

Estrategias de neuroprotección en el recién nacido

JOSÉ MARTÍNEZ ORGADO

Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.

jose.martinezo@salud.madrid.org

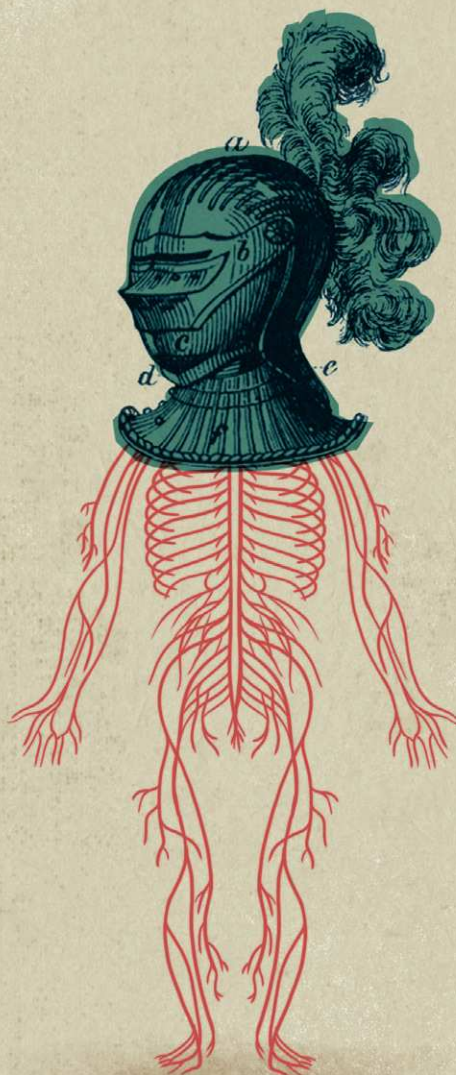
Puntos clave

● La hipotermia terapéutica (HT) es el «patrón oro» de tratamiento en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Sin embargo, no es eficaz en todos los pacientes ni en todos los ámbitos, siendo necesarias terapias coadyuvantes.

● La eritropoyetina es un tratamiento conocido y seguro en neonatos, con efectos pleiotrópicos. Sin embargo, no siempre es neuroprotector en modelos animales y no ha probado aún potenciar la HT.

● Existe experiencia con el uso de xenón y topiramato en neonatos. Son antiexcitotóxicos, potenciando el efecto y prolongando la ventana terapéutica de la HT. El inconveniente del xenón es su elevado precio.

● Melatonina y cannabidiol son tratamientos pleiotrópicos, neuroprotectores por varias vías de administración y con efectos proproliferativos. La melatonina potencia la HT. El cannabidiol muestra efectos beneficiosos extracerebrales.



Introducción

Secularmente, la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN) se ha considerado imposible de prevenir o tratar. Su compleja fisiopatología, en la que las propias características del cerebro en desarrollo lo hacen particularmente vulnerable al devastador círculo vicioso conocido como «la tríada mortal» (excitotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo)¹, determina que solo tratamientos pleiotrópicos, actuando simultáneamente sobre esos factores, puedan ser eficaces¹ (fig. 1). Este hecho, junto con la dificultad intrínseca de definir con certeza los reales beneficiarios de un tratamiento neuroprotector, así como la heterogeneidad de los pacientes (en la intensidad, duración y cronología del episodio hipóxico-isquémico [HI]), hacen difícil no ya solo la obtención, sino siquiera el simple estudio de eficacia de tratamientos neuroprotectores.

Estrategias de neuroprotección

Tras toda una historia de resignación, la hipotermia terapéutica (HT) ofreció la primera posibilidad real de tratamiento^{2,3}.

Sin embargo, la HT no es, y probablemente no será, el tratamiento definitivo, de modo que aún es pertinente la búsqueda de tratamientos que potencien y, llegado el caso, puedan sustituir a la HT¹. En el presente texto se revisan algunos de los más prometedores para neonatos a término, cercanos o incluso inmersos ya en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (tabla 1).

