



Encefalopatía Hipóxica e Isquémica Review

Dr. Gerardo Flores Henríquez
Servicio de Neonatología
Hospital “Dr. Eduardo Schütz”
Puerto Montt - Octubre 2015.

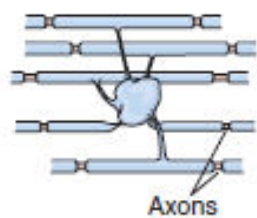
- **Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es causa importante de discapacidad neurológica en RNT a pesar del uso reciente de hipotermia terapéutica.**
- **Incidencia EHI : 1 - 8 / 1.000 nacidos vivos en países desarrollados y 26 / 1.000 en países subdesarrollados.**
- **Chile : 4 – 6 por 1.000 nv.**
- **Uso de hipotermia ofrece neuroprotección, pero mejora en outcomes ha sido modesta. Por tanto, se necesitan nuevas terapias sinérgicas para mejorar outcomes.**

- **Se revisa Fisiopatología de EHI en contexto del cuidado clínico .**
- **Se enfatiza en prácticas basadas en evidencia para recién nacidos con EHI .**
- **Esta revisión examina artículos con énfasis en artículos publicados entre 1 enero 2004 y Noviembre 2015.**

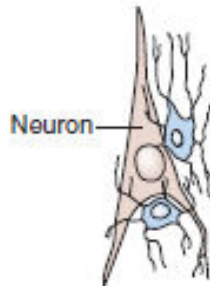
- **Se debe entender fisiopatología de lesión durante hipoxia isquemia para manejar adecuadamente esta enfermedad crítica en R. nacidos pues lesión evoluciona en transcurso de días y posiblemente semanas .**
- **Al entender fisiopatología de EHI se entiende mecanismo de acción de diversos agentes neuroprotectores emergentes.**

