



Nanopartículas en el tratamiento de encefalopatía hipóxica isquémica neonatal

Nanoparticles in the treatment of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

Etsa Robinson Tsenkush-Chamik^{1,2}, Jennyfer Fernanda Gavilanes-Ramon^{1,2}

Resumen

La encefalopatía neonatal (HIE) es un síndrome clínico de disfunción neurológica, con síntomas que van desde irritabilidad leve hasta coma y convulsiones, lo que contribuye significativamente a la discapacidad global. En los países desarrollados, ocurre en 2-3 por 1000 nacimientos a término, con mayor incidencia en las regiones de ingresos bajos y medios. El tratamiento primario es la hipotermia, aunque solo mejora los resultados en el 50% de los casos. Estudios recientes se centran en opciones terapéuticas alternativas como la nanomedicina para abordar el estrés oxidativo, la insuficiencia mitocondrial, la excitotoxicidad y la apoptosis asociadas con HIE. La nanotecnología ofrece avances prometedores en los tratamientos neurológicos, incluida una mejor administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica y una mayor biodisponibilidad. Esta revisión explora varias terapias basadas en nanomedicina, como las nanopartículas cargadas con catalasainhibidores basados en dendrímeros y nanoformulaciones de melatonina, que muestran un potencial neuroprotector significativo en modelos animales de lesión cerebral neonatal. Estas terapias tienen como objetivo mejorar la efectividad del tratamiento para HIE, abordando las limitaciones de los tratamientos actuales y brindando enfoques para un tratamiento eficaz en el futuro a alcance de todos.

Palabras clave: Hipoxia-isquemia cerebral, nanopartículas, nanomedicina, dendrímeros.

Abstract

Neonatal encephalopathy (HIE) is a clinical syndrome of neurological dysfunction, with symptoms ranging from mild irritability to coma and seizures, contributing significantly to global disability. In developed countries, it occurs in 2-3 per 1000 full-term births, with higher incidence in low- and middle-income regions. The primary treatment is hypothermia, although it only improves outcomes in 50% of cases. Recent studies focus on alternative therapeutic options such as nanomedicine to address oxidative stress, mitochondrial failure, excitotoxicity, and apoptosis associated with HIE. Nanotechnology offers promising advances in neurological treatments, including improved drug delivery across the blood-brain barrier and increased bioavailability. This review explores several nanomedicine-based therapies, such as nanoparticles loaded with dendrimer-based catalase inhibitors and melatonin nanoformulations, which show significant neuroprotective potential in animal models of neonatal brain injury. These therapies aim to improve the effectiveness of treatment for HIE, addressing the limitations of current treatments and providing approaches for an effective treatment in the future within everyone's reach.

Keywords: Hypoxia-Ischemia, Brain, nanoparticles, nanomedicine, dendrimers.

Introducción

La encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal (EHI) es un síndrome clínico de disfunción neurológica que abarca un amplio espectro de síntomas y gravedad, desde irritabilidad leve y dificultades para alimentarse hasta coma y convulsiones.⁽¹⁾

La EHI en el momento del nacimiento representa la mayor contribución a la discapacidad general en todo el mundo y representa una décima parte de todos los años de vida ajustados por discapacidad. Incluso en el mundo desarrollado, la EHI se produce en aproximadamente 2 a 3/1000 nacidos vivos a término y casi a término.⁽²⁾

¹Médico/a general. ²Universidad Católica de Cuenca, Cuenca Ecuador: ERTC; ID ORCID; 0000-0002-1313-293X, JFGR ID ORCID; 0000-0003-2770-3198

En los países de ingresos bajos y medios, la incidencia es mucho mayor (10-20 por cada 1000 nacidos vivos). El tratamiento para la HIE neonatal es la hipotermia que solo es parcialmente efectiva (no más del 50% de los recién nacidos tratados logran un resultado mejorado).⁽³⁾

