



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**NEUROPROTECCION: PAPEL DE LOS ANESTESICOS  
INHALATORIOS Y ENDOVENOSOS**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTA  
DR. TOMAS HERNANDEZ LUZ**

**TUTOR DE TESIS: DR. MIGUEL ANGEL GUTIERREZ DIAZ**

**MÉXICO, D.F. MARZO DE 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**NEUROPROTECCION: PAPEL DE LOS ANESTESICOS INHALATORIOS Y  
ENDOVENOSOS**

**REVISION BIBLIOGRAFICA**

**AUTOR: DR. TOMAS HERNANDEZ LUZ**

**ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL ANGEL GUTIERREZ DIAZ**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

## INDICE

SECCION	PAGINA
INTRODUCCION.....	4
JUSTIFICACION.....	9
METODOLOGIA.....	10
DESARROLLO.....	11
AGENTES ANESTESICOS INHALATORIOS.....	12
AGENTES ANESTESICOS ENDOVENOSOS.....	26
DISCUSION.....	36
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	39

## INTRODUCCION

La principal causa de daño neuronal en el Sistema Nervioso Central (SNC) es la privación de oxígeno-glucosa, que se pueden observar en diversos trastornos agudos tales como: isquemia, trauma, apoplejía o enfermedades neurodegenerativas. Muchos de éstos desórdenes se presentan durante la realización de procedimientos anestésicos, por lo cual la elección y uso de agentes anestésicos es fundamental para lograr una neuroprotección efectiva. La capacidad de responder a una situación de estrés es una propiedad fundamental de todos los organismos vivos. Un periodo breve de isquemia antes de la isquemia-reperusión cerebral se conoce como precondicionamiento isquémico, lo que induce tolerancia a una lesión isquémica. Este importante fenómeno también es inducido por citocinas, endotoxinas, cloruro de potasio y la neurotoxina 3-nitropropionica acida. <sup>(1)</sup>

Durante los últimos veinte años las tendencias en la práctica anestésica han evolucionado. En el 2007, las neurocirugías realizadas con mayor frecuencia fueron la fusión espinal, procedimientos endovasculares de la columna vertebral, craneotomías para patologías tumorales, craneotomías no asociadas a patología tumoral y procedimientos endovasculares intracraneales. Al igual que en otras áreas de la medicina, la neurocirugía se inclina también hacia los procedimientos mínimamente invasivos, evidenciando en el crecimiento de un 32% de los procedimientos intracraneales endovasculares en el 2013. <sup>(2)</sup>

En la práctica clínica diaria, los anestesiólogos se enfrentan con mayor frecuencia a la tarea de proporcionar anestesia a pacientes neuroquirúrgicos, donde con aras de preservar las funciones neurológicas, es fundamental evaluar el efecto de los anestésicos inhalados o intravenosos durante el procedimiento, el tiempo y la calidad de recuperación.

Un tema muy debatido en la actualidad ha sido cual es el mejor método anestésico para este tipo de pacientes; tanto con patologías cerebrales como de columna vertebral y trauma craneoencefálico. El manejo anestésico se convierte en un punto crucial durante dichas cirugías. Proveer estabilidad hemodinámica es vital para no dañar la autorregulación cerebral. Uno de los factores que afecta la autorregulación cerebrovascular es la presión parcial de CO<sub>2</sub>, cambios de 1 mmHg pueden producir modificaciones de hasta 3-4% en el flujo sanguíneo cerebral.

Junto con la presión parcial de CO<sub>2</sub>, la presión arterial media desempeña un papel muy importante. Esta última debe mantenerse entre los rangos de 60 a 150 mmHg. Cuando estos rangos empiezan a fluctuar, se activan los diferentes mecanismos de contrarregulación como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, con el fin de llevar la presión arterial media de nuevo a la normalidad. <sup>(3)</sup>

Diferentes circunstancias hacen que esta autorregulación se pierda: el trauma craneoencefálico severo, tumores, hematomas, lesiones ocupantes de espacio en la bóveda craneana, infecciones, aumento en la presión arterial sistémica, etc.

En esta revisión se analizarán los posibles efectos neuroprotectores de dos grandes grupos de agentes anestésicos: aquellos de administración inhalatoria (agentes gaseosos como óxido nitroso y anestésicos volátiles que involucran productos halogenados), además de fármacos de administración endovenosa (tiopental sódico, propofol, ketamina, etc.). Ambos grupos de anestésicos han demostrado neuroprotección a corto plazo, la que se expresa cuando el tiempo de privación de oxígeno-glucosa y la administración del agente no supera los 7 días.