A Oligodendrocyte

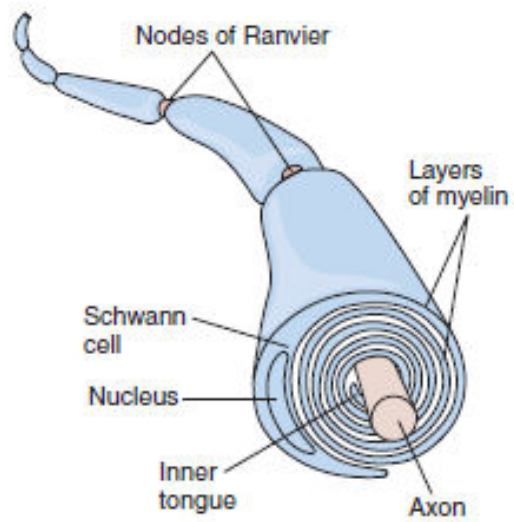
Oligodendrocyte
in white matter



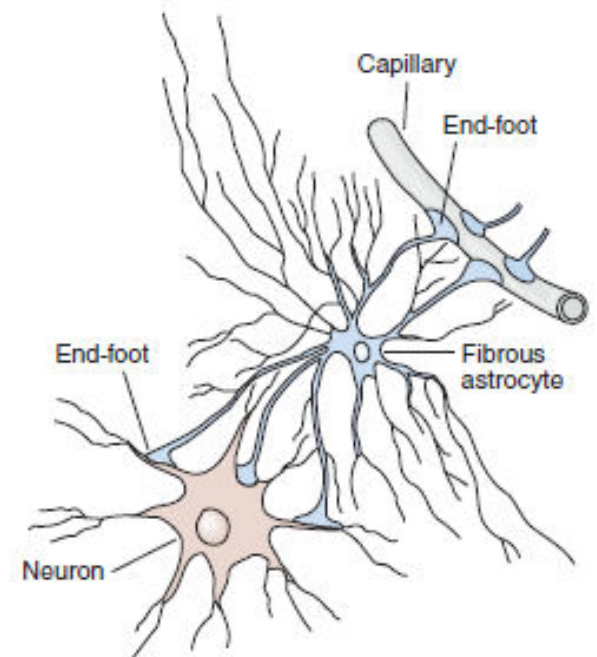
Perineural
oligodendrocytes

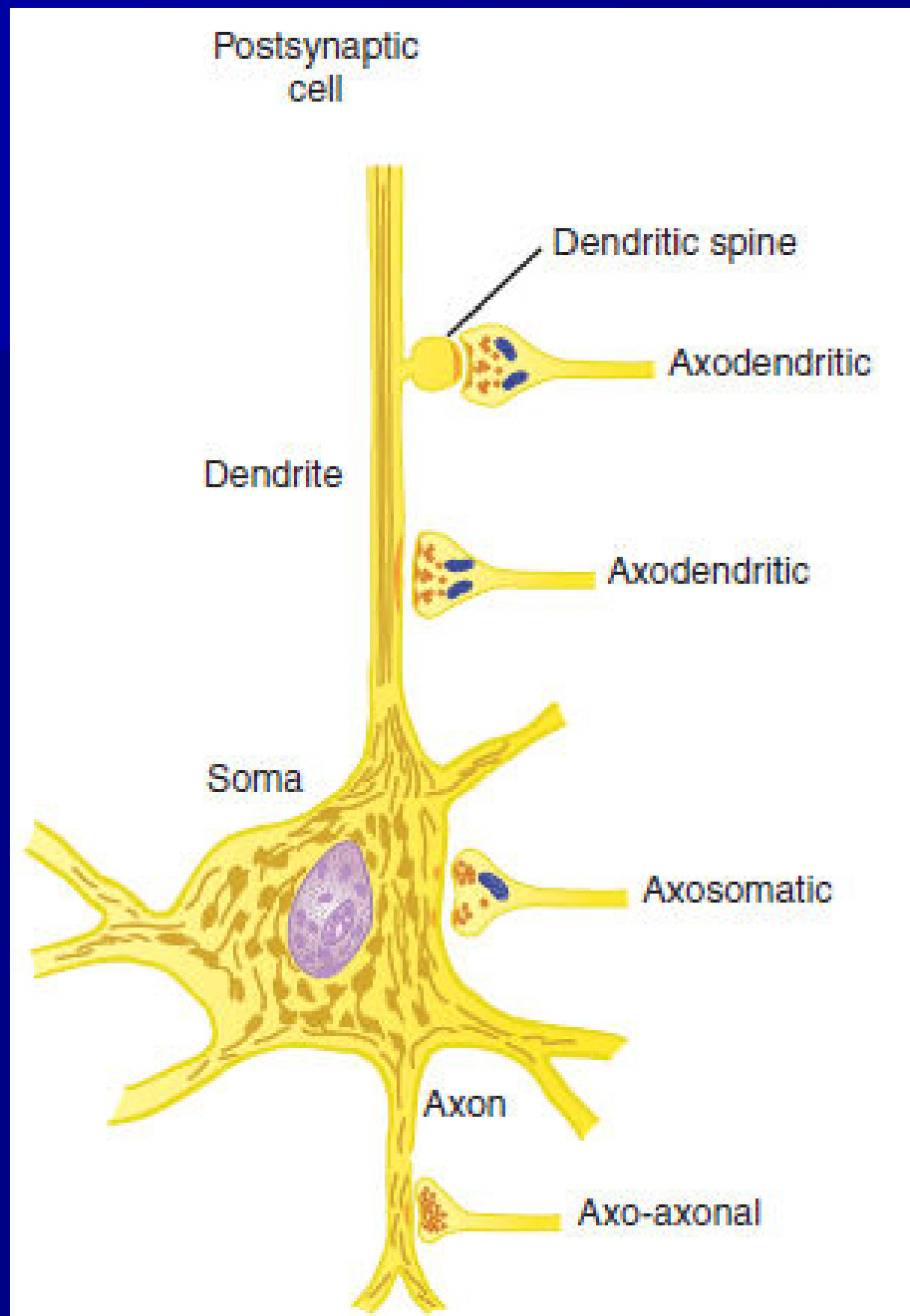


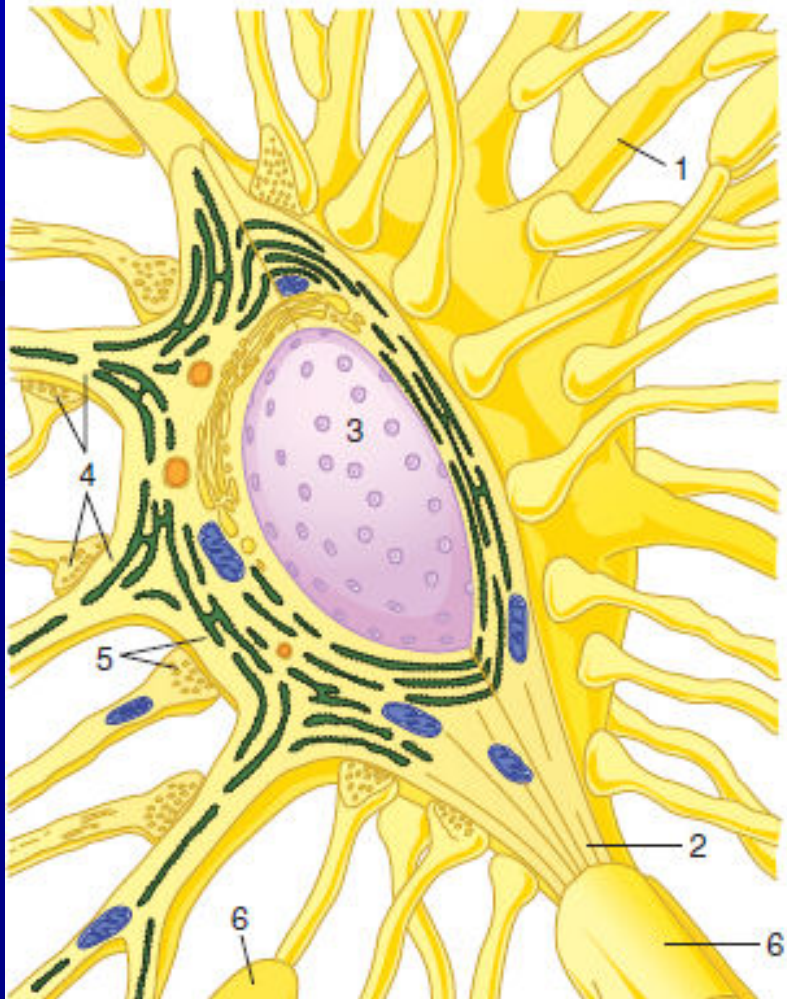
B Schwann cell

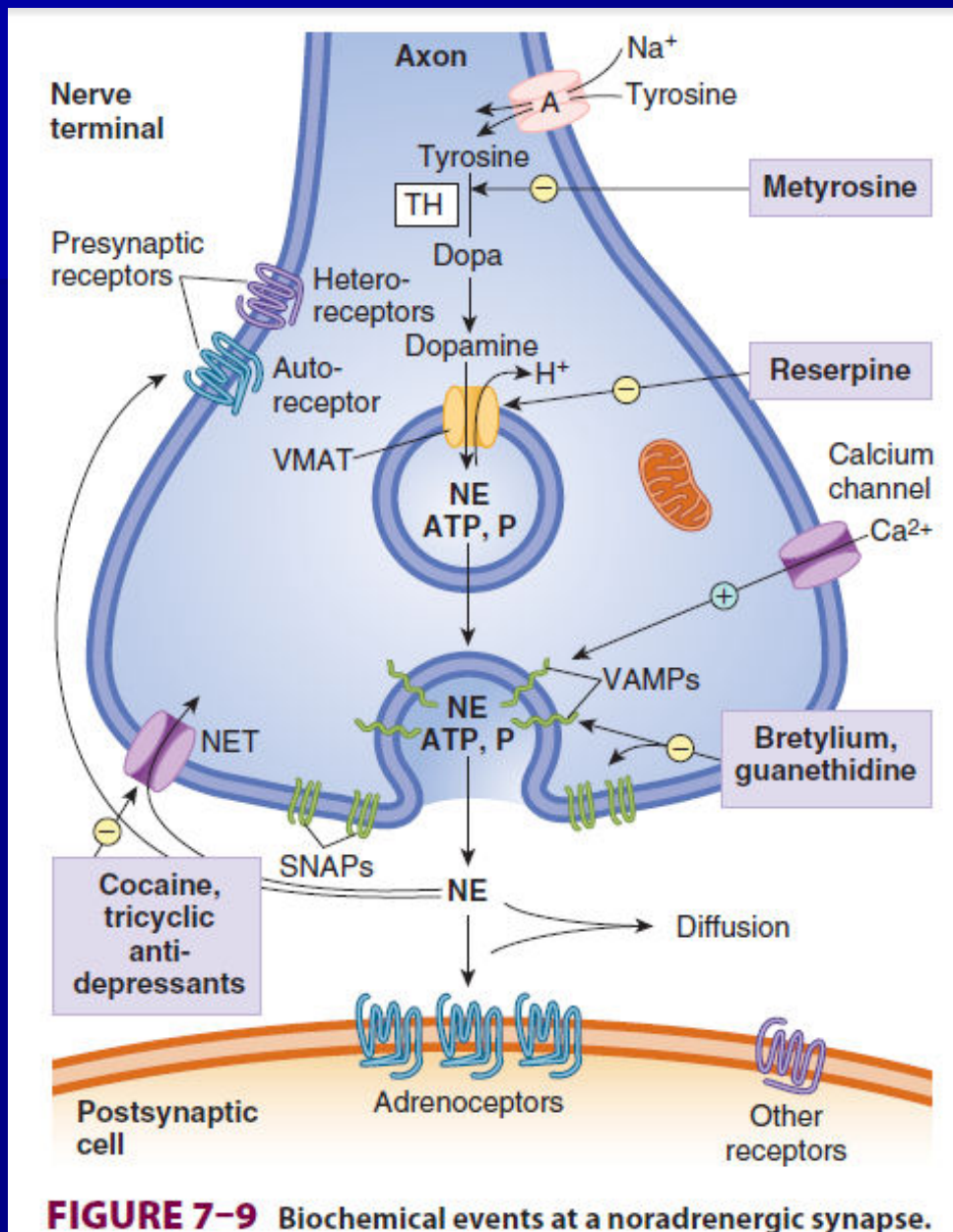


C Astrocyte









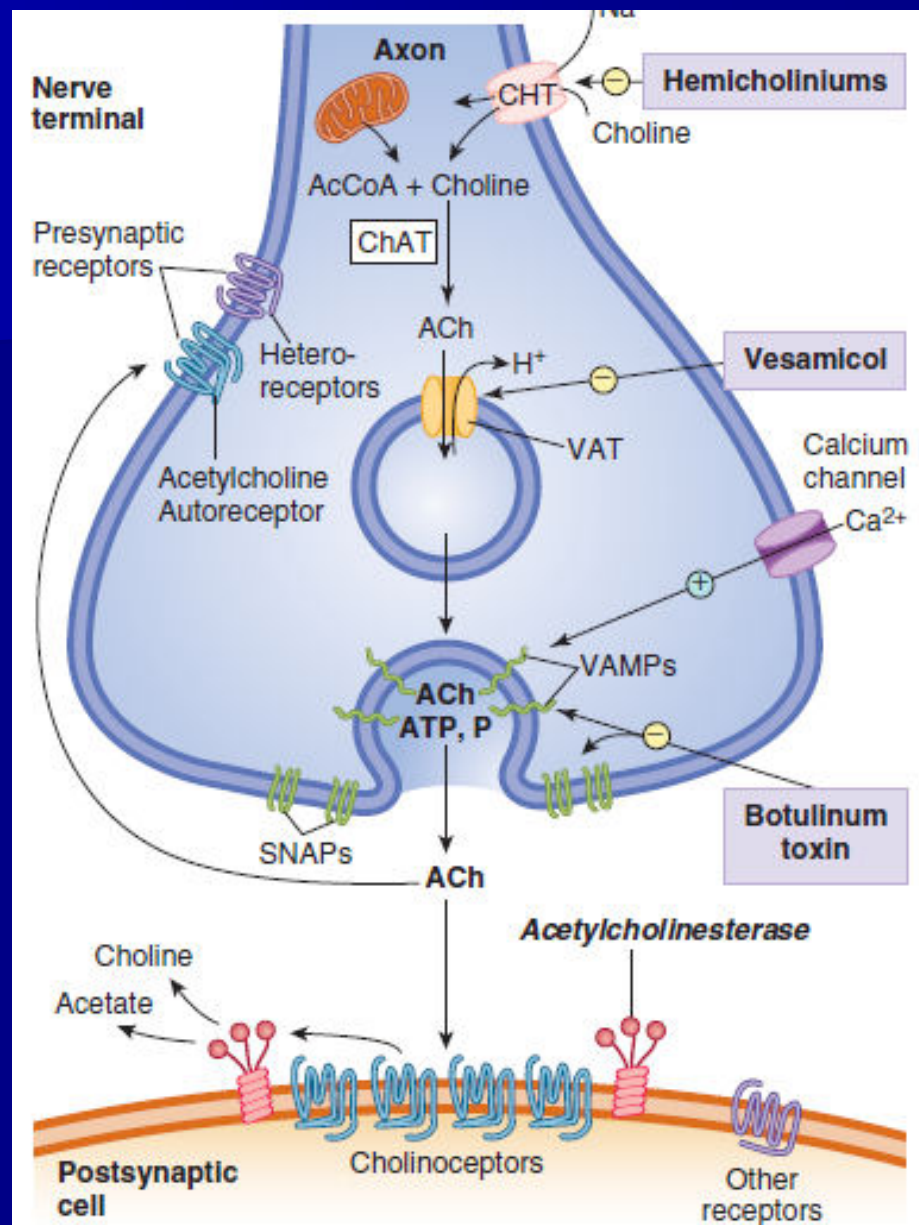


FIGURE 7-7 Biochemical events at a cholinergic synapse.

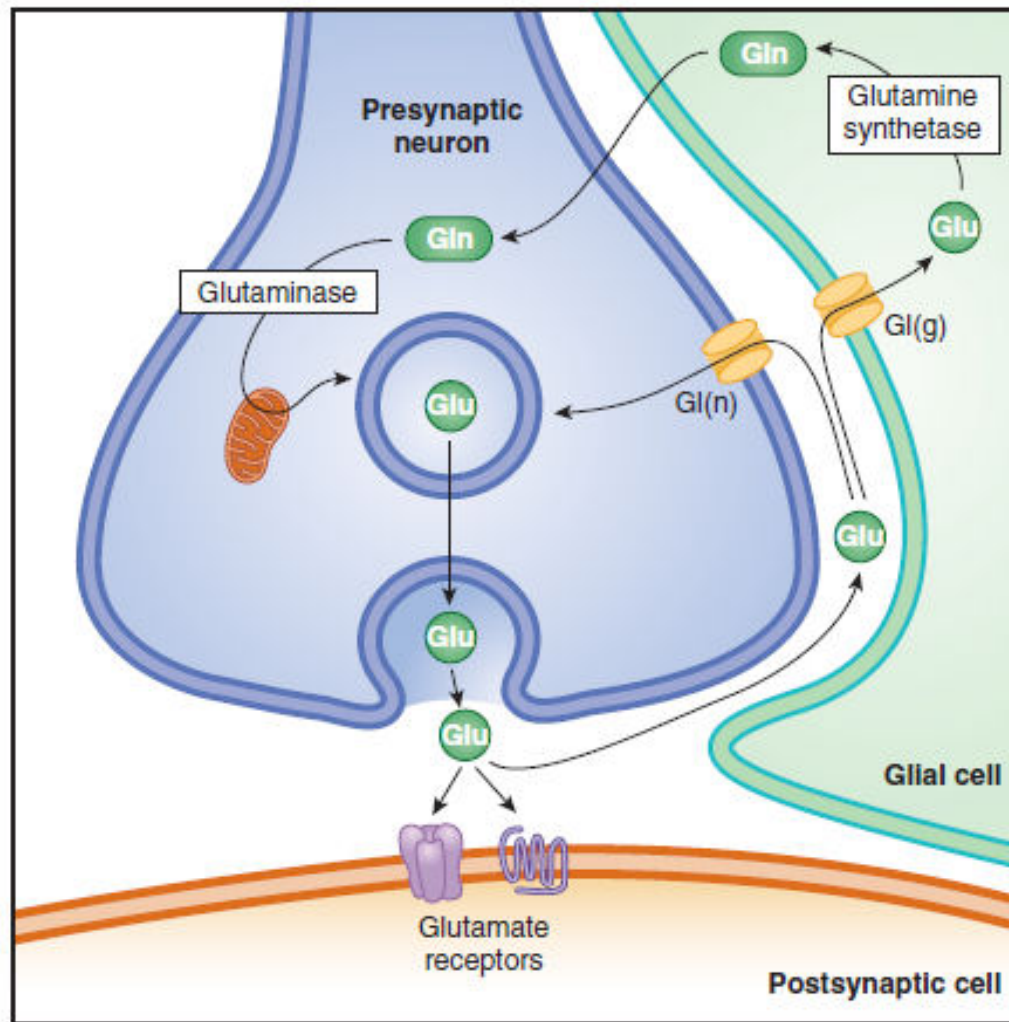


FIGURE 7-4 Biochemical events at a glutamatergic synapse. Glutamate (Glu) released into the synaptic cleft by Ca^{2+} -dependent exocytosis. Released Glu can act on ionotropic and G protein-coupled receptors on the postsynaptic neuron. Synaptic transmission is terminated by the active transport of Glu via by a Na^+ -dependent glutamate transporters located on membranes of the presynaptic terminal [Gt(n)] and glia [Gt(g)]. In glia, Glu is converted to glutamine (Gln) by the enzyme glutamine synthetase; Gln then diffuses into the nerve terminal where it is hydrolyzed back to Glu by the enzyme glutaminase. In the nerve terminal, Glu is highly concentrated in synaptic vesicles by a vesicular glutamate transporter.