Hipotermia

La HT, es decir la reducción de la temperatura de las estructuras cerebrales profundas a 32-34 °C, es un tratamiento pleiotrópico, que reduce el consumo metabólico en las neuronas, frena la excitotoxicidad y las vías proapoptóticas, y modera la inflamación y el estrés oxidativo^{2,3}. Tras numerosas evidencias experimentales, dio el salto a la clínica, donde diversos ECA han ido demostrando su eficacia reduciendo la incidencia de muerte y/o las secuelas mayores en neonatos a término o pretérmino tardíos con EHIN moderada-severa^{2,3}. Así, en una reciente revisión sistemática de la Cochrane, se confirma que la HT reduce en un tercio el riesgo de muerte o discapacidad grave en neonatos con EHIN moderada y en un quinto en los

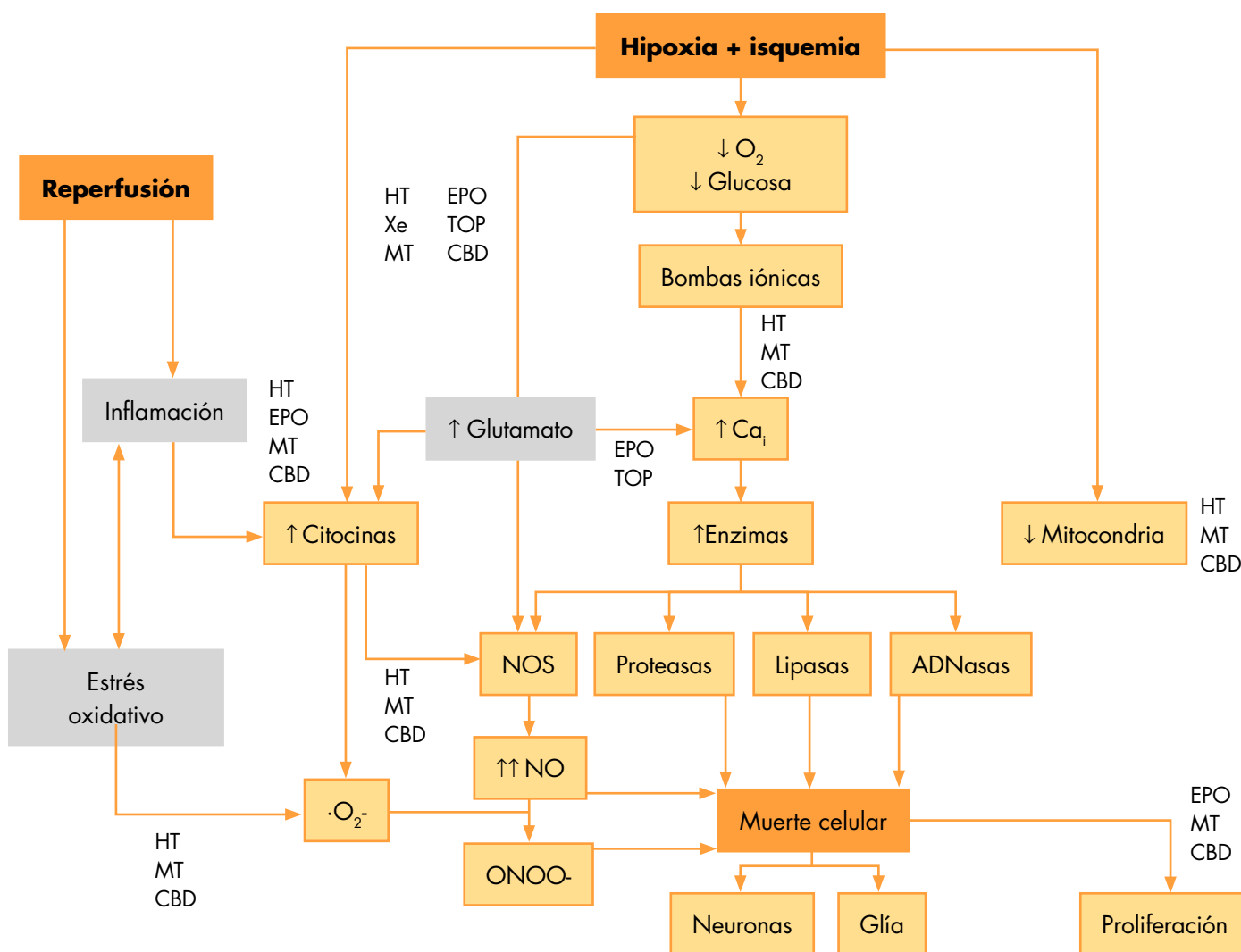


Figura 1. Fisiopatología de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. En gris se resalta la «tríada mortal». Se destaca en qué punto actuarían las diversas estrategias neuroprotectoras. CBD: cannabidiol; EPO: eritropoyetina; HT: hipotermia terapéutica; MT: melatonina; TOP: topiramato; Xe: xenón.

casos graves². Abandonada ya la calificación de «experimental», y considerada el «patrón oro» de tratamiento, su uso se circunscribe por ahora a centros especializados, aunque muchos autores ya claman por su generalización³. Como se ha comentado, sin embargo, existen evidencias que aconsejan prudencia antes de proclamar la universal eficacia de este tratamiento:

- Hasta ahora solo se ha podido demostrar la eficacia de la HT fusionando en un único objetivo «muerte y/o discapacidad severa». Analizando estos por separado, no todos los estudios con HT han conseguido su reducción significativa, especialmente en casos graves^{2,3}.
- Los resultados de esos estudios indican que aún muchos neonatos con EHIN moderada, y sobre todo con casos graves, no se benefician de la HT².
- No está aún plenamente definidas la temperatura óptima, la duración e incluso la mejor manera de llevarla a cabo. Hay datos que indican que la HT global podría mostrar cierta superioridad en eficacia sobre la HT selectiva².
- Su ventana terapéutica no es muy amplia. De hecho, recientes resultados experimentales en rata indican que la HT tardía (más de 12 h) podría ser perjudicial⁴.
