

Avances en las estrategias de neuroprotección para el recién nacido

Advances in neuroprotection strategies for newborns

Carlos Enrique Piña-Borrego^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-3570-7420>

¹Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grados en Neonatología. Profesor Titular. Investigador Titular. Especialista Adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General “Donato G. Alarcón”. Ciudad de Acapulco, México.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico:  pina79839@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el neurodesarrollo y su función ejecutiva, esenciales para el aprendizaje, enfrentan desafíos asociados a prematuridad y condiciones perinatales, mitigados mediante estrategias de neuroprotección.

Objetivo: reseñar información actualizada sobre los avances en las estrategias de neuroprotección para el recién nacido.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica narrativa a partir de información publicada en diferentes bases de datos, en el período 2003-2025, en cuatro idiomas. Se utilizaron los descriptores: encefalopatía neonatal, lesión cerebral, neurodesarrollo, prematuridad y neuroprotección. Se localizaron 143 trabajos, entre revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros digitales y artículos originales. Se escogieron 38 que cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron estudios a propósito de un caso y series de casos. Se emplearon métodos teóricos analítico-sintético, histórico-lógico e inductivo-deductivo.

Desarrollo: cinco estrategias son efectivas en neonatos prematuros: corticoides prenatales, sulfato de magnesio, retraso del pinzamiento del cordón, cafeína y método madre canguro. Solo la hipotermia terapéutica muestra eficiencia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Las terapias emergentes exploran soluciones como melatonina, eritropoyetina y células madre para mitigar el daño neurológico asociado a la prematuridad y optimizar el desarrollo cerebral. Las perspectivas terapéuticas

para neonatos a término consideran opciones avanzadas como eritropoyetina, melatonina, xenón, allopurinol y otras moléculas prometedoras.

Conclusiones: la lesión cerebral neonatal puede originarse por alteraciones en el desarrollo en prematuros o daño en tejidos formados en neonatos a término. Estrategias actuales incluyen corticoesteroides, sulfato de magnesio, retraso del pinzamiento, cafeína e hipotermia terapéutica. Avances como melatonina, eritropoyetina, células madre, gases nobles y allopurinol prometen terapias más personalizadas y eficaces.

Palabras clave: hipoxia-isquemia encefálica; neuroprotección; recién nacido prematuro; trastornos del neurodesarrollo.

ABSTRACT

Introduction: neurodevelopment and its executive function, essential for learning, face challenges associated with prematurity and perinatal conditions, mitigated through neuroprotective strategies.

Objective: to review updated information on advances in neuroprotection strategies for newborns.

Methods: a narrative bibliographic review was carried out using information published in different databases, in the period 2003-2025, in four languages. The following keywords were used: neonatal encephalopathy, brain injury, neurodevelopment, prematurity, and neuroprotection. A total of 143 articles were found, including systematic reviews, meta-analyses, e-books, and original articles. Thirty-eight studies that met the inclusion criteria were selected. Case studies and case series were excluded. Analytic-synthetic, historical-logical, and inductive-deductive theoretical methods were employed.

Development: five strategies are effective in premature neonates: prenatal corticosteroids, magnesium sulfate, delayed cord clamping, caffeine, and kangaroo mother care. Only therapeutic hypothermia is effective in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Emerging therapies explore solutions such as melatonin, erythropoietin, and stem cells to mitigate neurological damage associated with prematurity and optimize brain development. Therapeutic prospects for term neonates consider advanced options such as erythropoietin, melatonin, xenon, allopurinol and other promising molecules.

Conclusions: neonatal brain injury can result from developmental abnormalities in premature infants or damage to formed tissues in full-term neonates. Current strategies include corticosteroids, magnesium sulfate, delayed clamping, caffeine, and therapeutic hypothermia. Advances such as melatonin,

erythropoietin, stem cells, noble gases, and allopurinol promise more personalized and effective therapies.

Keywords: brain hypoxia-ischemia; neuroprotection; neurodevelopmental disorders; premature infant.

Recibido: 27/04/2025

Aprobado: 23/07/2025

Publicado: 08/09/2025

INTRODUCCIÓN

Los neonatos prematuros a menudo presentan lesiones difusas de la sustancia blanca, principalmente debido a la muerte de precursores de oligodendrocitos. Las lesiones difusas de la sustancia blanca se asocian con el crecimiento cerebral reducido y problemas de maduración neuronal, lo que trae como consecuencia disfunciones neuroconductuales persistentes, como deficiencias motoras y cognitivas. Las lesiones puntuales que se observan por resonancia magnética pueden predecir estos déficits, pero al igual que la ultrasonografía craneal, no es suficiente para diagnosticar completamente estas lesiones, diagnosticar cuyo tratamiento sigue siendo un desafío.⁽¹⁾

La encefalopatía neonatal en lactantes a término y a corto término se define como una alteración de la función neurológica en un recién nacido, caracterizada por alteración de la conciencia, tono y reflejos anormales. Esta definición amplia no especifica causas, ni guía el diagnóstico y el tratamiento, y las definiciones pragmáticas varían ampliamente entre los estudios. La causa más común de encefalopatía neonatal es la encefalopatía hipóxico-isquémica, pero también puede estar asociada con infección, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular, malformaciones cerebrales, trastornos metabólicos, cardiopatía cianótica, hipertensión pulmonar, causas genéticas, querníctero y combinaciones de estas. Este amplio espectro debe considerarse y analizarse cuidadosamente para realizar el diagnóstico correcto e informar el tratamiento y los resultados.^(2,3)

El neurodesarrollo es un proceso cerebral básico que resulta necesario para el aprendizaje y la productividad. La función ejecutiva es un término utilizado para describir procesos específicos

neurocognitivos que implican la regulación, la organización y la monitorización de los pensamientos y las acciones para conseguir un objetivo específico. Los procesos considerados en la función ejecutiva en la naturaleza comprenden la inhibición-control de los impulsos, la flexibilidad cognitiva-mental, el control de las emociones, el inicio de habilidades, la planificación, la organización, la memoria de trabajo y el autocontrol. Los trastornos de neurodesarrollo o de la función ejecutiva reflejan cualquier disrupción o debilidad de estos procesos, lo cual se debe a un mal funcionamiento neuroanatómico o psicológico.⁽⁴⁾ La prevalencia y el riesgo de parálisis cerebral se ven afectados de manera diferente por el grado de prematuridad en comparación con la epilepsia y las necesidades educativas especiales, lo que posiblemente refleja diferencias importantes en la fisiopatología cerebral.⁽⁵⁾

