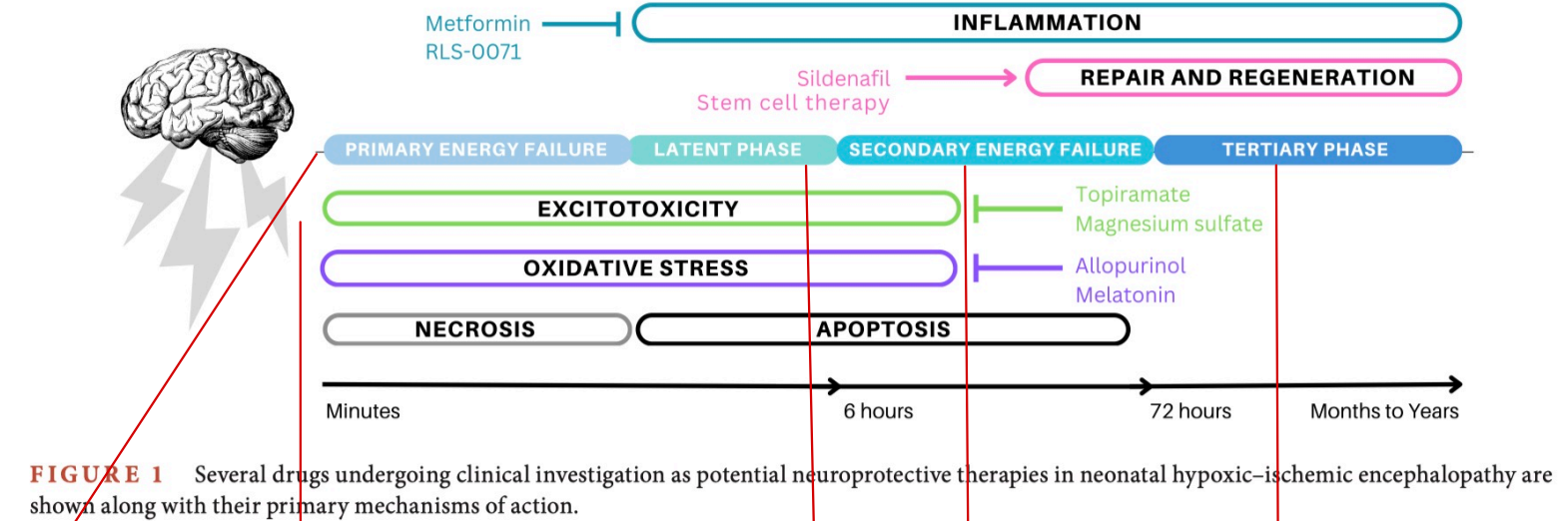


Neuroprotección Para Encefalopatía Hipóxico isquémica: Revisión de Nuevas terapias en Estudios Clínicos

- EIH: término que describe la disfunción neurológica en un RN resultado de flujo sanguíneo y de oxígeno inadecuado hacia el cerebro al momento del parto.
- Afecta 1-2/1.000 nacidos vivos en países de altos recursos.
- Hipotermia terapéutica es la terapia de elección para los casos moderados-severos. Con 40% pacientes afectados con muerte o alteraciones del neurodesarrollo a los 2 años a pesar del tratamiento.
- En países de bajos y medios recursos es donde más nacen niños con EIH, pero al mismo tiempo no se realiza hipotermia terapéutica.
- Estudio multicéntrico en Sur de Asia: hipotermia terapéutica no fue efectiva para su manejo.
- Urgencia en desarrollo de terapias nuevas.



- Período breve de mejoría transitoria
- Inicia en minutos-horas por:
 - Metabolismo aeróbico alterado (isquemia, privación de oxígeno y disminución de disponibilidad de glucosa).
 - Disminución disponibilidad de ATP
 - Aumento de lactato
 - Integridad de Membrana celular comprometida.
- Excitotoxicidad (2río a in flujo de Ca y glutamato extracelular) genera cascada de eventos.
 - Disfunción mitocondrial
 - Activación de fosfolipasa
 - Estrés oxidativo por óxido nítrico y formación de radicales libres.
 - todo lleva a necrosis y muerte celular
 - Liberación de citoquinas inflamatorias e interleuquinas
- Fase terciaria
 - mecanismos neurodegenerativos y de recuperación poco comprendidos.
 - Hipoxia-isquemia lleva a alteraciones en proliferación celular que genera gliosis, activación de astrocitos y microglías que estimulan las vías inflamatorias.
 - Se extiende semanas-años e incluye procesos crónicos de apoptosis, sinaptogénesis, neurogénesis y mielinización alterada.

