

Universidad Miguel Hernández
Facultad de Medicina
Trabajo de Fin de Grado en Fisioterapia



**PLASTICIDAD NEURONAL EN NEONATOS AFECTADOS POR LESIONES
DE HIPOXIA-ISQUEMIA**

Neuroplasticity in Neonates with Hypoxic-Ischemic Brain Injury

Autor: Mar Palenzuela Saus

Expediente: 953

Tutor: Francisco José Martini

Departamento: Fisiología

Curso Académico 2016-2017

ÍNDICE

Abstract.....	1
1. Introducción.....	3
2. Objetivos e Hipótesis.....	7
3. Material y Métodos.....	8
4. Resultados.....	10
5. Discusión.....	12
6. Conclusiones.....	15
7. Bibliografía.....	16
8. Anexos.....	17



Resumen

Introducción: La plasticidad neuronal es un concepto poco estudiado en humanos actualmente. En la siguiente revisión se tratará la función de la plasticidad neuronal en recién nacidos tras un episodio de encefalopatía hipóxico-isquémica y las posibles vías para evitar secuelas como la epilepsia o la parálisis cerebral.

Objetivos: El objetivo de esta revisión es resaltar el papel fundamental de la plasticidad neuronal subyacente a los tratamientos aplicados para paliar las secuelas causadas por una encefalopatía hipóxico-isquémica.

Material y Métodos: Se han llevado a cabo búsquedas en las bases de datos científicas Pubmed, Scopus, y peDRO. Los términos meSH introducidos han sido “neuronal plasticity” “infant,newborn” y “hipoxia-ischemia” . Los resultados para cada búsqueda han 6, 13 y 0 artículos respectivamente, de los cuales se han seleccionado 6 en total, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se seleccionaron revisiones bibliográficas, ensayos clínicos y estudios, tanto en humanos como en roedores, que trataban el tema desde diferentes puntos de vista. Algunos trabajos se centran en los métodos diagnósticos de la encefalopatía hipóxico-isquémica, otros profundizan en los diferentes tipos de tratamiento que se realizan para potenciar la neuroplasticidad y reducir, de este modo, las secuelas malignas para el recién nacido.

Conclusiones: La plasticidad neuronal cumple una función fundamental para reducir las secuelas del daño cerebral posterior a una encefalopatía hipóxico-isquémica.

Palabras clave: “Neuronal Plasticity”, “Infant, Newborn”, “Hypoxia-Ischemia”.

Abstract

Introduction: Neuronal plasticity is not fully understood in humans. The following review will address the functionality of neuronal plasticity in neonates who have undergone hypoxic-ischemia encephalopathy and the way in which sequelae such as epilepsy or cerebral palsy can be avoided.

Objectives: The objective of this review is to provide support to the fundamental role of neuroplasticity in treating sequelae caused by hypoxic-ischemic encephalopathy

Material and Methods: Several scientific databases, such as Pubmed, Scopus, or peDRO, have been used. The meSH terms searched were "neuronal plasticity" "infant, newborn" and "hypoxia-ischemia". The outcome of the query were 6, 13 and 0 articles that were further filtered by means of inclusion and exclusion criteria. Finally, 6 articles were obtained.

Results: Several bibliographic reviews, clinical trials and human and rodent studies were selected, dealing with the subject from different points of view. Articles ranged from diagnostic methods of hypoxic-ischemic encephalopathy to the different types of treatment that are performed to potentiate the neuroplasticity and thus avoid all kinds of malignant sequelae for the newborn.

Conclusions: Neuronal plasticity plays an important role after a hypoxic-ischemic encephalopathy, mainly reducing as much as possible brain damage sequelae.

Keywords: "Neuronal Plasticity", "Infant, Newborn", "Hypoxia-Ischemia".

1. Introducción

1.1. Concepto de plasticidad neuronal

La plasticidad neuronal consiste en la capacidad que tienen las neuronas de regenerarse y reconectarse para suplir funciones que han sido afectadas como consecuencia de una lesión, ya sea por accidentes cerebro-vasculares, traumatismos, o alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso. Podría definirse como la capacidad adaptativa del sistema nervioso para minimizar las deficiencias causadas por lesiones cerebrales mediante la modificación estructural y funcional de las neuronas y la reorganización de sinapsis. (1) (*Bergado-Rosado JA, Almaguer-Melian W; 2000*).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define este término como “capacidad de las células del sistema nervioso para regenerarse anatómica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias patológicas ambientales o del desarrollo, incluyendo traumatismos y enfermedades, permitiendo una respuesta adaptativa a la demanda funcional”

No es imprescindible que el sistema nervioso sufra una lesión para activar los mecanismos neuroplásticos, ya que también están relacionados con el aprendizaje y la memoria. (2) (*Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP; 1995*). Sin embargo, la estructura dinámica del sistema nervioso sensorial y motor es crucial en terapias contra lesiones neurotraumáticas, puesto que es capaz de potenciar la función perdida en lesiones centrales parciales. Más aún, los mecanismos de neuroplasticidad que se desencadenan pueden diferir en función del nivel en que se encuentre la lesión (periferia, médula o encéfalo). (3) (*Lawes N, Stokes M.; 2004*).