- **Flujo sanguíneo cerebral adecuado aporta oxígeno y glucosa al cerebro fetal.**
- **Este flujo ayuda al cerebro fetal a mantener homeostasis y satisfacer demandas de energía celular.**
- **Hay condiciones que ↓ perfusión placentaria ó cortan aporte O₂ y glucosa en cordón umbilical : desprendimiento de placenta, prolapso del cordón umbilical y ruptura uterina.**

- **Hipoxia causa ↓ del gasto cardíaco fetal → ↓ flujo sanguíneo cerebral.**
- **Si ↓ de flujo cerebral es moderada, arterias cerebrales desvían flujo sangre desde circulación anterior a circulación posterior para mantener perfusión del tronco cerebral, cerebelo y ganglios basales.⁴**
- **Hipoxia severa → ↓ abrupta del flujo sanguíneo cerebral → lesión de ganglios basales y tálamo.**

Patterns

Mild/Moderate



Shift blood flow to
posterior circulation



Propensity for preferential
WM damage



Preterm



Most commonly
periventricular
white matter
(PVL)



Term



Intervascular
watershed zones
in the parasagittal
locations

Severe



Cannot compensate
even when shifting flow



Damage to metabolically
demanding areas



Preterm



Thalami,
brainstem, and
cerebellum



Term



Thalami, posterior
putamina,
hippocampi,
brainstem

- **Perfusión cerebral ↓ pone en marcha secuencia temporal de lesión que se divide en fases distintas :**
- **En fase aguda, < flujo sanguíneo cerebral ↓ aporte O₂ y glucosa al cerebro → metabolismo anaeróbico.**
- **Este → disminución de producción de ATP y aumento ácido láctico.**
- **↓ ATP → ↓ transporte transcelular → acumulación intracelular de Na, H₂O y calcio.**

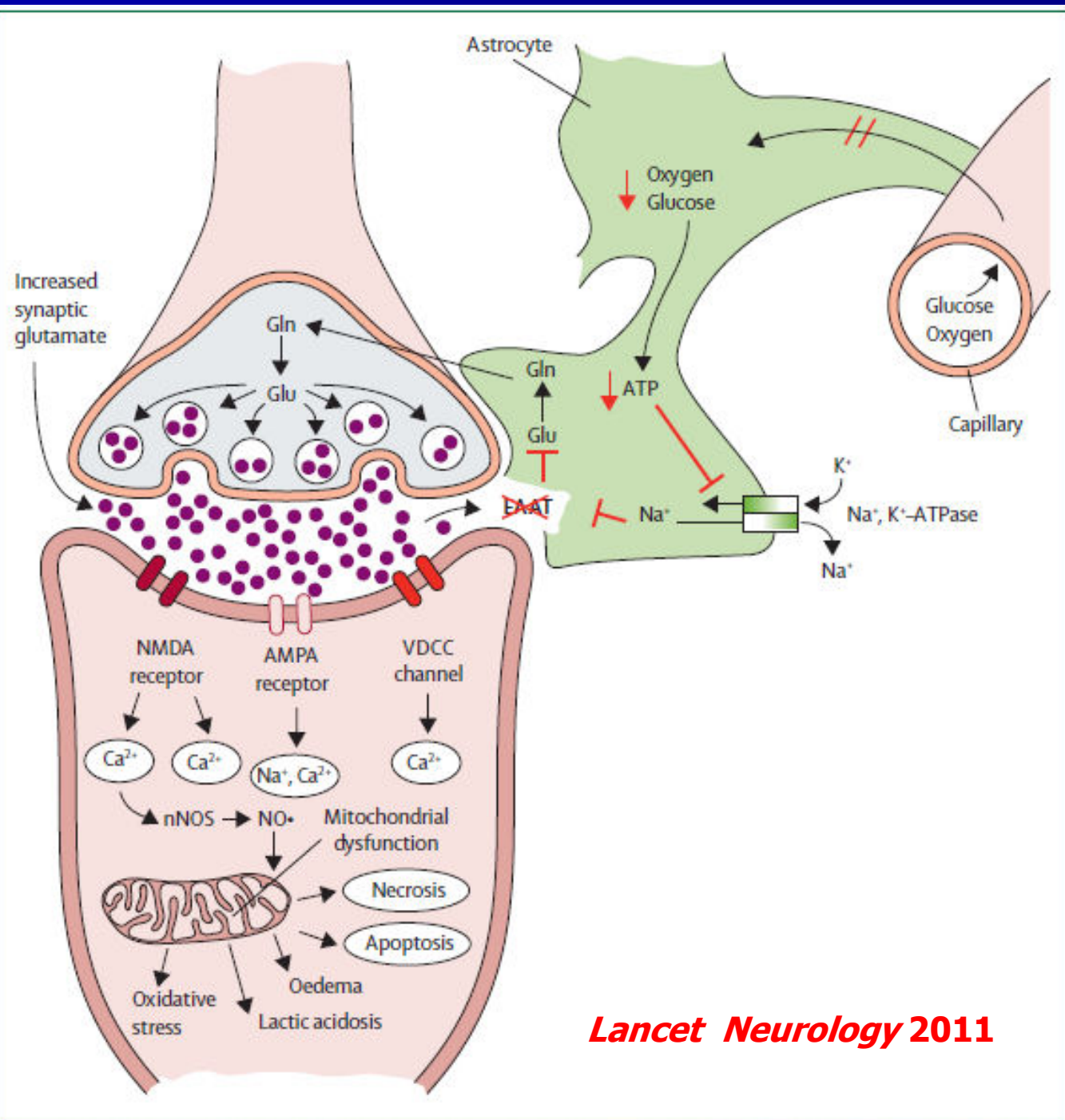
Concentraciones Ca^{2+} :

↑ por varios mecanismos : sobreactivación de receptores de glutamato (NMDA, ácido alfaaminopropionico (AMPA)) , por liberación de depósitos internos x daño mitocondrias y retículo endoplasmático.

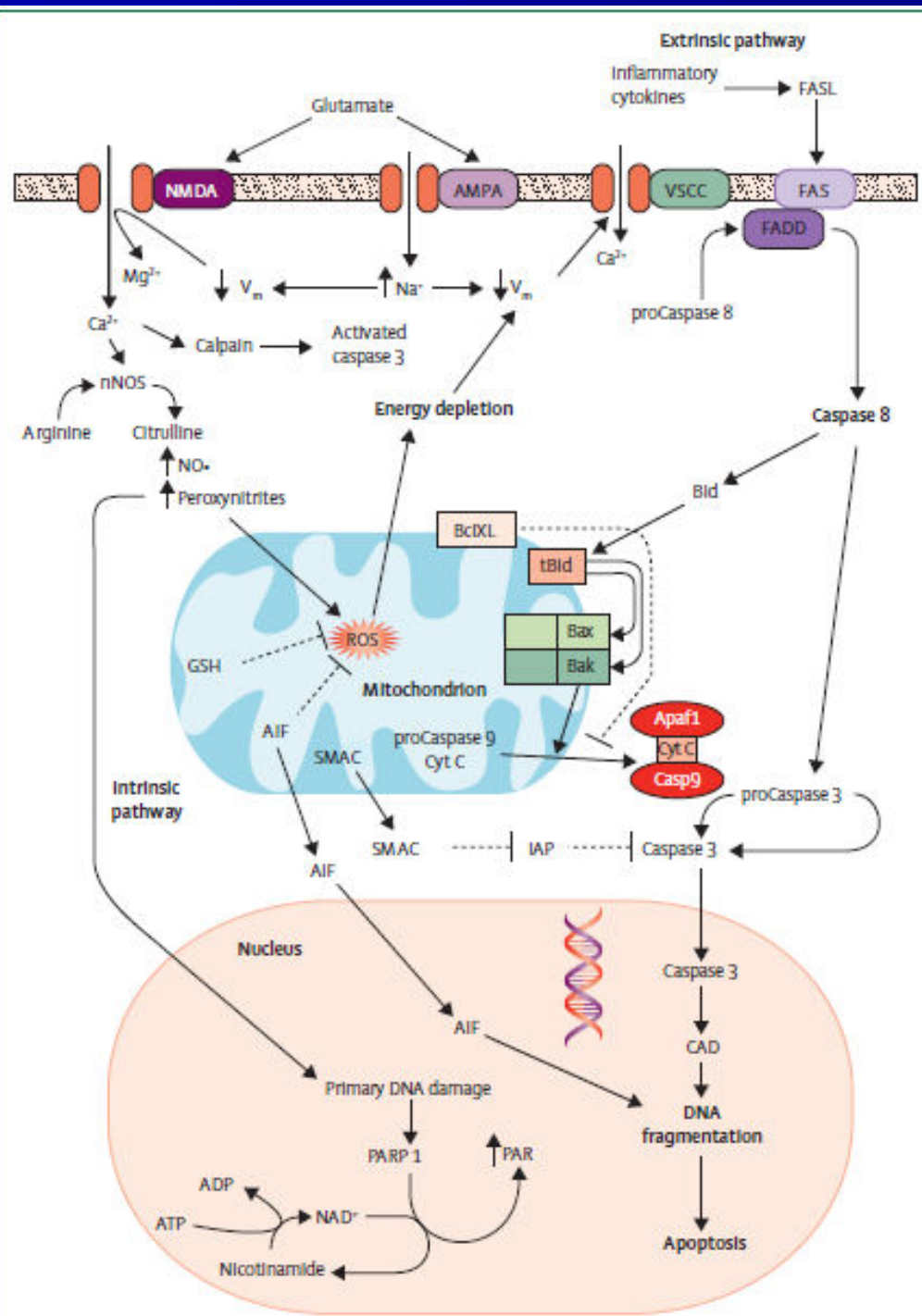
Aumento de Ca^{2+} gatilla muchas cascadas neurotóxicas :