La prevalencia de cualquier trastorno grave del neurodesarrollo en América del Norte fue del ocho al 59 % a los 18 meses a dos años, y del 11 al 37% de los dos a cinco años. La prevalencia de desorden moderado del neurodesarrollo en Europa fue del 10% al 13% de los 18 meses a dos años; del 3% entre los dos y cinco años y del nueve al 19% después de los cinco años. La prevalencia de cualquier desorden del neurodesarrollo en el resto del mundo fue del 15% al 61% entre los 18 meses y los dos años, y del 42% entre los dos y cinco años. Se observó una tendencia hacia una mayor prevalencia de trastornos del neurodesarrollo con menor edad gestacional al nacer.⁽⁶⁾

En países de ingresos altos, la encefalopatía neonatal moderada-grave bajó a 0,5–1,9/1000 nacidos vivos; en Estados Unidos, se mantuvo en 1,7/1000. En países de ingresos bajos-medios, sigue alta: 1,5–20,3/1000, con mayor gravedad y mortalidad.⁽²⁾

Para mitigar los efectos sobre el neurodesarrollo se han propuesto diferentes estrategias de neuroprotección, algunas de las cuales son implementadas desde la etapa prenatal. Los enfoques actuales para la neuroprotección de los recién nacidos prematuros incluyen la administración prenatal de corticoesteroides, el sulfato de magnesio prenatal, el retraso en el pinzamiento del cordón umbilical superior a 30 segundos y el empleo de cafeína. Mientras que la hipotermia terapéutica es la única técnica cuya eficacia se ha demostrado para el tratamiento de recién nacidos a término con complicaciones derivadas del parto. Nuevos enfoques terapéuticos incluyen el uso de eritropoyetina recombinante humana, la melatonina y la terapia con células madre que se encuentra en fase de estudio.⁽³⁾

Considerando el numero potencial de niños que se benefician con el uso racional y oportuno de estas opciones terapéuticas y los beneficios futuros para el desarrollo del individuo, la familia y la sociedad,

el presente trabajo tiene como objetivo reseñar información actualizada sobre los avances en las estrategias de neuroprotección para el recién nacido.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a partir de la información publicada en las bases de datos *SciELO*, *RedALyC*, *Scopus*, *PubMed*, *Clinical Evidence Cochrane* empleando el buscador *Google Académico* entre los años 2003 y 2025 en idiomas español, inglés, francés y portugués. Se utilizaron los siguientes descriptores: encefalopatía neonatal, lesión cerebral, neurodesarrollo, prematuridad y neuroprotección. Se localizaron 143 trabajos, entre ellos revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros digitales y artículos originales. Se escogieron 38, entre estudios observacionales, descriptivos, transversales, longitudinales, quasi-experimentales, ensayos clínicos, revisiones narrativas y sistemáticas, así como capítulos de libros. De ellos 92,11% fueron publicados entre 2020 y 2025 y 7,89 % entre 2003 y 2019. Se excluyeron los estudios a propósito de un caso y series de casos. Se emplearon los métodos teóricos analítico-sintético, histórico-lógico, e inductivo-deductivo.

DESARROLLO

Principales aspectos de la lesión cerebral en el recién nacido prematuro

Se creía que los precursores inmaduros de oligodendrocitos en neonatos prematuros morían debido al estrés oxidativo y la excitotoxicidad, causando quistes en la sustancia blanca. Sin embargo, estudios recientes muestran que estas células no mueren en gran número, sino que permanecen inmaduras e incapaces de mielinizar axones. Estas anomalías no clásicas probablemente contribuyen a las lesiones difusas de la sustancia blanca observadas en resonancias magnéticas de recién nacidos prematuros.^(1,3)

En la encefalopatía de la prematuridad, los cambios en la sustancia gris incluyen una conectividad significativamente reducida, especialmente en las conexiones tálamocorticales, y una microestructura cortical disminuida, cuyas causas celulares y moleculares son mayormente desconocidas. Las hipótesis sugieren un menor número de neuronas, especialmente interneuronas afectadas por el nacimiento

prematuro, una menor arborización neuronal y una densidad sináptica y medular reducida. Estos cambios podrían desempeñar un papel clave en los mecanismos patógenos asociados con esta condición.^(1,3,7,8)

Por otra parte, se conoce que la inflamación sistémica y nerviosa afecta el desarrollo de la sustancia blanca y gris. La microglía, clave en la inflamación nerviosa, puede ser neuroprotectora o nociva según su fenotipo. Además, desempeña roles críticos en la reparación, eliminación de desechos, liberación de factores proplásticos y el recorte de neuritas y sinapsis durante el desarrollo cerebral.^(1,7,8)

Aunque los avances en cuidados neurológicos han reducido la incidencia y gravedad de lesiones cerebrales graves en neonatos prematuros, la morbilidad neurológica continúa alta. Los sobrevivientes presentan discapacidades motoras, cognitivas y conductuales ligadas a lesiones desde moderadas hasta graves, asociadas a inmadurez de la sustancia blanca y gris. Estas alteraciones resaltan la necesidad de estrategias terapéuticas que promuevan la regeneración celular durante períodos críticos de desarrollo cerebral.⁽¹⁾

La comprensión de las lesiones cerebrales en neonatos prematuros revela desafíos persistentes que requieren enfoques terapéuticos innovadores para abordar la inmadurez celular y mejorar el neurodesarrollo.

Fundamentos de la lesión cerebral en recién nacidos a término

La lesión clásica, frecuente en recién nacidos a término, se relaciona con hipoxia-isquemia cerebral, que provoca un déficit energético primario y secundario con afectación al desarrollo cerebral. La reanimación inicial puede revertir algunas alteraciones, pero desencadena procesos secundarios complejos, como disfunción mitocondrial, acumulación de calcio intracelular y generación de especies reactivas de oxígeno. Estos procesos contribuyen a la muerte celular y trastornos del neurodesarrollo graves. La hipotermia reduce la lesión, pero su eficacia puede limitarse por la inflamación sistémica perinatal, y requerirse nuevas terapias combinadas.^(2,3)

Los mecanismos del daño cerebral en estos casos, no se comprenden del todo, pero incluyen aminoácidos excitadores, alteraciones mitocondriales, regulación del calcio intracelular, especies reactivas de oxígeno, y tipos de muerte celular como apoptosis y necroptosis. Los cambios en factores tróficos y las respuestas inflamatorias también influyen. Algunos estudios sugieren que la inflamación sistémica perinatal sensibiliza al cerebro a lesiones hipóxico-isquémicas y afectan la eficacia de la hipotermia. Este proceso involucra complejas interacciones celulares e inflamatorias.^(2,9)

La encefalopatía hipóxico-isquémica es de origen multifactorial, comúnmente relacionada con hipoxia-isquemia grave antes o durante el parto, que provoca insuficiencia cardíaca y vascular, reducción de la perfusión cerebral y lesión cerebral. Entre sus causas destacan problemas maternos, placentarios y fetales. Los análisis placentarios son clave para investigar factores como vasculopatías o infecciones. En neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, son frecuentes la acidosis y anomalías placentarias inflamatorias; los factores inflamatorios intraparto, como fiebre materna o corioamnionitis, son riesgos adicionales importantes.^(2,3,9)

La comprensión multifactorial de la encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos a término subraya la necesidad de enfoques terapéuticos avanzados, que aborden, tanto el daño cerebral directo, como los procesos inflamatorios asociados.