Esta capacidad de adaptación del cerebro es mayor en los primeros años de vida que en la etapa adulta. En consecuencia, existe mayor probabilidad de revertir una lesión cerebral en recién

nacidos en comparación con edades más avanzadas. (1) (*Bergado-Rosado JA, Almaguer-Melian W; 2000*).

1.2. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

La encefalopatía hipóxico-isquémica es el estado clínico que deriva de la disminución de aporte de oxígeno o de una restricción mantenida del flujo sanguíneo cerebral al encéfalo, inmediatamente antes o después del parto.

1.2.1. Fisiopatología

En condiciones normales, el cerebro humano necesita oxígeno y glucosa para poder realizar la fosforilación oxidativa y producir ATP. Cuando se produce un episodio de Hipoxia-Isquemia (HI), la fosforilación oxidativa se reduce, con lo que también se reduce la producción de ATP. Durante la HI, el feto es capaz de mantener su metabolismo a través de la respiración anaeróbica. La reducción de producción de ATP, puede consumir rápidamente las reservas de glucosa, seguido de una acidosis metabólica severa como consecuencia de la acumulación de ácido láctico. Durante esta primera fase, se observa que el aumento de ácido láctico provoca fallos en el transporte iónico de membranas, causando la disfunción de la bomba Na^+/K^+ . Esta disfunción a su vez provoca una acumulación de Ca^{2+} , Na^+ y Cl^- dentro de la célula. El exceso de Ca^{2+} intracelular causa la destrucción de la estructura del citoesqueleto. En su conjunto, estos eventos derivan en una cascada de reacciones que conducen a la muerte celular, causada, principalmente, por necrosis.

A la primera fase de daño celular le sigue una etapa de recuperación del metabolismo energético celular. Esta fase es corta, pasadas las 6 horas comienza la segunda fase del HI, donde se produce otra insuficiencia energética con disminución de los fosfatos de alta energía e incremento del pH intracelular. Esta fase se caracteriza por la alcalosis láctica. En esta fase se producen una serie de reacciones bioquímicas, celulares y moleculares en cascada que agravan y

extienden el daño durante las horas siguientes, conduciendo a la lesión cerebral. Esta fase se conoce como fase de daño demorado.

El periodo temporal que se produce entre la fase de recuperación y la insuficiencia energética secundaria se denomina fase latente, y corresponde a un intervalo temporal donde se puede aplicar un tratamiento neuroprotector para tratar de prevenir o reducir la lesión cerebral. Debido a que está comprobado que la hipotermia incrementa el deterioro y la mortalidad neurológica, es común el uso de la Hipotermia Terapéutica durante la fase latente. La hipotermia terapéutica consiste en la reducción de 3-4°C de la temperatura cerebral. Se ha demostrado que su aplicación en la fase apropiada puede prevenir o reducir la lesión cerebral. (5) *(Rocha-Ferreira E, Hristova M; 2016) (Imagen 1. Resumen fisiopatología de la hipoxia-isquemia).* .

1.2.2. Incidencia

La incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica en países desarrollados ha disminuido durante las últimas dos décadas, siendo aproximadamente 1,5 de cada 1000 recién nacidos vivos, y 0,5 por 1000 para la hipoxia-isquemia moderada o grave. Entre el 15 y el 20% morirán durante el periodo postnatal. Un 25% desarrollará enfermedades neurológicas severas como parálisis cerebral, epilepsia o retraso mental. (4) *(M. Moro, S.Málaga, L. Madero; 2014).*

1.2.3. Epidemiología

Las causas de la encefalopatía hipóxico-isquémica pueden ser: la interrupción de la circulación sanguínea umbilical, problemas de intercambios de gases a través de la placenta, riego materno inadecuado hacia el feto o a una deficiencia de oxigenación materna. La isquemia puede producirse por la reducción del flujo sanguíneo o la reducción de contenido de oxígeno que llega al cerebro. Se ha demostrado mediante estudios experimentales que la isquemia es el principal causante de la muerte

neuronal en el paro cardiaco, mientras que la hipoxia aislada no produce muerte neuronal. (4) (M. Moro, S.Málaga, L. Madero; 2014).

1.2.4. Diagnóstico

Es posible el diagnóstico de esta patología mediante diferentes pruebas:

- **Marcadores bioquímicos:**

Los más comunes se corresponden con proteínas específicas liberadas por lesión de la membrana o desde el citosol de diversas células del sistema nervioso central (SNC). La proteína más útil en el diagnóstico es la enolasa neuronal específica.

- **Estudios neurofisiológicos:**

Concretamente el electroencefalograma estándar (EEG) y el EEG integrado por amplitud (aEEG).

- **Estudios de neuroimagen:**

Comprenden la ecografía craneal, los estudios del flujo sanguíneo y la resonancia magnética (RM). (4) (M. Moro, S.Málaga, L. Madero; 2014).

