

Mecanismos de protección cerebral en neuroanestesia

Marcela Amparo Osuna-Zazueta¹, Juan Antonio Ponce-Gómez², Iván Pérez-Neri³

RESUMEN

En la actualidad se desarrolla una intensa búsqueda de mecanismos para proteger al sistema nervioso central (SNC) de situaciones que producen hipoxia e isquemia. El reto principal para neuroanestesiólogos es interrumpir la cascada de eventos bioquímicos e inmunológicos secundarios a isquemia para proteger al cerebro durante y después de una cirugía neurológica. Los principales mecanismos de daño en este padecimiento incluyen producción de citocinas proinflamatorias, de especies reactivas de oxígeno y liberación de aminoácidos excitadores, los cuáles pueden modularse con el uso de fármacos anestésicos como tiopental y propofol, entre otros. Adicionalmente, la práctica neuroanestésica permite intervenir en estos procesos mediante otros mecanismos que pueden proporcionar protección cerebral como mantener un flujo sanguíneo y oxigenación cerebral adecuados; así como, controlar la hiperglucemia, temperatura corporal, volemia y resistencias vasculares. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la isquemia y su modulación en neuroanestesia puede ayudar a mejorar el pronóstico y desenlace de los pacientes que atraviesan por una intervención médica que involucre un procedimiento anestésico para el tratamiento de trastornos que cursen con isquemia cerebral.

Palabras clave: estrés oxidante, excitotoxicidad, isquemia, neuroanestesia.

Mechanisms for brain protection in neuroanesthesia

ABSTRACT

There is currently an intensive search for the mechanisms to protect the central nervous system against hypoxia and ischemia. The main challenge for neuroanesthesiologists is to block the biochemical cascade that follows ischemia, to protect the brain during and after a neurological surgery. The main damaging mechanisms in those pathologies includes the release of cytokines and excitatory amino acids as well as generation of reactive oxygen species, which may be modulated by anesthetic drugs like thiopental and propofol, among others. Additionally, neuroanesthesia allows several interventions to protect the brain as the maintenance of brain blood flow and volume, oxygen, temperature, vascular resistance and glucose levels. Knowledge of the pathophysiologic mechanisms in ischemia and their modulation in neuroanesthesia may improve prognosis and outcome for patients undergoing a medical intervention involving an anesthetic technique for the treatment of diseases that include brain ischemia.

Key words: oxidative stress, excitotoxicity, ischemia, neuroanesthesia.

Uno de los factores más importantes de morbilidad y mortalidad en las unidades de trauma y cuidados intensivos es la disfunción neurológica. La alta incidencia de esta disfunción ha estimulado una intensa búsqueda acerca de cómo proteger al sistema nervioso central (SNC) de situaciones que producen hipoxia e

isquemia como traumatismo craneoencefálico severo, hipotensión prolongada, enfermedad cerebrovascular, y sobre todo, paro cardiorespiratorio. Tal protección debe iniciarse en forma temprana, manteniendo el flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado para la demanda metabólica; pero el reto hoy en día es poder interrumpir

la compleja cascada de eventos químicos e inmunológicos que se inician en ese momento, y que de hecho, llevan a la muerte cerebral^{1,2}.

La neuroprotección es el conjunto de maniobras que tienen por objeto frenar las cascadas inmunológica y metabólica que aparecen después del daño neurológico agudo. Cuando éste sucede, se producen eventos fisiopatológicos importantes protagonizados por producción de citocinas a partir de las células que representan al sistema inmunológico en el SNC, como células de la glía, que favorecerán en algunos casos, apoptosis, manteniendo activo el proceso inflamatorio, y en otros protegerán a las células a través de la producción de citocinas anti-inflamatorias. Se reconoce que las citocinas tienen acciones diversas en el cerebro, que modulan la respuesta sistémica a los cambios de enfermedades en el SNC, llámense inflamación, infección o lesiones³.