- Existen serias dudas sobre su eficacia y aplicabilidad en entornos desfavorecidos en tecnología, recursos humanos e incluso clima, como en el continente africano, donde incluso algunos estudios han mostrado un aumento de la mortalidad con HT⁵.

Eritropoyetina

Existe una amplia experiencia en el uso de esta glucoproteína en neonatos, particularmente pretérmino, en virtud de su efecto estimulante de la eritropoyesis⁶. En relación con la EHIN, se sabe que la activación de los receptores EpoR, cuya expresión aumenta tras la hipoxia, pone en marcha diversas vías de señalización relacionadas con supervivencia y la proliferación de neuronas y glía (aumentando la síntesis de factores neurotróficos) y modera la expresión de factor nuclear kappa B (NFB), las respuestas proinflamatorias y la excitotoxicidad⁶. Además, tiene efectos vasoactivos y proangiogénicos. La eritropoyetina (EPO) atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), aunque a dosis 5-10 veces superiores a la utilizada habitualmente para el tratamiento de la anemia⁷. En modelos animales muestra eficacia incluso administrada 48-72 h después de la HI⁸. Muchos trabajos, aunque no todos^{6,7}, muestran que la EPO a 1-5 kU/kg reduce el daño histológico en modelos en roedor de EHIN. Además, ha demostrado normalizar la función neurológica a largo plazo en ratas, aunque en ratones el efecto solo es significativo en hembras⁷. Por ahora, no se ha demostrado un efecto sinérgico con HT en modelos animales⁹. Hay 2 ECA publicados en los que los criterios de inclusión de pacientes no son los habituales (p. ej., no se valora EEG integrado en amplitud [aEEG]); en uno se muestra que la administración de EPO 0,5 kU/kg no reduce la mortalidad pero sí la discapacidad grave, solo en casos de EHIN moderada y sobre todo en mujeres¹⁰, mientras en el otro la EPO 1 kU/kg no reduce la mortalidad pero sí la aparición de convulsiones y mejora el desarrollo psicomotor medido mediante el test de Denver a los 6 meses¹¹. Un reciente estudio colaborativo corrobora su seguridad en neonatos bajo HT y considera óptima la dosis de 1 kU/kg a repetir 2-6 veces cada 1-2 días⁸. Podría

aumentar el riesgo de retinopatía en uso crónico, pero no en agudo⁶. Hay más ECA en marcha.