1.2.5. Tratamiento: Hipotermia terapéutica moderada

Actualmente esta terapia constituye la terapia estándar para esta patología. La Hipotermia Terapéutica consiste en la reducción intencionada de la temperatura cerebral de 3-4 °C. Se trata de una intervención segura y eficaz para reducir la mortalidad y la discapacidad asociadas a la patología Hipóxico-Isquémica. El enfriamiento comienza antes de las 6 horas de vida, tras alcanzar la temperatura diana (33-34°C) se mantiene durante las primeras 72 horas. Pasada esta fase, comienza el recalentamiento aumentando la temperatura a aproximadamente 0,5 °C por hora hasta alcanzar la temperatura corporal normal. Esta intervención es eficaz tanto en HI grave como moderada. (4) (M. Moro, S.Málaga, L. Madero; 2014).

2. Objetivos e Hipótesis

2.1. Objetivo General

- El objetivo principal de este trabajo es observar el papel de la plasticidad neuronal en la recuperación de las funciones cerebrales del recién nacido afectado por encefalopatía hipóxico-isquémica.

2.2. Objetivos Específicos

- Conocer los diferentes tratamientos que se pueden llevar a cabo para facilitar el trabajo de recuperación que realiza la plasticidad neuronal.
- Observar la capacidad de “reversibilidad” que tiene el cerebro.

2.3. Hipótesis

La plasticidad neuronal es imprescindible para la recuperación del afectado por una encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

3. Material y Métodos

3.1. Diseño

El diseño del trabajo es una revisión bibliográfica.

3.2. Metodología

Se ha realizado una búsqueda en tres bases de datos.: Pubmed, Scopus y PEDro.

En primer lugar, traduje las palabras clave Plasticidad Neuronal, Neonato, e Hipoxia-Isquemia al inglés, y realicé una búsqueda en la base de datos científica Pubmed, utilizando los siguientes términos MeSH: “Neuronal Plasticity”, “Infant, Newborn” e “Hypoxia-Ischemia”, unidos todos ellos por el operador booleano AND. Tras introducir estos términos en el buscador, filtré los resultados para obtener sólo los que fueran estudios en humanos y que tuvieran como máximo 10 años de antigüedad. Obtuve un total de 6 resultados, de los cuales uno fue descartado por no tratar directamente el tema.

En segundo lugar, realicé una búsqueda en la base de datos Scopus, en la cual introduje los siguientes términos: “Neuronal Plasticity”, “Newborn”, ”Hypoxia-Ischemia” y finalmente “Humans”. Obtuve 13 resultados, de los cuales 5 fueron descartados por tener una antigüedad mayor a 10 años, 3 se descartaron por no tratar directamente el tema, y 4 se descartaron porque ya los había obtenido en la búsqueda anterior en la base de datos Pubmed. Por lo tanto, seleccioné finalmente un artículo nuevo para realizar la revisión.

Por último, realicé una nueva búsqueda en la base de datos PEDro, en el que introduciendo los mismos términos nombrados en las búsquedas anteriores, no obtuve ningún resultado.

Crterios de selección utilizados (*Diagrama 1. Crterios de inclusión y exclusión*)

Los criterios de inclusión han sido:

- Que trataran sobre humanos o comparativas entre otras especies y humanos.
- Que fueran revisiones sistemáticas, estudios aleatorizados o longitudinales y estudios casos-control.
- Que los sujetos de estudio fueran neonatos.

Los criterios de exclusión han sido los siguientes:

- Que la antigüedad no fuera superior a 10 años.
- Que las especies bajo investigación no sean exclusivamente no-humanos, ya que la gran mayoría de artículos que tratan sobre este tema son estudios exclusivamente en ratas.



4. Resultados.

Tras la realización de la búsqueda teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se han seleccionado 6 artículos para la revisión:

- Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast.*
Consiste en una revisión bibliográfica que afirma que la plasticidad no siempre actúa a favor de la recuperación, sino que en ocasiones causa el efecto contrario provocando diferentes encefalopatías. (*Tabla 1*)
- Ranasinghe S, Or G, Wang EY, Ievins A, McLean MA, Niell CM, Chau V, Wong PK, Glass HC, Sullivan J, McQuillen PS. Reduced Cortical Activity Impairs Development and Plasticity after Neonatal Hypoxia Ischemia. *J Neurosci.*
Consiste en un estudio longitudinal realizado en roedores afectados por la encefalopatía hipóxico-isquémica cuyos resultados son contrastados con los resultados obtenidos tras la observación de neonatos humanos afectados por la misma patología. (*Tabla 2*)
- Utsunomiya H. Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders.
Consiste en un estudio que observa las diferencias entre distintos métodos diagnósticos de la hipoxia-isquemia, centrándose en la resonancia magnética y sus variantes. (*Tabla 3*)
- Pinto AL, Costa FC. The value of brainstem evoked potential in clinical decision of a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy.