Agentes AntiExcitotoxicidad

- Activación excesiva de receptores ionotrópicos por glutamato llevan a daño neuronal y muerte.
- Agentes que actúan sobre los receptores glutamérgicos como el receptor NMDA y AMPA han mostrado disminución en el daño cerebral al limitar la excitotoxicidad en modelos animales.
- En el cerebro en desarrollo los receptores de NMDA y AMPA son más expresados.

Sulfato de magnesio

- es un inhibidor del receptor NMDA y se usa para mejorar el neurodesarrollo de pacientes pretérmino.
- En niños de término con EHI no queda claro por la heterogeneidad de los estudios clínicos.

Metanálisis 1

- 13 ensayos controlados aleatorizados
- 422 niños con EHI sin hipotermia terapéutica.
- Monoterapia con sulfato de Mg
- SI: mejoró resultados a corto plazo (EEG)
- NO: tuvo efecto en mortalidad o exámenes neurológico al alta.

Metanálisis 2

- 13 estudios
- 516 niños
- Monoterapia con Sulfato de Mg asociado a menos mortalidad (RR 0.86 IC 0.53-0.86).

Ensayos clínicos (3)

- Sulfato de Mg + Hipotermia: no hubo reducción en mortalidad de manera combinada.

Xenón

- Gas inerte con efectos sedantes y neuroprotección (antagonista receptores NMDA).
- Estudios preclínicos prometedores pero ensayos clínicos no mostraron beneficios.

Ensayo TOBY-Xe

- 92 RNT + hipotermia I caro I requiere tet
- Xenon al 30% por TET por 24 horas
- Sin efecto significativo por sobre monoterapia con hipotermia

Topiramato

- Antagonista AmPA/kainato
- Reduce excitotoxicidad neuronal
- En modelos de ratas y lechones reduce daño cerebral
- Ensayos clínicos no han mostrado beneficio cuando se combina con hipotermia.

Ensayo NeonATI fase II

- 44 RN
- Topiramato + hipotermia no disminuyó mortalidad, ni mejoró daño neurológico en relación a monoterapia

Estudio multicéntrico España

- 110 RN
- Sin disminución significativa en mortalidad en relación a monoterapia.

Fenobarbital + Topiramato

- Ambos agonistas del receptor GABA
- Cerebro en desarrollo: GABA-A genera excitabilidad en lugar de inhibición (por diferencia IC de Cl- en relación a adultos).

Estudio retrospectivo

- 42 infantes
- reducción carga convulsiva y tendencia a menor discapacidad neurodesarrollo en fenobarbital profiláctico.

Ensayo aleatorizado

- 45 RN con EHI sin hipotermia
- 1 dosis única de fenobarbital dentro de primeras 6 horas no tuvo efecto en mortalidad ni el resultado neurológico al alta.

Inhibidores de radicales libres o Antioxidantes

- Cerebro en desarrollo: Más propensos al estrés oxidativo porque no tienen sistemas de amortiguamiento endógenos (poca capacidad de generar antioxidantes)

Alopurinol

- Inhibe la Xantina Oxidasa → Evita producción de radicales de superóxido post lesión hipóxico isquémica

Ensayos clínicos (2)

- Sugieren que alopurinol sería neuroprotector para EHI en monoterapia.

Estudio Kaandorp et al

- RN con EHI con mejores resultados en neurodesarrollo a los 4-8 años cuando se administró alopurinol las primeras 4 horas de nacimiento.

Estudio Gunes et al

- Mejor neurodesarrollo a los 12 meses al recibir alopurinol 2 horas post nacimiento.
- Ambos estudios previos a adopción de la hipotermia por lo que no hablan de terapias conjuntas.