Xenón

Es un gas noble, inerte, utilizado como anestésico. Es antagonista de receptores NMDA, aunque también parece reducir la liberación de neurotransmisores e inducir la expresión de genes relacionados con neuroprotección¹²⁻¹⁴. Atraviesa fácilmente la BHE y ha mostrado efectos anticonvulsivantes. Administrado al 50% inmediatamente después de la HI durante 3 h a ratas recién nacidas, reduce de forma importante el daño histológico a corto¹², aunque no a largo plazo¹³. En ese mismo modelo, ha demostrado efectos aditivos a la HT, de modo que la administración junto con HT de xenón durante 1 h —en vez de 3 h—, e iniciando la administración hasta 2 h después de la HI, reduce en hasta un 70% el daño histológico cerebral y consigue una recuperación funcional total a largo plazo, con mejores resultados que HT sola¹³. En cerdos recién nacidos, xenón + HT reduce el daño cerebral tras HI, estudiado por histopatología y por espectroscopia de protones por resonancia magnética (^1H -MRS), aunque en este caso xenón + HT no es superior a HT sola¹⁴. Existe controversia acerca de si el xenón induce apoptosis cerebral, al igual que otros anestésicos, aunque parece que en corta duración no sería relevante. Su principal problema es su elevado precio, aunque se investigan dispositivos de reinhalación que reducirían mucho el costo. Existen ECA en marcha.

Topiramato

Es un anticonvulsivante de amplia experiencia en niños. Es un inhibidor de los receptores glutamatérgicos AMPA y kainato¹⁵, reduciendo así la excitotoxicidad que afecta también a células gliales. En cerdos recién nacidos, el topiramato no es significativamente neuroprotector a 20 mg/kg dosis de carga (1 h después de la HI) más 10 mg/kg durante 3 días; sí lo es a dosis de 50 mg/kg carga más 20 mg/kg/día durante 3 días, aunque con este régimen se comprueba un aumento de apoptosis en cerebro¹⁶. En ratas, topiramato a 20-50 mg/kg es neuroprotector cuando se administra inmediatamente tras la HI^{17,18}, pero no a los 15 min¹⁷ o 2 h¹⁸; en este modelo, muestra un efecto sinérgico cuando se asocia a HT¹⁷. Se ha demostrado la seguridad de topiramato en neonatos a dosis de hasta 5 mg/kg, dosis inferior a la teóricamente neuroprotectora¹⁵. Es importante conocer que la hipotermia reduce el metabolismo del topiramato prolongando su vida media¹⁵. Existen ECA en marcha.

Melatonina

Hormona natural, actúa sobre varios receptores intracelulares y al menos 2 de membrana (MT1 y MT2), inhibiendo la apertura de canales de calcio —y, por tanto, la liberación de neurotransmisores como glutamato—, la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico y sintasa de óxido nítrico neuronal, la expresión de NFκB y la de varias enzimas proapoptóticas, y estabilizando la función mitocondrial¹⁹. Además, es un potente antioxidante, tanto por su estructura como por reducir la producción de radicales libres, reduciendo también así indirectamente la excitotoxicidad¹⁹. Finalmente, tiene efectos inmunomoduladores¹⁹. Además de reducir el daño, la melatonina estimularía también la reparación, ya que