Consiste en un ensayo clínico realizado en un recién nacido, donde observamos la eficacia del uso de los potenciales evocados tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica. (Tabla 4)

- Daadi MM, Davis AS, Arac A, Li Z, Maag AL, Bhatnagar R, Jiang K, Sun G, Wu JC, Steinberg GK. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic ischemic brain injury.

Consiste en un estudio donde se realiza el trasplante de células madre embrionarias humanas en roedores neonatales para comprobar su eficacia como tratamiento ante las lesiones producidas por la hipoxia-isquemia. (Tabla 5)

- Verklan MT. The chilling details: hypoxic-ischemic encephalopathy. J Perinat Neonatal Nurs.

Consiste en una revisión bibliográfica en la que se observa la eficacia del tratamiento basado en la hipotermia, para reducir la mortalidad y las secuelas que puedan ser provocadas por la encefalopatía hipóxico-isquémica. (Tabla 6)

5. Discusión

Respecto a este tema, ha sido difícil encontrar artículos que trataran puntos en común, ya que se trata de un tema poco estudiado en humanos hasta ahora. En cuanto a la plasticidad, se trata de un concepto que consiste en la capacidad del cerebro de recuperarse tras una lesión cerebral. Este concepto está presente en todos los casos de lesiones cerebrales, especialmente tras la aparición de la encefalopatía hipóxico-isquémica. La patología, como explican los autores Rocha-Ferreira E y Hristova M en el artículo “Plasticity in the neonatal brain following Hypoxic-Ischemic injury”, se produce en dos fases, una inicial donde se produce un primer fallo energético y, a continuación la segunda fase donde se produce un otro fallo pocas horas después. Según confirman varios estudios, esta encefalopatía debe ser tratada durante el periodo latente que se produce entre ambas fases.

El concepto de plasticidad en relación con esta encefalopatía ha sido estudiado especialmente en casos de animales, concretamente en ratas. Se han realizado diversos ensayos para observar cómo se comporta el cerebro tras haber sufrido una patología de este tipo, como se puede observar en el artículo “Reducen cortical activity impairs development and plasticity after neonatal hypoxia-ischemia”.

Para diagnosticar la encefalopatía hipóxico-isquémica encontramos bastantes similitudes en los artículos seleccionados en cuanto a las técnicas aplicadas, ya que en su mayoría observamos que realizan resonancias magnéticas de forma temprana y electroencefalogramas de forma más tardía. Sin embargo, según un estudio realizado por el autor Utsunomiya H en el artículo “Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders”, el método de diagnóstico más efectivo sería la resonancia de difusión, ya que es capaz de detectar esta patología de la forma más precoz posible en recién nacidos. Según este estudio, se establece que la resonancia de difusión junto con el uso de imágenes con tensor de difusión no son los únicos métodos de estudio de la neuroplasticidad, ya que ésta puede ser investigada de diversas formas, pero toman

especial importancia en la clínica pediátrica a la hora de realizar este tipo de diagnósticos de lesiones cerebrales neonatales.

Otro modo de diagnosticar esta patología, según un estudio realizado por los autores Pinto AL y Costa FC en el artículo “The value of brainstem evoked potential in clinical decision of a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy”, puede ser mediante el uso de potenciales evocados. Este método consiste en estimular los principales reflejos para observar su presencia o ausencia. A pesar de que la muestra del estudio es pequeña, se ha comprobado que tras haber identificado los reflejos abolidos, el uso de potenciales evocados también resulta eficaz a la hora de realizar el tratamiento de esta patología mediante estimulaciones continuas de los mismos hasta obtener finalmente una respuesta válida de todos ellos que se encontraran ausentes. Gracias a este tipo de tratamiento, se pueden evitar riesgos en el recién nacido, como podría ser la muerte súbita.

En cuanto a otros tipos de tratamiento para esta patología, un estudio tratado en el artículo “Human neural stem cells grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury”, afirma que es posible el tratamiento mediante células madre, injertándolas en el tejido dañado con la finalidad de rescatar y reemplazar el tejido isquémico provocado por la encefalopatía hipóxico-isquémica. El estudio consistió en investigar la eficacia de las células madre embrionarias humanas en un modelo de roedor neonatal. Se obtuvieron resultados positivos que confirmaron la eficacia del tratamiento para tratar esta patología, sin embargo su eficacia en seres humanos no ha sido evaluada.

Encontramos otros tipos de tratamiento, como el tratamiento de cafeína, que propone el artículo “Reduced cortical activity impairs development and plasticity after neonatal hypoxia-ischemia” Este tratamiento, sin embargo, parece ser eficaz solamente en lo que respecta a la prevención de displasia broncopulmonar, y no existe una evidencia clara respecto a ello, por lo que no es un tratamiento que suele aplicarse.