Ensayo en curso ALBINO fase III

- determinará el efecto del alopurinol en conjunto con hipotermia terapéutica sobre mortalidad y discapacidad severa a los 24 meses.

Melatonina

- Hormona indolamina y captura radicales libres, reduce especies reactivas de oxígeno después de una lesión hipóxico isquémica.
- Estudios preclínicos: efectos neuroprotectores importantes.

Metaanálisis 1

- 215 RN con EHI
- No mostró disminución en mortalidad al administrar conjunto con hipotermia.

Ensayo clínico

- Mejora en cognición a los 18 meses en pacientes con melatonina+hipotermia.
- Requiere ensayos más grandes para determinar la eficacia.

Ensayos en curso

- información sobre seguridad y efectividad de melatonina para EHI.

Agentes con múltiples mecanismos de acción

Cannabidiol

- Reduce excitotoxicidad, estrés oxidativo e inflamación, además de promover neuroregeneración
- Lechones RN: similar a hipotermia.
- Combinación con hipotermia mostró efectos sinérgicos.
- Ensayo fase I para evaluar seguridad de terapia combinada en EHI moderada-grave

Cafeína

- Metilxantina que se une a receptores de adenosina dando neuroprotección por mecanismos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antioxidantes en modelos animales.
- Ensayo preclínico: uno de los agentes neuroprotectores más fuertes.
- Ensayo fase I de cafeína EV para RNT con hipotermia para EHI no mostró efectos adversos.

Sildenafil

- Inhibidor de fosfodiesterasa 5.
- efecto neuroprotector: flujo sanguíneo cerebral, angiogénesis y neurogénesis además de propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias.
- Ensayo clínico Fase IB: viabilidad y seguridad como adyuvante a hipotermia.
- Se necesitan más estudios para evaluar recuperación y neuroregeneración.

Dexmedetomidina

- Estimula receptores alfa-2 adrenergicos
- ansiolítico, sedante y analgésico y evita temblores en hipotermia.
- Ensayos preclínicos: neuroprotector mediante disminución de apoptosis, estrés oxidativo inflamación y autofagia.
- no se ha estudiado como neuroprotectores pero sí como alternativa a opioides en hipotermia (seguridad demostrada)
- Ensayo DICE evaluará seguridad y dosis óptima durante hipotermia.

EPO

- Factor de crecimiento con efectos antiapoptóticos e antiinflamatorios en modelos ACV neonatal.
- efectos sobre proliferación, migración y diferenciación de precursores neuronales del tejido cerebral dañado.
- Algunos ensayos humanos pequeños: combinaciones mejora resultados en imágenes en RNM y motricidad temprana.
- Ensayo fase III: agregar EPO no redujo mortalidad ni discapacidad a los 2 años y se asoció a eventos graves.
- EPO como monoterapia sigue en investigación con resultados prometedores en metaanálisis.

Células madre

- regulación de citoquinas anti y proinflamatorias y factores neurotróficos para promover proliferación y diferenciación neuronal.
- estudios estudian células estromales mesenquimatosas, sangre de cordón umbilical y células epiteliales amnióticas humanas
- Resultados preclínicos mixtos.
- Estudios Fase I: no hay eventos adversos graves en conjunto con hipotermia.
- Administración intranasal de células madre mesenquimatosas, vía potencialmente exitosa.
- Se necesitan más investigaciones sobre dosis, tiempo, vía de administración y tipos de células madre para terapias viables.

Agentes novedosos en investigación

- Cerebrolisina, sovateltide, monosialogangliósidos y citicolina: para países con recursos limitados sonda no hay hipotermia terapéutica.
- Cerebrolisina: neuropéptido, antiapoptótico, neuroregenerativo. EC en Egipto.
- Sovateltide: agonista receptor endotelina B: Fase II en India.
- Monosialogangliósidos: reduce discapacidad neurodesarrolló y PC.
- Citicolina: mejora resultados a corto plazo (ensayo clínico pakistán.)

Terapias combinadas

- N-Acetilcisteína + calcitriol + magnesio + melatonina + hipotermia: resultados prometedores
- Estudio NAC + Calcitriol + hipotermia han mostrado seguridad y resultados de neurodesarrollo favorables en un número pequeño de lactantes.

