

XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2022.

Tratamientos combinados en asfixia perinatal.

Kobiec, Tamara.

Cita:

Kobiec, Tamara (2022). Tratamientos combinados en asfixia perinatal. XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-084/314>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eoq6/042>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

TRATAMIENTOS COMBINADOS EN ASFIXIA PERINATAL

Kobiec, Tamara

CONICET - Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La asfixia perinatal es un síndrome clínico frecuente en el cual se ve suspendido el suministro de oxígeno del neonato, en los días cercanos a su nacimiento. Hasta el momento no existe una estrategia terapéutica eficaz para controlar los efectos deletéreos producidos por la asfixia en el Sistema Nervioso Central. La hipotermia terapéutica es el único tratamiento que se está utilizando en la clínica, con neonatos que han sufrido asfixia perinatal, pero sus resultados son parciales. Por esta razón, se han comenzado a poner a prueba tratamientos combinados con la hipotermia, como la eritropoyetina, el xenón, el sulfato de magnesio y la melatonina. Aunque son numerosas las investigaciones básicas al respecto, en modelos animales, a nivel clínico la información es mucho menor, ya que es muy reciente la aplicación en neonatos. Por este motivo se resumirán brevemente los hallazgos en los tratamientos combinados con hipotermia terapéutica más frecuentes, ya probados en niños, y se analizarán sus aportes, alcances y limitaciones.

Palabras clave

Asfixia perinatal - Neuroprotección - Hipotermia terapéutica - Tratamientos combinados

ABSTRACT

COMBINED TREATMENTS IN PERINATAL ASPHYXIA

Perinatal asphyxia is a common clinical syndrome in which the newborn's oxygen supply is suspended in the days around birth. Until now there is no effective therapeutic strategy to control the deleterious effects produced by asphyxia in the Central Nervous System. Therapeutic hypothermia is the only treatment that is being used in the clinic, in neonates who have suffered perinatal asphyxia, but its results are partial. For this reason, combined treatments with hypothermia, such as erythropoietin, xenon, magnesium sulfate, and melatonin, have begun to be tested. Although there are numerous basic investigations in this regard, in animal models, at the clinical level the information is much less, since its application in neonates is very recent. For this reason, the findings, already tested in children, in combined treatments with therapeutic hypothermia, will be briefly summarized, and their contributions, scope and limitations will be analyzed.

Keywords

Perinatal asphyxia - Neuroprotection - Therapeutic hypothermia - Combined treatments

Introducción

La asfixia perinatal (AP) es un síndrome clínico frecuente en el cual se ve suspendido el suministro de oxígeno del neonato, en los días cercanos a su nacimiento. Su incidencia estimada es de 1 cada 1000 nacimientos a término en países desarrollados y de 7 a 26 cada 1000 nacimientos a término en países en vías de desarrollo. Dentro de este grupo, muchos neonatos mueren en el período neonatal, y entre los que sobreviven, un 20/30% presentan secuelas a corto y largo plazo (Workineh et al., 2020). La AP es factor de riesgo para diversos trastornos neurológicos, psicológicos y psiquiátricos, tales como trastornos del espectro autista, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con y sin hiperactividad, discapacidad intelectual y trastornos neurodegenerativos (Modabbernia et al., 2016, Pugliese et al., 2019). Hasta el momento no existe una estrategia terapéutica eficaz para controlar los efectos deletéreos producidos por la AP. Exceptuando la hipotermia terapéutica (HT), la mayor parte de los agentes neuroprotectores aún se encuentran en fase de experimentación animal, e incluso los tratamientos hasta la actualidad probados en animales ejercen un efecto terapéutico parcial. Por esta razón, a partir de alrededor del año 2010 comenzó a insistirse en la necesidad de poner a prueba tratamientos combinados (Cilio y Ferriero, 2010).