- **Activa sintetasa de óxido nítrico → > óxido nítrico ($\text{NO} \bullet$).**
- **$\text{NO} \bullet$ reacciona con superóxido ($\text{O} \bullet^-$) → peroxinitrito (ONOO^-)**
- **Daño mitocondrial por peroxidación de lípidos de membrana.**
- **Disminución de antioxidantes endógenos como el glutatión.**
- **↑ fosfolipasas citosólicas → libera eicosanoides → inflamación.**

- **Membrana celular se despolariza → célula libera aminoácido excitatorio glutamato , entra Ca a célula por canales N-metil-D-aspartato. Esta cascada eventos perpetúa lesión en proceso llamado **excitotoxicidad**.**
- **La peroxidación de ácidos grasos libres por radicales libres de oxígeno conduce a más daño celular.**
- **Insuficiente energía, acidosis, glutamato, peroxidación de lípidos y efectos tóxicos de NO → muerte celular por **necrosis** y activa **cascada apoptótica**.**



Lancet Neurology 2011



Lancet Neurol 2011

Dependiendo del momento de la lesión y el grado de intervención médica, ocurre recuperación parcial durante 30 - 60 minutos después de lesión aguda ó fase primaria de lesión.

Esta recuperación parcial es seguida de Fase latente de lesión.

Fase latente dura 1 - 6 horas y se caracteriza por recuperación de metabolismo oxidativo , inflamación y continuación de cascada apoptótica activada.

Después de Fase latente sigue deterioro secundario en RN con lesión moderada a severa.

Fase 2aria lesión : 6 a 15 horas después de la lesión.

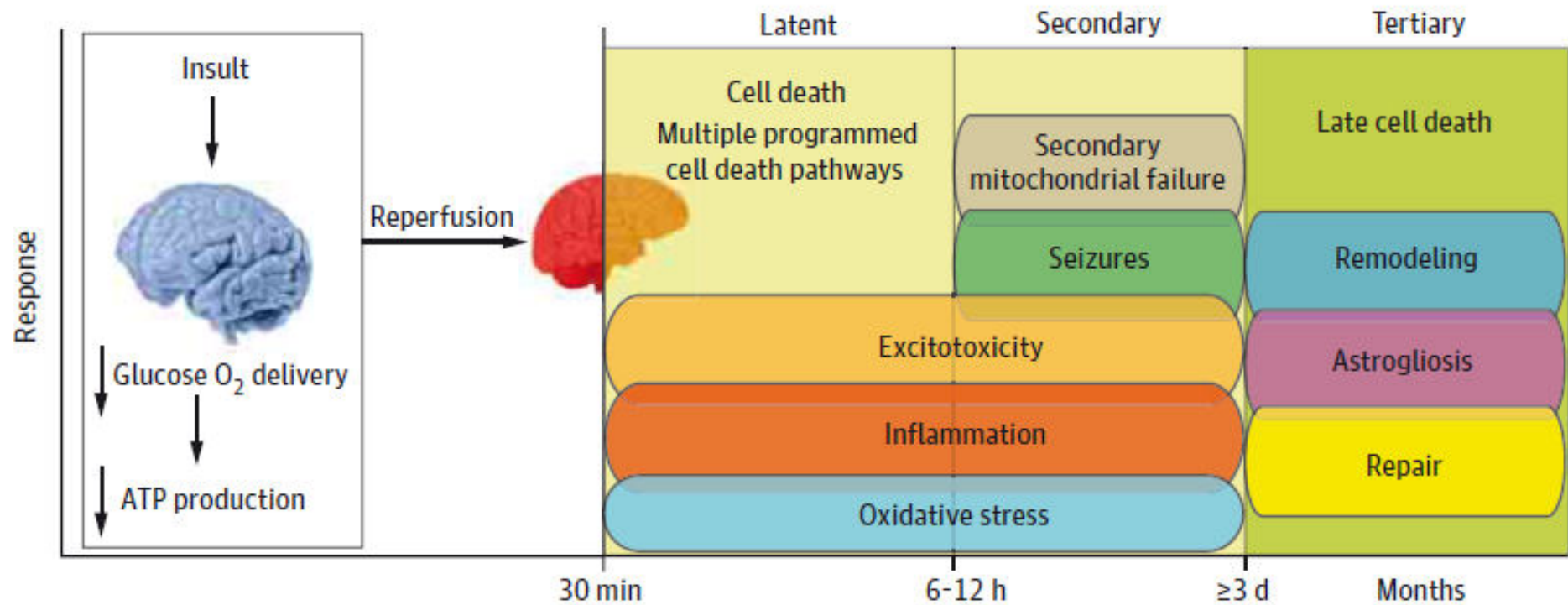
Se caracteriza por edema citotóxico, excitotoxicidad y falla secundaria de energía con ↓ severa de actividad mitocondrial → muerte celular y deterioro clínico.

Convulsiones ocurren típicamente en fase secundaria.

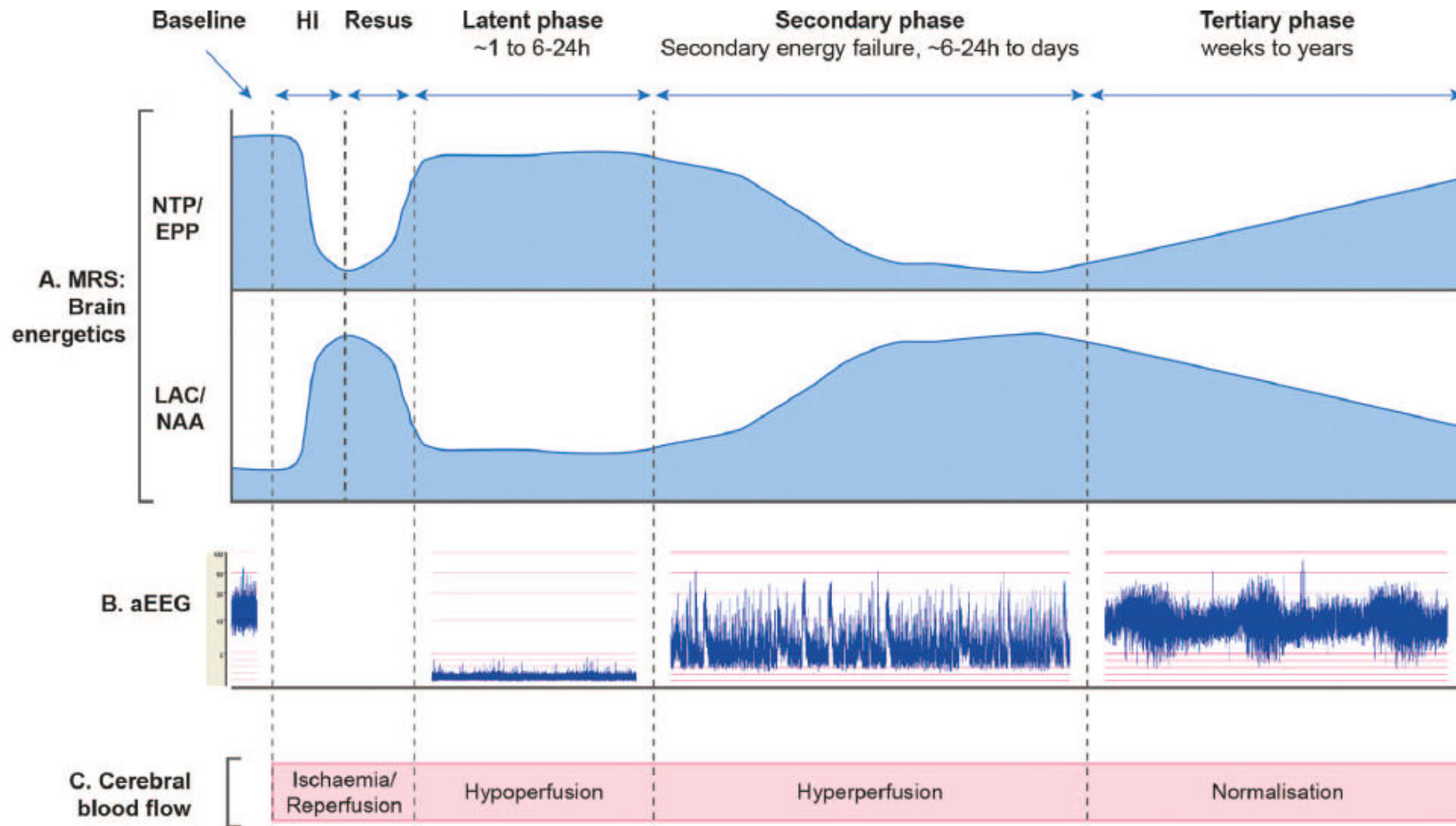
Si insulto es grave → fase latente: se activa apoptosis y se inicia reacción inflamatoria precoz con inducción de citoquinas.

Tratamiento con hipotermia cerebral : iniciar en fase latente antes de inicio de deterioro secundario y mantener 72 h para neuroprotección .