La neuroprotección a largo plazo, que se sucede en un tiempo superior a 1 semana, exhibe resultados controversiales. Los mecanismos relacionados con el efecto neuroprotector de los anestésicos inhalatorios incluyen: la activación de los canales de potasio dependientes de ATP, sobreexpresión de la óxido nítrico sintetasa, reducción de la tasa metabólica cerebral, aumento del flujo peri-isquémico y regulación de los factores antiapoptóticos. Es importante destacar que aunque el principal mecanismo de neuroprotección de los agentes endovenosos es la disminución de la tasa metabólica cerebral, contribuyen a ésta, la facilitación de la síntesis proteica, la actividad GABAérgica, y una acción antioxidante. El tiempo de duración de ésta neuroprotección fluctúa entre 2 a 4 semanas. Si bien es cierto es potencialmente producida por los distintos agentes anestésicos, es también un hecho, la existencia de estudios que aseguran resultados neurodegenerativos. En particular, los anestésicos volátiles han demostrado una estimulación de la neurogénesis, sugiriendo una contribución a la reparación cerebral post- traumática. Otro aspecto discutible, ha sido el efecto neuroprotector de éstos agentes en modelos preclínicos en la edad perinatal, el cual se ha planteado como dosis dependiente. <sup>(4)</sup>

Las neuronas del SNC son muy sensibles a cualquier deterioro de la entrega de sustrato especialmente durante la privación de oxígeno-glucosa. Esta alteración representa una de las principales causas del daño cerebral irreversible. Diversos desórdenes agudos como la isquemia, apoplejía o trauma y enfermedades crónicas neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson o Enfermedad de Alzheimer, son causantes de dichas lesiones cerebrales. La neuroprotección, concepto que involucra un conjunto de mecanismos fisiopatológicos utilizados para proteger el sistema nervioso de procesos celulares, como apoptosis, inflamación, degeneración y depleción energética, surge necesariamente como

una estrategia terapéutica eficiente en el tratamiento de éstas enfermedades. <sup>(5)</sup> Debido a que muchas de estas lesiones ocurren durante el período perioperatorio, la protección del cerebro en pacientes sometidos a cirugía representa una de las preocupaciones de los anesthesiólogos, siendo de alta relevancia la elección del agente anestésico más adecuado para lograr la protección cerebral.

En el último tiempo, la anestesia intravenosa ha sido ampliamente utilizada, convirtiéndose en la técnica de elección en muchos procedimientos quirúrgicos en que la neuroprotección es una preocupación importante para los anesthesiólogos, tales como neurocirugía, endarterectomía carotídea, etc, sustituyendo así en buena parte a la anestesia inhalatoria.

Existe en la actualidad demasiada controversia en relación al tipo de anestesia ideal para procedimientos neuroquirúrgicos, ya que tanto la anestesia total intravenosa como la anestesia general inhalatoria/balanceada, cuentan ambas con pros y contras que han generado múltiples estudios en los que se comparan ampliamente sus efectos neuroprotectores..

La anestesia adecuada para procedimientos neuroquirúrgicos debería contar las siguientes características:

- Reducción del metabolismo cerebral.
- Estabilidad hemodinámica.
- Preservación de la autorregulación cerebral.
- Mínimos efectos sobre la presión intracraneal.

- Rápida recuperación del paciente. <sup>(6)</sup>

El efecto de los agentes anestésicos sobre cada una de estas características ha sido ampliamente estudiado.

Tomando en cuenta la modalidad de administración de los agentes anestésicos, estos pueden ser divididos en 2 grupos: aquellos que se administran por vía inhalatoria y que obedecen a agentes volátiles o halogenados, y por otro lado, los fármacos administrados por vía endovenosa.

## JUSTIFICACION

Actualmente con la información disponible no se ha demostrado la superioridad de un agente anestésico sobre otro, para ello, es imprescindible realizar estudios clínicos controlados que establezcan resultados sólidos e incuestionables del efecto neuroprotector y las ventajas comparativas de un agente en particular, más allá de las investigaciones realizadas en animales o *in vitro*.

Por tanto, es labor del anesthesiólogo seleccionar el tipo de manejo anestésico de acuerdo a las condiciones particulares de cada paciente.

Mediante la revisión de las publicaciones más recientes en neuroprotección, en ésta tesis se detallará la información disponible y actualizada sobre los agentes anestésicos más comúnmente utilizados en neuroanestesia, desde un enfoque que incluye exclusivamente los aspectos relacionados a la anestesia general.

## METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda electrónica con las siguientes palabras clave: neuroprotection, toxicity, brain ischemia, las cuales se ingresaron de forma individual y combinadas con alguna de las siguientes: anesthetics, halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, nitrous oxide, barbiturates, thiopental, propofol, ketamine, dexmedetomidine.

Se limitó la búsqueda a los últimos 10 años, obteniendo estudios realizados en modelos animales, humanos e *in vitro*. De la revisión se seleccionaron 57 artículos que se analizaron detalladamente para la realización de este documento.

## **DESARROLLO**

En las siguientes páginas del presente trabajo se describirán los anestésicos volátiles más conocidos y utilizados en la práctica clínica, para posteriormente abordar los agentes intravenosos de uso más frecuente en neuroanestesia, detallando las propiedades que tienen sobre el sistema nervioso central y sus efectos neuroprotectores.

