



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Las nuevas terapéuticas en el tratamiento
de la Asfixia Perinatal: Una revisión
sistemática**

**New therapies in the treatment of Perinatal
Asphyxia: A systematic review**

Alumno:

Inácio Esther Lourdes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3129-7356>

Estherlourdes.Inacio@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Capani Francisco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0342-0628>

Franciscocapani@hotmail.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Las nuevas terapéuticas en el tratamiento de la Asfixia Perinatal: Una revisión sistemática

New therapies in the treatment of Perinatal Asphyxia: A systematic review

Autores: Inácio E, Capani F

Antecedentes: La Asfixia Perinatal es una condición clínica caracterizada por una falla en el sistema de intercambio gaseoso fetal ocasionada por una interrupción del flujo placentario. Puede ocurrir en el período preparto (4-20% de los casos), intraparto (56-80%) o posparto inmediato (10%). Además de compromiso neurológico y neuroconductual, se asocia a una alta morbimortalidad en neonatos a término y pretérmino. Hasta el momento, no existe una estrategia terapéutica eficaz en la reducción de los efectos producidos por la asfixia perinatal. En la clínica, se ha implementado la hipotermia terapéutica como tratamiento neuroprotector, pero sólo se ha logrado efectos parciales. El objetivo de la presente revisión sistemática es brindar información sobre las nuevas terapéuticas que están siendo testeadas para el tratamiento de la Asfixia Perinatal. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura dispuesta en las bases electrónicas de datos, seleccionando a través de los Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión los artículos científicos disponibles y relevantes para el tema establecido. **Resultados:** 44 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos en la presente revisión sistemática de la literatura. **Conclusión:** El análisis realizado expone la necesidad de nuevas intervenciones terapéuticas. Se han realizado avances tanto a nivel de investigación básica en modelos animales como los primeros estudios clínicos, probando algunas de las nuevas investigaciones. Se necesita mayor investigación para avanzar en este sentido, especialmente en la línea de la investigación translacional.

Palabras Clave: asfixia perinatal; terapias combinadas; neuroprotección; hipotermia; neurodesarrollo;

Abstract

Background: Perinatal Asphyxia is a clinical condition characterized by a failure in the fetal gas exchange system caused by an interruption of placental flow. It can occur in the prepartum period (4-20% of cases), Intrapartum (56-80%) or Immediate postpartum periods (10%). In addition to neurological and neurobehavioral compromise, It is associated with high morbidity and mortality in term and preterm neonates. Until now, there is no effective therapeutic strategy to reduce the effects produced by Perinatal Asphyxia. In the clinic, therapeutic hypothermia has been implemented as a neuroprotective treatment, but only with partial effects. The objective of this present systematic review is to provide information on the new therapeutics for the treatment of Perinatal Asphyxia. **Material and Methods:** A systematic review of the literature available in the electronic databases was carried out, selecting through the Inclusion and Exclusion Criteria the scientific articles available and relevant to the established topic. **Results:** 44 articles met the Inclusion and Exclusion Criteria proposed in this present systematic review of the literature. **Conclusion:** The analysis carried out exposes the need for new therapeutic interventions. Advances have been made both at the level of basic research in animal models and early clinical studies, testing some of the new research. More research is needed to advance in this direction, especially in the line of translational research.

Keywords: perinatal asphyxia; combination therapies; neuroprotection; hypothermia; neurodevelopment;

INTRODUCCIÓN

La asfixia Perinatal (AP) es una condición clínica caracterizada por una falla en el sistema de intercambio gaseoso fetal ocasionada por una interrupción del flujo placentario. Puede ocurrir en el periodo preparto (4-20% de los casos), intraparto (56-80%) o posparto inmediato (10%). Se ha estimado que la incidencia de la AP es de 1/1.000 nacidos vivos en países desarrollados, llegando a 5-10/1.000 nacidos en países en vías de desarrollo (1), y más de 25% de las muertes de recién nacidos por AP ocurren en África (2). Son numerosas las causas que pueden resultar en un cuadro de AP, como la neumonía intrauterina, aspiración grave de meconio, compresión del cordón umbilical, anestésico transplacentario o administración de narcóticos, desprendimiento de la placenta, anomalías cardíacas o pulmonares congénitas y traumatismos del nacimiento, entre otros (3).

Casi el 25% de los recién nacidos que sobreviven a la AP desarrollan trastornos como parálisis cerebral, epilepsia, retraso mental, síndrome de déficit de atención con o sin hiperactividad, esquizofrenia, deficiencia visual y auditiva, entre otros (4).

La AP puede llegar a comprometer otros sistemas como el digestivo, con una disminución del tránsito intestinal, desarrollo de úlceras de estrés, necrosis intestinal e intolerancia digestiva; urinario, por la disminución de la perfusión renal; cardiovascular, resultando en isquemia cardíaca; hepático, con elevación de aspartato-transaminasa (TGO) y alanina-transaminasa (TGP); metabólico, caracterizado por una hipocalcemia e hipoglucemia y hematológico, que se manifiesta principalmente con trombocitopenia (ver Figura 1). (5)

En las últimas tres décadas, el conocimiento de la fisiopatogenia de la AP aumentó considerablemente como consecuencia de las observaciones clínicas y de la experimentación en investigación básica a través de la utilización de modelos animales tanto *in vivo*, como *in vitro*. Se ha podido identificar la excitotoxicidad y el estrés oxidativo como los principales mecanismos involucrados en el daño neuronal producido por la AP (6).

Aún con los esfuerzos y los avances en las investigaciones sobre el tema referido, no se ha descubierto un tratamiento neuroprotector totalmente efectivo. En la clínica, se ha implementado la hipotermia terapéutica (HT) como principal tratamiento neuroprotector, a pesar de ser una técnica costosa y con eficacia parcial (7).

Dada la magnitud de las consecuencias de la AP, es de extrema importancia que se desarrolle un tratamiento que logre disminuir sus efectos perniciosos y por lo tanto también la mortalidad infantil.

El propósito de esta presente revisión sistemática es de brindar información sobre las nuevas prometedoras terapéuticas que están siendo testeadas para el tratamiento de la AP, así como las terapias combinadas con el único tratamiento neuroprotector utilizado hasta el día de hoy, la HT.