Mucho se ha avanzado en la búsqueda de factores que permitan prevenir o reducir este daño; como ya se conoce, el encéfalo es un órgano muy exigente, y no permite, en todos los casos, que las neuronas destruidas sean reemplazadas. Asimismo, se sabe que el cerebro, respecto a su metabolismo basal, es un órgano convertidor, consumidor y conservador de energía, en el que las necesidades enérgicas son cuantiosas, por lo que resulta paradójico que las reservas de sustratos generadores de energía que éste posee (glucógeno, oxígeno y glucosa) sean escasas. Es por ello que la neuroprotección es un tema muy complejo que requiere, para su mejor comprensión, detenernos en los mecanismos fisiopatológicos ocurridos durante todo el evento^{2,4}.

Cuando el cerebro es sometido a isquemia aguda, sufre dos tipos de daño: uno inmediato y otro tardío. El primero es por lo demás irreversible, ocurre en el área que circunda al vaso ocluido, donde el FSC es en extremo bajo; por lo general, hay una interacción entre el grado, duración de la reducción del FSC y la función neurológica. El tejido que recibe un FSC entre 18 y 23 ml/100 g de masa cerebral/min es funcionalmente inactivo, pero la función puede restablecerse en cualquier momento al aumentar la perfusión. El tejido que recibe un FSC menor, con frecuencia por debajo de 10 ml/100 g de tejido cerebral/min presenta falla a nivel de la membrana celular debido a la falta del ATP necesario para soportar el funcionamiento de las bombas iónicas y las neuronas mueren con rapidez^{2,5,6}.

Cuando se restablece la reperforación adecuada al tejido antes del tiempo límite de infarto, podrá recuperarse la función (zona de penumbra), que corresponde a la porción de tejido cerebral que en un momento dado recibe un FSC insuficiente para permitir el funcionamiento neuronal normal pero suficiente para mantener a las

neuronas vivas; es decir, el FSC que recibe no permite desencadenar un potencial de acción pero sí mantener un pequeño potencial de reposo mediante actividad de la bomba de sodio, obviamente, por un tiempo limitado^{2,5,6}.

La isquemia cerebral no es un evento único sino un proceso, y como tal, es posible modificar su curso y alterar su resultado. El suceso central que precipita la lesión, es la reducción de la producción de energía como resultado de la disminución de la fosforilación oxidativa, causando una reducción del 95% en la producción de ATP; asimismo, durante la isquemia se reducen el aporte de glucosa, aclaramiento de metabolitos, y activación de bombas iónicas dependientes de ATP, mientras que aumentan los niveles intracelulares de Na⁺ y Ca²⁺ y disminuyen los de K⁺; ésto hace que las neuronas se despolaricen y liberen aminoácidos excitadores, como glutamato, los cuales aumentan aún más la entrada de calcio extracelular permitiendo la salida del ión desde las mitocondrias con el consiguiente aumento de su concentración intracelular⁷⁻⁹.

Este influjo de iones causa edema celular; además, se ha observado que el aumento de calcio en el citoplasma pone en marcha una serie de eventos que conducen al daño isquémico; aumento en la actividad de proteasas y fosfolipasas, conduciendo con ésto al aumento de ácidos grasos libres, como el ácido araquidónico, y de especies reactivas de oxígeno (EROs), entre las cuáles una de las más nocivas es el anión peroxinitrito, que está formado por la reacción de óxido nítrico con el radical superóxido; el peroxinitrito daña proteínas y lípidos, interfiriendo así con la función de la membrana. Todos estos procesos, combinados con la disminución de la capacidad de sintetizar proteínas y lípidos, contribuyen al daño irreversible provocado por isquemia⁷.

No todas las regiones del SNC reaccionan igual a la isquemia, ni tienen las mismas demandas de energía. Se conocen regiones más susceptibles a la isquemia como aquellas zonas más densas en glutamato: las cortezas hipocámpal, cerebelosa, parieto-occipital, y

Recibido: 27 mayo 2013. Aceptado: 24 junio 2014.

