

Prevención del daño cerebral hipóxico-isquémico neonatal: viejos problemas, nuevas esperanzas

(Prevention of newborn hypoxic-ischemic brain damage: old problems, new hopes)

Martínez Orgado J,* Vento Torres M,** Jimeno Ruiz S,* Escrig Fernández R,*** Sáenz González P,** Izquierdo Macián I**

RESUMEN

La hipoxia-isquemia neonatal es la causa más frecuente de lesión cerebral en los recién nacidos. El cerebro del neonato, por su alta tasa metabólica y la inmadurez de sus sistemas de defensa, es particularmente vulnerable a numerosos factores implicados en esta lesión: como la acumulación intracelular de cationes, la toxicidad del glutamato, los radicales libres, el óxido nítrico y citoquinas. Es por eso necesario un tratamiento multifactorial para reducir el daño neurológico, aunque únicamente la hipotermia es el único que ha probado ser eficaz; sin embargo, con el empleo de eritropoyetina y cannabinoides se han obtenido resultados prometedores. Mientras tanto, el manejo debe ser dirigido a minimizar el daño cerebral para preservar la homeostasis, evitando la aparición de hiperoxia o hipoxia, hipocapnia, hipoglucemia, hipotensión, hipertermia o convulsiones.

Palabras clave: Hipoxia-isquemia neonatal, hipoxia cerebral, neuroprotección neonatal.

SUMMARY

The hypoxia-ischemia in neonates is the most frequent condition leading to brain damage in newborns cause in cerebral lesion in the newly born ones. Due to its high metabolic rate and the immaturity of its defensive mechanisms, the newborn brain is particularly vulnerable to the effect of the cluster of factors involved in hypoxic-ischemic brain damage: among these elements, intracellular accumulation of cations and toxicity of glutamate, free radicals, nitric oxide and cytokines are thought to be the more relevant. Hypothermia has been the only treatment tested in humans showing some effectiveness; from experimental therapies, erythropoietin and cannabinoids have offered promising results. In any case, the most realistic opportunity to minimize brain damage nowadays lies on a general management oriented to preserving the homeostasis, with special emphasis on the avoidance of hyperoxia or hypoxia, hypocapnia, hypoglycemia, hypotension, hyperthermia or seizures.

Key words: Hypoxia-ischemia neonatal, brain hypoxia, neonatal neuroprotection.

En la transición fetal neonatal hay periodos de hipoxia e isquemia transitorios que si se prolongan por alguna causa, pueden conducir un déficit energético multiorgánico que dará lugar a asfixia perinatal (APN).¹ Pese a los recientes avances de la neonatología y la perinatología esta entidad es todavía una de las cuatro causas más importantes de mortalidad en el periodo neonatal, junto

con la prematuridad, las infecciones y las malformaciones congénitas.² En países industrializados, como el nuestro, cerca de 2 de cada 1,000 recién nacidos a término, y hasta el 60% de los niños prematuros menores de 30 semanas de gestación, se ven afectados. En el ámbito mundial, aproximadamente 1 millón de niños fallece cada año por APN y otro millón queda con discapacidades permanentes, por afectar al sistema nervioso central, se identifican como encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN). A largo plazo la EHIN se puede traducir en parálisis cerebral, con o sin retraso mental, en alteraciones del aprendizaje o epilepsia.³ Por lo tanto, esta encefalopatía es la causa más frecuente de lesión cerebral en recién nacidos.⁴⁻⁷

* Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

** Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno Infantil La Fe.

*** Becaria de Fundación de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

Las estrategias de neuroprotección posibles para la EHIN dependen de varias circunstancias: i) La existencia de una "ventana terapéutica", definida como el lapso (entre 6 a 100 horas) que transcurre desde el accidente hipóxico-isquémico hasta la activación de los mecanismos que regulan la muerte neuronal tardía;^{5,8,9} ii) La enorme dificultad para reconocer, con precisión, el inicio de la asfixia perinatal, así como para prever cuáles de los niños afectados están en riesgo de padecer secuelas significativas o de morir;⁹ iii) La dificultad de conseguir un número suficiente de estos niños, con cierta homogeneidad, que permita realizar ensayos clínicos acerca de estrategias de neuroprotección, con un margen adecuado de significación estadística.^{9,10}