Tratamientos disponibles para la neuroprotección de neonatos prematuros

Son cinco las estrategias con eficacia demostrada en la neuroprotección de los neonatos prematuros: la administración prenatal de corticoesteroides, el empleo de sulfato de magnesio, el retraso en el pinzamiento del cordón umbilical, el uso de cafeína y el método madre canguro. A continuación, se abordarán los aspectos esenciales de las mismas.

Los corticosteroides prenatales, introducidos en la década de 1960, mostraron inicialmente en ovejas una maduración pulmonar acelerada y menores problemas respiratorios, hallazgos que se confirmaron en estudios humanos, con énfasis en la administración de betametasona en embarazos de menos de 34 semanas como un método eficaz para reducir el síndrome de dificultad respiratoria, la mortalidad perinatal, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante, especialmente si el parto ocurre entre 24 horas y siete días después del tratamiento. Aunque su uso fue limitado hasta la década de 1990, se estableció como estándar tras recomendaciones para gestaciones de 24 a 34 semanas con riesgo de prematuridad, que incluye casos de rotura prematura de membranas antes de las 30-32 semanas. Los estudios a largo plazo no mostraron efectos negativos en el desarrollo infantil, aunque existe un ligero aumento en el riesgo de asma entre los tres y seis años.⁽¹⁰⁾

La administración de corticoesteroides antes del parto, indicada entre las 24 y 34 semanas de gestación o desde las 23 semanas si se anticipa un parto inminente, disminuye más del 40% el riesgo de muerte y complicaciones neonatales. Sus beneficios incluyen la reducción de condiciones graves como el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante, con extensión también a embarazos múltiples y a prematuros desde las 22 semanas. La supervivencia

neonatal mejora significativamente con el uso de betametasona (dos dosis de 12 mg intramuscular cada 24 horas) o dexametasona (cuatro dosis de 6 mg intramuscular cada 12 horas).⁽¹¹⁾

Los estudios demuestran que los corticoesteroides disminuyen la necesidad de asistencia respiratoria y condiciones como la taquipnea transitoria y la displasia broncopulmonar. Aunque en ciertos casos su administración puede repetirse, más de dos ciclos podrían influir negativamente en el crecimiento fetal, por lo que un único ciclo se considera seguro y eficaz para optimizar los resultados neonatales, porque aumenta las tasas de supervivencia y reduce complicaciones asociadas al parto prematuro.^(12,13)

La administración prenatal de corticoesteroides ha transformado la actuación ante el parto prematuro al reducir significativamente complicaciones neonatales y mejorar la supervivencia, con lo que se consolida como una intervención eficaz y segura en embarazos de alto riesgo.

El sulfato de magnesio es uno de los agentes tocolíticos más empleados, debido tanto a sus propiedades neuroprotectoras fetales como, a su eficacia en el manejo de nacimientos prematuros.^(3,10) Este tratamiento prenatal, ampliamente investigado, ha demostrado su capacidad para reducir la incidencia de parálisis cerebral y optimizar la función motora gruesa. Sus efectos incluyen la atenuación del daño excitotóxico, mediante la interacción con el receptor de glutamato tipo N-metil-D-aspartato, así como la reducción de la inflamación secundaria, la minimización de la producción de especies reactivas de oxígeno y la estabilización de las membranas celulares, factores que contribuyen a su impacto positivo en la estabilidad cardiovascular.

Además, el magnesio actúa como competidor del calcio en el retículo sarcoplásmico, interfiriendo con los procesos de contracción muscular al disminuir la interacción del calcio con el complejo actinamiosina y bloqueando tanto la entrada extracelular como la liberación intracelular de calcio a través de las vías del inositol trifosfato. Este mecanismo también reduce la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que se traduce en una disminución de la amplitud del potencial de placa motora y la sensibilidad.^(10,14)

Se realizará neuroprofilaxis fetal con sulfato de magnesio en caso de sospecha de parto inminente o progresión de las condiciones obstétricas en gestantes, tanto en embarazos simples como múltiples antes de las 32 semanas, para reducir la gravedad y el riesgo de parálisis cerebral en los recién nacidos que sobreviven. Se administra por vía intravenosa generalmente como un bolo inicial de cuatro a 6 g durante 30 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento de 2 g/h.^(10,11,14)

El sulfato de magnesio, con propiedades neuroprotectoras comprobadas, se consolida como un agente eficaz para reducir complicaciones neonatales en partos prematuros, con impacto en la prevención de parálisis cerebral.

El pinzamiento inmediato del cordón umbilical se ha practicado tradicionalmente para prevenir hemorragias posparto y evitar complicaciones neonatales asociadas con la sobrecarga sanguínea. Sin embargo, desde finales de la década de 1990, algunas investigaciones han demostrado los beneficios del pinzamiento tardío del cordón umbilical en neonatos tanto a término, como pretérmino, con mejoras significativas en su estado fisiológico y desarrollo. A pesar de estos hallazgos, su implementación no se ha generalizado, especialmente en neonatos con menos de 32 semanas de edad gestacional, debido a incertidumbres relacionadas con el momento óptimo, la reanimación en situaciones críticas y las posibles consecuencias del pinzamiento del cordón umbilical.⁽¹⁵⁾

En 2012, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomendaron retrasar el pinzamiento del cordón umbilical por al menos 30 segundos en recién nacidos prematuros, con el fin de reducir en hasta un 50 por ciento la incidencia de hemorragias intraventriculares. Estudios clínicos demostraron mejoras en el hematocrito, mayor estabilidad fisiológica y menor necesidad de soporte vital. A largo plazo, se observaron beneficios en el desarrollo motor grueso y fino, así como en habilidades sociales.⁽³⁾

El retraso en el pinzamiento del cordón umbilical se establece como una práctica prometedora para mejorar el desarrollo neonatal y reducir complicaciones, aunque su estandarización aún enfrenta desafíos clave en casos críticos.