Tabla 1. Datos de estudios preclínicos con fármacos neuroprotectores

Fármaco	Mecanismo	Paso BHE	Especies	Efectos	Sinergia HT	Ventana	Dosis	Vía	ECA
EPO	↑ excitotoxicidad ↓ inflamación ↑ vías supervivencia ↓ vías apoptosis ↑ proliferación ↑ vasogénesis	Dosis altas	Roedores	↓ daño histológico ↑ función largo plazo	?	24-48 h ^a	1 kU/kg	IM	Sí
Xenón	↓ NMDA ↓ excitotoxicidad ↑ genes neuroprotecc.?	Fácil	Roedores Cerdos	↓ daño histológico ↑ función largo plazo ↓ biomarcadores H-MRS Anticonvulsivante	Sí	2 h	50% (30% O ₂ 20% N ₂)	Inhal.	Sí
Topiramato	↓ AMPA/Kainato ↓ excitotoxicidad	Fácil	Roedores Cerdos	↓ daño histológico Anticonvulsivante	Sí	< 2 h	20 mg/kg + 10 mg/kg	VO IV	Sí
Melatonina	↓ excitotoxicidad ↓ inflamación ↓ estrés oxidativo ↓ NOS Estabiliza mitocondria ↓ vías apoptosis ↑ proliferación	Fácil	Roedores Cerdos	↓ daño histológico ↑ función largo plazo ↓ biomarcadores H-MRS	Sí	2 h	15 mg/kg	VO IV	Sí
Cannabidiol	↓ excitotoxicidad ↓ inflamación ↓ estrés oxidativo ↓ NOS, COX-2 Vasodilatación Estabiliza mitocondria ↓ vías apoptosis Glioprotector ↑ ¿proliferación?	Fácil	Roedores Cerdos	↓ daño histológico ↑ función largo plazo ↓ biomarcadores H-MRS Anticonvulsivante Ansiolítico Beneficio extracerebral	?	24-48 h ^a	1 mg/kg	VO IV	Prox.

BHE: barrera hematoencefálica; COX-2: ciclooxigenasa-2; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EPO: eritropoyetina; H-MRS: espectroscopia de protones por resonancia magnética; HT: hipotermia terapéutica; Inhal.: inhalatoria; NOS: sintasa de óxido nítrico; Prox.: próxima; VI: vía intravenosa; VO: vía oral.

^aEn animales adultos.

parece aumentar la síntesis de neurotrofinas¹⁹. En animales adultos, su efecto se pierde si se administra más de 2 h después de la HI²⁰. Puede administrarse por vía oral y parenteral y atraviesa sin problemas la BHE. Existe preocupación por los efectos secundarios neurohormonales de su administración crónica, pero esto no sería problema tras su administración aguda. En ratas recién

nacidas, la administración de melatonina 15 mg/kg 5 min y 24 y 48 h después de la HI reduce el daño histológico y normaliza la exploración neurológica a largo plazo²¹. En cerdos recién nacidos, la melatonina a 5 mg/kg/h durante 6 h, 10 min y 24 h después de la HI es bien tolerada, potenciando los efectos neuroprotectores de la hipotermia²⁰. Ya existe un ECA en marcha.

Cannabidiol

Es el principal componente no psicoactivo de la *Cannabis sativa*. Es un potente antiinflamatorio y antioxidante, agonista de receptores de serotonina 5HT_{1A}^{22,23}. Por estos y otros mecanismos aún no bien conocidos, el cannabidiol además reduce la liberación de glutamato, la actividad de vías bioquímicas proapoptóticas y la expresión de NFB, sintasa de óxido nítrico y ciclooxigenasa-2, estabiliza la función mitocondrial, es vasodilatador aumentando el flujo sanguíneo intralesional, es inmunomodulador y un potente anticonvulsivante²²⁻²⁴. Es neuro y glioprotector^{22,23}, y podría tener efectos proproliferativos²⁵. Puede administrarse por vía oral e intravenosa y, dada su naturaleza lipídica, atraviesa la BHE sin problemas²⁵. En animales adultos mantiene su efecto neuroprotector administrado hasta 48 h después de un episodio isquémico²². En ratas recién nacidas, el cannabidiol a 1 mg/kg administrado 15 min tras la HI reduce el daño cerebral y normaliza la exploración neuroconductual a largo plazo²⁵. En cerdos recién nacidos, el cannabidiol a esa misma dosis previene el deterioro de la actividad cerebral medida por aEEG, normaliza los biomarcadores de daño cerebral medidos por H⁺-MRS (incluido el aumento de excitotoxicidad), protege neuronas y astrocitos, y reduce el estrés oxidativo y la liberación de citocinas²³. Un elemento importante es que, además de efectos neuroprotectores, el cannabidiol muestra efectos beneficiosos extracerebrales, particularmente respiratorios y cardiocirculatorios²³. Está en preparación un ECA.