PARTICULARIDADES DEL RECIÉN NACIDO

El cerebro del recién nacido, debido a su inmadurez y a su rápido crecimiento, tiene peculiaridades que le hacen vulnerable ante determinadas condiciones patológicas. Así: (i) En el periodo neonatal se caracteriza por una mayor sensibilidad pos-sináptica a los neurotransmisores, por lo que un estímulo excesivo por un neurotransmisor, como el glutamato (que por otra parte es necesario para los procesos de maduración), produce una respuesta más intensa y prolongada que en el cerebro maduro.¹¹ (ii) El proceso de crecimiento rápido implica una alta tasa metabólica y de extracción de oxígeno, por lo que el cerebro del neonato es menos resistente a la hipoglucemia y a la hipoxia-isquemia; además, los mecanismos de recaptación de glucosa son aún inmaduros, por lo que la hipoglucemia es particularmente dañina.^{4,7,14} (iii) Las células gliales tienen un metabolismo férrico acentuado, por lo que la carencia relativa de antioxidantes les hace muy susceptibles al efecto de los radicales libres.⁴ (iv) La plasticidad del cerebro en desarrollo se basa en gran medida en procesos apoptóticos controlados, lo que predispone al predominio de factores pro-apoptóticos tras situaciones de daño cerebral.⁵ (v) El flujo sanguíneo cerebral (FSC) del neonato tiene un rango de autorregulación más limitado que en edades posteriores, y esta limitación es mayor cuanto menor es la edad gestacional.^{4,12} El FSC es además dependiente de una actividad endotelial normal, que se pierde rápidamente durante hipoxia moderada.^{4,12} La circulación cerebral es terminal, la distribución arterial inmadura, y el acoplamiento metabolismo-microcirculación es intenso y con grandes diferencias regionales.¹² Esta variación geográfica determina también que las distintas zonas del cerebro neonatal muestren diferente vulnerabilidad a la asfixia.^{7,12} Todas estas particularidades dan lugar a diferencias fisiopatológicas en la

APN (hacen, por ejemplo, que aunque la afección sea global las lesiones sean focales) y a las respuestas a los tratamientos instituidos, lo que cuestiona la aplicación en los recién nacidos de estrategias útiles en adultos.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS DETERMINANTES

La *figura 1* resume los sucesos que determinan la muerte celular en la APN. El acontecimiento determinante de lesión cerebral es la depleción energética, la cual ocurre en dos fases: una inmediata, seguida de un periodo de aparente recuperación; y otra tardía, tras la reperfusión, proporcional a la primera fase: la que tiene un alto valor pronóstico al relacionarse con la puesta en marcha de procesos de muerte neuronal tardía.^{5,7,8}

La depleción energética induce a la disfunción de las bombas iónicas para el Na^+ , K^+ , H^+ y Ca^{++} , dependientes de ATP, comprometiendo la polaridad de la membrana y permitiendo la acumulación intracelular de cationes (especialmente Na^+ y Ca^{++}) que causan edema citotóxico y una activación de sistemas enzimáticos como sintetasas de óxido nítrico (NO) y ciclo del ácido tricarboxílico.^{5,8} Asimismo, se produce una acumulación de purinas derivadas del metabolismo anaeróbico del ATP que serán el sustrato responsable de la generación de radicales libres durante la fase de reoxigenación.¹³

Los cambios metabólicos que acontecen durante la hipoxia-isquemia son complejos. Los periodos de hipoxia provocan cambios celulares específicos que afectan a la actividad enzimática, la función mitocondrial, la estructura citoesquelética, el transporte transmembrana y las defensas antioxidantes. Todo este conjunto de cambios va a predisponer a los tejidos a una amplificación del daño durante la fase de reoxigenación.¹⁴

Sin embargo, también durante la asfixia hay un incremento de la producción de radicales libres de oxígeno, atribuido a cambios en el funcionamiento de los componentes que integran la cadena respiratoria, especialmente el complejo citocromo oxidasa. A ello se une la inhibición de la actividad de la superoxidodismutasa que impide la neutralización del anión superóxido, el radical libre más común.¹⁴

Todos estos procesos conducen a una alteración de la polaridad de la membrana neuronal provocando la liberación y acumulación de aminoácidos excitotóxicos como glutamato. El glutamato es una pieza decisiva que culminan en la lesión cerebral,^{8,11} de tal manera que, en modelos experimentales de EHIN, hay una correlación directa entre la cuantía de glutamato acumulado y la destrucción celular cerebral.¹⁵ Además, el glutamato estimula la síntesis de $\text{TNF}\alpha$ e induce la expresión de la sintetasa inducible de NO (iNOS), dos factores lesivos