El uso de cafeína en prematuros podría ejercer un efecto neuroprotector. Estudios en humanos evidencian mejora electroencefalográfica inmediata y ausencia de convulsiones tras su administración. La cafeína reduce mortalidad, discapacidad clínica y parálisis cerebral, con beneficios en la función motora gruesa a corto y largo plazo. En la etapa escolar, disminuye el riesgo de déficits motores sin afectar el rendimiento académico ni la conducta. Su uso prolongado minimiza eventos de hipoxemia vinculados a desarrollo neurológico adverso y se considera seguro hasta la edad escolar.⁽¹⁶⁾

Los mecanismos exactos de acción aún no se comprenden del todo, pero se atribuyen principalmente al antagonismo de los receptores de adenosina. Entre sus efectos destacan la estimulación de las áreas respiratorias en el tronco encefálico, lo que incrementa la ventilación por minuto y la sensibilidad al

dióxido de carbono, eleva el tono muscular esquelético, reduce la fatiga diafragmática y aumenta la tasa metabólica, acompañado de un mayor consumo de oxígeno.⁽¹⁷⁾

La cafeína demuestra eficacia al reducir la apnea, la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de daño pulmonar, con potencial beneficio sobre el desarrollo neurológico. Sin embargo, parte de la evidencia carece de alta calidad metodológica y persisten dudas sobre indicaciones, momento óptimo de inicio y suspensión del tratamiento, así como la dosificación más eficaz y segura. Por ello, se requiere investigación adicional mediante ensayos clínicos bien diseñados que permitan esclarecer las interrogantes pendientes sobre eficacia, seguridad y protocolos ideales para el uso neonatal de la cafeína.^(16,17)

La administración de cafeína en neonatos prematuros muestra un potencial prometedor en la neuroprotección, pero se requiere investigación adicional para optimizar su dosificación y comprender mejor sus mecanismos de acción.

El contacto piel con piel entre una madre y su recién nacido prematuro, conocido como método madre canguro, ha demostrado numerosos beneficios tanto a corto como a largo plazo. Estos incluyen mayor estabilidad fisiológica, menor ansiedad y depresión maternas, mejora en la lactancia, mayor tolerancia al dolor, mejor crecimiento y una reducción en la mortalidad. Los estudios indican que el contacto piel con piel durante 1,5 horas al día, cuatro días por semana durante ocho semanas, acelera los signos electroencefalográficos de maduración cerebral. A los dos años de edad corregida muestran mejores resultados en el neurodesarrollo de forma global. Además, nuevos hallazgos sugieren que los efectos del método se extienden a largo plazo, mejoran la atención, la calidad de los movimientos, el desarrollo cognitivo y las funciones ejecutivas del niño hasta los diez años.^(3,18)

El método madre canguro, basado en el contacto piel con piel, destaca por sus beneficios en el desarrollo neurológico y emocional de neonatos prematuros, con impactos positivos observados desde la infancia hasta etapas posteriores.

Tratamientos disponibles para la neuroprotección de neonatos a término

Hasta el presente solo la hipotermia terapéutica ha evidenciado eficiencia en la neuroprotección de los neonatos a términos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica.

La hipotermia terapéutica, que consiste en mantener durante 72 horas una temperatura de $33,5 \pm 0,5$ °C seguida de un recalentamiento progresivo de 0,5 °C por hora hasta alcanzar la normotermia, es actualmente el estándar de cuidado para neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o

grave. Entre sus efectos secundarios se incluyen la bradicardia sinusal, trombocitopenia, necrosis del tejido adiposo, coagulación intravascular diseminada y, en casos poco frecuentes, hipertensión pulmonar. Sin embargo, la hipotermia terapéutica no se ha relacionado con un aumento significativo en los índices de arritmias cardíacas importantes, hipotensión, ni con la necesidad de administración de inotropos.⁽³⁾ La hipotermia terapéutica protege el cerebro al reducir la tasa metabólica mediante el descenso controlado de la temperatura corporal y la disminución de la demanda neuronal de oxígeno y glucosa. Esto atenúa la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y el daño neuronal secundario. También inhibe la liberación de glutamato, previene el aumento intracelular de calcio que lleva a apoptosis y necrosis. Además, modula la respuesta inflamatoria al limitar la producción de citoquinas proinflamatorias, contribuye a la estabilización celular y la recuperación tras una lesión hipóxica.⁽¹⁹⁾

Uitzil y colaboradores, en una revisión sistemática reciente de 18 estudios comparativos, reportaron una efectividad del 83% al emplear la hipotermia terapéutica. Estos resultados destacan la importancia de su aplicación dentro de las primeras seis horas y entre las seis y doce horas posteriores al evento hipóxico-isquémico. Concluyen que la hipotermia terapéutica tiene un impacto positivo en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, al mejorar la neuroprotección, favorecer la función neurológica y el pronóstico del sistema nervioso, además de reducir la discapacidad grave y la tasa de morbimortalidad neonatal.⁽²⁰⁾

La hipotermia terapéutica, como estándar de cuidado, demuestra su eficacia en la protección cerebral de neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, con impacto en la reducción de la morbimortalidad y secuelas neurológicas.

Los avances en neuroprotección destacan por investigar diversas moléculas y terapias celulares. Combinar métodos en momentos clave podría ser esencial para estrategias más efectivas y prometedoras en este campo. A continuación, se abordarán algunas de las nuevas estrategias de neuroprotección en investigación actual.

Perspectivas terapéuticas futuras para la neuroprotección de neonatos prematuros

Las terapias emergentes para la neuroprotección en neonatos prematuros exploran soluciones innovadoras como la melatonina, la eritropoyetina y las células madre pluripotenciales, buscando mitigar el daño neurológico asociado al parto prematuro y optimizar el desarrollo cerebral.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), una neurohormona derivada del triptófano y producida por la glándula pineal, es un potente antioxidante con la capacidad de neutralizar radicales libres y estimular

enzimas antioxidantes clave como: glutatión, glutatión reductasa, peroxidasa y superóxido dismutasa. Además, puede activar directamente la proteína G en la membrana celular, que interactúa con receptores de alta afinidad que desencadenan cascadas específicas de señalización celular según el tejido. De forma independiente a sus receptores, modula proteínas de unión al calcio, proteínas citoesqueléticas y componentes de señalización mitocondrial. Sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptósicas, junto con su perfil de seguridad, posicionan a la melatonina como un candidato prometedor para la neuroprotección en neonatos con encefalopatía neonatal.^(3,21)