¹Clínica Nascere. Paseo Tamarindos 90, Torre 1, Piso 2. Bosques de las Lomas, Cuajimalpa. México, D.F. México. maosza_10@yahoo.com.mx; ²Subdirección de Neurocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. E-mail: jap_20@hotmail.com; ³Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. La Fama 14269 México, D.F. E-mail: ivanperezneri@hotmail.com

algunas zonas específicas de los ganglios basales. Por tal motivo, en condiciones fisiológicas, la heterogeneidad del FSC corresponde a una heterogeneidad en la utilización de la glucosa, de forma que el FSC (aporte de sustratos) es mayor en áreas donde el gasto energético es superior (corteza auditiva primaria y neocorteza) y menor en regiones donde la demanda de sustrato energético es más baja (globo pálido y sustancia blanca)⁴.

Se conocen muchos métodos y agentes con potencial neuroprotector como hipotermia, agentes anestésicos, atrapadores de radicales libres, inhibición de la actividad neuronal, antagonistas de calcio, moduladores de las bombas de iones, entre otros. En la actualidad, algunos estudios reportan que los factores relacionados con el tipo de isquemia, duración de la misma, presencia o ausencia de reperfusión, los tipos de manejos de neuroprotección y agentes utilizados se reflejan en la evaluación de resultados y calidad del mismo^{1,10-12}.

Se considera que la lesión producida por células gliales y leucocitos activados es el factor más importante en el daño por reperfusión. Estos leucocitos pueden ocluir los vasos sanguíneos en condiciones de bajo FSC e impedir la restauración de la perfusión en ciertas áreas. Además, las células gliales activadas son capaces de liberar mediadores de carácter proinflamatorio, regulados fundamentalmente por acción de las citocinas como el factor de necrosis tumoral α (FNT α), las interleucinas (IL) 1,6 y 8, e inmediatamente se desencadena una respuesta anti-inflamatoria mediada por las IL 4,10 y13, que intentan contrarrestar el proceso. Al predominar el proceso inflamatorio, ello conducirá a la producción de radicales libres que, como ya se mencionó, potencializan la muerte celular¹¹⁻¹³.

Una de las características de la muerte celular apoptótica es que la célula muere sin romperse (lo que atraería a la microglía), evitando así el daño adicional de las neuronas subyacentes. Los procesos isquémicos conducen a la expresión de genes de activación temprana, los cuales pueden afectar la actividad de otros y conducir a la producción de proteínas apoptóticas o antiapoptóticas que determinan si la neurona muere o sobrevive, siendo estas proteínas las proteasas de cisteína denominadas caspasas¹¹⁻¹³.

El objetivo primordial de las investigaciones en esta área, de cómo proteger al cerebro durante y después de una cirugía neurológica, es una de las preocupaciones más importantes para neuroanestesiólogos. Es por ello que existe una gran cantidad de investigación de laboratorio, tanto *in vivo* como *in vitro*, donde se plantean diferentes modalidades terapéuticas dirigidas a frenar eventos fisiopatológicos ya mencionados, logrando con ello el abastecimiento de la neuroanestesia y permitiéndonos la posibilidad de manipular la bioquímica celular

mediante administración de diversos fármacos neuroprotectores^{2,14}.

Neuroprotección no farmacológica

Los pilares de la neuroprotección no farmacológica incluyen control de la oxigenación cerebral, presión arterial, temperatura corporal, volemia, glicemia y resistencia vascular^{3,14-16}.

Oxígeno cerebral

El aporte continuo de oxígeno hacia células cerebrales es fundamental durante una lesión aguda para reducir el daño estructural irreversible de las neuronas localizadas en una cierta área de reperfusión. Los pacientes que presenten una lesión aguda por trauma cerebral, accidente cerebrovascular u otra etiología infecciosa o metabólica, deben ser monitorizados con un oxímetro de pulso, con el objetivo de mantener la saturación de oxígeno mayor de 95%. Algunos hallazgos muestran que la administración suplementaria de oxígeno sólo está indicada cuando la saturación parcial de oxígeno cae, pero no de manera rutinaria ya que el efecto perjudicial del oxígeno suplementario en pacientes no-hipoxémicos podría estar relacionada con el incremento en la liberación de radicales de oxígeno que podrían acentuar más el daño en la zona de penumbra debido a la hiperoxia, la cual produce vasodilatación, aumento del flujo y volumen sanguíneo cerebrales, con ello la disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC)^{3,14-17}.