La fisiopatología de EHI implica estrés oxidativo, falla en la producción de energía mitocondrial, excitotoxicidad glutaminérgica y apoptosis. Por lo tanto, en los últimos años, muchos estudios se han centrado en péptidos que actúan en algún lugar de la vía activada por una lesión anóxica grave que conduce a EHI.⁽⁴⁾

En este enfoque, la nanotecnología ha surgido como un nuevo enfoque interesante y prometedor para el tratamiento de trastornos neurológicos, incluidos los tumores cerebrales, con el potencial de superar las preocupaciones relacionadas con los enfoques terapéuticos tradicionales. Además, se han introducido nanomateriales biomiméticos para atravesar con éxito la barrera hematoencefálica para obtener imágenes utilizando nanoestructuras funcionales multimodales para una evaluación médica más específica y confiable. Estas nanomedicinas pueden abordar varios desafíos al mejorar la biodisponibilidad de las terapias a través de farmacocinética y farmacodinámica controladas.⁽⁵⁾

De esta manera, la administración dirigida de fármacos para atenuar la neuroinflamación puede mejorar en gran medida los resultados terapéuticos en modelos de lesión de la sustancia blanca perinatal para tratar la lesión cerebral neonatal.⁽⁶⁾

La HIE suele dar lugar a una carga de enfermedad de por vida, y se necesitan estrategias para tratar mejor esta afección, por lo que en esta revisión de la literatura se pretende proporcionar información acerca de las opciones terapéuticas mediante uso de la nanomedicina para un tratamiento más eficaz de esta patología.

Nanopartículas cargadas con catalasa

La catalasa, una enzima omnipresente en los organismos vivos, desempeña un papel fundamental en la mitigación del estrés oxidativo al catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en agua y oxígeno. Desde el punto de vista mecanístico, esta acción evita la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el consiguiente daño oxidativo a las células y los tejidos. Comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la actividad de la catalasa, explorar sus aplicaciones terapéuticas en diversos contextos patológicos, abordar los desafíos de las terapias basadas en la catalasa y promover nuevas estrategias para una mayor eficacia son pasos esenciales para aprovechar todo su potencial terapéutico.⁽⁷⁾

La enzima antioxidante catalasa es una terapia prometedor que se beneficiaría de la administración de nanopartículas de polietilenglicol-ácido poli(láctico-co-glicólico)PLGA-PEG para una mejor protección contra las

proteasas séricas y una mejor administración en el parénquima cerebral.⁽¹⁾ Sin embargo, las enzimas hidrófilas grandes no se dividen fácilmente en la matriz de nanopartículas poliméricas. Demostramos que el apareamiento iónico hidrófobo podría usarse para formular complejos DS-catalasa con una eficacia de unión del 68%. Las simulaciones de dinámica molecular (MD) respaldaron que la unión de sulfato de dextrano (DS) no interfería con la estructura proteica secundaria o terciaria nativa. Luego, los complejos DS-catalasa se usaron para desarrollar nanopartículas cargadas con catalasa con alta actividad de catalasa y protección de la actividad enzimática durante al menos 24 h en condiciones degradativas. Por último, se descubrió que las nanopartículas cargadas con catalasa eran significativamente neuroprotectoras en el modelo P10 Vannucci, lo que dio como resultado puntuaciones de lesión reducidas, así como una morfología microglial mejorada en comparación con los controles de nanopartículas salinas y en blanco. Por lo tanto, las nanopartículas PLGA-PEG cargadas con catalasa son una intervención prometedor para futuras investigaciones sobre el tratamiento de la lesión cerebral neonatal.⁽⁹⁾

La administración de fármacos que actúen específicamente en los sitios afectados, en la dosis adecuada y en el momento adecuado, es crucial para la neuroterapia, dada la sensibilidad y precisión de la función cerebral.⁽¹⁰⁾