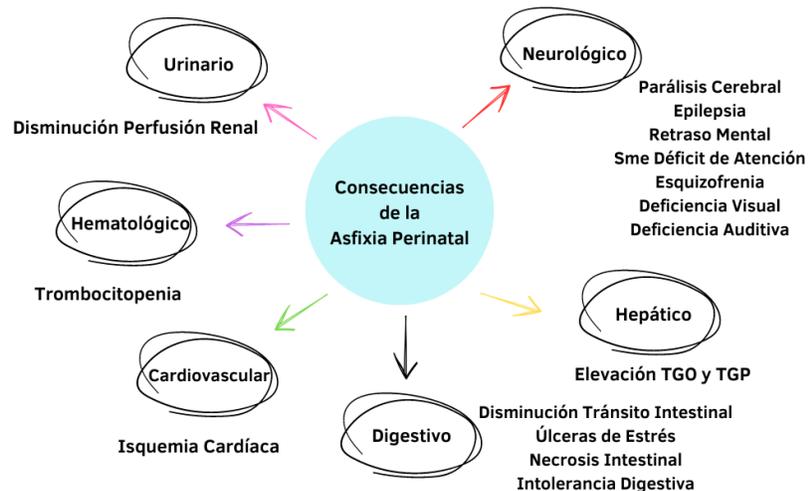


Figura 1: Consecuencias de la Asfixia Perinatal

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática. Para adquirir conocimiento sobre el tema y alcanzar con los objetivos establecidos, se realizó una búsqueda de la literatura científica en las bases de datos electrónicas Cochrane, Google Scholar/Académico, TripDatabase y Pubmed a través de palabras claves como los términos MeSH (Medical Subject Headling) utilizando las siguientes expresiones: "Perinatal Asphyxia", "Perinatal Asphyxia consecuencias", "Hypothermia in Perinatal Asphyxia", "Perinatal Asphyxia treatment" y "Perinatal Asphyxia new therapies".

Criterios de Inclusión	
❖	Artículos científicos y libros acerca de AP y sus tratamientos
❖	Investigaciones con resultados documentados y evaluados por pares
❖	Artículos publicados en los siguientes idiomas: portugués, inglés o español
❖	Investigaciones realizadas dentro de un periodo de tiempo de 10 años

Tabla 1: Criterios de Inclusión

Criterios de Exclusión	
❖	Investigaciones realizadas dentro de un periodo mayor de 10 años
❖	Protocolo de experimentos sin conclusiones
❖	Uso de la hipotermia y demás agentes terapéuticos en enfermedades cerebrales no relacionadas con AP
❖	Documentos no evaluados por pares

Tabla 2: Criterios de Exclusión

RESULTADOS

En la recolección y búsqueda de datos, se identificó un total de 135 artículos relacionados con el tema expuesto para la presente revisión sistemática de la literatura científica. A través de los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron los artículos que no cumplieran con los criterios, resultando 83 artículos, de los cuales 42 fueron considerados relevantes e incluidos en esta presente revisión sistemática (ver Figura 2).

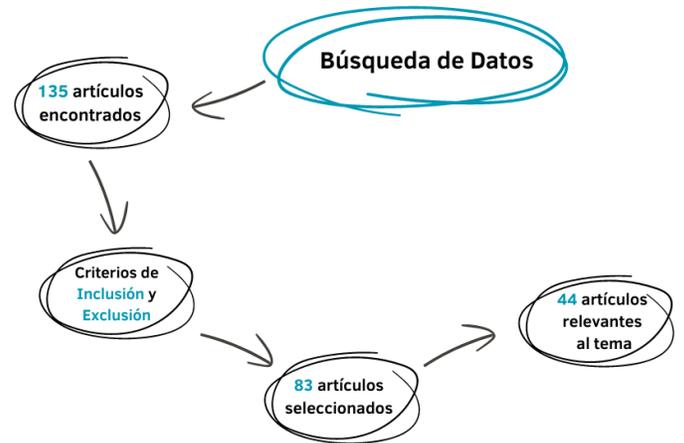


Figura 2: Estrategias de Búsqueda y Selección de Artículos

Hipotermia en Asfixia Perinatal

La muerte neuronal inducida por la AP se encuentra dividida en dos fases. En la fase aguda, a través de la necrosis celular, ocurre la muerte de un gran número de neuronas. Después continúa un período de latencia (de entre 6 a 15 horas), donde se lleva a cabo una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro. Luego, comienza la fase secundaria, caracterizada por falla mitocondrial, hiperemia, edema citotóxico, síntesis de óxido nítrico y acciones citotóxicas de la microglía activada. La segunda fase se manifiesta con aumento de la actividad convulsiva, encefalopatía y acumulación de aminoácidos excitatorios (ver Figura 2) (8).

Es de fundamental importancia actuar antes de la fase secundaria. Por lo tanto, se ha establecido que la HT debe comenzar dentro de las 6 horas después del nacimiento de recién nacidos asfícticos y mantenerse durante 72 horas, con un control severo de la temperatura corporal. En la actualidad, existen dos métodos de hipotermia terapéutica: el enfriamiento selectivo de la cabeza y el enfriamiento corporal total. El objetivo es llegar a 34,5°C de temperatura corporal en la técnica de enfriamiento selectivo de la cabeza y 33,5°C en enfriamiento corporal total. Temperaturas inferiores a 32°C resultan menos neuroprotectoras e inferiores a 30°C son peligrosas (8,9).

En la clínica médica, se ha implementado la HT como principal terapéutica, a pesar de ser una técnica con resultados neuroprotectores parciales.

Incluso con el tratamiento de HT administrado, los recién nacidos con AP moderada o grave aún cursan con complicaciones devastadoras como: discapacidad visual, deterioro cognitivo, epilepsia y parálisis cerebral, y continúa siendo elevada la tasa de mortalidad (10).

En el ensayo TOBY, bebés con edad gestacional de al menos 36 semanas que tenían encefalopatía por AP de moderada a grave fueron asignados de manera aleatoria en grupos tratados con atención estándar y grupos tratados con atención estándar más HT a una temperatura rectal de 33°C a 36°C durante 72 horas, seguido de recalentamiento lento.

Los resultados obtenidos mostraron que las tasas de muerte no difirieron significativamente entre el grupo tratado con HT y el grupo control. Además, la circunferencia de la cabeza y el crecimiento fueron similares en los dos grupos. En contrapartida, entre los sobrevivientes, los pacientes tratados con HT presentaron menos anomalías neurológicas, índices reducidos de parálisis cerebral y puntajes mejores para función motora gruesa y habilidad manual (9).

El riñón es uno de los órganos más afectados por la Asfixia Perinatal (ver figura 1). Es probable que uno de cada ocho recién nacidos con AP moderada y grave desarrolle lesión

renal aguda (LRA), presentando un riesgo de muerte 24 veces mayor (11).

En este sentido, se realizó el Sur de India, un ensayo controlado aleatorio, en cual tenía como objetivo evaluar si el tratamiento con HT reduce la incidencia de la LRA en los recién nacidos con AP.

120 recién nacidos con AP fueron asignados al azar para recibir HT o atención apoyo estándar. Los resultados señalaron una menor incidencia de LRA en el grupo HT en comparación con el grupo estándar. Además, el porcentaje de mortalidad fue de 26% en el grupo HT y de 50% en el grupo estándar (12).