## AGENTES ANESTESICOS INHALATORIOS

Los agentes anestésicos volátiles son de gran importancia en la realización de procedimientos quirúrgicos complejos jugando un rol relevante en el mantenimiento de la estabilidad neurovegetativa. Este grupo de fármacos han sido investigados en diversos estudios animales que se enfocan en sus propiedades neuroprotectoras y utilizan modelos de isquemia. <sup>(7)</sup>

Es importante destacar que el concepto de neuroprotección, tomando en cuenta la literatura revisada en este texto, involucra dos clasificaciones relevantes en base al tiempo en que se ha producido la lesión isquémica. Neuroprotección a corto plazo en la cual las medidas terapéuticas seleccionadas se han implementado en un tiempo inferior a una semana de producida la isquemia cerebral, este tipo de intervención se presenta en estudios controlados de carácter experimental, normalmente realizado en animales. Mientras la neuroprotección a largo plazo, se sucede en un tiempo superior a una semana de producida la lesión isquémica, este período sigue siendo un aspecto controversial. <sup>(4)</sup>

Los anestésicos inhalados han demostrado disminuir la excitotoxicidad, incrementar la estabilidad fisiológica y relacionarse con un buen desenlace neurológico. Cabe mencionar que estos anestésicos deprimen la actividad neuronal de forma distinta en función del área cerebral; por tanto, los efectos son muy variables en las diferentes funciones neuronales. Está demostrado que la acción amnésica de los halogenados depende de su acción en varias estructuras cerebrales, y que la capacidad de estos fármacos para abolir la respuesta motora ante la estimulación quirúrgica depende de un mecanismo espinal y no de una acción

central cerebral. En las estructuras intracraneales los efectos de los halogenados pueden ser muy variables. Por lo general tienen un efecto inhibitor sobre la excitabilidad neuronal, pero es bien sabido que algunos agentes anestésicos, como el sevoflurano, lo pueden aumentar. <sup>(8)</sup>

La distribución de los anestésicos halogenados adquiere características especiales en el SNC. La estructura particular de los capilares cerebrales y de los plexos coroideos hace que el acceso de los fármacos al SNC dependa de la liposolubilidad y de la concentración de moléculas no ionizadas. Cambios de pH en el plasma y en el espacio extravascular alteran la velocidad de difusión sin que pueda demostrarse, para muchas clases de fármacos lipofílicos, una relación directa entre la fracción plasmática libre y la concentración que alcanzan en el SNC. La presencia de inflamación en la barrera hematoencefálica facilita la difusión de los fármacos hacia el SNC. <sup>(9)</sup>

Los resultados obtenidos en innumerables estudios sugieren que los mecanismos relacionados con el efecto neuroprotector de los agentes anestésicos volátiles son los siguientes:

- Activación de los canales de potasio dependientes de ATP (adenosín trifosfato).
- Regulación positiva de la óxido nítrico sintetasa.
- Reducción de los factores de estrés excitotóxico y tasa metabólica cerebral.
- Aumento del flujo cerebral peri-isquémico.
- Regulación de los factores antiapoptóticos, incluyendo los mitógenos activados por proteínasas. <sup>(4)</sup>

Los agentes halogenados producen un efecto en la autorregulación cerebral dependiente de las dosis y el agente usado. Con una presión media entre 70 y 150 mmHg el efecto de los anestésicos inhalados en el flujo sanguíneo cerebral es aceptable, con valores superiores a estos, se produce un incremento exponencial de dicho flujo que podría conllevar a un incremento en la presión intracraneal. <sup>(5)</sup>

A dosis de una concentración alveolar mínima (MAC) se alcanza un balance entre la disminución de la tasa metabólica cerebral y el aumento del flujo sanguíneo cerebral. A dosis menores de un MAC el flujo incrementa con valores de tasa metabólica cerebral que se mantienen reducidos. El potencial vasodilatador de los agentes halogenados en orden ascendente es sevoflurano-isoflurano-desflurano-halotano. <sup>(10)</sup>

## HALOTANO

Halotano fue un gas anestésico ampliamente usado en la práctica clínica, pero debido a su potencial hepatotoxicidad, ha sido remplazado por otros anestésicos volátiles. Este efecto secundario dañino al sistema se asocia a una alta tasa de mortalidad.

Es por ello que las investigaciones del halotano como neuroprotector son escasas. Nakao y cols., demostraron en el 2003, que agentes como el halotano, isoflurano barbitúricos y benzodiazepinas inhiben el daño causado por los antagonistas no competitivos del receptor NMDA en la corteza cingulada posterior y corteza retrosplenial de los roedores, estas regiones cerebrales se cree que son responsables de la actividad psicomimética de los seres humanos, probablemente a través de la activación del receptor GABAA. <sup>(11)</sup> Los efectos neuroprotectores del halotano han sido evaluados en modelos experimentales de isquemia cerebral.