Inhibidor del glutamato carboxipeptidasa basado en dendrímeros

El glutamato carboxipeptidasa II (GCPII), localizado en la superficie de los astrocitos y la microglía activada, regula la concentración extracelular de glutamato en el sistema nervioso central (SNC). Se ha demostrado previamente que la GCPII aumenta en la microglía activada en presencia de inflamación. La inhibición de la actividad de la GCPII podría reducir la excitotoxicidad del glutamato, lo que puede disminuir la inflamación y promover un fenotipo microglial "normal". El ácido 2-(3-mercaptopropil) pentanodioico (2-MPPA) es el primer inhibidor de la GCPII que se sometió a ensayos clínicos.⁽¹¹⁾

Los efectos neuroprotectores de la manipulación de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) en modelos experimentales de HI, a pesar de la necesidad de crear ligandos más seguros y selectivos para receptores particulares, brindan una oportunidad para crear nuevas terapias para los cerebros sensibles de los bebés en riesgo.⁽¹²⁾

La GCP-II se regula positivamente en la microglía después de la HI, tanto en los ratones SOD como en los WT. La terapia sistémica dirigida con dendrímero-2MPPA a las 6 h podría proporcionar beneficios significativos del tratamiento. La localización del dendrímero en la microglía se observa a las 6 h con un pico de regulación positiva de GCPII en la microglía activada observado a las 24 h después de la HI. El tratamiento con D-2MPPA a las 6 h después de la HI conduce a una disminución de KC/GRO (CXCL1) a las 24 h y una reducción de la

lesión cerebral en los ratones que sobreexpresan SOD expuestos a HI.⁽¹³⁾

Nanoformulaciones inyectables de melatonina

La melatonina es un prometedor agente neuroprotector después de una lesión cerebral hipóxico-isquémica (HI) perinatal.⁽¹⁴⁾ Dado que la melatonina puede afectar a los receptores de la membrana celular, del núcleo y puede actuar como una molécula antioxidante, se pueden observar algunos efectos no deseados después de su administración. Por lo tanto, el atrapamiento de la melatonina en sistemas de nanoadministración biocompatibles, biodegradables y seguros puede prevenir su degradación en la circulación, disminuir su toxicidad con una vida media aumentada y un perfil farmacocinético mejorado que conduce a un mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Debido a esto, se han utilizado nanopartículas para administrar melatonina en múltiples estudios.⁽¹⁵⁾

Se ha desarrollado y caracterizado un sistema inyectable compuesto de melatonina y liposomas (LP) o nanoemulsiones de aceite en agua (NE). La caracterización de las nanopartículas confirma la estabilidad fisicoquímica durante una semana y una mejora con respecto a la solubilización de la melatonina en agua (2,6 mg/mL en el sistema inyectable en estudio). La determinación de la cinética de liberación in vitro mostró una liberación prolongada cuando la melatonina se solubiliza en nanopartículas (T 1/2 : 81 min frente a 50 min frente a 26 min para melatonina-LP, melatonina-NE y melatonina-EtOH respectivamente). Los parámetros farmacocinéticos (PK) se confirmaron in vivo en ratas adultas como niveles similares de melatonina detectados en sangre e indicaron una mayor biodisponibilidad en el cerebro después de la administración intravenosa de nanoformulaciones de melatonina (10 mg/kg) en comparación con la administración de melatonina libre.⁽¹⁶⁾

Nanopartículas que contienen eritropoyetina

La eritropoyetina desempeña un papel importante en la neuroprotección y la neuroregeneración, así como en la eritropoyesis. Además, el uso actual en todo el mundo de la eritropoyetina en el tratamiento de enfermedades hematológicas permite su fácil aplicación en pacientes con lesiones del sistema nervioso central. Entre los nanotransportadores actuales, la eritropoyetina que atrapa polímeros no covalentes o que los absorbe, obtenida mediante secado por nanopulverización, puede ser la más prometedora.⁽¹⁷⁾

Las nanopartículas que contienen EPO se utilizaron para tratar la lesión isquémica del daño de la neurotoxina 3-NP. Los resultados demuestran que las nanopartículas cargadas con EPO pueden proteger la disminución de los OL inmaduros y las proteínas básicas de la mielina, y la formación y el crecimiento de la mielina ayudan al cerebro a recuperarse de la lesión isquémica del 3-NP.^(18,19)