Para estimar la probabilidad de que la hipotermia iniciada entre las 6 y 24 horas después del nacimiento reduzca el riesgo de muerte o discapacidad a los 18 meses entre los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), se realizó un ensayo clínico entre abril de 2008 y junio de 2016 en bebés de 36 semanas o más de gestación con EHI moderada o grave.

De los 168 participantes, 83 fueron tratados con HT y 85 con cuidado médico estándar.

Durante la intervención, se registró 13 eventos adversos en los grupos HT y 6 en los recién nacidos sin enfriamiento. Además, se observó con más frecuencia una concentración de glucosa superior a 150mg/dL en los grupos HT (13).

En otro estudio, se observaron como efectos adversos de la administración de HT en lactantes, la presencia de bradicardia sinusal y trombocitopenia (14).

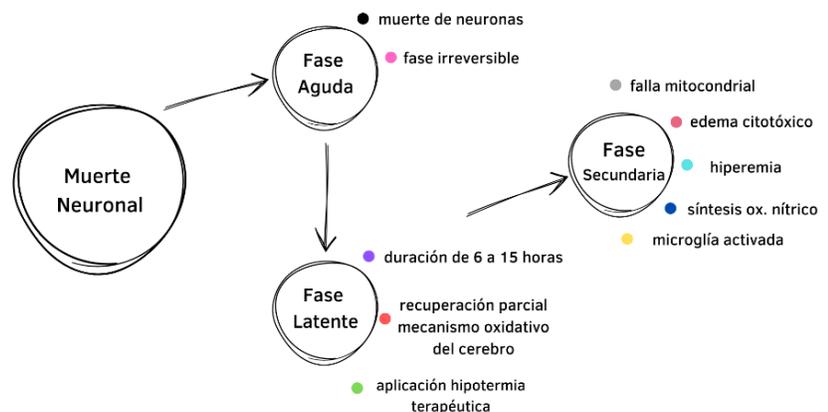


Figura 3: Fases de la Muerte Neuronal en AP

Melatonina en la Asfixia Perinatal

La Melatonina fue identificada originalmente por Lerner en el año de 1958, y es sintetizada principalmente en la glándula pineal, pudiendo atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Brinda efectos antioxidantes, antiinflamatorios e, incluso en altas concentraciones, tiene un elevado perfil de seguridad. Sus principales funciones fisiológicas consisten en el control del ritmo circadiano y la inducción del sueño.

Para comprobar los efectos neuroprotectores de la Melatonina, un estudio utilizó 51 corderos casi a término, de los cuales, 49 sobrevivieron al período experimental y fueron separados en los siguientes grupos: grupo de estudio control, Control+Melatonina (bolo de 3,5ml), Asfixia, Asfixia+Melatonina y Asfixia+Melatonina en parche (6 parches de melatonina en el abdomen para administrar 30 mg a los 30 minutos después del nacimiento y reemplazados 12 horas después por 6 nuevos parches para proporcionar un total de 60 mg de Melatonina).

Los resultados mostraron que 1 de cada 14 corderos en el grupo de Asfixia+Melatonina demostró actividad convulsiva clínica, sugiriendo que la Melatonina disminuye significativamente la probabilidad de convulsiones, síntomas frecuentes en AP. Además, el tratamiento con Melatonina se asoció a mejores resultados neurológicos, los corderos con Asfixia + Melatonina tenían más probabilidad de demostrar un tono y un reflejo de succión normales a las 12 horas en comparación con los corderos con asfixia.

Asimismo, la AP está asociada con apoptosis celular generalizada de materia gris y blanca, estrés oxidativo y neuroinflamación. En este sentido, la administración de parches de melatonina redujo los recuentos de células de caspasa-3 en el hipocampo, tálamo, sustancia blanca y cuerpo estriado, pero no en la corteza, llegándose entonces a la conclusión de que la Melatonina produjo una mejora intermedia en la muerte celular inducida por la apoptosis (15).

Asimismo, se han comenzado a realizar estudios con Melatonina en seres humanos: 45 neonatos participaron del estudio de Aly H. y colaboradores, 30 diagnosticados con HI y que cumplían los criterios de inclusión: puntuación Apgar <3 a los 5 minutos y/o retraso en la primera respiración (45 minutos después del nacimiento), acidosis metabólica profunda o mixta y evidencia de encefalopatía moderada o moderadamente grave y 15 neonatos controles sanos.

Los 30 neonatos con HI fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: Grupo tratado con HT+Melatonina (dosis oral de 10mg/kg por día, durante 5 días consecutivos) y Grupo tratado con HT.

Los resultados señalaron que 4 pacientes fallecieron en el grupo tratado con HT, mientras que solo 1 paciente en el grupo HT+Melatonina. Además, anomalías en la sustancia blanca fueron observadas en el grupo HT, solamente.

A los 6 meses de edad, se realizó un examen neurológico de seguimiento y evaluación del desarrollo en los 25 bebés sobrevivientes, 11 del grupo tratado con HT y 14 del grupo HT+Melatonina, respectivamente. De los 11, 3 bebés tenían evaluación neurológica normal, mientras que 10 de los 14 tratados con HT+Melatonina presentaron un examen normal, además de una supervivencia sin anomalías significativas (16).

También un estudio observacional prospectivo fue realizado en el departamento de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Instituto de Ciencias Médicas de Pakistán de octubre de 2020 a marzo de 2021. El propósito de este era evaluar el efecto neuroprotector del Sulfato de Magnesio en combinación con Melatonina en comparación con grupos tratados solamente con Melatonina en un contexto de HI.

90 recién nacidos humanos diagnosticados con HI fueron asignados al azar en dos grupos: Grupo 1, que recibió tres dosis de Sulfato de Magnesio por vía intravenosa, durante 60 minutos, y cinco dosis de Melatonina 10mg/kg enterales, durante cinco días consecutivos, y Grupo 2 tratado con la misma dosis de melatonina del grupo 1.

Este estudio señaló mejoras significativas en el valor del pH, después de tres días y después de una semana, en el grupo tratado con Sulfato de Magnesio y Melatonina, lo cual es relevante ya que la lesión HI está íntimamente relacionada con la acidosis metabólica, consecuencia de valores bajos de pH.

Asimismo, los pacientes tratados con la terapia combinada presentaron un menor porcentaje de mortalidad, 64,4% en el grupo Sulfato de Magnesio + Melatonina y 86,7% en el grupo Melatonina, respectivamente (17).

Eritropoyetina en la Asfixia Perinatal

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica compuesta por una única cadena de 165 residuos de aminoácidos a la que se unen cuatro glicanos, sintetizada en los hepatocitos fetales y principalmente por riñones en los adultos. Sus principales funciones son de prevención de la apoptosis de las células progenitoras eritroides y la mejora de su maduración y proliferación.