Finalmente, el tratamiento más conocido y aplicado actualmente en este tipo de patologías es la hipotermia terapéutica. Este tratamiento, según el autor M. Terese Verklan en el artículo “The

Chilling Details: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy”, consiste en una reducción de temperatura corporal hasta alcanzar los 33-34°C, para evitar daños posteriores a la lesión cerebral. El momento indicado para la aplicación de este tratamiento sería lo antes posible, sin sobrepasar las 6 horas después de haber sufrido el daño. La hipotermia debe ser mantenida entre 48 y 72 horas. Sólo puede ser aplicada en el área de cuidados neonatales y bajo una estricta vigilancia. Este tratamiento se puede aplicar a nivel de la cabeza o en el cuerpo en su totalidad. A nivel de la cabeza se observa que no se reduce significativamente la mortalidad, sin embargo, entre los supervivientes se observa que evita considerablemente el desarrollo de patologías causadas por lesiones cerebrales. En el caso de aplicar la hipotermia en el cuerpo, se observa el efecto contrario, aumenta el número de supervivientes pero con más secuelas.

Todos estos tipos de tratamiento favorecen la plasticidad neuronal y tratan de recuperar las funciones perdidas durante la lesión. Sin embargo, según los autores Rocha-Ferrerira E y Hristova M en el artículo “Plasticity in the neonatal brain following hypoxic-ischemic injury”, la plasticidad en esta etapa de la vida no siempre actúa a favor de la recuperación. Estos autores afirman que en ocasiones, la plasticidad del cerebro actúa de manera contraria y provoca lesiones tales como la epilepsia o parálisis cerebral. Con lo que, finalmente, se debe escoger el tratamiento correcto para evitar este tipo de reacciones y favorecer la función de la plasticidad para obtener el mejor resultado posible.

6. Conclusiones

Como conclusiones podríamos destacar las siguientes afirmaciones:

- La plasticidad es fundamental en el proceso de recuperación del neonato tras haber sufrido una lesión cerebral.
- Debe de aplicarse el tratamiento indicado en cada caso, para evitar que la plasticidad actúe de forma contraria a la recuperación.
- A pesar de que la muestra de algunos de los estudios incluidos en el trabajo es limitada, se ha comprobado que terapias como la hipotermia terapéutica o el uso de potenciales evocados resultan eficaces en el tratamiento de la encefalopatía hipóxica-isquémica.



7. **Bibliografía**

1. Bergado-Rosado JA, Almaguer-Melian W. [Cellular mechanisms of neuroplasticity.] *Rev Neurol* 2000;31:1074-95.
2. Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:382-6.
3. Lawes N, Stokes M. Neuroplasticity. En: Stokes M, ed. *Physical management in neurological rehabilitation*. Philadelphia: Elsevier Mosby,2004; p.58-72.
4. M.Moro, S. Málaga, L. Madero. Cruz, *Tratado de Pediatría*. Vol 1. Ed. Panamericana. 2014
5. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast*. 2016;2016:4901014.
6. Ranasinghe S, Or G, Wang EY, Ievins A, McLean MA, Niell CM, Chau V, Wong PK, Glass HC, Sullivan J, McQuillen PS. Reduced Cortical Activity Impairs Development and Plasticity after Neonatal Hypoxia Ischemia. *J Neurosci*. 2015 Aug 26; 35(34):11946-59.
7. Utsunomiya H. Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders. *Brain Dev*. 2011 Mar;33(3):235-42.
8. Verklan MT. The chilling details: hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009 Jan-Mar; 23(1):59-68;
9. Pinto AL, Costa FC. The value of brainstem evoked potential in clinical decision of a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arq Neuropsiquiatr*.2007 Sep;65(3A):689-92.
10. Daadi MM, Davis AS, Arac A, Li Z, Maag AL, Bhatnagar R, Jiang K, Sun G, Wu JC, Steinberg GK. Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic ischemic brain injury. *Stroke*. 2010 Mar; 41(3):516-23.

8. Anexos

Tabla 1. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischemic Injury.

Autor/Título/Año	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Rocha-Ferreira E, Hristova M • Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischemic Injury • 2016 	<p>Discutir los mecanismos por los que se produce la encefalopatía hipóxico-isquémica y observar de qué manera afecta a la plasticidad.</p>	<p>En comparación con el cerebro adulto, el cerebro inmaduro puede sobrevivir periodos más largos de agotamiento de energía debido a su menor necesidad de ésta. Sin embargo, cuando se alcanza el umbral, las vías de excitotoxicidad se activan y la lesión por lo tanto se intensifica. Estudios en animales han demostrado que tras la lesión HI, están presentes el surgimiento de neuritas, la formación de sinapsis y la mielinización, todos ellos en el hemisferio homolateral. Los déficits a largo plazo se pueden deber a la incapacidad de los axones para volver a inervar sus objetivos normales. La terapia MSC tiene un alto potencial en el tratamiento de la encefalopatía HI mediante la estimulación de la neuroregeneración endógena y la plasticidad. Esta encefalopatía interrumpe la señalización de apoptosis debido a un fallo mitocondrial a nivel funcional y estructural, por lo que se genera una serie continua de apoptosis-necrosis. El daño producido por la HI en esta edad, puede causar la interrupción de estos procesos y en función de su gravedad puede afectar a la plasticidad del desarrollo.</p>	<p>El cerebro inmaduro, cuando es afectado por una lesión de este tipo, podría tratar de revertir los efectos que provocaran en él gracias a la plasticidad y maleabilidad que presenta. Sin embargo, diferentes estudios confirman que en ocasiones, la plasticidad del cerebro del recién nacido puede actuar de forma contraria y puede provocar lesiones como epilepsia o deterioros cognitivos y motores. Con lo que, si tenemos en cuenta este factor, podemos tratar de prevenir sus efectos utilizando el tratamiento correcto.</p>