Los recién nacidos prematuros enfrentan dificultades para contrarrestar la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno provocada por el parto prematuro, lo que genera un incremento en la peroxidación lipídica y la producción de malondialdehído, un compuesto que puede contribuir significativamente al daño cerebral. La melatonina, una hormona cerebral endógena, junto con sus metabolitos, desempeña un papel crucial como eliminador de radicales libres en la neutralización de las especies reactivas del oxígeno. Sin embargo, los recién nacidos prematuros presentan un sistema antioxidante deteriorado, lo que impide la producción y liberación adecuada de melatonina.⁽²²⁾

Una revisión internacional reciente indica que la melatonina oral es segura en recién nacidos prematuros y podría aumentar la supervivencia durante el *shock* séptico y reducir el daño pulmonar asociado a ventilación mecánica. Un ensayo piloto demostró que su administración diaria reduce los niveles de F2-isoprostanos, biomarcador vinculado a alteraciones en la sustancia blanca. Aunque faltan estudios a largo plazo, se enfatiza la necesidad de investigaciones preclínicas sólidas que definan dosis, momento óptimo de administración y poblaciones neonatales susceptibles de beneficiarse.⁽²³⁾

La melatonina, con su perfil antioxidante y antiinflamatorio, se erige como un prometedor aliado neuroprotector en neonatos, lo que indica la urgencia de investigaciones para optimizar su aplicación clínica.

La eritropoyetina, sintetizada predominantemente por astrocitos, cumple funciones tróficas y neuroprotectoras en el cerebro del neonato pretérmino, mediante efectos antiinflamatorios, antiexcitotóxicos, antioxidantes y antiapoptósicos. Promueve la neurogenia, oligodendrogenia y angiogenia. En la hipoxia intrauterina prolongada, sus niveles elevados reflejan estrés crónico y riesgos como enterocolitis necrosante. Para ejercer neuroprotección, se requieren dosis altas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, incluso si se administran tardíamente. Esto reduce la pérdida neuronal, mejora el aprendizaje y preserva la sustancia blanca. Su uso prenatal se limita por la imposibilidad de

cruzar la placenta. La eficacia depende de la dosis y la frecuencia: múltiples administraciones son superiores a dosis únicas.⁽²³⁾ Sin embargo, la administración de eritropoyetina en recién nacidos prematuros aún presenta inconsistencias con respecto al resultado del desarrollo neurológico. Los ensayos clínicos muestran diferencias significativas, principalmente en la población objetivo y el esquema de intervención.⁽²⁴⁾

Los estudios clínicos aleatorizados de fase III sobre neuroprotección con eritropoyetina en neonatos prematuros han mostrado resultados decepcionantes, sin evidencia concluyente de beneficios neurológicos a largo plazo. Aunque investigaciones iniciales en modelos animales y ensayos de fases I y II sugerían efectos prometedores, como reducción de inflamación, actividad antioxidante y protección neuronal, los estudios recientes con modelos cerebrales más complejos demostraron respuestas menos significativas. En el seguimiento hasta los 10 años, no hubo diferencias en las funciones cognitivas, motoras o coeficientes intelectuales entre los niños tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo, lo que revela las consecuencias del parto prematuro en comparación con el parto a término. La historia enfatiza la necesidad de ensayos preclínicos robustos y ensayos clínicos bien diseñados con suficiente poder estadístico para evaluar la eficacia de nuevas terapias en poblaciones vulnerables.⁽²⁵⁾

La eritropoyetina muestra potencial neuroprotector en neonatos prematuros, pero resultados inconsistentes resaltan la necesidad de ensayos más sólidos que optimicen dosis y evaluaciones en poblaciones vulnerables para resultados concluyentes.

Las células pluripotenciales han mostrado un posible impacto positivo en la recuperación de lesiones cerebrales relacionadas con el parto prematuro. Estas lesiones suelen asociarse a un daño difuso de la materia blanca, vinculado a la pérdida prolongada de soporte trófico y a la inflamación persistente. Las células madre tienen la capacidad de fomentar angiogénesis, neurogénesis, sinaptogénesis y el crecimiento de neuritas, lo que podría mejorar los resultados neurológicos. Investigaciones en modelos de roedores neonatos, han evidenciado que las células madre neurales pueden reducir el tamaño de las lesiones cerebrales y mejorar las funciones motora y cognitiva. No obstante, es necesario resolver aspectos cruciales, como determinar la dosis adecuada, el tipo de células más eficaz y el momento óptimo para iniciar el tratamiento.⁽²³⁾

Las terapias con células madre ofrecen una vía prometedora de neuroprotección y regeneración en lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica o parálisis cerebral neonatal. Aunque su promoción por centros no regulados genera expectativas comprensibles, se requiere profundizar en sus mecanismos de

acción para optimizar protocolos clínicos. Estudios preclínicos sugieren que podrían modular el fenotipo microglial, aunque persisten limitaciones como escasa evidencia, diseños heterogéneos e inconsistencias metodológicas. La microglía representa un objetivo terapéutico relevante, pero se necesita mayor investigación. La colaboración interdisciplinaria y una caracterización inmunológica rigurosa, son claves para comprender su vínculo con la neuroprotección.⁽²⁶⁾

Las terapias con células madre destacan por su potencial en regeneración cerebral neonatal, aunque su aplicación clínica requiere más estudios para definir dosis, mecanismos y poblaciones beneficiarias con mayor precisión.

Perspectivas terapéuticas futuras para la neuroprotección de neonatos a términos

Las perspectivas terapéuticas para la neuroprotección en neonatos a término exploran opciones avanzadas como eritropoyetina, melatonina, xenón, alopurinol y otras moléculas prometedoras, que buscan minimizar daños neurológicos y optimizar resultados clínicos.

La eritropoyetina es una glucoproteína conocida por su rol en la eritropoyesis, pero también posee propiedades neuroprotectoras. Durante situaciones de hipoxia-isquemia, los receptores de eritropoyetina aumentan, favoreciendo la supervivencia celular cuando esta está disponible; su ausencia puede llevar a la muerte celular programada. La administración exógena de eritropoyetina es crucial para prevenir daño cerebral ante eventos agudos.⁽²⁷⁾

Estudios preclínicos demuestran beneficios histológicos y funcionales de la eritropoyetina en lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas.⁽²⁸⁾ La eritropoyetina exhibe propiedades antiapoptóticas, antioxidantes y citoprotectoras en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. En neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, reduce el daño hipóxico y promueve neurogénesis, oligodendrogénesis y angiogénesis. La eritropoyetina es accesible y segura, ofrece esperanza para tratar estas condiciones.⁽²⁹⁾

Las dosis de la eritropoyetina en la hipoxia-isquemia neonatal varían entre 250 y 2500 U/kg y se administran de forma única, diaria o en combinación con hipotermia terapéutica. Los resultados sugieren que la eritropoyetina podría ser efectiva, pero se necesitan estudios más precisos para definir la dosis, frecuencia y momento de administración. Además, su eficacia es limitada en casos graves y varía según el género. Aunque los resultados son mixtos, la investigación continúa buscando optimizar esta terapia y mejorar los desenlaces en recién nacidos con esta afección.^(27,29)

La eritropoyetina, reconocida por su potencial neuroprotector, representa una esperanza en casos de asfixia perinatal, aunque su eficacia requiere mayores estudios para optimizar dosis y resultados clínicos.