En un estudio realizado por Kobayashi y cols, 2007, se evaluó cuantitativamente el efecto neuroprotector de este halogenado en comparación con otros agentes anestésicos endovenosos en la isquemia cerebral, se encontró al analizar el tiempo de isquemia necesario para lograr el 50% del daño neuronal causado por los agentes anestésicos en estudio que, tiopental y propofol necesitaron un tiempo significativamente mayor que el tiempo utilizado por halotano para producir la misma lesión, por lo que estos agentes presentaron un mayor tiempo de neuroprotección que halotano, sin embargo este presentó un tiempo de neuroprotección mayor que el control, esto fue ratificado en el mismo estudio por técnicas histopatológicas al quinto día de realizada la experiencia y por métodos electrofisiológicos y de microanálisis cerebral en la zona CA1 del hipocampo de los jerbos estudiados. <sup>(12)</sup>

En particular en el modelo anterior se demostró que el halotano atenúa la gravedad de despolarización isquémica, daño neuronal y los niveles de glutamato extracelular, siendo menos eficaz que tiopental y propofol.

Haelewyn y cols., en el 2003, han demostrado que halotano proporciona protección contra la isquemia cerebral local, siendo su efecto neuroprotector menor que el producido por el desflurano. Este agente halogenado puede incrementar el flujo sanguíneo cerebral, además del volumen y la presión intracraneal. Y estas repuestas podrían también afectar los resultados experimentales de estudios en neurotoxicidad. Esto podría aplicarse al usar halotano en cualquier modelo de lesión experimental. <sup>(13)</sup>

No se realizaron, en su momento, estudios prospectivos que hayan examinado los efectos de la exposición a halotano en la estructura neuronal y el resultado neurocognitivo durante los primeros años de vida.

## ISOFLURANO

Isoflurano es un anestésico inhalatorio introducido al mercado desde hace varias décadas, pero aun es ampliamente usado en la clínica. Al igual que otros anestésicos volátiles exhibe un efecto neuroprotector, induciendo precondicionamiento dosis-dependiente cuando es usado previo a la exposición. Se han realizado estudios en células e Purkinje, en cortes histológicos de cerebelo de ratas con el objeto de aceptar como hipótesis que el precondicionamiento de isoflurano reduce la muerte neuronal inducida por isquemia. Para ello, se realizó un ensayo en que se indujo un precondicionamiento con este agente en dosis de administración de 1.4% durante 15 minutos a 37 grados centígrados, y se observó la disminución significativa de las lesiones y muerte de estas células causada por una isquemia de 20 minutos (simulando una privación de oxígeno-glucosa). La concentración eficaz para lograr la mitad del efecto máximo de neuroprotección del isoflurano por precondicionamiento fue de  $1.17 \pm 0.31\%$ , y los efectos protectores máximos se alcanzaron en concentraciones de 3% o mayores. <sup>(14)</sup> Al usar inhibidores específicos del transportador del glutamato, estos no fueron capaces de generar un cambio en la muerte celular por privación de oxígeno-glucosa inducida por la isquemia. En otro estudio de este mismo autor en el que se realizó un precondicionamiento con isoflurano al 2% durante 30 minutos antes de la estimulación de los receptores de glutamato a distintas concentraciones,

se observó una reducción significativa de la neurotoxicidad inducida por el neurotransmisor. Al administrar dos proteínas quinasa, calfostina C y queleritrina al cultivo celular cortical, estas neutralizaron la protección inducida por el precondicionamiento generado por isoflurano. <sup>(15)</sup>

Se ha sugerido que el isoflurano disminuye la tasa metabólica cerebral y por ende, inhibe la excitotoxicidad. Ese efecto parece ser independiente del flujo sanguíneo peri-isquémico cerebral a pesar de las propiedades vasodilatorias de este halogenado. El efecto neuroprotector de este anestésico también es independiente de la presión intracraneal, del mismo modo disminuye el metabolismo cerebral y en consecuencia las necesidades de O<sub>2</sub> cerebral. No tiene propiedades convulsivantes y no causa actividad epileptiforme en el EEG. Sus bajas concentraciones no producen efectos significativos sobre el flujo sanguíneo cerebral. <sup>(1)</sup>

El isoflurano inhibe la activación del receptor de glutamato y la isquemia inducida por el flujo de calcio. Además de los efectos GABAérgicos, por otro lado, también se ha demostrado que inhibe las compuertas de calcio activadas por voltaje en las neuronas piramidales del hipocampo. <sup>(16)</sup>

Zhao y cols., 2007, administraron isoflurano en dosis de 1.5% durante 30 minutos, 24 horas antes de producir la isquemia cerebral que fue generada por la ligadura de la arteria carótida común izquierda, para luego administrar oxígeno durante 2 horas. El propósito de este ensayo fue evaluar la neuropatología al mes de realizada la isquemia, a través de pruebas de coordinación motora, funciones de aprendizaje y memoria. Los resultados obtenidos demostraron que el precondicionamiento producido por isoflurano atenúa la isquemia que

genera pérdida de neuronas y tejido cerebral, tales como corteza e hipocampo y que el oxido nítrico sintetasa puede estar implicada en esta neuroproteccion cerebral. <sup>(17)</sup>