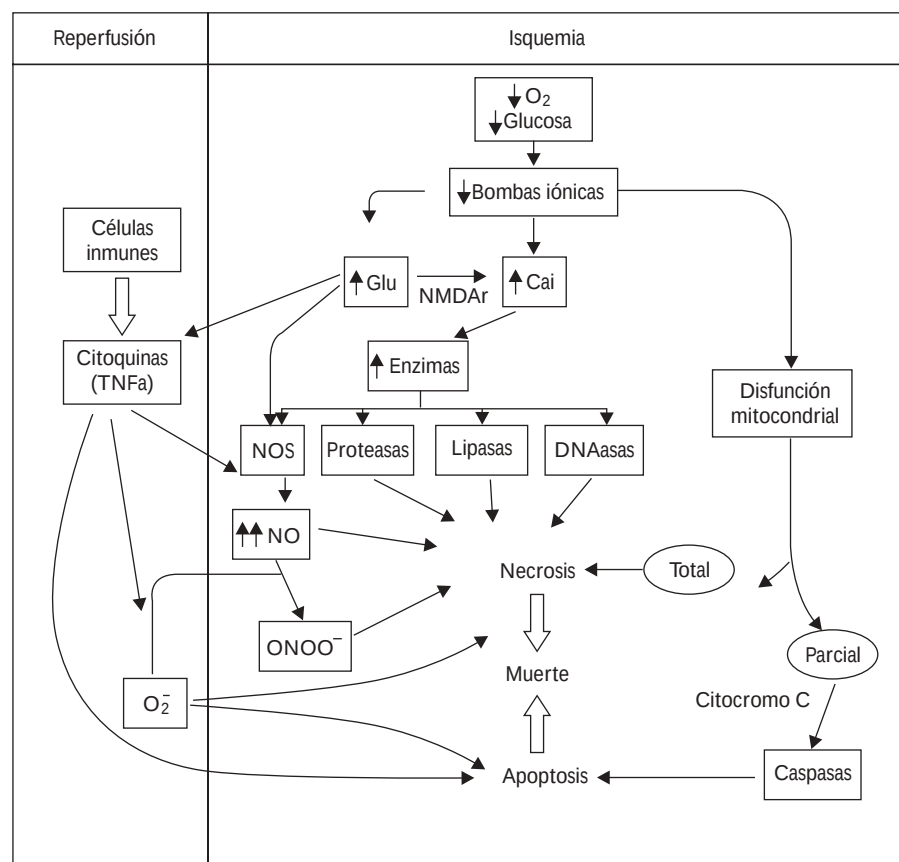


Figura 1. Cadena de sucesos que determinan la muerte celular en la asfisia perinatal. GLU: glutamato. NMDAr: receptor para N-metil-D-aspartato. NO: óxido nítrico. NOS: NO sintetasa. ONOO⁻: peroxinitrito. O₂⁻: anión superóxido.

de gran relevancia en esta encefalopatía.¹⁵ Este último efecto es de especial trascendencia ya que los receptores de glutamato y la NOS se co-expresan en las neuronas del cerebro inmaduro.¹¹

La acumulación intracelular de calcio determina la activación de varias enzimas (fosfolipasas, endonucleasas, proteasas y caspasas) que inducen daño estructural, agravan el déficit energético, aumentan el estrés oxidativo y participan en mecanismos de apoptosis.⁸ Otro evento importante es la producción masiva de NO por la inducción de la actividad de la NOS neuronal (nNOS) y especialmente la iNOS.^{5,7,8,15} Diversos factores, como citoquinas, glutamato o el exceso de calcio, inducen la producción excesiva de NO; en estas circunstancias, si existen concentraciones elevadas de anión superóxido, como ocurre en la reperusión, su asociación con el NO genera un potente radical libre, el peroxinitrito.⁸

Además, el NO en cantidades masivas agrava el fallo energético, bloqueando la cadena mitocondrial de manera irreversible, por consumir el glutatión, y lesionar el DNA.⁸

Por otra parte, ha crecido la relevancia que se da a la respuesta inflamatoria.¹⁶ Hay información epidemiológica que vincula la infección perinatal con el aumento de

la incidencia de parálisis cerebral.^{4,5} En modelos experimentales de EHIN se ha observado una evidente relación entre el aumento de liberación de citoquinas y la muerte neuronal.¹⁵ Las citoquinas y en especial la TNF α e interleukina-1, participan en la aparición de edema citotóxico y en procesos de estrés oxidativo, inhiben la recaptación de glutamato y la diferenciación de precursores de oligodendroglia, inducen la expresión de iNOS y, por ende, son activas en la puesta en marcha de mecanismos de apoptosis.^{4,5,16}

Finalmente, en los últimos años se confirma la importancia de la glia, especialmente de los astrocitos, en la modulación del daño cerebral en la EHIN.¹⁷ Los astrocitos acumulan glucógeno, garantizando la disponibilidad de una fuente de energía para las neuronas; sintetizan y liberan factores neurotróficos; y, finalmente, ayudan a reducir la acumulación perineuronal de NO y otros oxidantes, y de citoquinas, y son los principales responsables de evitar la acumulación de glutamato.^{4,17} Tras un episodio hipóxico-isquémico, los astrocitos sufren muerte inmediata o inician procesos de apoptosis. La reducción de la celularidad astrocítica sería un factor de agravamiento de la lesión cerebral, por lo que las

sustancias protectoras de astrocitos serían también neuroprotectoras.¹⁷

ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN

Manejo general. La APN se asocia a una disfunción multiorgánica cuyas consecuencias pueden agravar las lesiones neurológicas. El manejo de estos neonatos debe orientarse a lograr, lo antes posible, la recuperación de la homeostasis. Sin embargo, ante tales circunstancias la posibilidad de una recuperación con las secuelas mínimas depende, casi exclusivamente, de la capacidad que se tenga para conseguir un delicado manejo general. Así, mientras aún existen dudas sobre el potencial terapéutico de diversas medidas neuroprotectoras, no cabe ninguna premura en el deseo imperioso de evitar el menor daño adicional, habrá que recordar el consejo hipocrático "*primum non nocere*".