Agentes Antiinflamatorios

- Inflamación: papel importante en fases agudas y crónicas de la lesión hipóxico isquémica.
- 40% de los infantes con EHI con antecedentes de corioamnionitis materna.
- 2% de los tratados con hipotermia tienen sepsis neonatal con cultivo (+)
- Agentes con propiedades antiinflamatorias podrían mejorar resultados en EHI.
- Fármacos con neuroprotección por mecanismos antiinflamatorios: hidrocortisona, RLS 0071, metformina.

Hidrocortisona

- Estudio comparó hidrocortisona usada en niños con hipotensión refractaria (con dopamina) con placebo.
- Estudio informó aumento de PAM en grupo tratado.
- Aún se desconoce si mejoró neurodesarrollo a los 18-22 meses

RLS-0071

- Péptido antiinflamatorio que inhibe complemento e inflamación celular al disminuir actividad de mieloperoxidasa.
- Actualmente en ensayo fase II como terapia adjunta a hipotermia,

Metformina

- Modelos preclínicos muestra reducción inflamación neuronal y apoptosis.
- Ensayo fase II en lactantes 3-6 meses que recibieron hipotermia está en planificación

FÁRMACO	MECANISMOS			
Sulfato Mg	ANTAGONISTA/C NMDA			
Xenon	ANTAGONISTA/NC NMDA			
Topiramato	AGONISTA RECEPTORES GABA-A Y ANTAGONISTA/NC AMPA			
Fenofarbital	AGONISTA RECEPTORES GABA-A			
Alopurinol	INHIBE XANTINA OXIDASA			
Melatonina	REDUCE ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO			
Hidrocortisona	ANTIINFLAMATORIO			
RLS-0071	ANTIINFLAMATORIO INHIBE COMPLEMENTO			
Metformina	ANTIINFLAMATORIO NEURONAL Y DISMINUYE APOPTOSIS			
Cannabidiol	MODULA RECEPTOR NMDA AGONISTA GABA	ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO	
Cafeína	INHIBE RECEPTORES ADENOSINA	ANTIINFLAMATORIO CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO	INHIBE VÍAS APOPTOSIS
Sildenafil	INHIBE PDE5 (QUE DEGRADA CGMP) MEJOR PLASTICIDAD	ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO ESTIMULA NEUROGENESIS	INHIBE VÍAS APOPTOSIS
Dexmedetomidina	AGONISTA RECEPTORES ALFA 2 ADRENERGICOS ESTIMULA GA	ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO FLUJO CEREBRAL Y NEUROGENESIS	
Stem cell	NEUROGENESIS Y REGENERACION CELULAS GLIALES	FACTORES DE CRECIMIENTO Y MOLECULAS ANTIINFLAMATORIAS	ANTIOXIDANTE DIRECTO PLASTICIDAD NEURONAL	
EPO	MODULA RECEPTOR NMDA	ANTIINFLAMATORIO CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO ESTIMULA NEUROGENESIS Y BDNF	INHIBE VÍAS APOPTOSIS
Cerebrolysin	MODULA RECEPTOR NMDA	ANTIINFLAMATORIO CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO NEUROGENESIS Y PLASTICIDAD	INHIBE VÍAS APOPTOSIS
Sovattetide		ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	NEUROGENESIS Y PLASTICIDAD	INHIBE VÍAS APOPTOSIS
Monosialogangliosido	MODULA RECEPTOR NMDA	ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO NEUROGENESIS Y PLASTICIDAD	
Citicolina	MODULA RECEPTOR NMDA	ANTIINFLAMATORIO ACT MICROGLIA Y CITOQUINAS NEURO	ANTIOXIDANTE DIRECTO PLASTICIDAD NEURONAL	