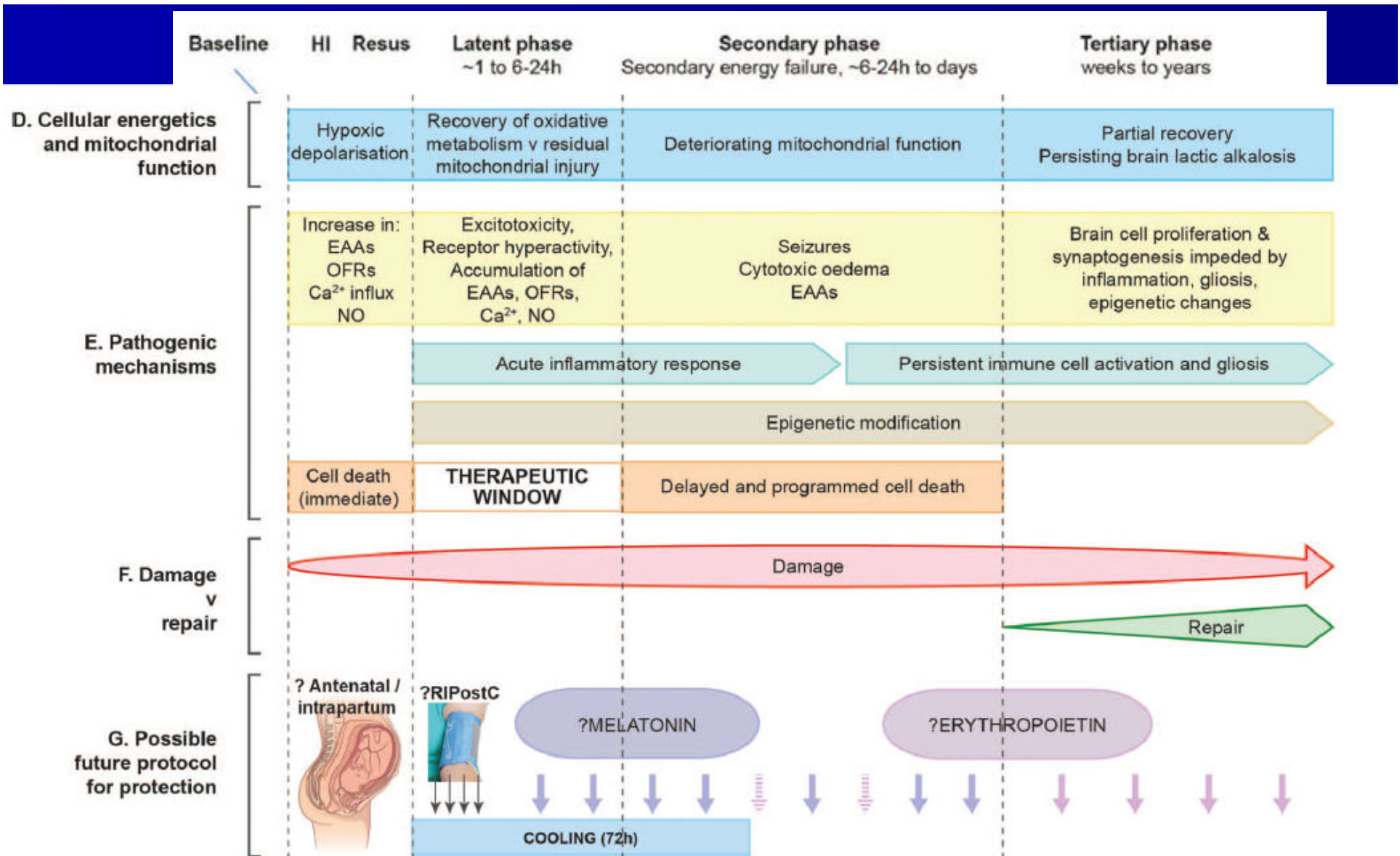
Fase terciaria : durante meses post lesión aguda → muerte celular tardía, remodelación del cerebro lesionado y astrogliosis.



JAMA Pediatrics April 2015



A) Res. Magn + Espectrografía : patrón bifásico ↓ NTP / PPE (nucleósido trifosfato y pool fosfato intercambiable) y ↑ lactato / NAA (n - acetilaspártato) en fases post HI.



Cambios patogénicos : generación especies radicales libres (OFRs) , acumulación AAE (aminoácidos excitatorios) , edema citotóxico, convulsiones e inflamación.

Daño máximo en fase secundaria

Consideraciones diagnósticas

No existe Test para diagnóstico preciso de EHI en RN.

Diagnóstico EHI : disfunción neurológica en forma de encefalopatía neonatal.

Signos encefalopatía neonatal : ↓ nivel de conciencia, a menudo depresión respiratoria , anormalidad tono muscular, trastornos función nervios craneales y convulsiones.

Bajo score de Apgar y acidosis metabólica deben acompañar a disfunción neurológica.

Acidosis metabólica sugiere fuertemente lesión HI.

Lesión otros órganos, hígado (↑ transaminasa) , riñones (↑ creatininemia), corazón (↑ fracción MB de creatina quinasa y troponina T) es evidencia de lesión HI.

Además, patrón de lesión en imágenes de RM cerebral.

RN con sospecha de EHI se clasifican por clasificación de Sarnat (nivel de conciencia, tono muscular, reflejos tendinosos, reflejos complejos y función autonómica).

Etapas Sarnat clasifica EHI neonatal en 3 categorías: etapa I (leve), etapa II (moderado) y etapa III (grave).

Biomarcadores

RN con EHI : monitoreo y evaluación, predicción de outcome y respuesta a tratamiento hipotermia se miden con combinación de examen neurológico, RM y electroencefalografía (EEG) .

Biomarcadores séricos : permiten estratificar a RN con EHI en hipotermia en 3 grupos basados en niveles de biomarcadores:

- Que responden a hipotermia sola con buen pronóstico neurodesarrollo.
- Que no responden a hipotermia, alto riesgo para sobrevivir con lesión neurológica y / o déficits del neurodesarrollo que pueden ser candidatos para otras intervenciones clínicas y
- Recién nacidos que van a morir.

Biomarcadores :

- **Ubiquitina carboxilo terminal esterasa L1 (UCH-L1)**
- **Proteína ácida glial fibrilar (GFAP)**

han demostrado capacidad predictiva en varios estudios.

Combinando biomarcadores con sistemas de scores puede mejorar la sensibilidad y especificidad de predicción de outcomes .

Calculadora de EHI del Instituto Nacional Eunice Kennedy Shriver de Salud Infantil y Desarrollo :

<https://www.peds.ufl.edu/apps/hiecalculator>

HIE Calculator

Welcome to the Florida Neonatal Neurologic Network HIE Calculator! The calculator is based on the algorithm developed by the NICHD and is designed to serve as a clinical tool for the bedside clinician and should not be the sole factor to make clinical decisions. The calculator

Death/Disability Calculator

What is the posture of the baby on the initial exam?

What spontaneous activity does the baby display on the initial exam?

What was the base deficit of the first postnatal blood gas?

What was the Apgar score at 5 minutes?

Was chronic hypertension or pre-eclampsia or eclampsia present in the mother?

Calculate

Reset

Score Scale

Less than 23: No death or moderate/severe disability even without hypothermia

23-28: Probable benefit from hypothermia

29-52: Possible benefit from hypothermia

Greater than 52: Death/Disability likely despite hypothermia

Death Calculator

What is the posture on the initial neurologic exam?

What is the quality of the suck on the initial exam?

Was there an antepartum hemorrhage?

What was the base deficit on the first postnatal blood gas?

Calculate

Reset

Score Scale

Less than 8: Survival even without hypothermia

8-15: Probable benefit from hypothermia

16-30: Possible benefit from hypothermia

Greater than 30: Death likely despite hypothermia

1. Ambalavanan, N., et al., Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy. Pediatrics, 2006. 118(5):



Florida Neonatal Neurologic Network

Connecting Hope with Excellence

Search Our Site



About FN3 ▾

Family Stories ▾

Parent Info ▾

Research ▾

Cool Education ▾

Home

Cool Education

Protocols and Guidelines

HIE Imaging

Natus aEEG 101 for Olympic
Brainz

Cooling Set-Up

HIE Calculator

Neuro Exam Education



Protocols and Guidelines

REDCap

Protocols and Guidelines

View up-to-date HIE/cooling protocol and guidelines:

[HIE Supportive Care Management Guidelines 08-01-2015 final \(PDF\)](#)

[State of Florida protocol 8/1/2015 final \(PDF\)](#)

Anomalías Placentarias

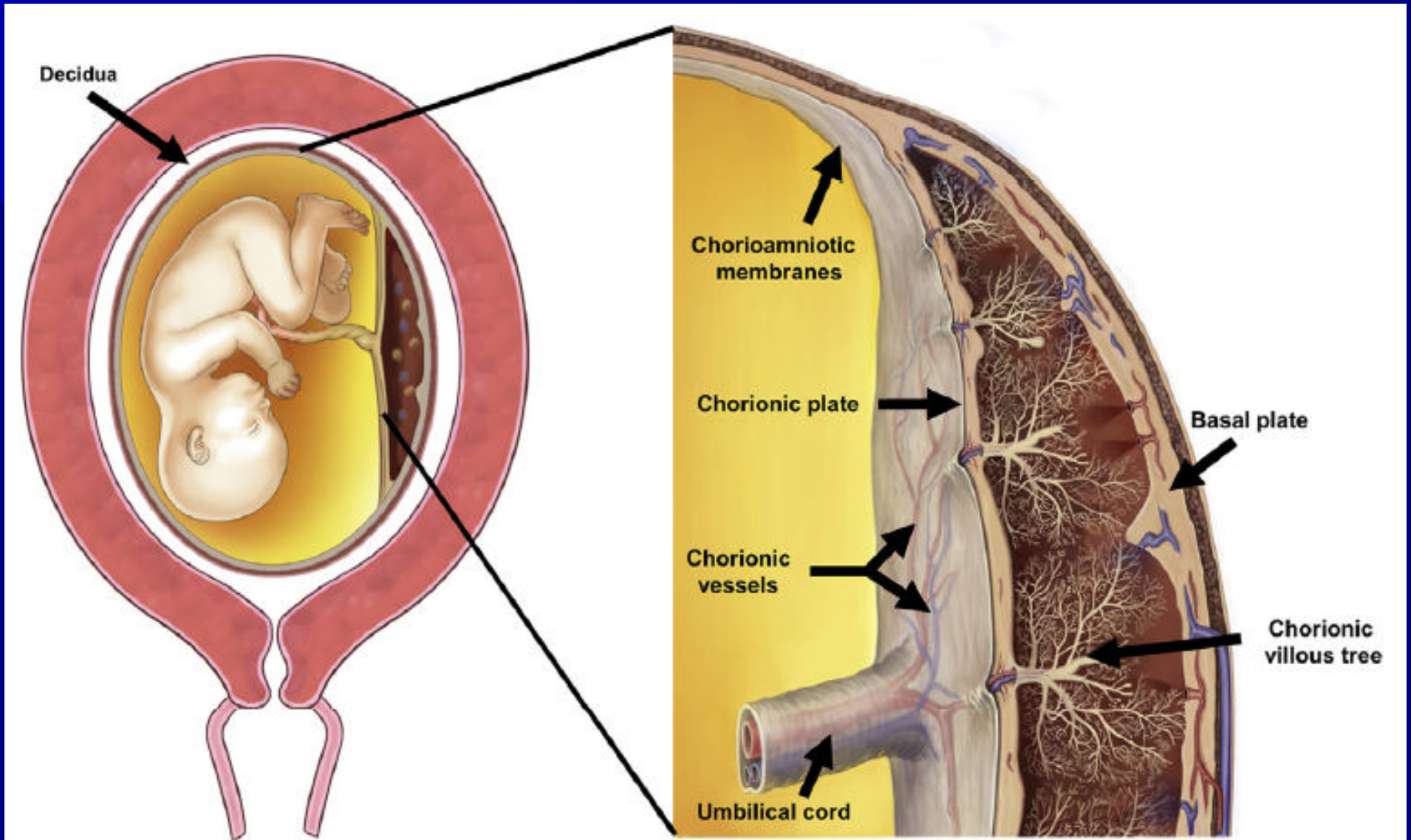
Pequeño % pacientes con EHI (15 – 29 %) tienen evento centinela como desprendimiento de placenta, ruptura uterina, prolapso cordón ó distocia de hombro.