Presión arterial

El manejo de la presión arterial es quizás uno de los aspectos más importantes de la prevención y protección de lesiones cerebrales, que dependerá de la etiología que produjo el daño, tomando en cuenta los cambios drásticos de la misma que pueden conducir a un compromiso del FSC y favorecer aún más los eventos fisiopatológicos que estén desarrollándose. Se sugiere un esquema de reducción de la presión arterial, el cual debe ser lento, utilizando fármacos de fácil control, que tengan escaso efecto vasodilatador a nivel intracraneal y como objetivo en todos los casos reducir la presión arterial del 10 al 15% con respecto a las cifras obtenidas al ingreso^{3,14-16}.

Temperatura

El daño cerebral inducido por hipertermia es multifactorial; el aumento de la temperatura incrementa

el consumo de oxígeno y requerimientos metabólicos de células cerebrales, favorece la liberación de radicales libres, glutamato y citocinas que pueden actuar como mediadores del daño neuronal. Sin embargo, existe varias citocinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 y el factor de crecimiento transformante β , que puede inhibir a la liberación o el efecto de IL-1 y FNT α , que se encuentran involucradas en la muerte neuronal^{3,14-16}.

Por otro lado, la hipotermia leve controlada (32°) puede ejercer un efecto neuroprotector al estabilizar las constantes vitales y reducir las demandas metabólicas cerebrales y sistémicas, protegiendo de la acción de los radicales libres y disminuyendo la liberación de aminoácidos excitadores. A nivel encefálico, la hipotermia no altera el control metabólico del FSC; por lo tanto, cada disminución de 1°C de temperatura corporal, tensión media de CO₂ (TMCO₂) descenderá 7%^{3,14-16}.

Algunos estudios muestran que la hipotermia es un candidato ideal para combinar compuestos neuroprotectores; estudios experimentales han mostrado que la combinación de hipotermia con tirilazad y magnesio fue eficaz en la reducción del infarto cerebral. Otros autores utilizan la combinación de etanol, caféina e hipotermia en modelos animales de isquemia cerebral^{3,14-16}.

Control de volemia y resistencia vascular

La hemodinamia de estos pacientes es de gran importancia para mantener la adecuada perfusión que garantice el FSC. En líneas generales, estos pacientes deben mantenerse con una adecuada hidratación, normovolémicos, en algunos casos hipervolémicos y hemodiluidos, como ocurre en pacientes con hemorragia subaracnoidea con *ictus* isquémico^{2,14,18}.

Glicemia

Los niveles altos de glicemia ejercerían un efecto perjudicial al favorecer la liberación de ácido láctico, peroxidación lipídica y formación de radicales libres. De hecho, estudios experimentales y clínicos han mostrado relación directa entre hiperglicemia y mal pronóstico luego de un *ictus* isquémico, lo que sugiere que los niveles altos de glicemia exacerbaban el daño cerebral. La concentración sérica de glucosa en el momento de la isquemia contribuye sustancialmente a la lesión; los efectos deletéreos de ésta han sido bien documentados en informes clínicos y de laboratorio, donde la hiper-glucemia marcada aumenta el daño, tanto en la isquemia global como focal. Durante la isquemia, el suministro continuo de glucosa aunado con el consumo inadecuado de oxígeno, hace que el cerebro caiga en un metabolismo anaeróbico. El aumento de ácido láctico cerebral hace

que el pH disminuya, aumentando liberación de radicales libres, ruptura de la membrana celular produciendo necrosis de los tejidos^{2,14,18}.

Sin embargo, esta asociación no es sinónimo de causalidad, es probable que la hiperglicemia observada en casos más severos sea simplemente reactiva al daño cerebral, favorecida por liberación excesiva de cortisol y norepinefrina^{2,14,18}.

La evidencia actual sugiere que la hiperglicemia es parcialmente responsable del mal pronóstico en estos pacientes; por lo que se recomienda terapia con insulina para producir reducción de la concentración de glucosa, y con ello, reducir la permeabilidad de la membrana celular y edema cerebral, al restaurar la disfunción del endotelio al flujo vascular, y revertir las alteraciones en la coagulación y de oxidación^{2,14,18}.