Asfixia perinatal

Entre las injurias perinatales, la más frecuente es la AP, la cual es una condición clínica caracterizada por falta de una adecuada oxigenación y flujo sanguíneo (hipoxia e isquemia), que se produce entre la vigésimo octava semana de gestación y el séptimo día postparto. A pesar de los avances que se han producido en los últimos años a nivel de la atención obstétrica, perinatal y neonatal, los eventos relacionados con el parto son la segunda causa (luego de la prematuridad), a nivel mundial, de muerte neonatal, lo cual, sumado a que las muertes de los niños recién nacidos constituyen casi la mitad de todas las muertes en niños menores de cinco años, indica que este es un problema que necesita de nuestra urgente atención (OMS & UNICEF, 2014). De hecho, en Argentina, se producen un estimado 4.800 muertes perinatales al año, y dentro de estas un amplio porcentaje se debe a AP (Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Estimación de la Mortalidad en la Niñez, 2019). De todas formas, durante el último tiempo, se han producido progresos en este sentido, que redujeron la cantidad de muertes, pero, como consecuencia, la morbilidad en casos de AP ha aumentado considerablemente, produciéndose una mayor cantidad de casos

con secuelas a corto y largo plazo (Workineh et al., 2020), que aumenta la carga mundial de discapacidad, especialmente si se tiene en cuenta que el 10% de esta carga se debe a afecciones neonatales (OMS y UNICEF, 2014).

La AP produce numerosos efectos deletéreos, como las alteraciones en los circuitos neuronales y gliales del hipocampo y el cuerpo estriado, e incide en la sinapsis, ya que se produce una mayor densidad de botones terminales presinápticos y de espinas dendríticas estriatales y corticales (Udovin et al., 2020). Asimismo la AP produce necrosis y apoptosis en estas áreas y la corteza en general, como también astrogliosis en el cuerpo estriado y cerebelo, y desequilibra los sistemas dopaminérgico, GABAérgico, glutamatérgico y redox produciéndose estrés oxidativo a la vez que agregación y ubiquitinación de proteínas (Lespay-Rebolledo et al., 2019; Udovin et al., 2020)

Al afectar de estos y otros modos al Sistema Nervioso Central, la AP puede ocasionar déficits cognitivos, convulsiones y/o epilepsia, ser factor de riesgo para esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad y trastornos neurodegenerativos, entre otros (Modabbernia et al., 2016; Pugliese et al., 2019).

Monotratamientos en asfixia perinatal: hipotermia terapéutica

En los últimos años, se ha visto en diversos modelos animales que la lesión cerebral y el posterior proceso de recuperación ocurre en tres etapas. En la primera de ellas, la fase primaria, que sucede durante el período de disminución del oxígeno, se produce, como mecanismo de compensación, un cambio al metabolismo anaeróbico, que genera menos ATP. Esta pérdida de energía produce numerosas disfunciones (acumulación de sodio y calcio en las células, liberación de glutamato, etc.) que generan la muerte de un gran número de neuronas, la cual resulta irreversible. A continuación, en la llamada fase latente, ocurre una recuperación parcial del metabolismo oxidativo cerebral, pero luego de esta etapa puede deteriorarse nuevamente, al producirse una falla energética energética secundaria que produce una segunda muerte neuronal, en este caso por necrosis y apoptosis, y entonces nos encontramos en la fase secundaria. (Cánovas-Ahedo y Alonso-Alconada, 2019; Toro-Urrego et al., 2019)

Ahora bien, aunque la muerte neuronal que ocurre en la etapa primaria no puede evitarse, no sucede lo mismo con la muerte neuronal de la fase secundaria, ya que es posible aplicar agentes neuroprotectores en la ventana terapéutica que ofrece la etapa latente, la cual tiene una duración estimada de entre 6 y 48 horas (Cánovas-Ahedo y Alonso-Alconada, 2019; Toro-Urrego et al., 2019).

Dentro de los tratamientos neuroprotectores que se pueden aplicar en esta etapa, en los últimos tiempos se ha profundizado en la nicotinamida, la melatonina, la eritropoyetina, las células madres y la palmitoiletanolamida, entre otros, todos ellos principalmente en modelos animales. La hipotermia terapéutica (HT)

es el único tratamiento aprobado para neonatos con AP que se está utilizando en la clínica (Datta et al., 2017 Tapia-Bustos et al., 2021; Udovin et al., 2020).