Temperatura. Existen numerosas pruebas del efecto lesivo de la hipertermia durante las primeras fases de la APN.^{18,19} Por otro lado, habida cuenta de que la hipotermia terapéutica siempre se inicia después de la estabilización de estos pacientes, las evidencias aconsejan mantener una temperatura corporal normal durante la reanimación y las horas subsiguientes,²⁰ procurando siempre la temperatura más cercana al límite inferior que al superior con vigilancia activa preventiva de hipertermia: si es posible con "servocontrol".

Hemodinámica. De particular importancia en el manejo es mantener la tensión arterial de estos niños dentro de límites normales: la APN grave se asocia a un flujo cerebral pasivo, por pérdida de la capacidad autorreguladora cerebral, de tal modo que un episodio hipertensivo puede conducir a una rotura vascular con la consiguiente hemorragia intracraneal.¹⁸ Por otra parte, el espasmo arterial y la aparición de trombos por la disfunción endotelial consecutiva a la asfíxia, provocan en zonas cerebrales el llamado "fenómeno de no reflujo": ya que la perfusión cerebral sólo está garantizada con buena presión intravascular. En estas circunstancias, una presión arterial en el límite inferior de lo normal podría ser insuficiente para garantizar un flujo cerebral normal.⁴

Respiratorio. Experimentalmente se ha observado que la hipercapnia leve puede ser beneficiosa, siempre y cuando no se asocie a una acidosis, por lo que es difícil de emplear como terapéutica.⁵ En cualquier caso es preciso evitar la hipocapnia, pues induce a una potente vasoconstricción cerebral con agravamiento de la isquemia; además, hay reportes que sugieren que la hipocapnia puede inducir la apoptosis.²¹ También es lógico y evidente que tras una APN debe remediarse la condición de hipoxia. Sin embargo, no a cualquier precio,

pues hay pruebas acerca del papel lesivo de la hiperoxia.^{5,22} Crece así la opinión en contra del uso sistemático de oxígeno a 100% durante la reanimación.²³

Homeostasis hidroelectrolítica y metabólica. Debe vigilarse el mantenimiento del equilibrio iónico extracelular, evitando alteraciones del potencial de membrana de las células cerebrales aún funcionantes.¹⁸ En cuanto al aporte hídrico, no parece justificado someter a los recién nacidos a restricción hídrica agresiva, como medida preventiva del edema cerebral: las características orgánicas de los neonatos (con suturas y fontanelas craneales abiertas) determinan que dicho edema, al menos en casos moderados, no comprometa significativamente el flujo cerebral.²⁴ Así, aunque debe promoverse la sobrehidratación de estos niños, el aporte de fluidos deberá ser el que favorezca una tensión arterial normal, que garantice una perfusión cerebral adecuada.¹⁸

Pese a los resultados de los modelos experimentales,¹⁸ en humanos no hay evidencias del efecto protector de la hiperglucemia; por el contrario, lo que es evidente es el carácter lesivo de la hipoglucemia.⁴ Por eso, sin pretender inducir en estos niños la hiperglucemia, los aportes de glucosa deben ser generosos: con controles seriados que garanticen una glucemia bien alejada del límite inferior de la normalidad.²⁰

Hematológico. Aunque parece razonable la prevención de trombos, en parte responsables del "fenómeno de no reflujo", el empleo de medicamentos antitrombos no han dado buenos resultados, por el contrario, expone a los pacientes a efectos secundarios peligrosos, por lo que no se recomienda su uso generalizado.¹⁸ Lo que sí es esencial, es mantener dentro de la normalidad la concentración de hemoglobina: para evitar problemas adicionales de oxigenación tisular por anemia y la hiperviscosidad por hemoconcentración que afectarían el flujo sanguíneo y visceral.

Infecioso-inflamatorio. Pese a la evidencia del papel destacado de la infección-inflamación en la génesis de la lesión asfíctica,⁴ no hay pruebas de que el uso profiláctico de antibióticos sea beneficioso en pacientes asfícticos. Cabe, por tanto, extremar la prudencia y la vigilancia para evitar, y en su caso detectar y tratar precozmente cualquier infección. En cuanto a los anti-inflamatorios, los corticoides se asocian a efectos secundarios potencialmente lesivos, lo que contraindica su uso.²⁴ Aunque existen datos sugiriendo que el uso prenatal de indometacina puede reducir el riesgo de hemorragia intracraneal, no hay estudios sobre su empleo tras un episodio asfíctico, como no los hay de otros anti-inflamatorios no esteroideos.