En RN sin evento centinela, análisis de placenta puede proporcionar información valiosa sobre causa y momento de eventos adversos in útero.

Placentas con < maduración de vellosidades terminales → lesiones en sustancia blanca / áreas watershed intervasculares y ganglios basales.

Vellosidades placentarias inmaduras ↑ distancia entre sangre materna y fetal con < difusión de O₂ al feto → hipoxia fetal.

Placentas con < peso pueden → ambiente intrauterino adverso debido a disminución de perfusión uteroplacentaria.



Neuroimagen

MRI in HIE

- Current diagnostic methods are centered around
 - T1 and T2 weighted sequences
 - Diffusion sequences
 - Susceptibility-weighted sequences
 - Spectroscopy

RM cerebral : opción de imagen preferida en RN con EHI y es una herramienta útil para predecir los outcomes a largo plazo.

En 1era semana post nacimiento, difusión weighted MRI cerebral (MRI sensible a difusión de molécula de agua) puede ayudar a tomar decisiones.

Imágenes ponderadas por difusión obtenidas en 1eras horas post lesión pueden subestimar extensión final de lesión.

RM con espectroscopía permite análisis cuantitativo in vivo de metabolitos cerebrales ej; lactato → biomarcador temprano de daño cerebral.

RM sin espectroscopía puede ser normal hasta 24 hrs post evento HI pero RM con espectroscopia añade a RM estándar solo 6 minutos y detecta eventos precozmente.

Indice ↑ de lactato / N-acetil aspartato en ganglios basales → compromiso neurológico a largo plazo.

Tratamiento

Soporte sistémico

Objetivo soporte sistémico : restaurar flujo sanguíneo cerebral adecuado → entrega sustratos metabólicos O₂ y glucosa para prevenir lesión cerebral secundaria (una visión general de recomendaciones está disponible en eFigura en Suplemento).

Puede ocurrir lesión secundaria por compromiso de otro órgano.

Enfoque basado en sistemas para cuidado soporte en RN con HI →

Sistema Respiratorio

RN con HI tienen cambios metabólicos → < producción de CO₂.

Compensación respiratoria acidosis metabólica → disminuye CO₂.

Hipotermia puede disminuir producción de CO₂.

Pacientes EHI requieren < soporte ventilatorio para CO₂ deseable.

Hipocapnia : perjudicial en pacientes con EHI pues ↓
perfusión cerebral y liberación O₂ desde la
hemoglobina.

**Hipocapnia se asocia con muerte y mal outcome del
neurodesarrollo.**

Hiperoxia : puede tener efecto perjudicial en RN con
EHI pues ↑ estrés oxidativo y producción de radicales
libres, especialmente durante fase de reperfusión.

Sistema Cardiovascular

Evitar hipotensión que puede causar lesión isquémica secundaria.

HI perjudica la autorregulación cerebral.

Se recomienda PAM 40 - 60 mmHg a menos que hemodinamia sugiera PAM más optima.

Uso injustificado terapia con líquido → edema cerebral.

Ecocardiografía en EHI : tratamiento hipotensión es diferente si hay mala función cardíaca versus función normal.

Si hay buena función cardíaca y presión arterial baja → más volumen, especialmente si hay evidencia clínica ó histórica de hipovolemia

(ejemplo ; anemia grave, desprendimiento placenta ó compresión de cordón).

Método ideal para $\uparrow$ PAM en RN con EHI + Disfunción cardíaca

Dopamina : no hay evidencia concluyente sobre su uso para prevención de morbilidad y mortalidad en pacientes con EHI . No es de primera línea ideal para RN con hipertensión pulmonar y EHI pues $\uparrow$ resistencia vascular sistémica y pulmonar.

Dobutamina puede $\downarrow$ postcarga y por lo tanto disminuir el ratio de resistencia sistémica a resistencia vascular pulmonar.

Epinefrina en dosis bajas a moderadas ↑ índice cardíaco sin efectos sobre relación de presiones arteriales sistémica versus presiones arteriales pulmonares. En RN con EHI + hipertensión pulmonar + disfunción cardíaca puede ser opción óptima para ↑ presión arterial.

Milrinona : ↑ contractilidad miocárdica y es vasodilatador sistémico y pulmonar .

Flúidos , electrolitos . nutrición

Manejo cuidadoso de fluídoterapia evita sobrecarga de líquidos y edema cerebral.

Recomendaciones para restricción de líquidos neonatal se basan en experiencia de restricción de aporte de líquidos en niños mayores con edema cerebral para meta de 70 mL / kg / día.

Cerebro humano depende casi exclusivamente de glucosa para sustrato para metabolismo. Consumo de glucosa cerebral neonatal puede ser responsable del 70% del consumo total de glucosa.

Durante HI, Glucólisis anaeróbica agota reservas de glucógeno hepático y producción hepática de glucosa → insuficiente para satisfacer demandas cerebrales.

Restricciones de líquidos pueden comprometer la entrega adecuada de glucosa e → hipoglucemia.

Fármacos anticonvulsivantes

No hay consenso en relación con mejor medicamento para tratamiento de convulsiones en pacientes con EHI.

Se suele utilizar Fenobarbital, pero sólo 27% de convulsiones son controladas.

Potenciales medicamentos anticonvulsivos neonatales.

Topiramato : modula canales iónicos 2-(aminometil) ácido fenilacético, kainato y ácido γ-aminobutírico activados y canales sodio y cloruro activados por voltaje. Estudio clínico muestra que trabaja sinérgicamente con hipotermia.

Levetiracetam : disminuye excitotoxicidad y hace que no induzca apoptosis neuronal.

Hipotermia

Mecanismo : ↓ en tasa metabólica : ↓ consumo de O₂ y producción de CO₂, ↓ pérdida de fosfatos de alta energía durante HI y durante la falla de energía cerebral secundaria,

↓ de excitotoxicidad, disminución de producción de especies reactivas de oxígeno, preservación de síntesis de proteínas, disminución del edema, modulación de la cascada inflamatoria y cambio en señalización pro-apoptótica y antiapoptótica.

Hipotermia

Estándar de cuidado para recién nacidos con EHI.

Recientemente, 2 estudios originales multicéntricos hipotermia publican datos de seguimiento en cohorte original de pacientes a edad escolar.

Estudio Cool Cap : ↓ muerte y discapacidad del desarrollo 18 - 22 meses de edad y evaluó neurodesarrollo en 46% cohorte inicial mostrando correlación con outcomes a 7 - 8 años de edad.

Estudio hipotermia corporal total NRN (Red Investigación Neonatal) : ↓ significativa en muerte, muerte ó discapacidad grave y muerte ó parálisis cerebral a 6 - 7 años de edad.

Momento óptimo para inicio , profundidad, duración y seguridad de hipotermia para **prematuros tardíos** es incierto.

Estudios en curso examinan eficacia inicio de hipotermia a 6 - 24 horas de edad, > duración de hipotermia (120 horas) y T ° más baja de hipotermia (32 ° C) y si RN con EHI y EG 33-35 s se benefician de hipotermia.

RN con inicio más precoz de hipotermia (dentro de 180 minutos post nacimiento) tuvieron mejores outcomes en comparación con aquellos con inicio más tardío (180 - 360 minutos postnacimiento).

Resultados han estimulado transporte RN con hipotermia activa.

Terapias emergentes

Características fisiopatológicas EHI son complejas pero múltiples pasos que conducen al daño celular ofrecen muchas oportunidades para intervención terapéutica.

Actualmente se busca identificar otros agentes que pueden ser sinérgicos con hipotermia terapéutica.

Agentes potenciales incluyen xenón, eritropoyetina, melatonina y terapia de células madre.

Post acondicionamiento isquémico remoto (RIPostC)

"Acondicionamiento" : proceso adaptativo de protección endógena en que pequeñas dosis, subletales de agente nocivo protegen al organismo contra dosis letal del mismo agente.

Pre acondicionamiento isquémico describe breves episodios no letales de isquemia que confieren protección contra isquemia celular letal posterior.