La HT consiste en un reducción de la temperatura corporal, ya sea de todo el cuerpo o bien solamente del cerebro. Ambos tipos de HT afectan a la corteza cerebral, aunque la selectiva hace más hincapié en esta área que en las regiones más profundas del cerebro, por lo que ambas serían efectivas, aunque no hay certeza aún acerca de la superioridad de uno u otro método. (Shea y Palanisamy, 2015). La HT habitualmente se lleva a cabo alrededor de 6 horas luego del insulto hasta las 48/72 horas después, es decir durante la fase latente que se mencionaba anteriormente, hasta la primera etapa de la fase secundaria de la lesión. La temperatura se reduce en aproximadamente 3.5°C, y cuando finaliza se va aumentando en 0.5°C por hora, para no producir un desequilibrio metabólico. Este tratamiento se lleva a cabo habitualmente en niños que sufren de una moderada a severa AP, y ha mostrado reducir las tasas de mortalidad, el riesgo de parálisis cerebral y algunos trastornos mayores del neurodesarrollo (Wassink et al., 2019).

Si bien la HT en humanos y los tratamientos antes mencionados en animales han logrado buenos resultados en casos AP, estos son parciales, por lo que desde el año 2010 se están realizando tratamientos combinados, de dos o más estrategias terapéuticas (Cilio y Ferriero, 2010), especialmente para complementar la HT, ya que se estima que sólo el 50/60% de los neonatos no sufrirán la muerte o una discapacidad severa gracias a esta intervención (Shea y Palanisamy, 2015).

Aunque son numerosas las investigaciones básicas, en modelos animales, a nivel clínico la información es mucho menor, ya que es muy reciente la aplicación en neonatos. Por ello a continuación se resumirán brevemente los hallazgos en los tratamientos combinados con HT más frecuentes, ya probados en seres humanos, con sus alcances y limitaciones.

Tratamientos combinados con hipotermia terapéutica en asfixia perinatal

Eritropoyetina

La eritropoyetina es una glicoproteína que ayuda a mantener o restablecer el funcionamiento de las células cuando estas se encuentran en condiciones fisiológicas desafiantes, como es el caso de la AP. Recientemente, se ha descubierto que se encuentra presente en las neuronas, astrocitos, microglía y oligodendrocitos, y que actúa en estos en respuesta a la injuria cerebral, aumentando su presencia en casos de AP, para disminuir la neuroinflamación, impedir la apoptosis y aumentar los antioxidantes. (Frajewicki et al., 2020)

Esto efectos endógenos se ven favorecidos por la aplicación de mayor cantidad de esta glicoproteína de modo exógeno. Así, se ha visto que en combinación con la HT se produce mayor neurogénesis y oligodendrogénesis, como también un incremento de

la revascularización del cerebro isquémico (Oorschot, Sizemore y Amer, 2020).

Estudios clínicos han mostrado un promedio de 80% de supervivencia de los niños tratados con esta combinación, y una disminución mayor, o incluso desaparición, de las secuelas del neurodesarrollo, en correlación con el hecho de que se había reducido considerablemente el volumen y profundidad de la injuria cerebral (Juul et al., 2018; Mulkey et al., 2017; Wu et al., 2016). Ahora bien, estos resultados muestran algunas inconsistencias, y otros ensayos clínicos no han mostrado un avance significativo con respecto a los resultados del monoterapiamiento con HT (Zhou et al., 2020).

La mayoría de los estudios se realizaron a corto plazo, por lo que sería necesario profundizar en los efectos a largo plazo en el neurodesarrollo, como así también evaluar cuál sería el momento más efectivo para la aplicación de la eritropoyetina, la frecuencia y su dosis óptima.

Xenón

El xenón es un gas noble que se encuentra presente en el aire y se ha utilizado desde hace décadas como anestésico, probándose extensamente su seguridad. En los casos de injuria cerebral, produce una reducción en la liberación neurotransmisores excitotóxicos e inhibe algunos subtipos de receptores de glutamato, deteniendo en parte el proceso neurotóxico y apoptótico de la AP. Otro beneficio es su modo de administración, el cual, al ser por inhalación, penetra más rápidamente al cerebro -en comparación con drogas administradas de modo oral o intravenoso- (Amer y Oorschot, 2018).