Tabla 2. Reduced Cortical Activity Impairs Development and Plasticity after Neonatal Hypoxia-Ischemia

Autor/Título/Año	Objetivos	Material y Métodos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Sumudu Ranasinghe, Gracia O, Eric Y. Wang, Aiva Levins, Merritt A. Mclean, Christopher M. Niell, Vann Chau, Peter KM Wong, Hannah C. Glass, Joseph Sullivan, Patrick S. McQuillen • Reduced Cortical Activity Impairs Development and Plasticity after Neonatal Hypoxia-Ischemia • 2015 	<p>Determinar los efectos de la lesión cerebral temprana, el desarrollo cortical posterior y la plasticidad como consecuencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica</p>	<p>Se utilizó un modelo de roedores con EHI y una cohorte de recién nacidos humanos con y sin lesiones identificadas con RMN.</p> <p>En los roedores se realizó:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inducción a la EHI • Determinación de la gravedad de la lesión • Registro EEG y análisis de los datos obtenidos • Inmunohistoquímica • Cuantificación de la densidad de los puntos lagrimales • Análisis morfológico de la dendrita • Plasticidad somatosensorial <p>Mientras que en el grupo de humanos recién nacidos se realizó solamente un registro de EEG.</p> <p>Finalmente, se realizó una estadística con los datos obtenidos.</p>	<p>Tras el estudio en roedores se observó que la actividad de fondo registrada en el EEG había disminuido tras haber sufrido la EHI, que la expresión de la proteína dependiente de la actividad retardada estaba reducida, que la dendrita neuronal y el desarrollo de la espina se encontraban deterioradas y que la plasticidad disminuyó tras el primer daño provocado por EHI, corroborando de este modo que la hipoxia aislada no cambia la capacidad de plasticidad, sino que es la EHI la causante de que la función de la plasticidad fracase. Por otro lado, respecto al estudio en humanos recién nacidos, se observó una reducción de la actividad cortical en prematuros, siendo diagnosticado por RNM en el mismo momento del nacimiento y por EEG a las tres semanas del nacimiento.</p>	<p>La encefalopatía hipóxico-isquémica interrumpe la actividad cortical en un model de roedor neonatal, con resultados y hallazgos similares en los humanos recién nacidos. Estos resultados sugieren una nueva perspectiva sobre el desarrollo de circuitos corticales después de una lesión cerebral temprana que tiene relevancia para los resultados adversos del desarrollo neurológico después del nacimiento prematuro extremo en los seres humanos. En conclusión, la restauración de la actividad cerebral temprana usando las intervenciones clínicamente adaptables como el tratamiento de cafeína puede ofrecer una nueva estrategia a la hora de aumentar la reparación y recuperación después de una lesión cerebral.</p>

Tabla 3. Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders

Autor/Título/Año	Objetivos	Material y Métodos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Hidetsuna Utsunomiya • Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders • 2011 	<p>Discutir la eficacia de la resonancia magnética y el uso de imágenes con tensor de difusión para el diagnóstico de lesiones cerebrales en neonatos .</p>	<p>Para realizar este estudio se utilizó el caso de un recién nacido con la encefalopatía hipóxico-isquémica, al que se le realizó a las 25 horas de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una resonancia magnética en la que no se mostraba anomalías • Una resonancia con imágenes de difusión donde se mostraba un área de alta intensidad con una disminución de ADC <p>A los 16 días de vida se le realizó otra resonancia donde se observó que la materia gris estaba en proceso de necrosis.</p>	<p>Debido a que el contenido de agua en el cerebro del recién nacido es altamente significativo, es más difícil el diagnóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica mediante el uso de la resonancia magnética convencional. La resonancia de difusión es capaz de realizar un diagnóstico más específico. La hiperintensidad difusa en el cuerpo caloso y a lo largo de la vía piramidal puede ser detectada con esta prueba. Esta hiperintensidad se debe a un edema citotóxico de las células gliales, axones y vainas de mielina. La prognosis del HIE depende de la extensión del edema citotóxico, el cual se observa como hiperintensidad en la resonancia de difusión. Normalmente es irreversible.</p>	<p>En conclusión, la resonancia de difusión es capaz de realizar un diagnóstico precoz de lesiones neurológicas en recién nacidos. La resonancia de difusión junto con el uso de imágenes con tensor de difusión no son los únicos métodos de estudio de la neuroplasticidad, pero tienen un papel importante en la clínica pediátrica a la hora de diagnosticar lesiones cerebrales.</p>

Tabla 4. Human Neural Stem Cells Grafts Modify Microglial Response and Enhance Axonal Sprouting in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury.