Nanopartículas de glucosa oxidasa combinadas con dexmedetomidina

Se observó actividad proliferativa y apoptótica, expresión de Cyt-c (citocromo-c) y APAF-1 (factor activador de la proteasa apoptótica-1), cantidad de nucleótido de adenina total, actividad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y SOD (superóxido dismutasa), y expresión de HMGB1 (proteína de caja de grupo de alta movilidad 1), la proliferación se impulsó en el conjunto DEX y el conjunto GOX-NPs, mientras que la actividad apoptótica se vio restringida. Las expresiones de Cyt-c y APAF-1 (factor activador de la proteasa apoptótica-1) se restringieron. El contenido de ROS se redujo, y la actividad de SOD aumentó, y la presentación de HMGB1 se redujo. La acción en los conjuntos DEX y GOX-NPs fue notable, mientras que la proliferación de células nerviosas en lesión cerebral con hipoxia y reoxigenación fue impulsada por nanopartículas de oxidasa combinadas con dexmedetomidina, y la apoptosis se vio restringida. El metabolismo energético mejoró de manera efectiva al restringir la vía inflamatoria y el estrés oxidativo. Las células nerviosas en la lesión cerebral con hipoxia y reoxigenación mejoraron efectivamente.⁽²⁰⁾

Además, la dexmedetomidina es conocida por sus efectos neuroprotectores al modular las vías que reducen el estrés oxidativo neuronal, especialmente en el contexto de la hipoxia neonatal. Su uso en combinación con agentes antioxidantes como GOX-NP mejora su capacidad para proteger las neuronas y mitigar el daño neurológico.^(21,22)

Discusión

Los sistemas de administración de fármacos basados en nanomateriales tienen las características de prolongar la vida media, aumentar la biodisponibilidad, dirigir la administración del fármaco, la liberación del fármaco controlable y la baja toxicidad, por lo que se utilizan en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico para aumentar los efectos terapéuticos de los fármacos.⁽⁵⁾

Los nanobiomateriales, y los dendrímeros en particular, ofrecen la posibilidad de desarrollar terapias multifuncionales y multidireccionales. Debido a sus características intrínsecas, los dendrímeros son macromoléculas de primera clase para la administración de fármacos. Tienen una estructura globular, bien definida e hiperramificada, un tamaño nanométrico controlable y multivalencia, lo que les permite actuar como nanotransportadores eficientes y versátiles de diferentes moléculas terapéuticas. Además, diferentes tipos de dendrímeros muestran propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, antipriónicas y, lo más importante para el campo de la enfermedad de Alzheimer, antiamiloidogénicas.^(23,24)

Con la aplicación de la hipotermia, el pronóstico de los niños con EHI moderada ha mejorado, pero no es decisivo para los niños con EHI grave. En la actualidad, la subhipotermia está clínicamente disponible para bebés prematuros (o a término)

mayores de 36 semanas de edad gestacional y que pesan >2500 g. Sin embargo, no existe un tratamiento específico para bebés prematuros más pequeños y para comorbilidades neonatales que no son adecuadas para el tratamiento subcrítico, como las infecciones virales congénitas sistémicas. Por lo tanto, es extremadamente importante explorar estrategias neuroprotectoras adicionales para reducir el grado de daño cerebral en niños con EHI como las terapias anteriormente mencionados que lo hacen mediante el uso de nanomateriales.⁽³⁾

La administración dirigida de terapias a la microglia activada en la lesión cerebral neonatal puede mejorar las respuestas proinflamatorias de la microglia a la lesión, promover la tasa de supervivencia y mejorar los resultados neurológicos que pueden mantenerse durante un largo período.⁽²⁵⁾

Conclusión

El tratamiento actual de la EHI neonatal, como la hipotermia terapéutica, ha demostrado ser parcialmente efectivo, pero su eficacia es limitada en casos graves. Por ello, surge la necesidad de explorar nuevas terapias neuroprotectoras, como las basadas en nanomedicina, que

muestran un gran potencial para superar las limitaciones de los tratamientos tradicionales.