A partir del año 2010 se ha administrado este gas en combinación con HT en casos de AP, mostrando una leve mayor proporción de niños que se desarrollaron con normalidad luego de la lesión, lo cual estaría en relación con la reducción de muerte celular observada en varias investigaciones preclínicas. Sin embargo, los resultados fueron menores a lo esperado y no se logró reducir la mortalidad (Azzopardi et al., 2016; Frajewicki et al., 2020; Law et al., 2018).

A lo anterior se suma que son muy pocos los estudios efectuados en seres humanos, y ninguno a largo plazo, por lo que se necesita una mayor investigación clínica. Sin embargo, actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico llamado *CoolXenon3* para evaluar este tipo de tratamiento combinado en neonatos con alto riesgo de lesión cerebral, realizando un seguimiento durante un tiempo más prolongado que los estudios anteriores, por lo que puede que a corto plazo se posea mayor información en este sentido (Tolaymat et al., 2020).

Ahora bien, también conviene destacar que el costo del xenón es muy elevado, por lo que es muy difícil la aplicación de este tratamiento combinado en países en vías de desarrollo, donde la incidencia de AP es significativamente mayor.

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio es un agente endógeno antiexcitotóxico, que produce por lo tanto efectos neuroprotectores en casos de AP. Se ha venido utilizando exógenamente en la clínica como terapia prenatal en casos de mujeres en riesgo de parto prematuro, para la neuroprotección del feto, y ha mostrado excelentes resultados en este sentido, mientras que es poco lo que sabe sobre su uso en el período postnatal. (Frajewicki et al., 2020; Shea y Palanisamy, 2015; Zhou et al., 2020)

Estudios con niños han mostrado, a muy corto plazo, que produce mejoras a nivel neurológico y no tiene efectos adversos al ser combinado con HT en casos de AP, aunque estas investigaciones presentan ciertas inconsistencias. Se está realizando actualmente un ensayo clínico de este tratamiento combinado, en niños a término y prematuros, que se espera arroje mayor luz al respecto (Galinsky et al., 2020; Lingam y Robertson, 2018). Se necesitan mayor cantidad de investigaciones clínicas sobre el tema, a corto y largo plazo, como así también establecer un protocolo adecuado de administración, duración y demás parámetros de este tratamiento.

Melatonina

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, que regula el ciclo circadiano. Ha mostrado poseer propiedades neuroprotectoras como agente antioxidante, antiapoptótico y antiinflamatorio, tanto a nivel endógeno como al ser administrado exógenamente (Victor et al., 2022)

Estudios clínicos han mostrado que, combinada con HT, produce una disminución en las injurias de la materia blanca, menor cantidad de convulsiones y una significativa mejoría en las secuelas neurológicas a corto plazo, como así también disminuye la tasa de mortalidad por AP (Aly et al., 2015, Colella et al., 2016), aumentando considerablemente los resultados positivos de la monoterapia.

Este agente se muestra prometedor, teniendo además en cuenta que es muy bien tolerado por los neonatos, pero se necesitan investigaciones a largo plazo y más cantidad a corto plazo, como así también establecer la dosis y el momento óptimos para el tratamiento.

Conclusión

La AP continúa siendo un grave problema a nivel mundial, y esto se profundiza en los países en vías de desarrollo. Si bien se ha avanzado considerablemente en la búsqueda de agentes neuroprotectores para esta injuria, queda mucho trabajo aún por realizar. En este sentido, las terapias combinadas se presentan como prometedoras. Ahora bien, las investigaciones clínicas sobre estos tipos de tratamientos se encuentran recién en sus inicios. Aunque se ha avanzado considerablemente a nivel preclínico, en experimentos principalmente en roedores, cerdos y monos, es escasa la información que tenemos sobre sus resultados en seres humanos.

Asimismo, existen otro tipo de tratamientos combinados, que no utilizan HT, pero aún no han sido aprobados para ensayos clínicos, como la electroacupuntura, las células madres, el cilostazol, el enriquecimiento ambiental, la palmitoiletanolamida, entre otros, combinados entre ellos de diferentes modos. Sería relevante avanzar en estas investigaciones, especialmente en aquellas menos invasivas y con mayor poder traslacional, como el enriquecimiento ambiental, para ampliar las miras más allá de la HT.