Neurológico. Hay numerosas pruebas de que las convulsiones posasfícticas aumentan el daño cerebral: al

aumentar la liberación de aminoácidos excitotóxicos y el consumo metabólico,²⁵ y deterioran la homeostasis cardiorrespiratoria. Por esta razón está indicado el tratamiento agresivo de las convulsiones, si es preciso con varios fármacos, lo que obliga a extremar la vigilancia de efectos secundarios, en especial los hematológicos.^{5,24} Por la dificultad de interpretar los movimientos anómalos de los recién nacidos y la presencia de convulsiones subclínicas, se justifica monitorizar a los neonatos asfícticos con electroencefalografía continua. También se informa que el dolor puede ser perjudicial en un neonato asfíctico, ya que aumenta la actividad cerebral y consecuentemente el gasto energético: debe ofrecerse sedoanalgesia de manera diligente.¹⁸

Si bien, como ya se mencionó, el intento de reducir el edema cerebral con medicamentos no ofrece beneficios significativos en el flujo cerebral, varios de los fármacos empleados para tal fin, particularmente el manitol, han mostrado ser perjudiciales.²⁴

INDICACIONES ESPECÍFICAS

Se considera que un agente neuroprotector en neonatología es aquél capaz de alcanzar el parénquima cerebral, actuar durante un lapso adecuado y de manera simultánea sobre varios factores, no presentar efectos secundarios significativos y no interferir en el proceso de maduración. Además, la dificultad para anteceder la aparición de la EHIN obliga a que la efectividad neuroprotectora sea evidente, después que el agente neuroprotector sea empleado en el episodio asfíctico, y no antes, como suele ocurrir en muchos modelos experimentales. Estas condiciones han reducido la posibilidad de candidatos farmacológicos que puedan considerarse la "bala mágica" de la neuroprotección neonatal.

Pese a ello, son numerosas propuestas neuroprotectoras que se han investigado en la EHIN. En el *cuadro 1* se enumeran aquéllas con resultados de ensayos clínicos con neonatos asfícticos, y en el *cuadro 2* aparecen los resultados obtenidos en modelos de experimentación en animales, con relación a la EHIN. A continuación se detallan los informes con resultados más prometedores.

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN NEONATOS

Limitación del aporte de oxígeno en la reanimación.

La limitación del aporte de oxígeno durante la reoxigenación del neonato asfíctico se fundamenta en evitar o limitar la generación de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno y la agresión oxidativa derivada de éstos.¹ Algunos investigadores han mostrado que es posible reanimar

con aire ambiente a recién nacidos asfixiados con peso superior a 1,000 g, causándoles un menor, y más breve, estrés oxidativo.²⁶ Se reporta también que la generación de estrés oxidativo durante la fase de reoxigenación correlaciona en forma directa con la hiperoxia resultante,²⁶ y que hay una relación directa entre el daño a los tejidos cardíaco y renal con el nivel de estrés oxidativo perinatal.²² En un reciente estudio de meta-análisis dos grupos distintos han concluido en que el uso de aire ambiente, o la reducción del aporte de oxígeno, en la reanimación del neonato asfíctico podría reducir la letalidad.²³ Así, en la última guía clínica del Comité Internacional de Enlace sobre Resucitación (International Liaison Committee on Resuscitation [ILCOR]) indica que la prioridad en reanimación es conseguir una adecuada expansión pulmonar mediante una correcta ventilación, considerando la necesidad de oxígeno suplementario sólo en aquellos niños con cianosis central persistente, pero evitando en todo momento el exceso de oxigenación tisular.²⁰

Alopurinol. El alopurinol inhibe la xantina-oxidasa, una de las principales fuentes de especies reactivas de oxígeno que se liberan en la fase de reperfusión/reoxigenación. Su administración, en animales de experimentación, reduce parcialmente las lesiones cerebrales, cuando se administra después del episodio asfíctico. Por su parte la xantina oxidasa a dosis altas es un antioxidante. Por otra parte, en neonatos se informa que este tratamiento reduce la generación de radicales libres, y mejora el flujo y la actividad eléctrica cerebral; sin embargo, estos resultados aún no han sido corroborados en otras investigaciones.²⁷