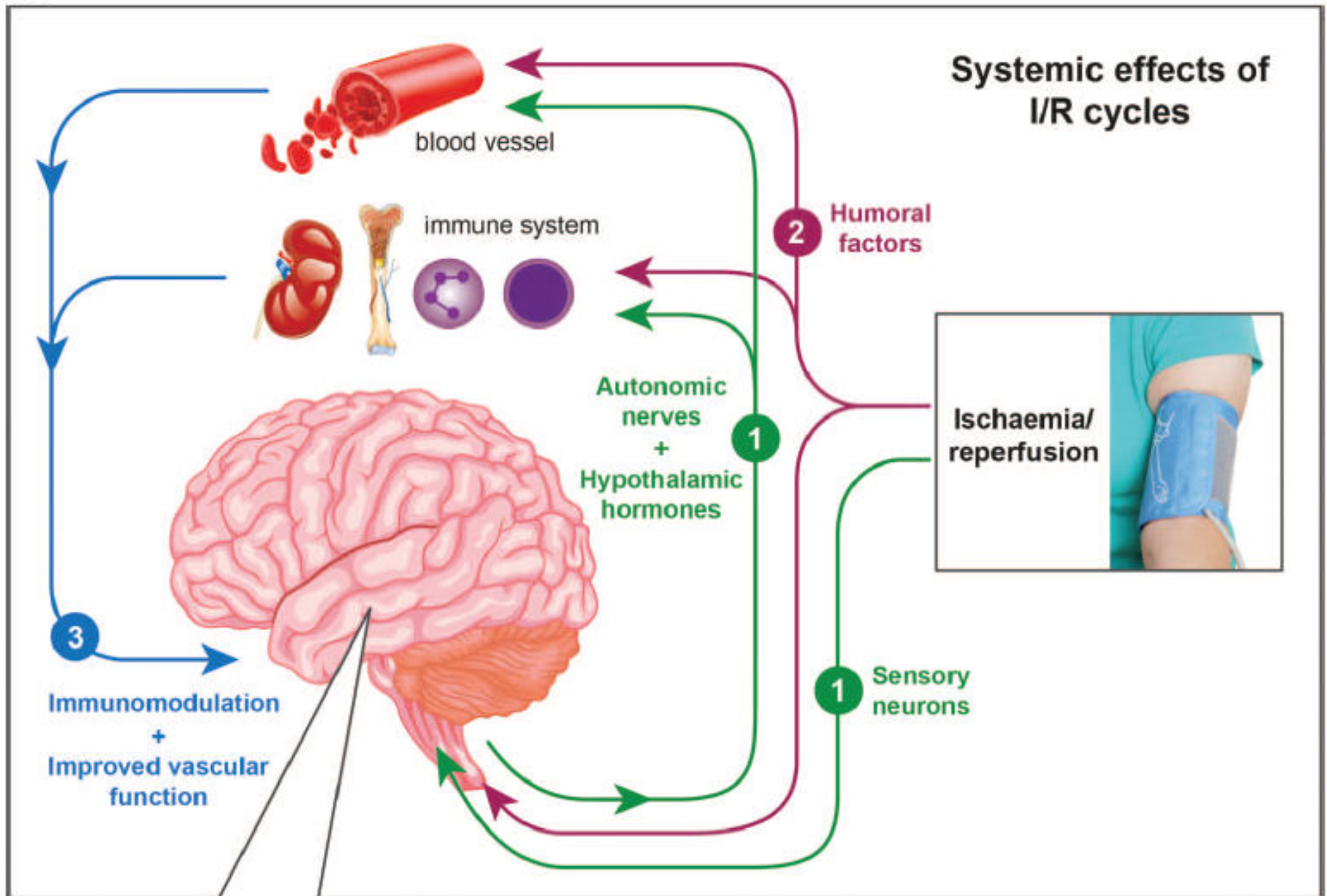
El post acondicionamiento se realiza en órgano no vital, tal como 1 extremidad, a distancia del órgano afectado llamado post acondicionamiento isquémico remoto (RIPostC).

Participan 3 vías iniciadas por liberación de autocoides endógenos (hormonas locales) (adenosina, bradicinina, opioides) del músculo esquelético isquémico.

Estas vías son vía neuronal; vía humoral y respuesta sistémica

En cerebro, las 3 vías convergen para ↑ flujo sanguíneo cerebral, mejorar neuroinflamación y para activar mecanismos de sobrevida celular.

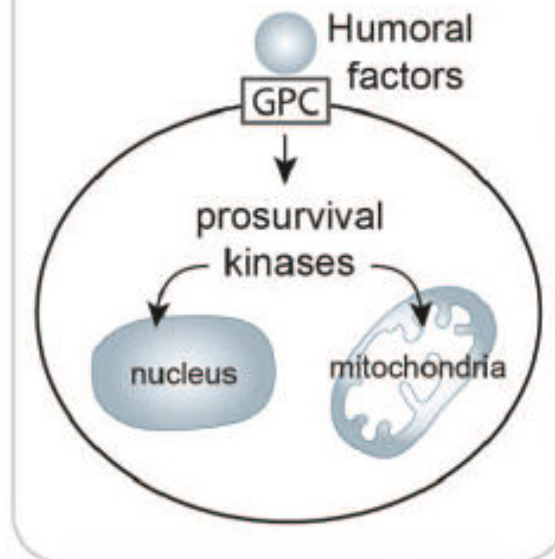
4 ciclos de 10 min de isquemia / reperfusión de ambas extremidades inferiores, iniciados inmediatamente post reanimación, proporcionan protección en materia blanca, con ↓ muerte celular y de inflamación.

A**B****C**

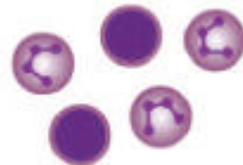
B

Protective response in the brain

Cellular + transcriptional effects



Immunomodulation/ ↓ inflammation



↑ Cerebral blood flow

**C**

DECREASE
ENERGY USE



INCREASE
SUBSTRATE
DELIVERY



ANTAGONISE
DAMAGE



IMPROVED
RECOVERY



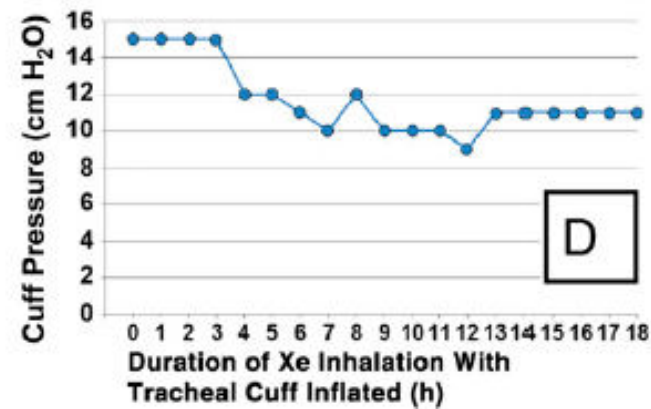
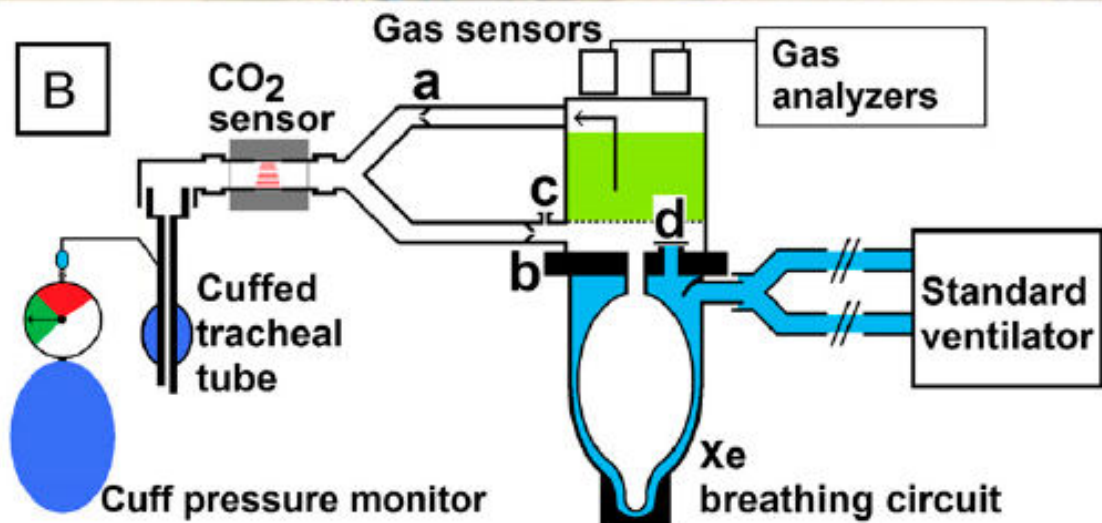
1 .- Xenón

Debido a que aminoácidos excitatorios juegan un rol importante en cascada de eventos que causan muerte celular se han identificado agentes farmacológicos que inhiben liberación de aminoácidos excitadores ó bloquean sus acciones postsinápticas.

Xenon actualmente utilizado como anestésico inhalado, es antagonista del receptor N-metil-D-aspartato.

Xenon tiene otras cualidades neuroprotectoras: afecta a otros canales de iones y reduce la liberación de neurotransmisores en general.

Es agente atractivo para uso en niños con HIE pues atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, tiene efecto rápido, se puede retirar rápidamente, y tiene propiedades protectoras de miocardio.



2.- Eritropoyetina

Glicoproteína origen natural usada para estimular la eritropoyesis.

Se produce en SNC y se encuentra en niveles ↑ en sangre del cordón umbilical de RN que tienen asfixia perinatal.

Proporciona neuroprotección contra apoptosis y tiene efecto antiinflamatorio . Evita muerte neuronal inducida por óxido nítrico y protege a neuronas de efectos tóxicos de glutamato. Rol clave de EPO es la reparación.

Eritropoyetina es neurotrófica y afecta neurogénesis , diferenciación y reparación después injuria.

Estudio Zhu y cols, RN con EHI moderada o grave fueron randomizados a recibir eritropoyetina ó cuidado de soporte sin hipotermia.

Eritropoyetina se administró dentro de 48 horas de nacer a dosis de 300 - 500 U / kg cada dos días por 2 semanas.

A los 18 meses de edad, grupo eritropoyetina tenía < tasas mortalidad y discapacidad moderada o grave.

Estas mejoras sólo se vieron en pacientes con EHI moderada, no grave.

Otro estudio combinó eritropoyetina con hipotermia y demostró que participantes toleraron dosis de hasta 1.000 U / kg. Esta dosis produjo concentraciones plasmáticas similares a las de modelos animales de lesión HI que son neuroprotectoras.

3.- Melatonina

Producida por glándula pineal. Es sustancia natural que se utiliza para regulación del ritmo circadiano. Tiene muchos otros efectos que pueden ser beneficiosos en niños con lesión HI.

Melatonina disminuye niveles de citoquinas inflamatorias y estimula enzimas antioxidantes tales como glutatión peroxidasa y reductasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y superóxido dismutasa.

Melatonina actúa como captador de radicales libres del radical hidroxilo, oxígeno y peróxido de hidrógeno.

Estudio de cohorte de RN con asfixia, Melatonina (10 mg vía oral cada 2 hora por 8 dosis) ↓ niveles de malondialdehído y nitrato / nitrito en comparación con placebo.

Estos niveles reducidos demostraron disminución de peroxidación lipídica y de producción de óxido nítrico.

Niveles maternos de melatonina están ↑ en embarazo y atraviesa fácil placenta y barrera hematoencefálica.

RN a término sanos tienen relativamente baja la producción pineal de melatonina, la cual carece de variación diurna para las primeras semanas de vida.