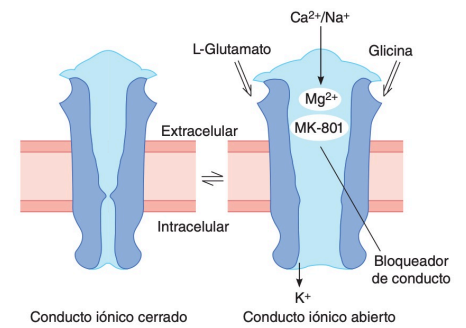
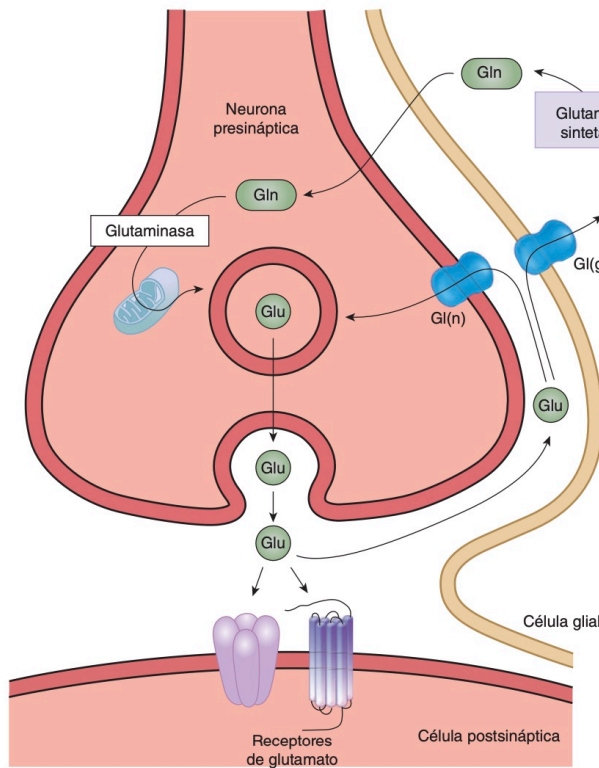


FIGURA 7-5 Representación esquemática del receptor de NMDA. Cuando la glicina y el glutamato se unen al receptor, se abre el conducto iónico cerrado (izquierda), pero en el potencial de membrana en reposo, el conducto es bloqueado por Mg^{2+} (derecha). Este bloqueo se elimina si la despolarización parcial es producida por otros impulsos que llegan a la neurona que contiene el receptor y Ca^{2+} y Na^{+} entran en la neurona. El bloqueo también puede ser producido por el fármaco maleato de dizocilpina (MK-801).

FIGURA 7-4 Fenómenos bioquímicos en la sinapsis glutamatergica. El glutamato (Gly) es liberado hacia la hendidura sináptica mediante exocitosis dependiente de Ca^{2+} . El Gly liberado puede actuar sobre los receptores ionotrópicos y acoplados a la proteína G en la neurona postsináptica. La transmisión sináptica es terminada por el transporte activo de Gly mediante transportadores de glutamato dependientes de Na^{+} situados en las membranas de la terminación presináptica [Gt(n)] y glia [Gt(g)]. En la glia, el Gly es convertido en glutamina (Gln) por la enzima glutamina sintetasa; la Gln se difunde luego hacia la terminación nerviosa donde es hidrolizada de nuevo a Gly por la enzima glutaminasa. En la terminación nerviosa, el Gly se concentra en alto grado en microvesículas sinápticas por la acción de un transportador de glutamato microvesicular.

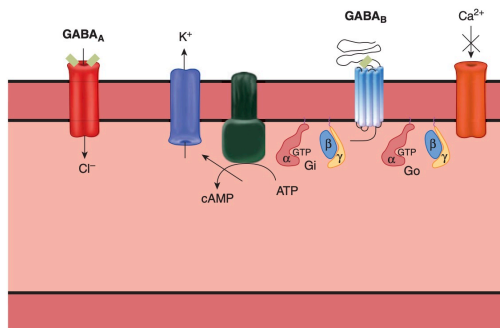


FIGURA 7-6 Esquema de los receptores de GABA_A y GABA_B, en que se observan sus acciones principales. Dos moléculas de GABA (rectángulos pequeños) se unen al receptor de GABA_A para permitir la entrada de Cl^{-} con el fin de mediar la aparición de potenciales postsinápticos inhibitorios rápidos. Una molécula de GABA se une al receptor de GABA_B que se acopla a la subunidad alfa de la proteína G; G_i inhibe la adenilil ciclasa para abrir un conducto de K^{+} y G_o inhibe la penetración del ion calcio.