El uso de nanopartículas, como aquellas cargadas con catalasa, ha mostrado efectos neuroprotectores al reducir el daño oxidativo y mejorar la biodisponibilidad de las terapias, lo que resulta en mejores resultados clínicos. Asimismo, los dendrímeros y las nanoformulaciones de melatonina han demostrado ser herramientas prometedoras para la administración controlada de fármacos, protegiendo las células cerebrales del daño excitotóxico y promoviendo la regeneración neuronal. La eritropoyetina, administrada mediante sistemas de nanopartículas, y las nanopartículas combinadas con dexmedetomidina, también presentan efectos neuroprotectores y regenerativos, lo que destaca su potencial en el tratamiento de la lesión cerebral neonatal. Estas terapias innovadoras se dirigen específicamente a sitios de daño cerebral, superando la barrera hematoencefálica y optimizando la liberación de fármacos.

Por lo tanto, los enfoques basados en nanotecnología representan un avance prometedor en el tratamiento de la EHI, proporcionando nuevas oportunidades para mejorar los resultados terapéuticos y reducir el daño cerebral en neonatos.

Agradecimientos: Al equipo de trabajo.

Referencias bibliográficas

- Russ JB, Simmons R, Glass HC.** Neonatal encephalopathy: Beyond hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews* 2021;22:e148-62. <https://doi.org/10.1542/neo.22-3-e148>.
- Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al.** Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:2. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0916-0>.
- Bao L, Chen M, Dai B, Lei Y, Qin D, Cheng M, et al.** Nanoengineered therapeutic strategies targeting SNHG1 for mitigating microglial ischemia-reperfusion injury implications for hypoxic-ischemic encephalopathy. *SLAS Technol* 2024;29:100167. <https://doi.org/10.1016/j.slast.2024.100167>.
- Douglas-Escobar M, Weiss MD.** Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician: A review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015;169:397-403. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3269>.
- Bahadur S, Prakash A.** A comprehensive review on nanomedicine: Promising approach for treatment of brain tumor through intranasal administration. *Curr Drug Targets* 2023;24:71-88. <https://doi.org/10.2174/1389450124666221019141044>.
- Nance E, Porambo M, Zhang F, Mishra MK, Buelow M, Getzenberg R, et al.** Systemic dendrimer-drug treatment of ischemia-induced neonatal white matter injury. *J Control Release* 2015;214:112-20. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.07.009>.
- Rasheed Z.** Therapeutic potentials of catalase: Mechanisms, applications, and future perspectives. *Int J Health Sci (Qassim)* 2024;18:1-6.
- López-Rios de Castro R, Ziolk RM, Ulmschneider MB, Lorenz CD.** Therapeutic peptides are preferentially solubilized in specific microenvironments within PEG-PLGA polymer nanoparticles. *Nano Lett* 2024;24:2011-7. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c04558>.
- Joseph A, Nyambura CW, Bondurant D, Corry K, Beebout D, Wood TR, et al.** Formulation and efficacy of catalase-loaded nanoparticles for the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pharmaceutics* 2021;13:1131. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081131>.
- Liao R, Wood TR, Nance E.** Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury. *Nanobiomedicine (Rij)* 2020;7:1849543520970819. <https://doi.org/10.1177/1849543520970819>.
- Zhang F, Zhang Z, Alt J, Kambhampati SP, Sharma A, Singh S, et al.** Dendrimer-enabled targeted delivery attenuates glutamate excitotoxicity and improves motor function in a rabbit model of cerebral palsy. *J Control Release* 2023;358:27-42. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.04.017>.
- Mielecki D, Bratek-Gerej E, Salińska E.** Metabotropic glutamate receptors-guardians and gatekeepers in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pharmacol Rep* 2024. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00653-x>.
- Arteaga Cabeza O, Zhang Z, Smith Khoury E, Sheldon RA, Sharma A, Zhang F, et al.** Neuroprotective effects of a dendrimer-based glutamate carboxypeptidase inhibitor on superoxide dismutase transgenic mice after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis* 2021;148:105201. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105201>.
- Berger HR, Nyman AKG, Morken TS, Vettukattil R, Brubakk A-M, Wideroe M.** Early metabolite changes after melatonin treatment in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury studied by in-vivo 1H MR spectroscopy. *PLoS One*