BIBLIOGRAFÍA

- Aly, H., Elmahdy, H., El-Dib, M., Rowisha, M., Awany, M., El-Gohary, T., Elbatch, M., Hamisa, M., y El-Mashad, A. R. (2015) Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *Journal of perinatology*, 35(3), 186-191. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.186>
- Amer, A. R., y Oorschot, D. E. (2018) Xenon Combined With Hypothermia in Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Noble Gas, a Noble Mission. *Pediatric neurology*, 84, 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009>
- Azzopardi, D., Robertson, N. J., Bainbridge, A., Cady, E., Charles-Edwards, G., Deierl, A., Fagiolo, G., Franks, N. P., Griffiths, J., Hajnal, J., Juszcak, E., Kapetanakis, B., Linsell, L., Maze, M., Omar, O., Ströhm, B., Tusor, N., y Edwards, A. D. (2016) Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 15(2), 145-153. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00347-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00347-6)
- Cánovas-Ahedo, M. y Alonso-Alconada, D. (2019) Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de pediatría*, 91(1), 59.e1-59.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.007>
- Cilio, M., y Ferriero, D. (2010) Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(5), 293-298. doi: 10.1016/j.siny.2010.02.002
- Colella, M., Biran, V., y Baud, O. (2016) Melatonin and the newborn brain. *Early human development*, 102, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.001>
- Datta, V. (2017) Therapeutic Hypothermia for Birth Asphyxia in Neonates. *Indian journal of pediatrics*, 84(3), 219-226. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2266-0>
- Frajewicki, A., Laštuvka, Z., Borbélyová, V., Khan, S., Jandová, K., Janišová, K., Otáhal, J., Mysliveček, J., y Riljak, V. (2020) Perinatal hypoxic-ischemic damage: review of the current treatment possibilities. *Physiological research*, 69(Suppl 3), S379-S401. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934595>
- Galinsky, R., Dean, J. M., Lingam, I., Robertson, N. J., Mallard, C., Bennet, L., y Gunn, A. J. (2020) A Systematic Review of Magnesium Sulfate for Perinatal Neuroprotection: What Have We Learnt From the Past Decade? *Frontiers in neurology*, 11, 449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00449>
- Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Estimación de la Mortalidad en la Niñez (2019) Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019. Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund.
- Juul, S. E., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., Mayock, D. E., Goodman, A. M., Hauge, S., Gonzalez, F., y Wu, Y. W. (2018) High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial - Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*, 113(4), 331-338. <https://doi.org/10.1159/000486820>
- Law, L. S., Lo, E. A., Chan, C. C., y Gan, T. J. (2018) Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Effets neurologiques et cognitifs associés à l'utilisation clinique du xénon: revue systématique et méta-analyse des essais randomisés contrôlés. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 65(9), 1041-1056. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1163-6>
- Lespay-Rebolledo, C., Tapia-Bustos, A., Bustamante, D., Morales, P., y Herrera-Marschitz, M. (2019) The Long-Term Impairment in Redox Homeostasis Observed in the Hippocampus of Rats Subjected to Global Perinatal Asphyxia (PA) Implies Changes in Glutathione-Dependent Antioxidant Enzymes and TIGAR-Dependent Shift Towards the Pentose Phosphate Pathways: Effect of Nicotinamide. *Neurotoxicity research*, 36(3), 472-490. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00064-4>
- Lingam, I., y Robertson, N. J. (2018) Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Developmental neuroscience*, 40(1), 1-12. <https://doi.org/10.1159/000484891>
- Modabbernia, A., Mollon, J., Boffetta, P., y Reichenberg, A. (2016) Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1847-1859. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2717-5>
- Mulkey, S. B., Ramakrishnaiah, R. H., McKinstry, R. C., Chang, T., Mathur, A. M., Mayock, D. E., Van Meurs, K. P., Schaefer, G. B., Luo, C., Bai, S., Juul, S. E., y Wu, Y. W. (2017) Erythropoietin and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Volume of Acute Brain Injury and 1-Year Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of pediatrics*, 186, 196-199. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.053>
- OMS y UNICEF (2014) *Todos los Recién Nacidos: un plan de acción para poner fin a la mortalidad prevenible: Resumen de orientación*. Organización Mundial de la Salud.
- Oorschot, D. E., Sizemore, R. J., y Amer, A. R. (2020) Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1487. <https://doi.org/10.3390/ijms21041487>

- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E.A., Calabrò, G., Cerminara, G., Sampogna, G., Luciano, M., Steardo, L., Jr, Fiorillo, A., Garcia, C.S., y De Fazio, P. (2019) Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry research*, 271, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>
- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E. A., Calabrò, G., Cerminara, G., Sampogna, G., Luciano, M., Steardo, L., Jr, Fiorillo, A., Garcia, C. S., y De Fazio, P. (2019) Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry research*, 271, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>
- Saraceno, G. E., Caceres, L. G., Guelman, L. R., Castilla, R., Udovin, L. D., Ellisman, M. H., Brocco, M. A., y Capani, F. (2016) Consequences of excessive plasticity in the hippocampus induced by perinatal asphyxia. *Experimental neurology*, 286, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.08.017>
- Shea, K. L., y Palanisamy, A. (2015) What can you do to protect the newborn brain? *Current opinion in anaesthesiology*, 28(3), 261-266. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000184>
- Tapia-Bustos, A., Lespay-Rebolledo, C., Vío, V., Pérez-Lobos, R., Casanova-Ortiz, E., Ezquer, F., Herrera-Marschitz, M., y Morales, P. (2021) Neonatal Mesenchymal Stem Cell Treatment Improves Myelination Impaired by Global Perinatal Asphyxia in Rats. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3275. <https://doi.org/10.3390/ijms22063275>
- Tolaymat, Y., Doré, S., Griffin, H. W., Shih, S., Edwards, M. E., y Weiss, M. D. (2020) Inhaled Gases for Neuroprotection of Neonates: A Review. *Frontiers in pediatrics*, 7, 558. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00558>
- Toro-Urrego, N., Vesga-Jiménez, D. J., Herrera, M. I., Luaces, J. P., y Capani, F. (2019) Neuroprotective Role of Hypothermia in Hypoxic-ischemic Brain Injury: Combined Therapies using Estrogen. *Current neuropharmacology*, 17(9), 874-890. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181206101314>
- Udovin, L. D., Kobiec, T., Herrera, M. I., Toro-Urrego, N., Kusnier, C. F., Kölliker-Frers, R. A., Ramos-Hryb, A. B., Luaces, J. P., Otero-Losada, M., y Capani, F. (2020) Partial Reversal of Striatal Damage by Palmitoylethanolamide Administration Following Perinatal Asphyxia. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1345. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01345>
- Victor, S., Rocha-Ferreira, E., Rahim, A., Hagberg, H., y Edwards, D. (2022) New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *European journal of pediatrics*, 181(3), 875-887. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04320-8>
- Wassink, G., Davidson, J. O., Dhillon, S. K., Zhou, K., Bennet, L., Thoresen, M., y Gunn, A. J. (2019) Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(2), 2. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0916-0>
- Workineh, Y., Semachew, A., Ayalew, E., Animaw, W., Tirfie, M., y Birhanu, M. (2020) Prevalence of perinatal asphyxia in East and Central Africa: systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 6(4), e03793. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03793>
- Wu, Y. W., Mathur, A. M., Chang, T., McKinstry, R. C., Mulkey, S. B., Mayoock, D. E., Van Meurs, K. P., Rogers, E. E., Gonzalez, F. F., Comstock, B. A., Juul, S. E., Msall, M. E., Bonifacio, S. L., Glass, H. C., Massaro, A. N., Dong, L., Tan, K. W., Heagerty, P. J., y Ballard, R. A. (2016) High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*, 137(6), e20160191. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0191>
- Zhou, K. Q., Davidson, J. O., Bennet, L., y Gunn, A. J. (2020) Combination treatments with therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic neuroprotection. *Developmental medicine and child neurology*, 62(10), 1131-1137. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14610>