Los primeros estudios sobre la capacidad neuroprotectora de la EPO ocurrieron a partir del año de 2003, a través de simulaciones HI en cerebros de ratones. Estos estudios demostraron que el tratamiento con una única dosis de EPO (administrada inmediatamente después de la injuria cerebral) resultó en una mejoría en la memoria espacial a corto plazo y en una reducción significativa en el volumen del infarto (18).

En un estudio realizado en 2013, C. Traudt y sus colaboradores probaron la hipótesis de que la terapia combinada entre EPO y HT sería una combinación segura y eficaz en el tratamiento de la parálisis cerebral moderada a grave después de una lesión HI. En el estudio

fueron utilizadas 35 macacas nemestrina después de 15 a 18 minutos de oclusión del cordón umbilical (UCO), resultando así en lesión HI. Se dividieron los animales en los siguientes grupos: Grupo con Solución Salina, Grupos tratado solo con EPO, tratado con EPO+HT y Grupo tratado solo con HT. Un análisis de rendimiento general en los grupos experimentales mostró que, los grupos tratados con HT+EPO mostraban las puntuaciones más altas con relación a la memoria. Además, en este estudio se comprobó que los grupos tratados con HT+EPO mostraron un crecimiento normal del cerebelo, lo cual no aconteció en los grupos tratados solamente con solución salina (19).

En cuanto a los primeros estudios en seres humanos, Malla y colaboradores analizaron el uso de EPO en neonatos con lesión HI de moderada a grave. A los pacientes se los categorizó en dos grupos: Grupo placebo que recibió solución salina normal y grupo con EPO recombinante dentro de las seis horas después del nacimiento a una dosis de 500U/Kg por vía intravenosa. Los grupos fueron observados desde diciembre de 2012 hasta noviembre de 2015. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con EPO presentaron un riesgo más bajo de parálisis cerebral que los pacientes tratados con placebo. Además, efectos neuroprotectores como la disminución de la producción de óxido nítrico, activación de enzimas antioxidantes, reducción de la toxicidad de glutamato y de la inflamación fueron observados en el grupo que recibió administración de EPO (20).

El Gas Xenón en la Asfixia Perinatal

El Xenón es un gas anestésico general utilizado desde la década de 1950, que en los últimos tiempos se ha utilizado en casos de AP.

Con respecto a la aplicación en seres humanos, un estudio realizado por D. Azzopardi y colaboradores, lactantes con signos de encefalopatía de moderada a grave fueron asignados de forma aleatoria en grupos tratados con HT + Xenón o solo HT.

La ventilación con Xenón comenzó alrededor 10 horas después del nacimiento y se continuó durante una media de 24 horas. La concentración máxima inhalada fue de 32,2%.

Los resultados no fueron los esperados, ya que se observaron dos efectos adversos, ambos en el grupo tratado con HT+Xenón, que fueron necrosis de la grasa subcutánea y desaturación transitoria durante la resonancia magnética.

Los expertos creen que quizás los participantes del estudio sufrieron una injuria cerebral demasiado agresiva, con pocas chances de beneficio ante cualquier intervención después del nacimiento. Dado que solo 7 de 46 bebés recibieron Xenón a las 6 horas, no se puede excluir la posibilidad de que comenzar Xenón dentro de las 6 horas del nacimiento podría ser beneficiosa (21).

Un estudio realizado en tres etapas administró diferentes temperaturas y concentraciones de Xenón en ratas neonatas sometidas a lesión HI. En la primera etapa, a las crías se distribuyó aleatoriamente y se inició inmediatamente tratamiento con:

- Normotermia a 37°C
- Hipotermia a 32°C
- Hipotermia a 32°C + Xenón al 50%

En la segunda etapa, otro grupo de crías fueron distribuidas aleatoriamente en seis grupos inmediatamente expuestos a 5 horas de oxígeno al 21% en concentraciones de Xenón a:

- Xenón al 0%
- Xenón al 20%
- Xenón al 50%

O después de un retraso de 4 horas en:

- Xenón al 0%
- Xenón al 20%
- Xenón al 50%

En la tercera etapa, se evaluó si la combinación de hipotermia a 35°C asociada a una concentración de xenón al 20% es neuroprotectora cuando iniciada con un retraso de 4 horas. Los neonatos fueron agrupados en:

- Normotermia a 37°C
- Hipotermia a 35°C
- Normotermia a 37°C + Xenón al 20%
- Hipotermia a 35°C + Xenón al 50%

Los resultados relacionados con la neuroprotección brindada por el Xenón fueron contradictorios y poco satisfactorios. En la primera etapa, hubo una reducción significativa en la pérdida de área cerebral media en los animales tratados con HT+Xenón en comparación con los otros grupos.

Asimismo, en la segunda etapa, la administración del Xenón al 20% y al 50% de forma inmediata o pasada las cuatro horas de injuria, no demostraron reducción en la pérdida de área cerebral en relación con los demás grupos. En la tercera etapa, ninguno de los diferentes grupos tuvo una pérdida de área cerebral media significativamente reducida (22).

Para analizar el efecto neuroprotector del Xenón al 50% asociado con HT a 32°C, 120 crías de ratas sufrieron una agresión grave por HI. A las crías se aleatorizaron para recibir Normotermia a 37°C inmediatamente durante 5 horas, HT 32°C durante 5 horas o HT-Xenón 50% inhalado durante 5 horas.

Para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos sobre la lesión neuronal, a las neuronas de la zona subventricular, una región vulnerable a HI, se les realizó una tinción con el marcador neuronal NeuN y se cuantificó.

En conclusión, no hubo reducción en la pérdida de área cerebral en el grupo de HT 32°C o en el grupo HT 32°C - Xenón al 50%. La mediana de pérdida de área cerebral fue

de 63,5% en el grupo Normotermia 37°C, 65% en HT 32°C y 66,5% en HT 32°C + Xenón 50%.

Tampoco hubo diferencia en el número de neuronas teñidas con NeuN en la zona subventricular entre los diferentes grupos de tratamiento (23).

Por otro lado, uno de los estudios más reconocidos sobre la asociación de Xenón + HT es el de Chak Kaparani, en el cual 98 cerdos recién nacidos sometidos a una hipoxia-isquemia global de 45 minutos lo suficientemente grave como para causar una lesión cerebral permanente fueron aleatorizados en grupos tratados con: normotermia, 18 horas de Xenón al 50% con normotermia, 12 horas de HT, 24 horas de HT, 18 horas con Xenón al 50% con 12 horas de HT y 18 horas de Xenón al 50% y 24 horas de HT. Los resultados mostraron que la asociación del gas con HT resultó en una protección significativamente alta en todas las regiones del cerebro. La protección fue de 100% en el tálamo, 100% en el tronco encefálico, 86% en sustancia blanca, 76% en ganglios basales, 75% en cerebelo, 75% en hipocampo y 74% en sustancia gris cortical (Ver Figura 4) (24).