El xenón en concentraciones subanestésicas actúa como neuroprotector al inhibir receptores NMDA, activar canales TREK-1 y estimular HIF-1 α , contribuye a la reparación celular y preserva la integridad mitocondrial y dendrítica en contexto hipóxico.⁽³⁰⁾ El xenón muestra efectos duales en cerebros en desarrollo, restaura funciones neuronales y previene daño en lesiones hipóxico-isquémicas. Su combinación con hipotermia amplifica la neuroprotección, aunque la eficacia depende de su concentración y temperatura, lo que exige optimización clínica mediante investigaciones adicionales.⁽³¹⁾ El xenón, con su capacidad neuroprotectora y beneficios amplificados al combinarse con hipotermia, resalta como una terapia prometedora que demanda estudios clínicos para optimizar concentración y temperatura en su aplicación.

El argón es un gas noble que ha mostrado eficacia en la reducción de la apoptosis neuronal e inflamación tras lesiones isquémicas. Su mecanismo neuroprotector involucra la modulación de vías intracelulares en dichos procesos como: estimulación de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2), disminución de factores proapoptóticos (Bax) y atenuación del estrés oxidativo y la inflamación. Estas características lo convierten en una opción potencial para tratar accidentes cerebrovasculares isquémicos, lesiones traumáticas cerebrales, lesiones de la médula espinal e isquemia retiniana. Así, se perfila como una herramienta prometedora en neuroprotección.⁽³²⁾

La neuroprotección clínica con argón enfrenta desafíos en protocolos, mecanismos moleculares y seguridad. Se requieren estudios que definan dosis, duración y momento óptimos, y evalúen su efecto sobre la unidad neurovascular. La eficacia no ha sido validada en modelos con enfermedades subyacentes o animales grandes. Además, son necesarios ensayos exhaustivos sobre seguridad para traducir resultados preclínicos en aplicaciones terapéuticas confiables.⁽³³⁾

El argón, con propiedades neuroprotectoras prometedoras, necesita investigaciones adicionales para definir su eficacia, protocolos de uso y seguridad; se destaca su potencial en lesiones cerebrales y enfermedades neurovasculares.

La melatonina es un antioxidante con efectos neuroprotectores significativos en modelos experimentales de encefalopatía hipóxico-isquémica. Su administración reduce el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis, protege estructuras neuronales críticas y mejora marcadores metabólicos cerebrales en los recién nacidos, además, disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y promueve la regeneración de materia blanca. Los estudios muestran que la melatonina optimiza el estado neurológico postnatal y tiene beneficios a largo plazo en términos de comportamiento y aprendizaje tras lesiones

cerebrales. La aplicación intraperitoneal o mediante parches cutáneos poco después de la asfixia, demostró reducir la muerte neuronal y el daño cerebral, lo que indica su potencial para tratar la asfixia perinatal en humanos y justificar ensayos clínicos futuros.⁽³⁴⁾

La melatonina, con propiedades neuroprotectoras comprobadas, emerge como una intervención prometedora en la encefalopatía hipóxica-isquémica y justifica ensayos clínicos que optimicen su aplicación en recién nacidos.

El allopurinol, inhibidor de la xantina oxidasa, destaca por su capacidad para reducir el daño cerebral mediante la disminución de la oxidación de purinas y efectos antioxidantes. Puede atravesar la placenta y barrera hematoencefálica, transformándose rápidamente en oxipurinol, con vidas medias distintas. Ensayos clínicos preliminares sugieren mejoras neurológicas en neonatos asfixiados y seguridad para las madres. Estudios recientes evalúan su eficacia en combinación con hipotermia terapéutica para reducir la mortalidad y daño neurológico grave en lactantes con hipoxia, con resultados prometedores, pero aún no concluyentes. Se esperan datos definitivos en 2026.⁽³⁵⁾

El allopurinol, con propiedades antioxidantes y capacidad de atravesar barreras fisiológicas, promete reducir el daño cerebral en neonatos, aunque su eficacia definitiva depende de estudios concluyentes en desarrollo.

La N-acetilcisteína es un compuesto prometedor en la neuroprotección neonatal, que regula el estrés oxidativo y mejora los niveles de glutatió. Puede atravesar la placenta sin efectos teratogénicos y ha mostrado eficacia en modelos animales de encefalopatía hipóxico-isquémica grave. Combinada con vitamina D, potencia la energía cerebral y el desarrollo neurológico. Ensayos recientes en bebés tratados con N-acetilcisteína e hipotermia revelan resultados alentadores, sin efectos secundarios graves, aunque se necesita más investigación; la N-acetilcisteína se presenta como una opción potencial para prevenir discapacidades neurológicas en lactantes con hipoxia.⁽³⁶⁻³⁸⁾

La N-acetilcisteína, con propiedades antioxidantes y beneficios potenciales en hipoxia neonatal, destaca como una terapia prometedora que requiere más estudios para validar su eficacia y seguridad clínica.

Los inhibidores de la óxido nítrico sintasa regulan las isoformas neuronal, endotelial e inducible del óxido nítrico, relevantes en la encefalopatía hipóxico-isquémica. La molécula 2-iminobiotina (2-IB), un análogo de la vitamina B7, bloquea la actividad de las enzimas de los inhibidores de la óxido nítrico sintasa y la cascada apoptótica citocromo C/caspasa-3. Ensayos clínicos de fase dos han confirmado la

seguridad de 2-IB en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica grave, aunque se necesitan más estudios para validar su eficacia terapéutica.⁽³⁵⁾

Los inhibidores de la óxido nítrico sintasa, como 2-iminobiotina, emergen como herramientas prometedoras para la neuroprotección neonatal, aunque su eficacia terapéutica requiere mayor validación clínica.

El tema de la neuroprotección neonatal sigue abierto; aún existen significativas brechas por cerrar y un extenso camino por recorrer en el ámbito de la investigación clínica.