El control glucémico se asocia con una marcada reducción en la mortalidad hospitalaria en comparación con la persistencia de hiperglucemia. La normalización de niveles de glucosa durante las primeras 48 hs de hospitalización parece conferir un beneficio de supervivencia en pacientes^{2,14,18}.

Neuroprotección farmacológica

Fisiopatológicamente, durante la isquemia cerebral se liberan grandes cantidades de neurotransmisores excitadores (glutamato) en la unión sináptica. La cantidad liberada de estas sustancias se relaciona con la gravedad de la lesión isquémica y el posterior daño neuronal^{19,20}.

El glutamato y aspartato activan receptores posinápticos (NMDA, AMPA, kainato), lo que resulta en aumento del calcio intracelular. En esta fase de amplificación, el calcio introducido en la célula facilita la movilización de las reservas intracelulares de este ión y, además, la despolarización de la membrana, activando la apertura de canales del Ca²⁺ dependientes de voltaje, que contribuye a potenciar la hipercalcemia intracelular, produciendo daño isquémico, por último, la muerte neuronal^{9,18,20}.

El óxido nítrico cuenta con múltiples funciones como neurotransmisor, modulador del tono vascular, se sintetiza a partir de L-arginina por la sintasa del óxido nítrico, de la cual existen tres isoformas: endotelial, neuronal e inducible. Tras el daño isquémico se producen grandes cantidades de óxido nítrico, que junto con el aumento del calcio en el citoplasma, ponen en marcha una serie de eventos que conducen al daño isquémico; aumento de proteasas y fosfolipasas, aumento de ácidos grasos libres (ácido araquidónico y radicales libres). Todos estos procedimientos, aunado a la disminución de la capacidad de sintetizar proteínas y lípidos, contribuyen

al daño irreversible provocado por isquemia^{2,11,14,19,21}.

Las acciones terapéuticas están dirigidas a la regulación de los canales del calcio dependientes de voltaje; la muerte celular es la última fase de la lesión neuronal, en la que se produce la degeneración de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y disrupción de membranas celulares, fenómenos íntimamente relacionados con la liberación y acción de los radicales libres. En este punto, nuestra acción terapéutica debería priorizarse en inhibir la acción de estos radicales^{2,9,10,13,19}.

Aminoácidos excitadores

Una de las múltiples funciones de células gliales es la de recapturar neurotransmisores liberados en el espacio extracelular, lo que contribuye a modular la transmisión sináptica. Uno de los mecanismos fisiológicos que protegen de los fenómenos de excitotoxicidad es la eliminación del glutamato excedente por los astrocitos perineuronales^{2,5}.

No obstante, la mayoría de estudios de los últimos años se han dirigido a la búsqueda de moléculas sobre las cuales pueda efectuarse una modulación farmacológica. Existen dos grandes familias de receptores del glutamato, NMDA y no-NMDA, que median diferentes fenómenos de neurotoxicidad. Se han realizado ensayos clínicos con antagonistas del glutamato, algunos dirigidos contra receptores NMDA (dextrometorfano), otros antagonistas de los receptores no-NMDA y, en algunos casos, sustancias con acción sobre ambos tipos de receptores^{2,5}.

Los estudios han apuntado más hacia los antagonistas de los receptores no-NMDA, aunque siguen en evaluación; no obstante, la mayoría se han descontinuado por efectos colaterales, principalmente cambios conductuales^{2,5}.

Asimismo, existen fármacos que actúan inhibiendo la liberación presináptica al actuar sobre canales de sodio y/o calcio (fenitoína, fosfenitoína, derivados de lamotrigina)^{2,5}.

Radicales libres

Las EROs han sido implicadas como factores causales de la lesión neuronal postraumática, en la patogenia del edema cerebral citotóxico y vasogénico. Por ello, se ha sugerido que los atrapadores de radicales libres, e inhibidores de la peroxidación de lípidos, pueden poseer un potencial benéfico en el tratamiento de síndromes posteriores al trauma craneoencefálico y a la isquemia cerebral^{2,5}.