Se observó ↑ de 6 a 15 veces en melatonina plasmática después de HI en modelo experimental de HI perinatal y respuesta similar en stroke humano y niños críticamente enfermos → rol para melatonina en respuesta protectora endógena.

4.- Sistema endo cannabinoide

Evidencia indica que así como Melatonina, están involucrados inherentemente en desarrollo normal del SNC fetal y sus funciones.

Niveles de endocannabinoides, que normalmente se encuentran a bajas concentraciones en cerebro ↑ post lesión neuronal, lo que sugiere que proporcionan un sistema neuroprotector endógeno.

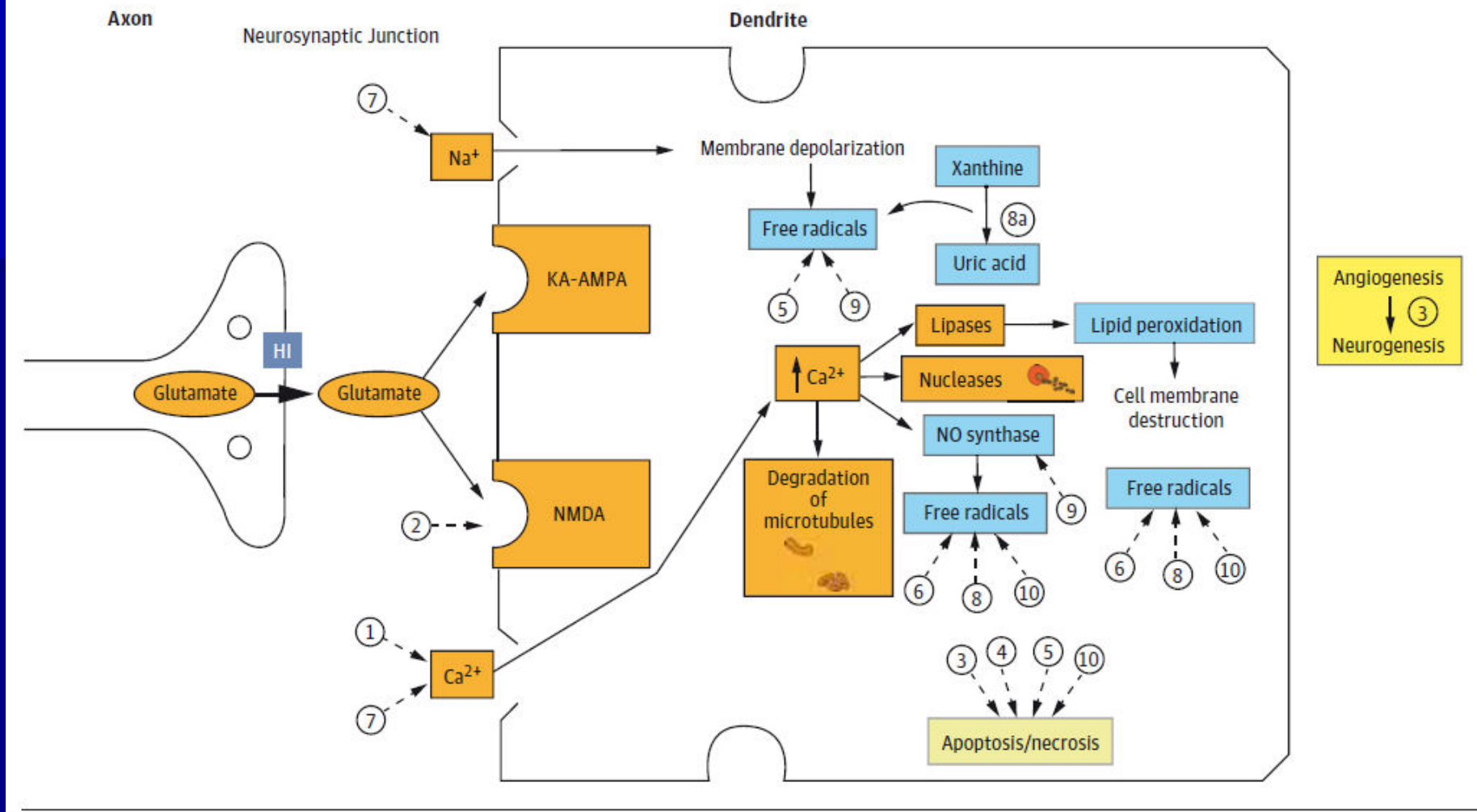
Modulan intensidad y extensión de procesos neurotóxicos, respuesta inflamatoria y promueven la sobrevivencia celular.

Agonistas cannabinoides sintéticos muestran protección eficaz de materia gris y blanca en estudios animales de injuria cerebral.

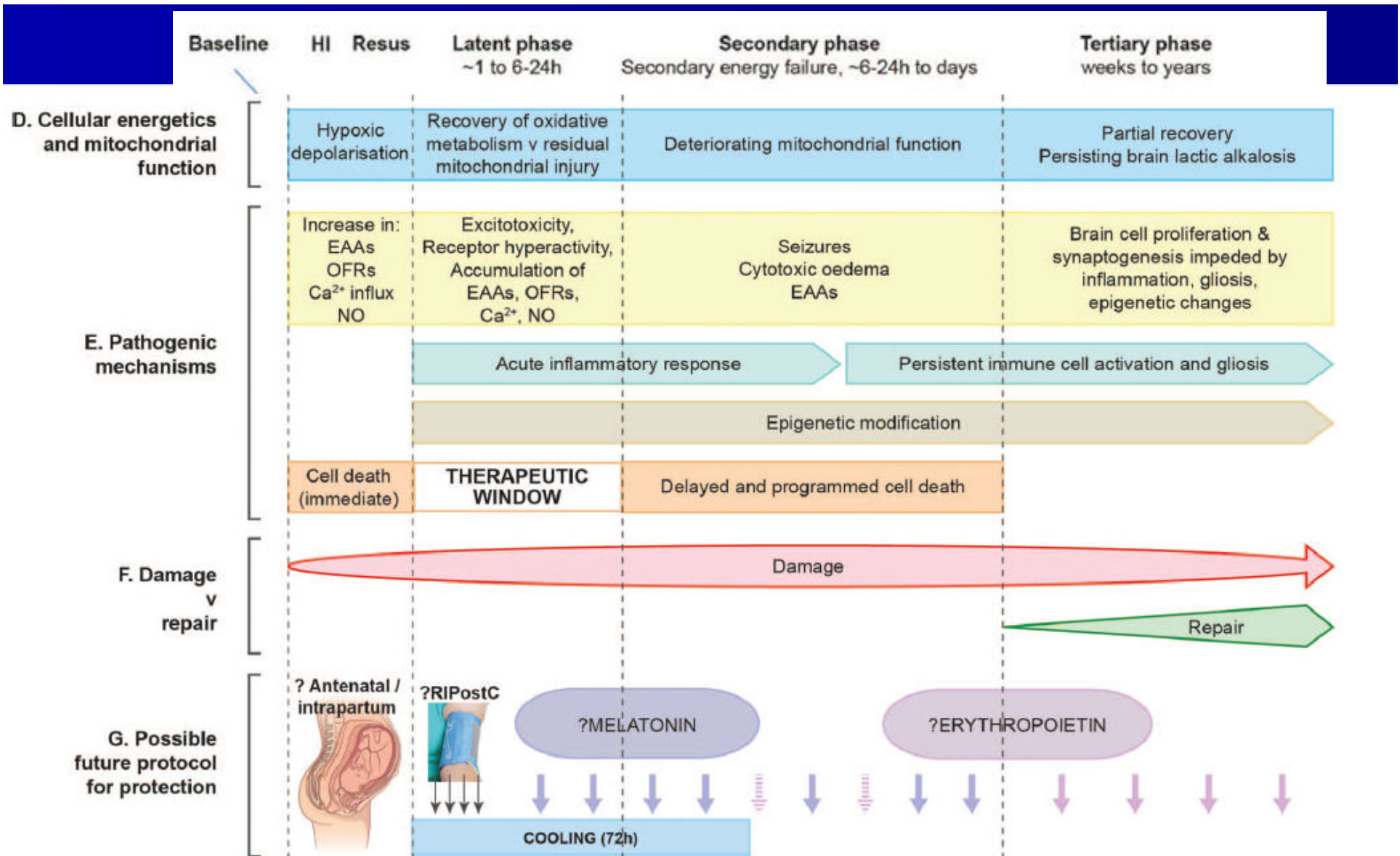
5.- Células madre

Terapia con células madre puede ser buena terapia adyuvante debido a potencial de beneficio a través de varios mecanismos diferentes.

Trasplante de células madre puede aumentar los niveles de factores tróficos cerebrales y factores antiapoptóticos , disminuir inflamación, preservar tejido endógeno y apoyar reemplazo de células dañadas.



1.- Mg 2.- Xenón 3.- Eritropoyetina 4.-Células madre 5.-N-acetilcisteína
 6.- Melatonina 7.- Anticonvulsivantes 8.- Antioxidantes 8^a.- Alopurinol
 9.- Tetrahydrobiopterina 10.- Sulfuro de hidrógeno.



Cambios patogénicos : generación especies radicales libres (OFRs) , acumulación AAE (aminoácidos excitatorios) , edema citotóxico, convulsiones e inflamación.

Daño máximo en fase secundaria

Conclusiones

- **HI perinatal → EN → cascada procesos → lesión cerebral evolución : fase latente, fase secundaria (↓ energía) y fase terciaria.**
- **Coexistencia de infección / inflamación → exacerbar lesión.**
- **Cerebro monta potente respuesta defensiva, sólo parcialmente exitosa, en contra de mecanismos secundarios deletéreos de lesión.**

**Respuesta neuroprotectora endógena : ↓ T° corporal central,
↑ melatonina, Epo y niveles de cannabinoides.**

**La hipotermia terapéutica sólo ofrece ↓ 11 % en riesgo
muerte ó discapacidad (de 58 a 47 %)**

**Terapias que ↑ respuesta neuroprotectora endógena : RIPostC
en estudio adicional para protocolos óptimos.**

**↑ respuestas endógenas → protección. Actualmente estudios
clínicos hipotermia + Epo.**

Futura protección cerebral RN será combinación de terapias.

**Desafío : asegurar momento en fase de lesión y dosis de
cada neuroprotector para garantizar una protección duradera
y optimizar a largo plazo neuroplasticidad del RN.**