Hipotermia. Hasta la fecha, es el único tratamiento que ha mostrado cierto beneficio clínico en neonatos asfícticos: estudios multicéntricos aleatorizados, recientemente publicados, revelan que al menos en los neonatos con afectación electroencefalográfica moderada, tanto la hipotermia selectiva como la global, mejoran significativamente la supervivencia y la evolución neurológica a los 18 meses de vida.^{28,29} Su eficacia ha sido probada ampliamente en animales de experimentación que concluyen señalando que la hipotermia reduce el metabolismo cerebral en 5% por cada centígrado y, con relación al influjo masivo de calcio y sodio, la apoptosis inhibe la liberación de glutamato y se tiene un efecto reductor del estrés oxidativo mediante la conservación de antioxidantes, la reducción de la liberación de ácidos grasos libres, la reducción de la producción de radicales libres y la de NO.¹⁹ También en animales se ha observado que este método es sensible al tiempo (si se inicia después de una hora del episodio de asfixia, debe prolongarse más de 48 h), y es ineficaz si ya han surgido crisis convulsivas. En algunos estudios la hipotermia leve o

Cuadro 1. Tratamientos con efectos neuroprotectores en ensayos clínicos con neonatos asfícticos.

Tratamiento	Mecanismo	Resultados	Autores
Alopurinol	Inhibe xantinoxidasa	Mejoría de flujo cerebral y actividad eléctrica, reducción de radicales libres	Van Bet et al, 1998
Bloqueante canal Ca^{2+}	Impide aumento Ca_i^{2+}	Descartados por hipotensores	Whitelaw, 2000
Fenobarbital	Reduce MVO_2 antioxidante	Eficaz para tratar convulsiones	Hall et al, 1998
Hipotermia	Inhibe glutamato	Uso profiláctico ineficaz en metaanálisis	
	Multifactorial	Efecto beneficioso en asfixia moderada en estudio aleatorio multicéntrico.	Gluckman et al, 2005
		Sin efectos secundarios	Shankaran et al, 2005
Magnesio	Bloqueo rNMDA	Menos parálisis cerebral en hijos de preeclámpticas dado antes del parto. Ineficaz en estudio aleatorio colaborativo	Grether et al, 2000 Crowther et al, 2003

Cuadro 2. Tratamientos con efecto neuroprotector en modelos *in vivo*, con animales recién nacidos.

Tratamiento	Especie	Uso	Efectos	Autores
Anticonvulsivantes				
Topiramato	Rata	Pos	Prolonga ventana terapéutica de hipotermia	Liu et al, 2004
Anti-inflamatorios				
Minociclina	Rata	Pos	Reduce lesión histológica	Arvin et al, 2002
	Ratón	Pos	Agrava lesión histológica	Tsuji et al, 2004
Bloqueante canal de Ca^{2+}				
Flunarizina	Rata	Pre	Reduce la lesión histológica	Jensen et al, 2003
Bloqueantes del NMDAr				
MK-801	Rata	Pre/Pos	Reduce muerte neuronal, induce apoptosis	Ikonomidou et al, 1999
Fact. crecimiento neuronal				
IGF	Cordero	Pos	Reduce muerte neuronal y desmielinización	Cheng et al, 1997
TGF	Rata	Pos	Reduce: liberación citoquinas global muerte neuronal en hipocampo	
Modulador síntesis				
NO Inhibidor	Rata	Pre/Pos	Reduce: área de lesión, muerte neuronal, pérdida energética apoptosis	Tsuji et al, 2000
	cordero			Peeters-Scholte et al, 2002
	o lechón			
Sustrato eNOS (L-Arg)	Lechón	Pos	Reduce muerte neuronal precoz y tardía	Martínez-Orgado et al, 2005
Multifactoriales				
Hipotermia	Rata	Pos	Reduce: área de lesión, muerte neuronal	Gunn et al, 1998
Eritropoyetina	Rata	Pre/Pos	pérdida energética, apoptosis	Spandou et al, 2005
				Sola et al, 2005
Cannabinoides	Rata	Pos	Reduce lesión y apoptosis tras H-I	Martínez-Orgado et al, 2003
			Reduce área de infarto focal	
			Reduce muerte neuronal precoz y tardía	

la demasiado severa, han demostrado ser lesivas y en cuanto a las condiciones generales, es esencial una buena analgesia y estabilidad hemodinámica.^{19,24}

Así, pues, las estrategias sugeridas para neonatos asfícticos se basan, en la hipotermia profunda selectiva cerebral, mediante un dispositivo cefálico ocupado con agua a 4 °C, por lo que se le conoce como “cool cap”, asociada a hipotermia global moderada: mante-

niendo la temperatura corporal entre 34 y 35 °C, mediante una cuna térmica servocontrolada. La hipotermia se inicia en las primeras 6 horas de vida y se prolonga 72 h, salvo aparición de inconvenientes graves.²⁸ La otra medida que se recomienda es la de inducir la hipotermia global, en una cuna especial servocontrolada, reduciendo la temperatura central hasta 33.5 °C y manteniéndola por 72 h.²⁹ En varios

estudios se ha encontrado que los efectos secundarios son escasos, siendo significativos la tendencia a la bradicardia y a trombopenia leve.^{28,29}