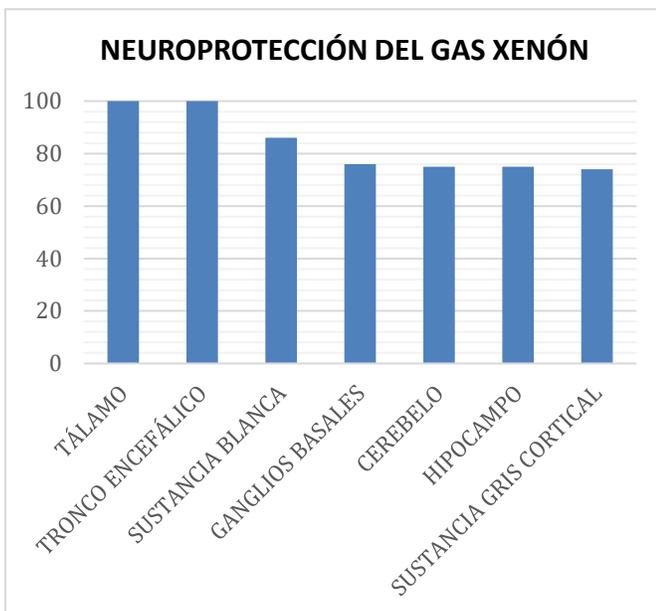


Figura 4: Resultados Xenón

Azafrán

El azafrán es una planta comúnmente utilizada en la medicina China, y uno de sus principales activos farmacológicos aislados es la crocina carotenoide hidrosoluble.

En un estudio realizado por Schashoori, 32 ratas Wistar macho adultas fueron sometidas a una lesión HI y aleatorizadas en cuatro grupos: HI-control, isquemia tratada con crocina dosis de 50mg/kg, HI tratada con

crocina dosis de 80mg/kg. Los resultados fueron que en ambas dosis de crocina administradas al comienzo de la isquemia, hubo reducción del tamaño del infarto tanto en la corteza cerebral, como en el cuerpo estriado. Incluso, el tratamiento redujo el porcentaje de inflamación de los tejidos (25).

En otro estudio realizado en ratones en el año de 2021, la administración de 10mg/kg de crocina combinada con HT inmediatamente después de la lesión HI y después de siete días, disminuyó de manera efectiva el edema cerebral provocado por la HI. Además, la crocina potencializó el efecto antioxidante proveniente de la HT, resultando en una reducción significativa de los niveles de NOS, ROS, MDA y Óxido Nítrico Sintasa Inducible.

Incluso, esta investigación evidenció que, a los 21 días de la lesión, la terapia combinada brindó una relevante reducción en la puntuación de gravedad neurológica (26).

Genipósido

El Genipósido es extraído de la hierba Gardenia Jasminoides, posee efectos antiinflamatorios, hepatoprotectores, antidiabéticos y antioxidantes. En los últimos años, el efecto neuroprotector generado por el Genipósido ha sido estudiado en enfermedades como el Alzheimer y Parkinson (27,28).

En una investigación realizada en el año de 2019, ratones sometidos a lesión HI fueron divididos en tres grupos: tratados con solución salina 10ml/kg, lesión HI no tratada, lesión HI tratada con Genipósido 20mg/kg. Cada grupo contaba con 16 ratones. En los ratones que recibieron tratamiento con Genipósido durante 7 días, se observó un número reducido de neuronas apoptóticas en comparación con el grupo HI. Además, se observó que el Genipósido previene la pérdida de pericitos, células que desempeñan un papel fundamental en el control de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (29).

Baosheng H. y sus colaboradores, probaron la administración de diferentes dosis de Genipósido después de HI de una hora. Las ratas fueron tratadas con Genipósido en diferentes dosis: Dosis bajas de 25mg/kg, dosis media de 75mg/kg o dosis altas de 150mg/kg. Los resultados observados fueron que a dosis altas de Genipósido, hubo una reducción en el volumen total del infarto. Además de atenuar los déficits posisquémicos en los resultados neuroconductuales, el tratamiento con 75mg/kg mejoró significativamente el número de neuronas intactas en el hipocampo (30).

Polifenoles

Los polifenoles son moléculas con potentes propiedades antioxidante. El Resveratrol es un polifenol natural no flavonoide perteneciente a la familia de los estilbenos encontrado en las uvas, presenta propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias y antioxidantes. El Pterostilbeno tiene dos grupos metoxi, es de mayor carácter lipídico que el Resveratrol y también está presente en uvas. La Viniferina es un dímero de RSV, que exhibió propiedades neuroprotectoras en el contexto de enfermedades neurodegenerativas (31,32).

Una interesante investigación realizada por H. Roumes y colaboradores evaluó y comparó el efecto neuroprotector de Resveratrol (RSV), Pterostilbeno (PTE) y Viniferina (VNF) en una lesión HI neonatal. Se recolectaron canas de la uva de la variedad Ugni de los viñedos de Cognac en Francia, utilizando una técnica ecosostenible para extraer estos polifenoles, como método preventivo de contaminación con residuos de catalizadores (metales pesados) y trazas de disolventes orgánicos, por ejemplo. El estudio contaba con ratas Wistar hembra preñadas una semana antes del parto. A las ratas madre que participaron de la condición suplementada, al agua que bebían se añadió un coctel con RSV (dosis de 0,15mg/kg/dl), PTE (dosis de 0,15mg/kg/dl) y VNF (dosis de 0,30mg/kg/dl) durante dos semanas (última semana de gestación y primera semana de lactancia).

Según el plan de alimentación materna y la ocurrencia o no de un evento HI, se establecieron cinco grupos: Grupo Sham (crías sin suplementación materna y sin lesión HI), grupo HI (crías sin suplementación materna y con lesión HI), grupo RSV-HI (suplementación materna con RSV durante dos semanas antes de la lesión HI) y grupo HI-Coctel (lesión HI y suplementación materna con coctel polifenólico durante dos semanas después de la lesión HI). Los animales fueron evaluados a nivel conductual a través del reflejo de enderezamiento (se midió el tiempo que les toma a los neonatos darse vuelta después de ser colocados sobre su espalda) y pruebas de reconocimiento de objetos, en las cuales después del reconocimiento de un espacio vacío, se introducía objetos nuevos, registrando la duración de exploración de cada objeto.

Los primeros reflejos observados de las crías se evaluaron desde el octavo día posparto hasta el día postparto número 12. En el reflejo de enderezamiento, cualquier que sea el momento, el grupo HI presentó retraso en la realización de la tarea. En el día 12, los grupos tratados con el Cóctel tuvieron mejores habilidades cuando comparado con el grupo RSV.