- 2017;12:e0185202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185202>.
15. **Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mihanfar A, Yousefi B, Majidinia M.** Nanotechnology-based advances in the efficient delivery of melatonin. *Cancer Cell Int* 2022;22:43. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02472-7>.
 16. **Molska A, Nyman AKG, Sofias AM, Kristiansen KA, Hak S, Widerøe M.** In vitro and in vivo evaluation of organic solvent-free injectable melatonin nanoformulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2020;152:248-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.05.003>.
 17. **Hwang CH.** Targeted delivery of erythropoietin hybridized with magnetic nanocarriers for the treatment of central nervous system injury: A literature review. *Int J Nanomedicine* 2020;15:9683-701. <https://doi.org/10.2147/IJN.S287456>.
 18. **He N, Wang T, Jiang L, Wang D, Hu Y, Zhang L.** Therapy for cerebral ischemic injury with erythropoietin-containing nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;10:5320-3. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.3032>.
 19. **Chen H, Spagnoli F, Burris M, Rolland WB, Fajilan A, Dou H, et al.** Nanoerythropoietin is 10-times more effective than regular Erythropoietin in neuroprotection in a neonatal rat model of hypoxia and ischemia. *Stroke* 2012;43:884-7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.637090>.
 20. **Wang J, Fang M, Li J.** Research on glucose oxidase nanoparticles combined with dexmedetomidine in regulating oxygen metabolism and improving damaged cells in hypoxic-ischemia reperfusion brain damage. *Mater Express* 2022;12:778-85. <https://doi.org/10.1166/mex.2022.2207>.
 21. **Chen X, Chen D, Chen P, Chen A, Deng J, Wei J, et al.** Dexmedetomidine attenuates apoptosis and neurological deficits by modulating neuronal NADPH oxidase 2-derived oxidative stress in neonates following hypoxic brain injury. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:2199. <https://doi.org/10.3390/antiox11112199>.
 22. **Fu Z, Pang Z, He L, Zhang L, Fan Y, Zhao C, et al.** Dexmedetomidine confers protection against neuronal oxygen glucose deprivation-reperfusion by regulating SIRT3 mediated autophagy. *Neurochem Res* 2022;47:3490-505. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03712-y>.
 23. **Moreira DA, Santos SD, Leiro V, Pêgo AP.** Dendrimers and derivatives as multifunctional nanotherapeutics for Alzheimer's disease. *Pharmaceutics* 2023;15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041054>.
 24. **Liyanage W, Kale N, Kannan S, Kannan RM.** Journey from lab to clinic: Design, preclinical, and clinical development of systemic, targeted dendrimer-N-acetylcysteine (D-NAC) nanomedicines. *Adv Pharmacol* 2024;100:119-55. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2024.05.003>.
 25. **Zhang Z, Lin Y-A, Kim S-Y, Su L, Liu J, Kannan RM, et al.** Systemic dendrimer-drug nanomedicines for long-term treatment of mild-moderate cerebral palsy in a rabbit model. *J Neuroinflammation* 2020;17:319. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01984-1>.

Contribución de autoría: ERTCh: Concepción del artículo, recolección de datos, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final. JFGR: Concepción y diseño del estudio, porte de material de estudio, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final.

Conflicto de interés: Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Tsenkush-Chamik ER, Gavilanes-Ramon JF. Nanopartículas en el tratamiento de encefalopatía hipóxica isquémica neonatal. *Diagnóstico (Lima)*. 2024;63(4).

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v63i4.54>

Autor correspondiente: Etsa Robinson Tsenkush Chamik. Av. Condor y los Andes, Cuenca, Ecuador.

Correo electrónico: kameny1605@gmail.com

NUEVA DIRECCIÓN DE LA PÁGINA WEB DE

DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

<https://revistadiagnostico.fihu.org.p>