Autor/Título/Año	Objetivos	Material y Métodos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Marcel M. Daadi, Alexis S.Davis, Ahmet Arac, Zongiin Li, Anne-Lise Maag, Rishi Bhatnagar, Kewen Jiang, Gouhua Sun, Joseph C.Wu, Gary K. Steinberg. • Human Neural Stem Cells Grafts Modify Microglial Response and Enhance Axonal Sprouting in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. • 2010 	<p>Investigar la eficacia de las células madre embrionarias humanas en un modelo de rata con la patología hipóxico-isquémica neonatal, además de los mecanismos para mejorar la funcionalidad del cerebro.</p>	<p>24 horas después de inducir a los animales en la hipoxia-isquemia, se les realizó el injerto de células madre neuronales humanas en el cerebro anterior. 4 semanas después del trasplante se les realizó unas pruebas de comportamiento motor. Para analizar la diferenciación neuronal, axonal y la respuesta de la microglia se utilizó inmunocitoquímica y la localización neuroanatómica.</p>	<p>En los resultados con HI se observa una mejoría principalmente en el uso de la extremidad anterior contralateral. Gracias a los injertos se observó un aumento de supervivencia, además de una buena dispersión y diferenciación. Se observa además, un aumento de células de microglia uniformemente distribuidas en el lado donde se ha realizado el injerto. Tras haber realizado un rastreo neuroanatómico anterógrado, se demostró la existencia de brotación significativa contralesional. El análisis de microarrays reveló una regulación positiva de genes implicados en la neurogénesis, gliogénesis y el apoyo neurotrófico.</p>	<p>Estos resultados sugieren que los trasplantes de células madre neurales humanas mejoran la reparación del cerebro endógena a través de múltiples modalidades en respuesta a HI.</p>

Tabla 5. The value of brainstem evoked potential in clinical decision of a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy.

Autor/Título/Año	Objetivos	Material y Métodos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Anna Leticia R. Pinto, Franciele C.S. Costa • The value of brainstem evoked potential in clinical decision of a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy • 2007 	<p>Comprobar la eficacia del uso de potenciales evocados tanto para diagnóstico como para tratamiento estimulativo de la encefalopatía hipóxico-isquémica.</p>	<p>El sujeto empleado en el ensayo es un bebé recién nacido por cesárea urgente como consecuencia de una bradicardia fetal seguida de una ausencia de latido cardiaco. A las 12 horas de vida se le controló con fentobarbital. Se le realizó un examen neurológico de reflejos. El día 14 de vida se le realizó el test de potenciales evocados otoacústicos. Se le realizó un CT scan y EEG el día 15 de vida. El día 24 se le realizó un examen de potenciales evocados auditivos, y finalmente una estimulación continua para obtener el reflejo de succión.</p>	<p>Tras el episodio de hipoxia-isquemia neonatal en el sujeto, destacaba la ausencia del reflejo de succión. Sin embargo, tras realizarle un examen, la actividad coclear resultó ser normal. Tras la realización de TC, se observó hipodensidad en la materia blanca. Tras haberle realizado un electroencefalograma, se observó la presencia de una encefalopatía difusa grave. Tras la realización de estas pruebas, el examen de potenciales evocados auditivos resultó ser normal. Finalmente se estimularon continuamente los reflejos ausentes y el día 30 de vida se obtuvo el reflejo de succión. La paciente fue dada de alta el día 39 y no fue necesaria la intubación gástrica.</p>	<p>El uso de potenciales evocados resulta eficaz a la hora del diagnóstico (ya que con la neuroplasticidad del cerebro del recién nacido es más difícil reconocer las áreas que han sido dañadas) y a la hora del tratamiento, ya que, mediante estimulaciones continuas es posible obtener finalmente los reflejos que anteriormente se encontraban ausentes.</p>

Tabla 6. The Chilling Details: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.