Citocinas

Respecto a la inmunología del SNC, se han llevado a cabo diversos estudios que sustentan la importancia de las citocinas en los eventos fisiopatológicos del daño neuronal agudo. El interés de las acciones de citocinas en el cerebro ha crecido exponencialmente durante la última década, lo que ha planteado la posibilidad de crear bloqueadores de estas sustancias y contribuir así a disminuir el daño celular, lo que representa un sitio de acción de futuros fármacos neuroprotectores³.

Es un grupo grande y creciente de polipéptidos incluye a las IL, quimiocinas, FNT, interferones, entre otros. Varias citocinas anti-inflamatorias han sido identificadas, como IL-4, IL-10, IL-13, que puede inhibir la liberación o efectos de IL-1 y FNT α , cuando varias de estas moléculas son inducidas por una lesión cerebral³.

La inducción farmacológica de estas moléculas que inhiben la actividad de IL-1 o el desarrollo de nuevos agentes que imitan sus acciones, pueden ser de valor terapéutico. Es probable que el equilibrio entre IL-1 y el antagonista de su receptor (IL-1ra) determine el desenlace de las neuronas lesionadas y eventos inflamatorios en el cerebro³.

Bloqueadores de canales de calcio

En una célula normal existe un gradiente transmembranal de calcio ionizado, que mantiene muy bajos niveles intracelulares de este ión. Los incrementos transitorios de Ca²⁺ intracelular actúan como señales que ponen en marcha procesos fisiológicos importantes. El calcio se introduce en la célula a partir de diferentes canales, a través de las bombas de iones, de transportadores o a partir de su liberación de los depósitos intracelulares. El resultado final es una hipercalcemia intracelular que puede exacerbar la función de algunas proteincinasas que, a su vez, activan fenómenos de fosforilación de proteínas. Se han descrito distintos tipos de canales de calcio a nivel de la membrana celular, entre ellos se encuentran los siguientes:

Canal de calcio asociado al receptor NMDA: es uno de los más estudiados. Ya nos referimos a él al mencionar la cascada de señalización relacionada con la isquemia. Además de ser activado al ligar glutamato, es capaz de activarse frente los cambios de voltaje.

Canales tipo N: se localizan a nivel presináptico, se activan ante los cambios de voltaje, son responsables de la liberación de neurotransmisores.

Canales tipo L: se encuentran presentes en vasos sanguíneos, siendo sensibles a las dihidropiridinas como nimodipina.

Las endotelinas (ET): son péptidos vasoactivos

sintetizados en encéfalo y endotelio vascular, después de una hemorragia subaracnoidea; la ET-1 cuenta con 3 isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3, de las cuáles sólo ET-1 y ET-3 se sintetizan en el encéfalo y podrían iniciar una despolarización neuronal importante. Las endotelinas cuentan con receptores ET-A y ET-B, que median la vasodilatación al estar presentes en el endotelio; por otro lado, la vasoconstricción está mediada por receptores de endotelina presentes en células musculares lisas^{6,22}.

Del mismo modo, un péptido derivado de la apolipoproteína E, modula activación glial y reduce excitotoxicidad; asimismo, ha mostrado una disminución de la isquemia cerebral en modelos animales^{6,22}.

Agentes anestésicos

Tiopental: produce disminución dependiente de la dosis en el FSC y en la $TMCO_2$. Desde el momento de la aparición de un electroencefalograma (EEG) isoelectrónico, el aumento de la dosis del tiopental no producirá mayor reducción de la $TMCO_2$; la mayor disminución que produce en el FSC y $TMCO_2$ es hasta del 40%^{14,23}.

Se ha demostrado que los barbitúricos deprimen el metabolismo energético mediante inhibición de la cadena de oxidación del NADH en vías respiratorias, inhibición del transporte de glucosa en la barrera hematoencefálica y utilización de glucosa cerebral^{14,23}.

Etomidato: disminuye $TMCO_2$, FSC y presión intracraneal (PIC), hasta en 30 al 50%, sin presentar cambios en la PPC. Puede causar reactividad al CO_2 y efectos colaterales como crisis convulsivas, supresión adrenal y movimientos involuntarios. Se ha reportado que el etomidato es neuroprotector en algunos modelos experimentales; sin embargo, los resultados no siempre son positivos, lo que sugiere que éste puede proporcionar protección sólo durante la isquemia leve a moderada^{14,23}.