En esta misma experiencia, se relaciono la administración de isoflurano en distintas dosis con la administración de glibenclamida, molécula que bloquea los canales de potasio dependientes de ATP, para determinar el rol que juegan en la neuroproteccion cerebral. <sup>(14)</sup>

Hasta aquí, hemos visto como este agente halogenado provee de protección a los tejidos cerebrales mediante un preacondicionamiento., pero no sabemos qué sucede cuando el isoflurano se administra después de producida la privación de oxígeno y glucosa a través de una isquemia. Es así, como Lee y cols., diseñaron un estudio en el cual se obtuvieron muestras histopatológicas cortico-estriales de ratas que estuvieron sometidas a una isquemia cerebral durante 15 minutos y una exposición a isoflurano (2%), con el objeto de medir 24 hrs después de inicio de la reperfusión el volúmen de tejido infartado y el déficit neurológico. La cuantificación del daño celular se realizo mediante tinción con cloruro 2,3,5-trifeniltetrazolio y la vía de transducción utilizada para generar tal daño se evaluó al adicionar glibenclamida, bloquear los canales de potasio mitocondriales dependientes de ATP, molécula que verifico dicha vía al potencia el daño celular registrado. Este ensayo demostró que el isoflurano mejora los resultados neurológicos después de una isquemia cerebral incompleta sugiriendo que los canales de potasio dependientes de ATP están involucrados en la neuroprotección. <sup>(18)</sup>

Isoflurano ha demostrado en los últimos estudios, que aunque puede reducir la lesión neuronal isquémica después de cortos intervalos de recuperación postisquémicos, esta neuroprotección generada no logra sostenerse en el tiempo y las demoras en la muerte

apoptótica neuronal, mediada en parte por la activación de las caspasas, contribuye al aumento gradual en el tamaño del infarto. Estradiol ha sido una de las moléculas estudiadas que ha potenciado este efecto producido por este gas. <sup>(19)</sup>

En resumen, el isoflurano puede incrementar el volumen sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, lo cual puede afectar los resultados experimentales en estudios de neurotoxicidad. Existe evidencia de que este agente halogenado administrado aun antes o en el momento del daño neurotóxico afecta la viabilidad neuronal. <sup>(20)</sup>

En humanos aunque la data anecdótica sigue al menos secuelas transitorias después de una exposición prolongada a este anestésico volátil, ningún estudio se ha realizado para determinar los efectos del isoflurano a largo plazo durante el desarrollo del cerebro. <sup>(21)</sup>

## DESFLURANO

Desflurano es un agente anestésico volátil introducido hace pocos años en la práctica clínica, tiene un bajo coeficiente de solubilidad sangre-gas, que permite cambios rápidos en los niveles de anestesia, ductilidad que le hace ser de elección en anestesia de emergencia. Una rápida recuperación después de la administración de este gas, de hecho, parece ser deseable, especialmente después de procedimientos quirúrgicos prolongados, lo que permite la plena cooperación del paciente facilitando el diagnóstico precoz de cualquier potencial déficit neurológico. Por tanto, el desflurano en neurocirugía resultaría ser benéfico. <sup>(1)</sup>

Este agente halogenado no tiene propiedades convulsivantes ni induce espigas epileptiformes en el EEG; de hecho, causa una supresión de su actividad de forma dependiente de dosis. Por otro lado, disminuye las resistencias vasculares cerebrales e

incrementa el flujo sanguíneo cerebral; este efecto es similar al observado con el isoflurano. También, y de forma paralela, disminuye las necesidades de O<sub>2</sub> cerebrales, lo que permite una adecuada perfusión cerebral, incluso durante episodios de hipotensión provocados por él mismo. <sup>(22)</sup>

Los efectos neuroprotectores se han investigado en experiencias *in vitro* y se verificó una importante reducción de la mortalidad neuronal relacionada con la privación de oxígeno y glucosa. En estudios en seres humanos este gas se asoció con el incremento de la oxigenación cerebral por medio de la inhibición de la acidosis láctica asociada con isquemia. <sup>(23)</sup>

Investigaciones *in vitro*, realizadas por Wise-Faberowski y cols., en cultivo celular de neuronas corticales obtenidas en ratas de 10 a 14 días de edad, demostraron que al ser sometidas a un preacondicionamiento con desflurano 30 minutos antes de producir la privación de glucosa y oxígeno disminuyeron significativamente la muerte neuronal, estimándose en un 98% la preservación celular respecto de su control. *In vivo*, se realizó un estudio de isquemia cerebral incompleta en ratas, en donde se les clampeo la arteria carótida común por 10 minutos y se suministro desflurano al 6% por media hora, al cabo del cual finalizó la cirugía. Cinco días después los animales fueron sacrificados para realizar el análisis histopatológico de cortes neuronales en el sector CA1 hipocampal, la data obtenida demostró el efecto neuroprotector de este agente anestésico, el cual fue significativamente mayor que el referido por halotano. <sup>(24)</sup>

Estudios *in vitro* mostraron que el desflurano mostró propiedades neuroprotectoras equivalentes a las del isoflurano en un modelo de isquemia cerebral incompleta o focal y

ambos agentes demostraron ser superiores a la anestesia con base en el fentanil y el óxido nitroso. <sup>(25)</sup>