CON RESULTADOS EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Eritropoyetina. Se ha observado que en el sistema nervioso central fetal hay una importante producción de eritropoyetina (EPO) y una alta densidad de sus receptores, pero tanto una como otra muestran una disminución después del parto.³⁰ La EPO, además de estimular la neurogénesis, tiene otras propiedades entre las que parece ejercer un efecto neuroprotector: es anti-apoptótica al activar las cinasas, reduce la liberación de glutamato mediante la modulación del metabolismo intracelular del calcio, disminuye la producción tóxica de NO, y tiene efectos antioxidantes y anti-inflamatorios; además, la hipoxia incrementa tanto la producción de EPO como la expresión de su receptor,³⁰ y ha mostrado tener un efecto neuroprotector *in vitro* e *in vivo*.³⁰ La inyección de EPO inmediatamente después de la hipoxia reduce la lesión histológica y metabólica, así como las secuelas neuromotoras a medio plazo.³¹ Reproduciendo en animales infarto cerebral, mediante oclusión permanente unilateral de la arteria carótida de ratas recién nacidas, se ha observado que la EPO, cuando se administra después de la oclusión arterial, reduce el volumen de la lesión cerebral.³²

Aún más prometedores han sido los modelos de isquemia focal donde se emplea la APO, la principal ventaja de ésta es que ya hay bastante experiencia en neonatos pretérmino y a término.³⁰ Pero es necesario destacar que aunque se le ha considerado sin efectos secundarios importantes, su potencial angiogénico³⁰ obliga cierta cautela cuando se emplea en niños expuestos a riesgo de retinopatía.

Cannabinoides. Los cannabinoides son derivados lipídicos que, junto con sus receptores, conforman un sistema endógeno que participa en el control de la transmisión sináptica, con efectos moduladores sobre memoria, motivación, movimiento, nocicepción, apetito, y termorregulación, entre otros; también tienen efecto vasodilatador e inmunomodulador.³³⁻³⁵ Los receptores para cannabinoides denominados CB1 son de los más abundantes y ubicuos en el sistema nervioso central,³⁴ y aparecen ya en etapas fetales muy precoces, participando probablemente en procesos de neuroproliferación y mielinización.³⁵ Estos receptores son por tanto los responsables de los efectos psicoactivos de los derivados del cannabis.³⁴ Otros receptores ya secuenciados son los denominados CB2, de localización preferentemente en tejido linfóide, pero que

también se encuentran en el sistema nervioso central, especialmente el inmaduro, en células microgliales y algunas neuronas.^{34,35}

Numerosos estudios en animales adultos indican que los cannabinoides tienen un efecto neuroprotector y neuroregenerador en enfermedades crónicas, como el Alzheimer, la esclerosis múltiple y el Parkinson, y en la neurodegeneración aguda, como la isquemia cerebral.^{33,36,37} En la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal se ha probado en ratas recién nacidas que un agonista cannabinoide -el WIN55212-, después de un episodio hipóxico-isquémico, reduce la muerte neuronal precoz y tardía.³⁸ Este efecto neuroprotector se asocia a una disminución de la liberación de glutamato, a la reducción de la liberación de TNF α y a una disminución de la expresión de iNOS: según se informa en estudios de lesión hipóxico-isquémica cerebral.³⁹ Otros efectos de los cannabinoides, que justifican su efecto neuroprotector, son la disminución de la entrada intraneuronal de calcio, el bloqueo de receptores AMPA y kainato, la inducción de hipotermia, su efecto anti-inflamatorio, la vasodilatación de arterias cerebrales y el efecto promotor de la supervivencia de los precursores oligodendrogliales.^{33,34}

La principal preocupación para la aplicación de los cannabinoides, como neuroprotectores, estriba en su potencial efecto psicoactivo que en el cerebro fetal ha mostrado tener a largo plazo.³⁵ Sin embargo, el cerebro posnatal parece menos sensible a estos efectos, con relación al adulto, probablemente por la distribución y funcionalidad diferente de los receptores CB1.³⁵ Por otra parte, el que los cannabinoides sean un sistema endógeno y el hecho de que se haya encontrado un aumento de la producción cerebral de endocannabinoides tras la inducción experimental de lesión cerebral, abre la posibilidad como alternativa terapéutica para intentar potenciar el "tono cannabinoide": mediante la inhibición de enzimas recaptadoras o degradantes de estos compuestos.³⁷ Finalmente, estudios en marcha de nuestro grupo confirman el papel estelar de los receptores CB2 en el efecto neuroprotector de los cannabinoides del cerebro inmaduro, lo que también abre perspectivas interesantes: ya que la activación de receptores CB2 no tiene efectos psicoactivos.³⁴

AGRADECIMIENTOS

Las investigaciones propias citadas en este artículo han sido financiadas mediante becas de la Sociedad Española de Neonatología 2000, FIS-PI021540, FIS-PI030304, y SAF2002-04487-C02-01. Premio de Investigación de la Asociación Española de Pediatría Edición 2004 a MVT.