CONCLUSIONES

La lesión cerebral neonatal puede originarse por la alteración del desarrollo normal en prematuros o por daño en tejidos ya formados en recién nacidos a término. En los primeros, las estrategias actuales incluyen la administración prenatal de corticoesteroides, el uso de sulfato de magnesio, el retraso en el pinzamiento del cordón umbilical y la administración de cafeína. Por otro lado, la hipotermia terapéutica es el único método con eficacia demostrada para tratar complicaciones perinatales en neonatos a término. Sin embargo, se están explorando nuevos abordajes en el campo de la neuroprotección, como la aplicación de eritropoyetina, melatonina, terapias basadas en células madre, xenón, argón, alopurinol, N-acetilcisteína e inhibidores de la óxido nítrico sintasa. Es probable que un enfoque neuroprotector óptimo implique la combinación de estas técnicas en momentos específicos, adaptándose a las necesidades y características de cada caso. Estas investigaciones abren camino hacia terapias más personalizadas y efectivas.

Este trabajo aporta una necesaria visión general sobre la neuroprotección neonatal que sirve de punto de partida para la continuidad de la investigación sobre el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riddle A, Miller SP, Mezger V, Back SA. Brain Injury in the Preterm Infant. En: Sawyer T, Gleason CA, editores. Avery's Disease of the Newborn. 11na ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 809-26.

2. Chakkarapani E, de Vries LS, Ferriero DM, Gunn AJ. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. *Pediatr Res* [Internet]. 2025 [citado 17 Jul 2025];97:1-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-025-03986-2.pdf>
3. Juul SE, Fleiss B, McAdams RM, Gressens P. Estrategias de neuroprotección para el recién nacido. En: Gleason CA, Juul SE, editor. *Avery. Enfermedades del recién nacido*. 10ma ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 910-21.
4. Kelly DP, McCain DH. Neurodevelopmental and Executive Function and Dysfunction. En: Kliegman RM, St Geme JW, 3rd editores. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22 ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 300-9.
5. Larsen ML, Wiingreen R, Jensen A, Rackauskaite G, Laursen B, Hansen BM, et al. The effect of gestational age on major neurodevelopmental disorders in preterm infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2022 [citado 8 Mar 2025];91(7):1906-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01710-4>
6. Sarda SP, Sarri G, Siffel C. Global prevalence of long term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. *J Internat Med Resear* [Internet]. 2021 [citado 9 Mar 2025];49(7):1-21. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8299900/pdf/10.1177_03000605211028026.pdf
7. Vinces-Menéndez CV, Rivera-Calderón VD, Tierra-Auquilla RE, Vaca-Moreno MP. Neonatología. Lesiones cerebrales en prematuros. RECIMUNDO [Internet]. 2022 [citado 13 Mar 2025];6(2):470-7. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/1590/2040>
8. Pierson CR, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Neuropathology. En: Volpe JJ, editor. *Volpe's Neurology of the Newborn* [Internet]. 7ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2025 [citado 13 Mar 2025]:506-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780443105135000188?via%3Dihub>
9. González FF, Ferreiro DM, Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant: Pathophysiology. En: Volpe JJ, editor. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 632-42.
10. Costantine MM, Saad A, Saade G. Obstetric Management of Prematurity. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editores. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infant*. 12ma ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 318-51.

11. Iza-Aquieta LL, Bustillos-Solórzano ME. Amenaza de parto prematuro predicción prevención y manejo. RECIMUNDO [Internet]. 2022 [citado 16 Mar 2025];6(3):393-408. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/1831/2184>
12. Shittu KA, Ahmed B, Rabiu KA, Akinlusi F, Akinola OI. Does the use of antenatal corticosteroids reduce respiratory morbidity in babies born in late preterm period? BMC Pregnancy and Childbirth [Internet]. 2024 [citado 20 Jul 2025];24(1):334. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11064281/pdf/12884_2024_Article_6304.pdf
13. Ranagol A, Ranagol S, Zeergal NA. Comparison of short-term respiratory outcomes in neonates with and without antenatal steroid administration. Int J Acad Med Pharm [Internet]. 2025 [citado 20 Jul 2025];7(2):256-59. Disponible en: [https://academicmed.org/Uploads/Volume7Issue2/52.%20\[4653.%20JAMP_Medpulse\]%2020256-259.pdf](https://academicmed.org/Uploads/Volume7Issue2/52.%20[4653.%20JAMP_Medpulse]%2020256-259.pdf)
14. Shepherd ES, Goldsmith SH, Doyle LW, Middleton P, Marret S, Rouse DJ, et al. Magnesium Sulfate Before Preterm Birth for Neuroprotection. An Updated Cochrane Systematic Review. Obstet Gynecol [Internet]. 2024 [citado 20 Jul 2025];144(2):161-70. Disponible: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11250087/pdf/ong-144-161.pdf>
15. Serrano-López L, Juguera-Rodríguez I, Hurtado-Suazo JA. El clampaje tardío o pinzamiento inmediato del cordón umbilical en recién nacidos prematuros. ¿Estamos ante un cambio de paradigma en la reanimación que mejore los resultados de morbimortalidad en esta población? Evid Pediatr [Internet]. 2024 [citado 18 Mar 2025];20(2):15-20. Disponible en: https://evidenciasenpediatria.es/files/41-14584-RUTA/Edit_15_Pinzamiento_prematuros.pdf
16. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? ERJ Open Res [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2025];6(1):00330-2019. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7049734/pdf/00330-2019.pdf>
17. Chávez L, Bancalari E. Cafeína: algunas de las evidencias detrás de su uso y abuso en el recién nacido prematuro. Neonatología [Internet]. 2022 [citado 22 Mar 2025];119(4):428–32. Disponible en: <https://karger.com/neo/article/119/4/428/828822/Caffeine-Some-of-the-Evidence-behind-Its-Use-and>
18. Acosta-Díaz R, Piña-Borrego CE, Acosta-González LR, López-Fernández L. Método piel a piel: Evaluación del neurocomportamiento hasta el año de edad corregida. Rev Cubana Pediatr [Internet].