Finalmente en un estudio prospectivo realizado en pacientes humanos que fueron sometidos a craneotomías bajo la acción anestésica de desflurano, a los cuales se les insertó una sonda neurotrend para medir presión de gases tisulares y pH en una región de tejido con riesgo de desarrollar isquemia, se observó un aumento de un 70% de la pO<sub>2</sub> tisular sin generar una disminución en el pH. Por lo que es factible concluir que el desflurano posee efectos metabólicos y vasodilatadores en el cerebro que le permiten mejorar la oxigenación de los tejidos y atenuar la reducción de pO<sub>2</sub> tisular frente a una privación de oxígeno-glucosa localizada, inhibiendo así la acidosis láctica isquémica que disminuye el pH tisular. <sup>(26)</sup>

## SEVOFLURANO

El sevoflurano está considerado como el agente inhalatorio volátil de elección en anestesia general, siendo ampliamente usado en neuroanestesia. Al igual que desflurano, *in vitro*, sevoflurano reduce la muerte neural ante la isquemia, provee precondicionamiento dosis-dependiente cuando se administra previo a la exposición, y en modelos animales muestra efectos de protección cerebral cuando se administra después de la privación de oxígeno y glucosa. <sup>(24)</sup>

Este halogenado tiene un coeficiente de partición muy bajo que le permite una rápida inducción anestésica. Sin embargo, tiene solubilidad mayor que el desflurano, resultando en un tiempo de despertar más largo. <sup>(27)</sup>

El precondicionamiento vinculado con la administración de sevoflurano depende de la dosis y se relaciona con neuroprotección a largo plazo, en especial en modelos de isquemia

en donde está involucrado el glutamato. <sup>(28)</sup> Esta acción benéfica podría explicarse por los efectos inhibitorios de este agente sobre la exocitosis.

Varios informes de casos han reportado a pacientes con movimientos similares a convulsiones por el uso de sevoflurano, así como un patrón epileptiforme en el EEG registrado durante la inducción de la anestesia, en especial en los niños durante la inducción por inhalación. El mecanismo por el cual este anestésico produce crisis convulsivas aún es desconocido, aunque se le ha relacionado con interacción con receptores de NMDA. <sup>(29,30)</sup>

En un modelo de asfixia perinatal, esta se indujo 4 hrs después del precondicionamiento con dosis analgésicas de sevoflurano (1.5%) al cabo del cual se determinó el tamaño del infarto cerebral 7 días después y la función neuromotora fue evaluada a los 30 días post-isquemia en cohortes separadas. En cultivos celulares de neurona y neurona glía se realizó una ischemia controlada 24 horas después de realizar el precondicionamiento con este agente, observándose un incremento en la viabilidad celular vía fosfoinositida-3-quinasa al reducir el tamaño del infarto cerebral, el que fue evaluado por exámenes de citometría de flujo determinando la muerte celular por apoptosis mediante el uso de anexina V y por necrosis usando la tinción yoduro de propidio. <sup>(31)</sup>

Estos resultados no garantizan la neuroprotección a largo plazo contra el daño neuronal después de un periodo no predecible de asfixia perinatal. El rol del glutamato y las especies reactivas de oxígeno en la neuroprotección mediada por sevoflurano ha sido investigada *in vitro*, por Canas y cols., quien demostró en un modelo de cultivo de células corticales neuro-glía, la reducción significativa de la liberación de lactato deshidrogenasa y el aumento de la viabilidad celular mediante una disminución de las concentraciones de

glutamato en el espacio sináptico, al detener la inactivación de los transportadores gliales de glutamato potenciando así la recaptación de este neurotransmisor <sup>(32)</sup>. Estudios recientes de postcondicionamiento de sevoflurano en combinación con aportes de albúmina fueron evaluados mediante técnicas histológicas y neuroconductuales, en los cuales se observó un aumento significativo de la expresión de la proteína Bcl-2, lo que permitió concluir que la combinación estudiada proporciona efectos aditivos neuroprotectores después de una isquemia general transitoria en cerebros de ratas y que este efecto se logra mediante la disminución de la apoptosis. <sup>(31)</sup>

Yang y cols., en 2011, se interesaron en estudiar el preacondicionamiento con sevoflurano y dilucidar sus mecanismos de neuroprotección proponiendo la participación de enzimas con actividad antioxidante generando especies reactivas del oxígeno. Estudiaron ratas que fueron pre-tratadas con exposición a una hora con sevoflurano a dosis de 1-2 o 4% por cinco días consecutivos. A las 24 horas después de la última exposición a este agente, todas las ratas fueron sujeto de isquemia cerebral focal inducida por oclusión de la arteria cerebral por 120 minutos seguidas de 72 horas de reperusión. El papel de las especies reactivas de oxígeno en tolerancia a la isquemia fueron valoradas por la administración de radicales libres como dimetiltiourea y el antioxidante N-acetilcisteína antes de cada preacondicionamiento. El daño por isquemia cerebral fue valorado por escalas de comportamiento neurológico y cálculo del volumen del infarto cerebral. Las actividades de la enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa de glutatión) de tejido cerebral y niveles séricos fueron evaluados a las 24 horas después del último preacondicionamiento con sevoflurano. Ellos reportaron en sus resultados una disminución del tamaño del infarto y mejoría en el neurocomportamiento de formas dosis dependiente.