Autor/Título/Año	Objetivos	Resultados	Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • M. Terese Verklan, PhD, CCNS, RNC • The Chilling Details: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy • 2008 	<p>Observar los síntomas clínicos de la HIE, y los tratamientos que se llevan a cabo tras el daño cerebral.</p>	<p>Los síntomas clínicos de esta patología aparecen normalmente antes de las 72 horas de vida. Los síntomas que aparecen durante las primeras 12 horas son síntomas de una depresión de un hemisferio cerebral. De entre los neonatos que muestren síntomas entre las 12 y 24 horas de vida, alrededor del 15% deberán ser tratados inmediatamente. Entre las 24 y las 72 horas después del daño, se observarán deterioros tales como la disminución del nivel de conciencia, pupilas fijas o fallos respiratorios.</p> <p>Tras observar estos síntomas, el tratamiento empleado es la Hipotermia terapéutica, la cual debe aplicarse lo antes posible. Este tratamiento consiste en la disminución de la temperatura corporal a unos 32-34°C durante 72 horas, para reducir de este modo las posibles secuelas que pueda producir la encefalopatía.</p>	<p>La encefalopatía hipóxico-isquémica está asociada con un alto número de mortalidad neonatal. El tratamiento conocido como Hipotermia Terapéutica es el más utilizado en estos casos a pesar de no saber cuál sería su uso ideal (el tiempo que se debe aplicar, el grado de hipotermia más efectivo, o la estructura física a la que aplicarla, ya sea cabeza o el cuerpo en su totalidad).</p> <p>Existen otro tipo de terapias que también son efectivas a la hora de prevenir la muerte celular, que consisten en una combinación de hipotermia, aminoácidos antagonistas excitatorios, e inhibidores de radicales libres de oxígeno.</p>

Imagen 1. Resumen fisiopatología de la Hipoxia-Isquemia

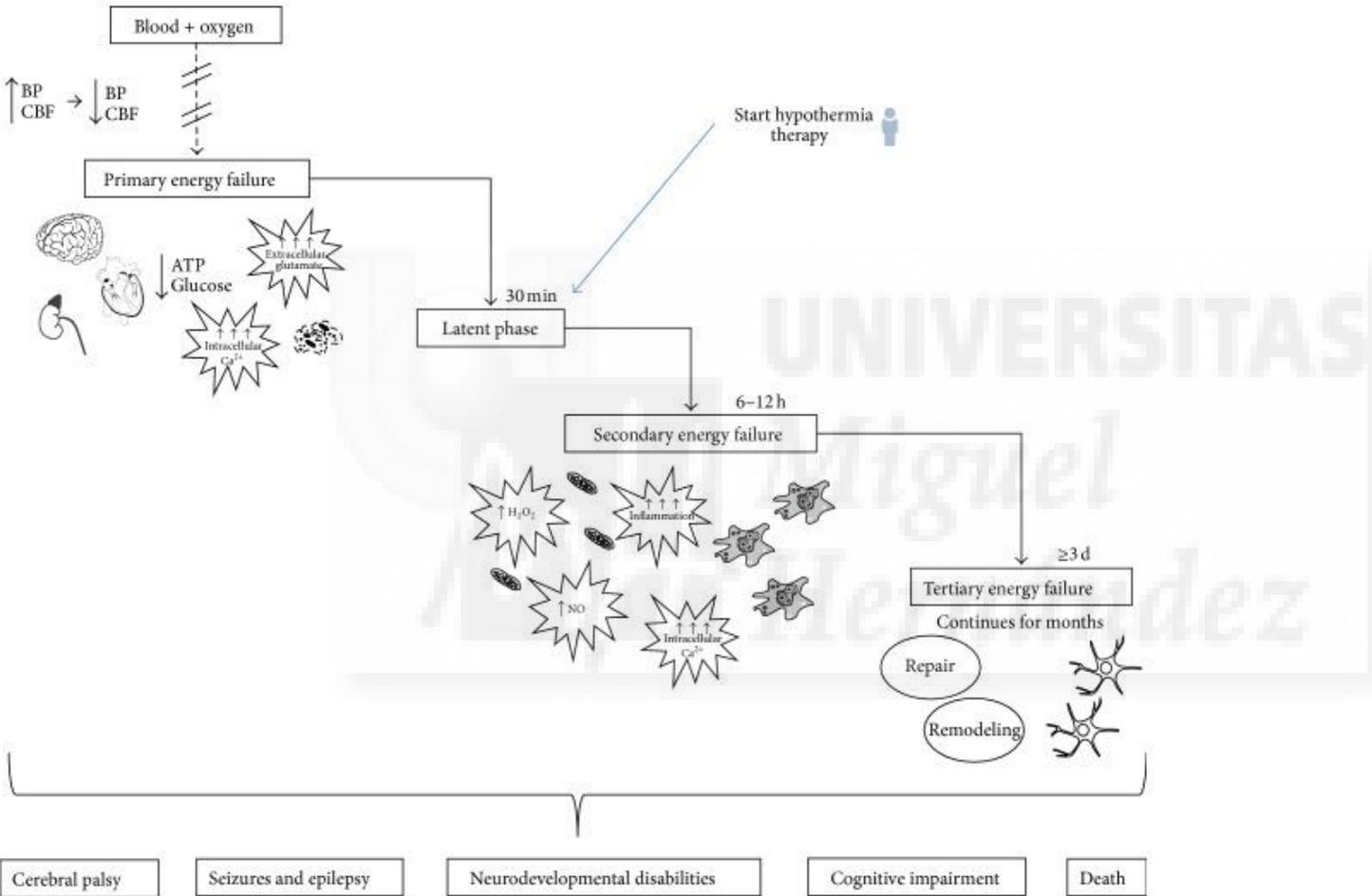


Diagrama 1. Criterios de inclusión y exclusión.