Referencias

- Niermeyer S, Vento M. Is 100% oxygen necessary for the resuscitation of newborn infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 75-84.
- World Health Organization, Child Health and Development: *Health of the Newborn*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1991.
- Shah P, Riphagen S, Beyene J, Periman M. Multiorgan dysfunction in infants with post asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F152-F155.
- Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 56-64.
- du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 151-157.
- Cowan F, Rutheford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, Meiners LC, Dubowitz LMS, De Vries LS. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-742.
- Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351: 1985-1996.
- Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med* 2000; 28: 261-285.
- Groenendaal F, De Vries L. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol* 2000; 5: 17-32.
- Levene MJ, Evans DJ, Mason S, Brown J. An international network for evaluating neuroprotective therapy after severe birth asphyxia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 226-233.
- Johnston MV. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 229-234.
- Martínez-Orgado J, Ruiz-Gayo M, Cano MV, Alonso MJ, González R, Bonet B, Marín J. Metabolismo neuronal en el daño hipóxico-isquémico. Isquemia y reperusión cerebral. *Revista Latinoamericana de Neonatología (RELAN)* 1999; 1 (Supl 1): 235-242.
- Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics* 1996; 98: 103-107.
- Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207: 3221-3231.
- Fernández-López D, Martínez-Orgado J, Casanova I, Bonet B, Leza JC, Lorenzo, Moro MA, Lizasoain I. Immature brain slices exposed to oxygen-glucose deprivation as an *in vitro* model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Neurosci Meth* 2005; 145: 205-212.
- Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 734-740.
- Takuma K, Baba A, Matsuda T. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 111-127.
- Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-1014.
- Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacology' of neural rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998; 53: 19-35.
- Ilcor 2005 Guidelines. *Circulation* 2005; 112: III-91-III-99.
- Fritz KI, Ashraf QM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of moderate hypocapnic ventilation on nuclear DNA fragmentation and energy metabolism in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res* 2001; 50: 586-589.
- Vento M, Sastre J, Asensi M, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172: 1-6.
- Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005; 87: 27-34.
- Whitelaw A. Systematic review of therapy after hypoxic-ischemic brain injury in the perinatal period. *Semin Neonatol* 2000; 5: 33-40.
- Yager JY, Armstrong EA, Miyashita H, Wirrell EC. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release. *Dev Neurosci* 2002; 24: 367-381.
- Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001; 107: 642-647.
- Benders MJNL, Bos AF, Rademaker CMA, Rijken M, Torrance HL, Groenendaal F, van Bel F. Early postnatal allopurinol does not improve short-term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F163-F165.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 663-670.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-1584.
- Sola A, Weng TC, Hamrick SEG, Ferriero DM. Potential for protection and repair following injury to the developing brain: a role for erythropoietin? *Pediatr Res* 2005; 57: 110R-117R.
- Spandou E, Papadopoulou Z, Soubasis V, Karkavelas G, Simeonidou C, Pazaitia A, Guiba-Tziampira O. Erythropoietin prevents long-term sensorimotor deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Brain Research* 2005; 1045: 22-30.
- Sola A, Rogido A, Lee BH, Genetta T, Wen TC. Erythropoietin after focal cerebral ischemia activates the Janus Kinase-signal transducer and Activator of Transcription signaling pathway and improves brain injury in postnatal day 7 rats. *Pediatr Res* 2005; 57: 481-487.
- Mechoulam R, Lichtman AH. Stout guards of the central nervous system. *Science* 2003; 302: 65-66.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47: 345-358.
- Martínez-Orgado J, Fernández LD, Bonet B, Lizasoain I, Romero J. El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 433-440.
- Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, Greenberg DA. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci* 1999; 19: 2987-2995.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 291-298.
- Martínez-Orgado J, Fernández-Frutos B, González R, Romero E, Urigüen L, Romero J, Viveros MP. Neuroprotection by the cannabinoid agonist WIN55212 in an *in vivo* newborn rat model of acute severe asphyxia. *Mol Brain Res* 2003; 114: 132-139.
- Fernández-López D, Martínez-Orgado J, Nuñez E, Romero J, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Characterization of neuroprotective effect of the cannabinoid agonist WIN55212 in an *in vitro* model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr Res* 2006 (in press).

Correspondencia:

Dr. José A. Martínez Orgado
 Área de Pediatría y Neonatología
 Fundación Hospital Alcorcón
 Avda. Budapest, 1 28922-Alcorcón
 (Madrid) Tf.: 91 621 9968
 E-mail: jamartinezo@fhacorcon.es