Los efectos neuroprotectores del precondicionamiento con sevoflurano fueron abolidos por la dimetilurea y la N-acetilcisteina. Las actividades de la catalasa y de la glutatión peroxidasa en tejido cerebral estuvieron elevadas por el precondicionamiento de sevoflurano antes de la isquemia. La sobrerregulación de la actividad de la glutatión peroxidasa sérica correlaciono negativamente con el porcentaje del volumen del infarto cerebral. Concluyendo que el precondicionamiento con este agente induce tolerancia isquémica cerebral dependiente de la dosis a través de la liberación de especies reactivas del oxígeno y su consecuente sobrerregulación de la actividad de enzimas antioxidantes previo al daño isquémico en ratas. <sup>(33)</sup>

Finalmente, la anestesia con sevoflurano durante la cirugía en niños pequeños ha sido asociada con cambios conductuales en el post-operatorio, tales como aumento de la irritabilidad, trastornos del sueño y pérdida del apetito <sup>(34)</sup>. Sin embargo, contrastando con estos efectos deletéreos producidos por este agente anestésico, la data preliminar en animales neonatos, sugiere que sevoflurano no causa degeneración neuroapoptotica en el cerebro en desarrollo después de una exposición clínica significativa en tiempo y concentración. <sup>(35)</sup>

## OXIDO NITROSO

El oxido nitroso es un agente anestésico débil y por esta razón se administra en combinación con fármacos anestésicos volátiles más poderosos, tales como sevoflurano, desflurano o isoflurano. Estudios preliminares han demostrado la acción neuroprotectora del oxido nitroso especialmente sobre el daño neuronal cuya acción es mediada por el

receptor NMDA. Su mecanismo de acción actualmente aceptado es mediante su interacción con receptores específicos. <sup>(36)</sup>

Debido a sus posibles efectos neurotóxicos obtenidos en condiciones particulares, y a la característica principal de ser un agente con un débil rendimiento en concentraciones anestésicas, no se han realizado investigaciones exhaustivas respecto de las propiedades potencialmente neuroprotectoras de óxido nítrico.

En un estudio donde se sometieron ratas a isquemia cerebral transitoria al suministrar óxido nítrico al 50%, este ofreció una completa neuroprotección tanto a nivel histológico como neurológico, cuando se administró hasta 2 horas post-isquemia, aunque en tiempos mayores este efecto se pierde. <sup>(37)</sup>

Sin embargo, la protección inducida por otros anestésicos presenta un efecto negativo al ser coadministrado con óxido nítrico. El efecto neuroprotector de isoflurano en la isquemia se ve significativamente alterada en forma negativa al mezclarse con este gas. Del mismo modo los barbitúricos mostraron un efecto limitado como agentes neuroprotectores en estudios con animales experimentales en donde se usó óxido nítrico como parte del protocolo anestésico. <sup>(38)</sup>

Al parecer, en innumerables estudios se ha identificado que la neuroprotección inducida por la combinación de óxido nítrico y un opiode es menos potente que la inducida por un anestésico halogenado. Recientemente se demostró que el óxido nítrico no tiene un efecto neuroprotector en los ratones. <sup>(39)</sup>

Por lo anterior se sugiere precaución durante la administración de este agente anestésico.

## **AGENTES ANESTESICOS ENDOVENOSOS**

La creciente modernización y efectividad de las herramientas para el diagnóstico de patologías trae como consecuencia que haya un aumento en el descubrimiento temprano de enfermedades neurológicas quirúrgicas y que, por tanto, el número de pacientes que van a someterse a este tipo de cirugía sea mayor cada día.

Es frecuente que el anestesiólogo que se enfrenta a estos casos neuroquirúrgicos se encuentre ante la posibilidad de tener ante sí un periodo de isquemia cerebral, sobre todo si se trata de un paciente con enfermedad vascular cerebral o incluso con la presencia de un tumor cerebral.

En general la isquemia cerebral se clasifica en dos grandes categorías: la isquemia global y la isquemia focal. <sup>(1)</sup> La primera se caracteriza por el cese completo del flujo sanguíneo cerebral, como sucede en el paro cardíaco, escenario durante el cual la despolarización de las neuronas ocurre rápidamente, sobre todo en aquellos que son extremadamente sensibles a la falta de aporte de oxígeno, como las que forman parte de la corteza cerebral y de la región del hipocampo. La posibilidad de evitar esta muerte neuronal se ve disminuida por el tiempo del cual se dispone. En contraposición a lo anterior, en el caso de isquemia focal se vislumbra un horizonte diferente: se distingue una zona central isquémica, la cual sufrirá

daño neurológico rápido e irreversible, y que a su vez se encuentra rodeada de una zona de menor grado de isquemia (región de penumbra), la cual, a pesar de que sufre una disminución del flujo sanguíneo, se mantiene con cierta actividad electroencefalográfica y con posibilidad de sobrevivir al periodo de isquemia. <sup>(1)</sup>

Una de las grandes ramas en la investigación es el uso de los mismos anestésicos que se utilizan rutinariamente en el quirófano, con el fin de aprovechar al máximo las diversas características que les confieren la capacidad de coadyuvar a brindar neuroprotección en el caso de isquemia cerebral.