Propofol: introducido en la práctica clínica a finales de 1980, deprime la $TMCO_2$ y FSC de manera dependiente de la dosis, similar a barbitúricos reduce parcialmente la PIC. Alcanza niveles mínimos de $TMCO_2$ y FSC de 40 a 60% de los valores control^{14,23}. Además ha utilizado para proporcionar protección cerebral en múltiples estudios experimentales; el propofol ha mostrado ser superior a la anestesia con óxido nitroso-fentanil en un modelo de rata con isquemia incompleta e igual al halotano en un accidente isquémico cerebral regional. Asimismo, el propofol puede ofrecer protección cerebral por su potencial antioxidante actuando como un antagonista del glutamato^{14,19,23}.

Opiáceos: los efectos antinociceptivos están mediados por una combinación de hiperpolarización pre y

posináptica, que produce disminución en la liberación y sensibilidad a mediadores endógenos como glutamato, lo que sugiere que pueden tener un efecto neuro-protector. Las dosis altas de fentanil producen disminución de la $TMCO_2$, sin presentar cambios significativos en el FSC; la PIC no se eleva con el uso de narcóticos. El alfentanil produce una pequeña disminución del FSC y ejerce un mínimo efecto sobre la PIC^{14,23}.

Se ha reportado que altas dosis de opiáceos pueden producir actividad convulsiva en animales. Sin embargo, su uso extendido en neuroanestesia, sin evidencia de actividad convulsiva, habla de la seguridad de esta clase de medicamentos^{14,23}.

Benzodiacepinas: también deprimen el metabolismo cerebral de una manera dependiente de la dosis; sin embargo, no son tan potentes como los barbitúricos. Al no ser capaces de suprimir al máximo la actividad EEG no han sido seriamente considerados para la protección cerebral. Sin embargo, se sabe que disminuyen la $TMCO_2$ y el FSC en un 25 a 30%^{14,24,25}.

Anestésicos inhalatorios

Casi todos los agentes anestésicos inhalatorios son similares a los barbitúricos al producir depresión progresiva del EEG de una manera dependiente de la dosis hasta la obtención de silencio eléctrico. Concurrente con la supresión del EEG una reducción en el metabolismo cerebral en aproximadamente 50% cuando el EEG es isoelectrónico. Debido a esta similitud con los barbitúricos, los anestésicos inhalados se utilizan con frecuencia para protección cerebral^{14,24,25}.

El halotano produce vasodilatación, aumento del FSC, y disminuye la resistencia vascular cerebral (RVC) y la $TMCO_2$ en un 10 a 30%. Además, aumenta la PIC de modo dependiente de la dosis (es el anestésico que tiene mayor efecto)^{14,24,25}.

El isoflurano aumenta el FSC, disminuye la RVC y la $TMCO_2$; también aumenta la PIC, pero ésta puede ser bloqueada con hipocapnia. Se ha reportado que el enflurano produce convulsiones, en especial cuando se combina con hiperventilación^{14,24,25}.

Respecto a sevoflurano y desflourano, estos agentes no producen (o sólo muy poco) un aumento de la PIC, pero disminuyen el FSC y $TMCO_2$; el desflourano produce también efectos en la velocidad de formación de LCR, que se relaciona con presión del fluido y $PaCO_2$ ^{14,24,25}.

Mucho se ha avanzado en la búsqueda de los factores que permitan prevenir o reducir el daño encefálico. Como ya se conoce, el encéfalo es un órgano muy exigente en términos generales, no permite que las neuronas destruidas sean remplazadas. Respecto a su

metabolismo basal, es un órgano convertidor, consumidor y conservador de energía, cuyos requerimientos energéticos son cuantiosos, por lo que resulta paradójico que las reservas de sustratos generadores de energía (glucógeno, oxígeno y glucosa) que posee sean limitadas^{2,4}.

Es por ello, que la neuroprotección es un tema muy complejo que requiere para su mejor comprensión; detenernos en los mecanismos fisiopatológicos que ocurren durante todo el evento. Fisiopatológicamente, grandes cantidades de neurotransmisores excitadores (glutamato) son liberados en la unión sináptica durante la isquemia cerebral. La cantidad liberada de estas sustancias se relaciona con la gravedad de la lesión isquémica y daño neuronal posterior.