Los resultados mostraron que en el grupo tratado con coctel-HI los volúmenes de infarto fueron significativamente menores que en los grupos HI y RSV-HI. Además, mediante resonancia magnética de difusión, se evaluó la neoprotección a largo plazo, en el día postnatal 30. Los volúmenes de lesión cerebral fueron significativamente reducidos en los grupos suplementados en comparación con el grupo HI, con una mayor

preservación del hipocampo. Asimismo, la memoria a largo plazo dependiente del hipocampo fue testeada en todos los grupos, utilizando prueba de reconocimiento. En el grupo HI, hubo un deterioro de la memoria que fue completamente atenuado por la suplementación materna para todos los grupos suplementados (31).

En otro estudio, el efecto neuroprotector del Revesterol fue evaluado a través de la administración de una dosis única de 20mg/kg 10 minutos antes de la lesión hipóxica provocada en ratas e inmediatamente después del evento hipóxico. Los resultados señalaron que, en los animales asfícticos, hay presencia de neuronas inflamadas y deformadas, mientras que en los grupos tratados con RSV antes de la injuria cerebral, hubo pérdida celular leve. Dentro de las lesiones contribuyentes a la lesión cerebral HI, el estrés oxidativo es fundamental. Las especies reactivas de oxígeno fueron detectadas utilizando el fluorocromo DCFH-DA, donde se evidenció que el RSV redujo la producción de ROS en las células vivas.

Una de las formas de evaluar ansiedad de los roedores, es el comportamiento de bajar la cabeza. Las ratas que se sometieron a la injuria demostraron un aumento significativo en la frecuencia de inclinación de la cabeza, comportamiento observado en menor frecuencia en ratas pretratadas, comprobando que la administración temprana de RSV es capaz de reducir la ansiedad y la neofobia provocada por la lesión HI (32).

Ambiente Enriquecido en Asfixia Perinatal

El Enriquecimiento Ambiental (EA), consiste en condiciones de alojamiento que facilitan la estimulación sensorial, motora, cognitiva y social. Se trata de una estrategia no invasiva promisorio, y se ha comprobado que no solo mejora el rendimiento cognitivo, sino que también tiene efectos protectores en varios tipos de lesiones cerebrales (33).

El objetivo principal de un reciente estudio realizado en la Ciudad de Buenos Aires era evaluar si la exposición prolongada al entorno de EA podría atenuar las alteraciones cognitivas observadas en ratas de mediana edad sometidas a 19 minutos de asfixia al nacimiento. Los niveles de habituación y ansiedad en ratas asfícticas expuestas a EA también fueron evaluados.

Las ratas fueron agrupadas en: expuestas a EA, compuesto por jaulas grandes, rampas inclinadas, una cadena que cuelga del techo de la jaula, dos tubos de PVC, dos ruedas de rodadura y cinco juguetes seguros de diversos materiales (madera, plástico, vidrio, metal) que se cambiaban cada semana; y ratas que se alojaron en entorno estándar.

Cuando cumplieron 17 meses de edad, todos los animales fueron sometidos a evaluación de comportamiento. Los resultados señalaron que las ratas de mediana edad sometidas a EA, independientemente de la condición de nacimiento, mostraron una respuesta de habituación más

rápida y niveles de ansiedad más bajos que las ratas criadas en jaulas estándar. El deterioro de la memoria de trabajo mostrado por las ratas asfícticas de mediana edad fue contrarrestado por la exposición a EA. Además, el deterioro de la memoria de referencia también fue atenuado. En contrapartida, en la tarea de reconocimiento de objetos novedosos, la exposición a Ambiente Enriquecido no pudo mejorar la memoria de reconocimiento (34).

La AKT es una proteína quinasa que cuando se encuentra activada, atenúa las respuestas apoptóticas y reduce la muerte celular después del daño tisular. En un estudio de Carabali L., las ratas Wistar con lesión HI y tratadas con EA presentaron mayores niveles de AKT fosforilada en el hipocampo y corteza parietal (35).

El GFAP es un marcador de astrocitos, los cuales tienen un papel fundamental en la maduración y función del cerebro en desarrollo. En un contexto de AP, son las principales células respondedoras a la lesión. En este sentido, un estudio comprobó que la exposición al EA fue capaz de reducir los efectos nocivos de la HI a través de la reducción de los niveles de GFAP (36).

La barrera hematoencefálica es una estructura formada por células endoteliales microvasculares que recubren los capilares cerebrales que penetran en el cerebro y la médula espinal (37), fundamental para regular el intercambio de moléculas entre el sangre y el cerebro, evitando el ingreso de componentes neurotóxicos del plasma, de células sanguíneas y de patógenos al cerebro. (38). Se ha mostrado que dos horas después de la injuria HI, ocurre daño a la estructura de la barrera hematoencefálica con extravasación de Inmunoglobulina G. Por primera vez, un estudio realizado en Brasil comprobó que ratas sometidas a lesión HI y expuestas al entorno de EA preservaron la integridad de la barrera hematoencefálica (39).

Palmitoiletanolamida en Asfisia Perinatal

La Palmitoiletanolamida (PEA), es un mediador lipídico derivado de la reacción entre el ácido palmítico y la etanolamida.

Para evaluar el efecto neuroprotector de la PEA en ratas sometidas a AP utilizando el modelo original de Bjelke¹, a 75 crías de ratas macho se les inyectó vehículo o 10mg/kg de PEA. Las ratas fueron categorizadas en cuatro grupos experimentales: ratas sometidas a AP inyectadas con Solución Vehículo, ratas nacidas por vía vaginal

inyectadas con Solución Vehículo, ratas sometidas a AP inyectadas con PEA y ratas nacidas inyectadas con PEA. Los resultados observados fueron destacables. El tratamiento con PEA fue capaz de revertir en parte el retraso del neurodesarrollo, como, por ejemplo, el retraso en la aparición del reflejo de marcha y de impedir parcialmente la neurodegeneración, principalmente en el hipocampo y estriado (40).

Proteínas Inhibidoras Inter-Alfa en la Asfisia Perinatal

Las Proteínas Inhibidoras Inter-Alfa (IAIP) son moléculas inmunomoduladoras en abundante concentración en el plasma humano de bebés prematuros, nacidos a término y adultos.

En el cuadro de HI, tres componentes son fundamentales en el agravamiento de la lesión: la gliosis reactiva, la activación de la microglía dentro del parénquima cerebral y la infiltración de leucocitos circulantes en tejido cerebral. Una activación excesiva de la microglía resulta en una respuesta inflamatoria cerebral perjudicial con efectos neurotóxico, además de liberar especies reactivas de oxígeno, las cuales como se explicó anteriormente, agravan aún más la lesión. Asimismo, la afluencia de neutrófilos, que generalmente ocurre dentro de las 48-72 horas posteriores a la isquemia cerebral, agrava la inflamación aguda cerebral (41).