2003 [citado 22 Mar 2025];75(3):[aprox 11 p]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000300002

19. Mahía-Moros I, Lacasta-Puyuelo L, Gracia-Iñiguez C, Pina-Valeg L, Sangüesa-Ortin L. Hipotermia terapéutica: mecanismos de acción y evidencia clínica en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Rev Sanitaria de Investigación [Internet]. 2024 [citado 23 Mar 2025];5(7):[aprox 6 p]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/hipotermia-terapeutica-mecanismos-de-accion-y-evidencia-clinica-en-el-tratamiento-de-la-encefalopatia-hipoxico-isquemica/>

20. Uitzil-Eb EG, Ávila-Pérez CB, Vera-Vázquez, AA, Robledo-Espinosa E, Candila-Celis JA. Hipotermia terapéutica como efecto neuroprotector y reductor de la mortalidad neonatal: una revisión sistemática. Evidentia [Internet]. 2022 [citado 22 Mar 2025];19(Supl):e1411. Disponible en: <https://ciberindex.com/c/ev/e14110i>

21. Kokkinaki T, Anagnostou N, Markodimitraki M, Roumeliotaki T, Tzatzarakis M, Vakonaki E, et al. The development of preterm infants from low socio-economic status families: The combined effects of melatonin, autonomic nervous system maturation and psychosocial factors (ProMote): A study protocol. PLoS ONE [Internet]. 2025 [citado 21 Jul 2025];20(1):e0316520. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11723634/pdf/pone.0316520.pdf>

22. Garofoli F, Franco V, Aversa S, Albertini R, Angelini M, Asteggiano C, et al. Destino de la melatonina administrada por vía oral en recién nacidos prematuros: rendimiento antioxidante y base para la neuroprotección. J Pineal Res [Internet]. 2024 [citado 23 Mar 2025];76:e12932. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12932>

23. Molloy EJ, El-Dib M, Janet A, Juul S, Gunn AJ, Bender M, et al. Terapias neuroprotectoras en la UCIN en prematuros: presente y futuro (Serie Cuidados Neurocríticos Neonatales). Pediatr Res [Internet]. 2024 [citado 22 Mar 2025];95(5):1224–36. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11035150/pdf/41390_2023_Article_2895.pdf

24. Perrone S, Lembo C, Gironi F, Petrolini C, Catalucci T, Corbo G, et al. Erythropoietin as a Neuroprotective Drug for Newborn Infants: Ten Years after the First Use. Antioxidants [Internet]. 2022 [citado 29 Mar 2025];11(4):652. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9031072/pdf/antioxidants-11-00652.pdf>

25. Juul SE. Reflections on Neonatal Erythropoietin Neuroprotection Studies. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024 [citado 29 Mar 2025];7(9):e2430001. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823331>
26. Brégère C, Schwendele B, Radanovic B, Guzmán R. Microglia and Stem-Cell Mediated Neuroprotection after Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Stem Cell Rev y Rep* [Internet]. 2022 [citado 30 Mar 2025];18(2):474–522. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8930888/pdf/12015_2021_Article_10213.pdf
27. Maïza A, Hamoudi R, Mabondzo A. Targeting the Multiple Complex Processes of Hypoxia-Ischemia to Achieve Neuroprotection. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 [citado 30 Mar 2025];25(10):5449. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/10/5449>
28. Klepper S, Jung S, Dittmann L, Geppert CI, Hartmann A, Beier N, et al. Further Evidence of Neuroprotective Effects of Recombinant Human Erythropoietin and Growth Hormone in Hypoxic Brain Injury in Neonatal Mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 18 Jul 2025];23(15):8693. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9368903/pdf/ijms-23-08693.pdf>
29. Badila IL, Dima V, Zaharie CG. Current Knowledge of Neonatal Birth Asphyxia – a Review of Recent Literature and Novel Approach. *Maedica (Buchar)* [Internet]. 2025 [citado 18 Jul 2025];20(1):90-8. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12123489/pdf/maedica-20-90.pdf>
30. Zhang M, Cui Y, Cheng Y, Wang Q, Hongliu S. Neuroprotective effect and potential therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res* [Internet]. 2021 [citado 18 Jul 2025];99(12):3274-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716615/>
31. Qinfang S, Gerhard R, Ping W, Chengkun X, Fangfang M, Jing Z, et al. Effects of Xenon on the Developing Brain: Current Insights from Pre-clinical and Clinical Studies. *J Integra Neurosci* [Internet]. 2025 [citado 30 Mar 2025];24(3):26388. Disponible en: <https://article.imrpress.com/journal/JIN/24/3/10.31083/JIN26388/29a113128acbc6700e24c6b9ff03f0ce.pdf>
32. Winkler DA. Noble Gases in Medicine: Current Status and Future Prospects. *Oxygen* [Internet]. 2024 [citado 5 Abr 2025];4(4):421-31. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-9801/4/4/26>
33. Li B, Yongxin L, Qi J, Sihao C, Han J, Shuang He. Argon neuroprotection in ischemic stroke and its underlying mechanism. *Brain Research Bulletin* [Internet]. 2024 [citado 5 Abr 2025]; 212: 110964. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923024000972>

34. Pluta R, Furmaga-Jabłońska W, Januszewski S, Tarkowska A. Melatonin: A Potential Candidate for the Treatment of Experimental and Clinical Perinatal Asphyxia. *Molecules* [Internet]. 2023 [citado 6 2025];28(3):1105. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9919754/pdf/molecules-28-01105.pdf>
35. Notarbartolo V, Badiane BA, Angileri VM, Piro E, Giuffrè M. Antioxidant Therapy in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Adjuvant or Future Alternative to Therapeutic Hypothermia? *Metabolites* [Internet]. 2024 [citado 25 Abr 2025];14(11):630. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11596076/pdf/metabolites-14-00630.pdf>
36. Jenkins DD, Musgo HG, Marrón TR, Yazdani M, Thayyil S, Montaldo P, et al. NAC and Vitamin D Improve CNS and Plasma Oxidative Stress in Neonatal HIE and Are Associated with Favorable Long-Term Outcomes. *Antioxidants* [Internet]. 2021 [citado 25 Abr 2025];10(9):1344. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8466838/pdf/antioxidants-10-01344.pdf>
37. Kesidou E, Bitsina C, Chatzisotiriou A, Theotokis P, Dandi E, Tata DA. N-Acetylcysteine Administration Attenuates Sensorimotor Impairments Following Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Rats. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 25 Abr 2025];23(24):16175. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9783020/pdf/ijms-23-16175.pdf>
38. Moss HG, Brown TR, Wiest DB, Jenkins DD. N-Acetylcysteine rapidly replenishes central nervous system glutathione measured via magnetic resonance spectroscopy in human neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cerebr Blood Flow & Metabol* [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2025];38:950-58. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5999009/pdf/10.1177_0271678X18765828.pdf

Conflictos de intereses

El autor declara que no existe conflicto de interés.

Contribución de los autores

Carlos Enrique Piña-Borrego: conceptualización, investigación, recursos, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Financiación

Autofinanciado.