REFERENCIAS

- Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synaptic overview. *Stroke* 2009; 40:S111-S4.
- Chávez Grimaldi OM, Flores Chávez ME, Chacón de Petrola MR, Chávez Grimaldi RJ. La neuroprotección en disfunción neurológica aguda: nuevos enfoques terapéuticos dentro del campo de la inmunología del sistema nervioso central. *Medi crit* 2005; 2:179-85.
- Rothwell NJ. Cytokines - killers in the brain. *J Physiol* 1999; 514:3-17.
- Fitch W. Metabolismo cerebral. En Cottrell JE, editor. *Anestesia y Neurocirugía*. Elsevier: Madrid, 2002.
- Chavez JC, Hurko O, Barone FC, Feuerstein GZ. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. *Stroke* 2009; 40:e558-e563.
- Joshi S, Ornstein E, Young WL. Flujo sanguíneo cerebral y medular espinal. En Cottrell JE, editor. *Anestesia y Neurocirugía*. Elsevier: Madrid, 2002.
- Díaz-Ruiz A, Zavala C, Montes S, Ortiz-Plata A, Salgado-Ceballos H, Orozco-Suárez S, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of dapsona in a model of brain ischemia/reperfusion in rats. *J Neurosci Res* 2008; 86:3410-9.
- Díaz-Ruiz A, Zavala-Gutiérrez C, Montes-López S, Pérez-Neri I, Orozco-Suárez S, Salgado-Ceballos H, et al. Caracterización del efecto neuroprotector de la dapsona durante la etapa aguda del infarto cerebral. *Arch Neurocién (Mex)* 2005;10:49-50.
- Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact* 2010; 186:184-99.
- Traystman RJ. Neuroprotection: introduction. *Stroke* 2010; 41:S63.
- Kass IS, Cottrell JE. Fisiopatología de la lesión cerebral. En Cottrell JE, editor. *Anestesia y Neurocirugía*. Elsevier: Madrid, 2002.
- Faden AI. Neuroprotection and traumatic brain injury: the search continues. *Arch Neurol* 2001; 58:1553-5.
- Ladecola C, Kahles T, Gallo EF, Anrather J. Neurovascular protection by ischaemic tolerance: role of nitric oxide. *J Physiol* 2011; 589:4137-45.
- Baughman VL. Brain protection during neurosurgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2002;20:315-27.
- Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Zhang Z, Xue JH, Sakai N, et al. Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischemia. *Stroke* 2001; 32:232-9.
- Hemmen TM, Lyden PD. Multimodal neuroprotective therapy with induced hypothermia after ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40:S126-S128.
- Pérez Neri I, Aguirre Espinosa AC. Dinámica y análisis del líquido cefalorraquídeo. En: Carrillo Esper R, Castellazo Arredondo A, editores. *Neuromonitoreo en medicina intensiva y anestesiología*. Alfil: México D.F. 2011:319-36.
- Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006; 13:174-80.
- Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 2006; 31:1279-94.
- Perez-Neri I, Barreto-Malfavon A, Morales-Ayala J, Flores-Rivera J, Ramirez-Bermudez J, Corona T, et al. Marcadores de excitotoxicidad en esclerosis múltiple. *Arch Neurocién (Mex)* 2011; 16 s2:20.
- Yrjänheikki J, Keinänen R, Pellikka M, Hökfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:15769-15774.
- Laskowitz DT, Kolls BJ. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41:S79-S84.
- Legido A, Valencia I, Katsos CD, Delivoria-Papadopoulos M. Neuroprotección en la encefalopatía hipóxico isquémica perinatal: tratamientos con eficacia clínica demostrada y perspectivas futuras. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:543-55.
- Sakabe T, Nakakimura K. Efecto de los agentes anestésicos y otras drogas sobre el flujo sanguíneo cerebral, metabolismo y presión intracraneal. En Cottrell JE, editor. *Anestesia y Neurocirugía*. Elsevier: Madrid, 2002.
- Donnan GA, Davis SM. Neuroprotection: still achievable in humans. *Stroke* 2008; 39:525.