Financiación

Investigación financiada por FIS-PS09/01900, S2010/BMD-2308 y GWCR109119.

Conflicto de intereses

El autor tiene un convenio de colaboración con GW Pharma, Ltd.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ●● Cilio MR, Ferriero DM. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:293-298.
2. ●● Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
3. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Brit Med J* 2010;340:c363.
4. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke.* 2012;43:3364-3370.
5. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e58834.
6. ●● McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:139-145.
7. Fan X, Heijnen CJ, van der Kooij MA, Groenendaal F, van Bel F. Beneficial effect of erythropoietin on sensorimotor function and white matter after hypoxia-ischemia in neonatal mice. *Pediatr Res.* 2011;69:56-61.

8. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics.* 2012;130:683-691.
9. Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, Ferriero DM. Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2013;73:12-17.
10. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009;124:e218-226.
11. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics.* 2010;125:e1135-1142.
12. Dingley J, Tooley J, Porter H, Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke.* 2006;37:501-506.
13. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:707-714.
14. Faulkner S, Bainbridge A, Kato T, Chandrasekaran M, Kapetanakis AB, Hristova M, et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia. *Ann Neurol.* 2011;70:133-150.
15. Filippi L, Fiorini P, Daniotti M, Catarzi S, Savelli S, Fonda C, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.* 2012;12:144.
16. Schubert S, Brandl U, Brodhun M, Ulrich C, Spaltmann J, Fiedler N, et al. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 2005;1058:129-136.
17. Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke.* 2004;35:1460-1465.
18. Noh MR, Kim SK, Sun W, Park SK, Choi HC, Lim JH, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol.* 2006;201:470-478.
19. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin-a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol.* 2011;93:350-384.
20. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain.* 2013;136:90-105.
21. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res.* 2008;44:157-164.
22. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol-recent advances. *Chem Biodivers.* 2007;4:1678-1692.
23. Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M, Martínez-Pinilla E, Moreno E, et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT-A and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71:282-291.
24. Castillo A, Tolón MR, Fernández-Ruiz J, Romero J, Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine receptors. *Neurobiol Dis.* 2010;37:434-440.
25. Pazos MR, Cquina V, Gómez A, Layunta R, Santos M, Fernández-Ruiz J, et al. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacol.* 2012;63:776-783.

Bibliografía recomendada

Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29:551-563.

Revisión sobre las bases moleculares del daño cerebral hipóxico-isquémico neonatal y los mecanismos por los que las diversas estrategias pueden o no conseguir su reducción.

Stola A, Perlman J. Post-resuscitation strategies to avoid ongoing injury following intrapartum hypoxia-ischemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:424-431.

Revisión sobre la actitud general ante los neonatos asfícticos, señalando los puntos fisiopatológicos esenciales que justifican este manejo.

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.* 2012;160:544-552.

Revisión de la mayoría de los tratamientos experimentales y con posibilidad realista de paso al ensayo clínico, redactado por un grupo de grandes expertos en el tema.

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.

Revisión sistemática sobre la eficacia de la hipotermia terapéutica para reducir muerte y/o discapacidad severa en la encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, comparando según técnica de enfriamiento y según gravedad clínica.