Teniendo en cuenta estos parámetros, un estudio realizado en el año de 2019, indujo una lesión HI a través del método de Rice-Vanucci² en ratas recién nacidas. Las ratas fueron categorizadas aleatoriamente en tres grupos: Control Simulado No Isquémico (SHAM-PL), Ligadura de la Arteria Carótida Común Derecha y exposición a Hipoxia con Tratamiento Placebo (HI-PL) o Ligadura de Arteria Carótida Común Derecha y exposición a Hipoxia con Tratamiento IAIP (HI-IAIP). El grupo HI-IAIP recibió 3 inyecciones IP de 30mg/kg de IAIP. El estudio incluyó ratas macho y hembra.

Se observó que la densidad microglial en el hipocampo fue mayor en el hipocampo de los machos HI-PL que en los machos SHAM-PL e HI-IAIP. Por lo tanto, se concluyó que la administración de forma exógena de IAIP pudo reducir el número de microglía en el hipocampo ipsilateral. En contrapartida, en comparación con los resultados obtenidos en las ratas macho, no hubo reducción significativa en las ratas hembra.

En relación con la proporción de neutrófilos y linfocitos sistémicos circulantes, el porcentaje de neutrófilos fue mayor y el de linfocitos en relación con el recuento de glóbulos blancos en las ratas macho en comparación con

¹ Se sumergen crías de las ratas inmediatamente después del parto en baño de agua a 37°. Después de 19 minutos, se realiza estimulación táctil

intermitente hasta la restauración de la respiración regular.

² Se liga la arteria carótida derecha y se expone a las crías a oxígeno al 8% durante 90 minutos.

los grupos SHAM-PL e HI-IAIP. El porcentaje de neutrófilos y linfocitos como proporción del número total de glóbulos blancos no difirió entre las ratas hembra SHAM-PL, HI-PL e HI-IAIP (42).

Además, otro estudio realizado por SW. Threlkeld y sus colaboradores, comprobó que después de 72 horas de la exposición a HI, hay una pérdida significativa en el peso cerebral, mientras que en ratas tratadas con IAIP no ocurre pérdida cerebral expresiva (43).

DISCUSIÓN

La AP es una temática muy sensible y preocupante en la rama de la medicina, especialmente en el área de la Pediatría y Neurología ya que es una de las principales causas de mortalidad infantil en todo el mundo.

Aproximadamente un 25% de los recién nacidos que sobreviven a la injuria cerebral, desarrollan discapacidades de por vida, ocasionadas por el comprometimiento de los órganos más esenciales para la supervivencia humana, como: cerebro, corazón, riñón, hígado, sistema digestivo y hematopoyético. Las discapacidades en los niños pueden suponer una enorme carga para los cuidadores, las familias y esencialmente para el propio bienestar del niño afectado, como así también una importante carga en la salud pública (4,6).

La presente revisión sistemática expone que es de suma importancia encontrar nuevas terapéuticas o terapéuticas asociadas con la hipotermia que resulten en un efecto sinérgico y adictivo, dado que, en la actualidad, el único método terapéutico administrado en la clínica neonatal ofrece resultados neuroprotectores parciales, con mayores resultados cuando aplicado dentro de las 6 horas de la injuria, un escenario casi inalcanzable cuando existe la necesidad de traslado del recién nacido a un hospital más equipado. Es necesaria la atenuación de las complicaciones proporcionadas por la AP, con reducción urgente en la tasa de mortalidad.

Es de destacar que en las posibles terapias neuroprotectoras postnatales que se administraron como terapias de rescate en la encefalopatía neonatal de moderada a grave, la cual es una consecuencia posible de la AP, el medicamento con mayor puntaje fue la Melatonina, en comparación con otros 13 fármacos (44). Por los satisfactorios resultados que se han obtenido con respecto a la administración del EA y de la Palmitoiletanolamida (PA) en forma individual, en la Ciudad de Buenos Aires está en curso una investigación innovadora sobre la asociación del AE+PA en el tratamiento de la AP, comandada por el Doctor Francisco Capani.

Con relación al gas Xenón, a raíz del costo, la necesidad de equipos especializados y la dificultad en su uso y administración, resulta bastante desafiante su utilización en la clínica y práctica médica. Además, es un gas con resultados discutibles cuando administrado en asociación

con la HT en el tratamiento de la AP, como mencionado anteriormente.

Asimismo, cabe mencionar que mismo con los excelentes resultados que las nuevas terapéuticas han ofrecido, ninguna fue adoptada en el tratamiento estándar de la AP, y la mayoría aún se encuentra en fase observacional y experimental. La HT sigue como la única intervención administrada.

Es necesario continuar con las investigaciones tanto básicas como aplicadas, especialmente en investigación traslacional, para que puedan llegar estas nuevas terapéuticas a la clínica neonatal.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero F, Herles E, Lino A, Rojas F, Flores M, Flores V, et al. Factores asociados a asfisia perinatal en un hospital de Callao, Perú. *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. junio de 2016 [citado 1 de diciembre de 2022];30(2):51-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0187533716300401>
2. Workineh Y, Semachew A, Ayalew E, Animaw W, Tirfje M, Birhanu M. Prevalence of perinatal asphyxia in East and Central Africa: systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. abril de 2020;6(4):e03793.
3. McGuire W. Perinatal asphyxia. *BMJ Clin Evid*. 7 de noviembre de 2007;2007:0320.
4. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
5. Herrera MI, Otero-Losada M, Udovin LD, Kusnier C, Kölliker-Frers R, de Souza W, et al. Could Perinatal Asphyxia Induce a Synaptopathy? New Highlights from an Experimental Model. *Neural Plast*. 2017;2017:3436943.
6. Moral Sánchez Y, Robertson NJ, Goñi de Cerio F, Alonso Alconada D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado 6 de diciembre de 2022];68(01):23. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018255>
7. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr*. octubre de 2022;97(4):280.e1-280.e8.
8. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 9 de diciembre de 2022];91(6):S78-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755715001230>
9. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de julio de 2014 [citado 28 de mayo de 2023];371(2):140-9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1315788>
10. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr*. marzo de 2022;181(3):875-87.
11. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *Afr Health Sci*. septiembre de 2014;14(3):682-8.
12. Tanigasalam V, Bhat V, Adhisivam B, Sridhar MG. Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia?—a randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016;29(15):2545-8.
13. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 de octubre de 2017;318(16):1550-60.
14. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 de enero de 2013;2013(1):CD003311.
15. Aridas JD, Yawno T, Sutherland AE, Nitsos I, Wong FY, Hunt RW, et al. Melatonin augments the neuroprotective effects of hypothermia in lambs following perinatal asphyxia. *J Pineal Res*. agosto de 2021;71(1):e12744.
16. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awmy M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. marzo de 2015;35(3):186-91.
17. Khan MH, Ann QU, Khan MS, Ahmad N, Ahmed M. Efficacy of Magnesium Sulfate in Addition to Melatonin Therapy in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Cureus*. enero de 2022;14(1):e21163.
18. Kumral A, Uysal N, Tugyan K, Sonmez A, Yilmaz O, Gokmen N, et al. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 12 de agosto de 2004;153(1):77-86.
19. Traudt CM, McPherson RJ, Bauer LA, Richards TL, Burbacher TM, McAdams RM, et al. Concurrent erythropoietin and hypothermia treatment improve outcomes in a term nonhuman primate model of perinatal asphyxia. *Dev Neurosci*. 2013;35(6):491-503.
20. Malla RR, Asimi R, Teli MA, Shaheen F, Bhat MA. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. mayo de 2017;37(5):596-601.
21. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. febrero de 2016;15(2):145-53.
22. Sabir H, Walløe L, Dingley J, Smit E, Liu X, Thoresen M. Combined treatment of xenon and hypothermia in newborn rats—additive or synergistic effect? *PLoS One*. 2014;9(10):e109845.
23. Sabir H, Osredkar D, Maes E, Wood T, Thoresen M. Xenon Combined with Therapeutic Hypothermia Is Not Neuroprotective after Severe Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156759.
24. Chakkarapani E, Dingley J, Liu X, Hoque N, Aquilina K, Porter H, et al. Xenon enhances hypothermic

- neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol.* septiembre de 2010;68(3):330-41.
25. Sarshoori JR, Asadi MH, Mohammadi MT. Neuroprotective effects of crocin on the histopathological alterations following brain ischemia-reperfusion injury in rat. *Iran J Basic Med Sci.* noviembre de 2014;17(11):895-902.
26. Huang A, Jia L. Crocin enhances hypothermia therapy in hypoxic ischemia-induced brain injury in mice. *Acta Neurol Belg.* abril de 2021;121(2):429-36.
27. Chen Y, Zhang Y, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of geniposide in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol.* 5 de diciembre de 2015;768:21-7.
28. Zhang H, Zhao C, Lv C, Liu X, Du S, Li Z, et al. Geniposide Alleviates Amyloid-Induced Synaptic Injury by Protecting Axonal Mitochondrial Trafficking. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:309.
29. Liu F, Wang Y, Yao W, Xue Y, Zhou J, Liu Z. Geniposide attenuates neonatal mouse brain injury after hypoxic-ischemia involving the activation of PI3K/Akt signaling pathway. *J Chem Neuroanat.* diciembre de 2019;102:101687.
30. Huang B, Chen P, Huang L, Li S, Zhu R, Sheng T, et al. Geniposide Attenuates Post-Ischaemic Neurovascular Damage via GluN2A/AKT/ERK-Dependent Mechanism. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2017;43(2):705-16.
31. Roumes H, Sanchez S, Benkhaled I, Fernandez V, Goudeneche P, Perrin F, et al. Neuroprotective Effect of Eco-Sustainably Extracted Grape Polyphenols in Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Nutrients.* 12 de febrero de 2022;14(4):773.
32. Arteaga O, Revuelta M, Urigüen L, Álvarez A, Montalvo H, Hilario E. Pretreatment with Resveratrol Prevents Neuronal Injury and Cognitive Deficits Induced by Perinatal Hypoxia-Ischemia in Rats. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142424.
33. Kiss P, Vadasz G, Kiss-Illes B, Horvath G, Tamas A, Reglodi D, et al. Environmental enrichment decreases asphyxia-induced neurobehavioral developmental delay in neonatal rats. *Int J Mol Sci.* 13 de noviembre de 2013;14(11):22258-73.
34. Galeano P, Blanco E, Logica Tornatore TMA, Romero JI, Holubiec MI, Rodríguez de Fonseca F, et al. Life-long environmental enrichment counteracts spatial learning, reference and working memory deficits in middle-aged rats subjected to perinatal asphyxia. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:406.
35. Durán-Carabali LE, Arcego DM, Odorczyk FK, Reichert L, Cordeiro JL, Sanches EF, et al. Prenatal and Early Postnatal Environmental Enrichment Reduce Acute Cell Death and Prevent Neurodevelopment and Memory Impairments in Rats Submitted to Neonatal Hypoxia Ischemia. *Mol Neurobiol.* mayo de 2018;55(5):3627-41.
36. Durán-Carabali LE, Arcego DM, Odorczyk FK, Reichert L, Cordeiro JL, Sanches EF, et al. Prenatal and Early Postnatal Environmental Enrichment Reduce Acute Cell Death and Prevent Neurodevelopment and Memory Impairments in Rats Submitted to Neonatal Hypoxia Ischemia. *Mol Neurobiol [Internet].* 18 de mayo de 2017 [citado 8 de diciembre de 2022]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-017-0604-5>
37. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 18 de noviembre de 2020;17(1):69.
38. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 1 de enero de 2019;99(1):21-78.
39. Diaz R, Miguel PM, Deniz BF, Confortim HD, Barbosa S, Mendonça MCP, et al. Environmental enrichment attenuates the blood brain barrier dysfunction induced by the neonatal hypoxia-ischemia. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci.* octubre de 2016;53:35-45.
40. Herrera MI, Udovin LD, Kobiec T, Toro-Urrego N, Kusnier CF, Kölliker-Frers RA, et al. Palmitoylethanolamide attenuates neurodevelopmental delay and early hippocampal damage following perinatal asphyxia in rats. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:953157.
41. Jellema RK, Lima Passos V, Zwanenburg A, Ophelders DRMG, De Munter S, Vanderlocht J, et al. Cerebral inflammation and mobilization of the peripheral immune system following global hypoxia-ischemia in preterm sheep. *J Neuroinflammation.* 24 de enero de 2013;10:13.
42. Barrios-Anderson A, Chen X, Nakada S, Chen R, Lim YP, Stonestreet BS. Inter-alpha Inhibitor Proteins Modulate Neuroinflammatory Biomarkers After Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Neuropathol Exp Neurol.* 29 de mayo de 2019;78(8):742-55.
43. Threlkeld SW, Gaudet CM, La Rue ME, Dugas E, Hill CA, Lim YP, et al. Effects of inter-alpha inhibitor proteins on neonatal brain injury: Age, task and treatment dependent neurobehavioral outcomes. *Exp Neurol.* noviembre de 2014;261:424-33.
44. Robertson NJ, Tan S, Groenendaal F, van Bel F, Juul SE, Bennet L, et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr.* abril de 2012;160(4):544-552.e4.