviendo regeneración vascular y microcirculación. Estudios de cohortes pequeñas han demostrado disminución de excito-toxicidad glutámica y promoción de habilidades de lenguaje y motor finas a dosis de 300-500 IU/Kg. Sin embargo, en un estudio reciente que incluyó 500 infantes, se encontró que múltiples dosis altas de EPO (1000 IU/Kg) en combinación con hipotermia terapéutica en recién nacidos a término con EIH moderada o severa no demostró efecto significativo en la incidencia de muerte o retraso del neurodesarrollo a 2-3 años. De hecho, esos infantes tuvieron una mayor probabilidad de padecer un efecto secundario severo comparado con placebo. Las causas de estos resultados desalentadores no son claras. La posible explicación es el hecho que hipotermia y uso de eritropoyetina siguen vías neuro-protectoras similares y el uso de hipotermia puede reducir cualquier beneficio adicional de la EPO. Otras posibles explicaciones son los efectos tóxicos de EPO, dosis subóptima, momento de la administración de EPO y diferencias en el mecanismo de la injuria.

#### **Melatonina**

Melatonina es una hormona pineal con potentes efectos antiinflamatorios y limpiadora de radicales libres. En estudios con roedores, se demostró que este compuesto induce la producción de la glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y superóxido dismutasa, aumenta la eficiencia de la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial, reduce la activación y movilización de células gliales, promueve la formación de mielina, remueve radicales hidroxilos y reduce el stress oxidativo cuando se combina con hipotermia corporal terapéutica<sup>13,20</sup>.

Asimismo, su efecto antioxidante es superior a la vitamina E, manitol y glutatión. Estudios clí-

nicos en neonatos con EIH moderada o severa, la combinación de melatonina y HCT demostraron que pueden reducir el stress oxidativo y mejorar la sobrevida y pronóstico de neurodesarrollo a seis meses de edad

## Discusión

Existe una gran necesidad para el estudio de los mecanismos que producen EIH. Las investigaciones deberían de enfocarse en identificar los mecanismos y tiempos de la injuria hipóxica isquémica intrauterina. El monitoreo del cerebro fetal durante el trabajo de parto puede lograrse con el uso de EEG fetal para el monitoreo de actividad eléctrica cerebral y la espectrografía infrarroja fetal para monitorear flujo sanguíneo cerebral y oxigenación. Factores modificadores de injuria hipóxica isquémica incluyen la identificación temprana de hipoglicemia, infección intrauterina materna y marcadores de inflama-

ción sistémica fetal como los lipopolisacáridos ya que se consideran un factor desencadenante de insulto hipóxico isquémico. Finalmente, deben de considerarse la posibilidad de diferencias fetales genéticas que puedan aumentar la susceptibilidad a insulto hipóxico isquémico tales como metabolismo energético, aminoácidos excitatorios, homeostasis de calcio, generación de oxígeno y nitrógeno reactivo, producción de antioxidantes, mecanismos anti-apoptosis, sensibilidad de la microglía, procesos inflamatorios y mecanismos alterados de coagulación. Otras opciones terapéuticas que se consideran incluyen el uso de topiramato, eritropoyetina, N-acetilcisteína, sulfato de magnesio y xenón<sup>10</sup>. Un mejor conocimiento de estos factores nos permitirá formular terapias neuro-protectoras o medicina personalizada.

---

**Conflicto de intereses:** ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Greco P, Nencini G, Piva I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg* 2020;120: 277-88.
2. Bonifacio SL, Hutson S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Perinatol* 2021; 48: 681-95.
3. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 397-403.
4. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD003311.
5. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2022; 43: 77-84.
6. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
7. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 156-66.
8. Torres AR, Naranjo JD, Salvador C, Mora M, Papazian O. Predominant factors of neonatal encephalopathy: hypoxic and ischemia, a global problem. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Suppl 3: 15-19.
9. Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicina (B Aires)* 2018; 78 Suppl 2: 36-41.
10. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 449-59.
11. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 2.
12. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2022; 181: 875-87.
13. Wang Q, Lv H, Lu L, Ren P, Li L. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 3685-92.
14. Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology* 2013; 71: 282-91.

15. Rocha-Ferreira E, Poupon L, Zelco A, et al. Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Brain* 2018; 141: 2925-42.
16. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: Cd006817.
17. Penny TR, Pham Y, Sutherland AE, et al. Multiple doses of umbilical cord blood cells improve long-term brain injury in the neonatal rat. *Brain Res* 2020; 1746: 147001.
18. Serrenho I, Rosado M, Dinis A, et al. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review of preclinical studies. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3142.
19. Domoki F. Hydrogen-induced neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Pharm Des* 2021; 27: 687-94.
20. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol* 2015; 35: 186-91.