El surgimiento de la posibilidad de neuroprotección por parte de los anestésicos en general y de los intravenosos en particular se dio hace unas cuatro décadas, con el descubrimiento de la reducción de la tasa de consumo de oxígeno cerebral del orden de 50%, mediante la disminución de la actividad eléctrica neuronal, documentada a través de registros electroencefalográficos proporcionados por barbitúricos y en especial por el tiopental. <sup>(40)</sup>

## BARBITURICOS

Los fármacos barbitúricos actúan sobre el SNC como depresores, produciendo un amplio espectro de efectos que van desde leve sedación hasta la anestesia general. Durante mucho tiempo se han investigado estos fármacos como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la lesión neuronal isquémica, la cual se caracteriza por la muerte temprana de las neuronas afectadas debido a la excitotoxicidad y en el caso de muerte neuronal retardada, dicha muerte se produce por apoptosis. Los efectos a largo plazo de los barbitúricos sobre la lesión cerebral isquémica no están aún definidos, sin embargo pueden proteger a las neuronas contra la lesión isquémica causada tempranamente. La isquemia cerebral se

caracteriza por la pérdida neuronal continua por un largo tiempo después de producida la lesión isquémica inicial, por lo tanto en las investigaciones la duración del período de recuperación debe ser tomada en consideración con el análisis de los efectos neuroprotectores de los agentes anestésicos utilizados. <sup>(41)</sup>

Estudios preliminares sugieren que los barbitúricos realizan su protección cerebral mediante la reducción de la tasa metabólica en el tejido afectado. La facilitación de la síntesis de proteínas, la actividad GABAérgica, y la acción antioxidante son efectos atribuidos a estos fármacos. <sup>(42)</sup> Otro factor que juega un papel importante es el hecho que durante la administración de otros depresores del SNC en conjunto con barbitúricos promueve la acumulación en el espacio extracelular de adenosina, un neuromodulador inhibitorio de la transmisión excitatoria por el bloqueo de los transportadores específicos de éste neurotransmisor. Además, se postula que los canales potasio dependientes de ATP que se expresan en las membranas citoplasmáticas de las neuronas participan en la neuroprotección durante la isquemia mediante un proceso de hiperpolarización de la neurona y la reducción de su excitabilidad. <sup>(43)</sup>

Pentobarbital y tiopental sódico son algunos de los barbitúricos más frecuentemente usados en la práctica clínica. El primero parece ser eficaz en términos de controlar la hipertensión intracraneal refractaria en pacientes con lesión cerebral traumática y provee neuroprotección contra la toxicidad inducida por el ácido kaínico. Mientras que el tiopental proporciona máxima neuroprotección cortical en episodios hipóxicos prolongados cuando se administran en ambientes hipotérmicos. Además se han descubierto otras características que llevan a pensar en sus efectos protectores cerebrales; entre ellas se encuentra la de ser

bloqueador de los canales de calcio, estabilizador de la membrana celular y barredor de radicales de oxígeno. <sup>(44)</sup>

La evidencia actual de los efectos neurológicos adversos producidos por barbitúricos en el cerebro humano se limita a síntomas neurológicos cuyo seguimiento es deficiente. Sin embargo estudios en animales indican que parecen estar asociados a neurodegeneración dosis dependiente. <sup>(45)</sup>

Tiopental es un agente anestésico barbitúrico de corta acción y rápido inicio. Es comúnmente usado como agente neuroprotector y sus propiedades farmacológicas han sido ampliamente investigadas. Existe un estudio que demostró que éste fármaco al igual que el desflurano aumenta la oxigenación del tejido cerebral e inhibe la acidosis láctica de origen isquémico que disminuye el pH tisular, cuando se administra como neuroprotector durante la oclusión de la arteria cerebral en pacientes sometidos a craneotomías en cirugías cerebrovasculares. En los últimos años se demostró en modelos animales que el tiopental ejerce un efecto supresor del daño neuronal cuando se produce idéntica despolarización isquémica a la observada con propofol. <sup>(46)</sup>

Se han realizado estudios con anestésicos GABA miméticos comprobando su protección contra la acción neurodegenerativa irreversible producida por potentes antagonistas NMDA. El uso de tiopental sódico en combinación con dosis mínimas de ketamina, ha sido sugerido por Shibuta y cols., para aumentar la protección de las neuronas corticales del cerebro durante la isquemia. La eficacia del tiopental en términos de controlar la presión intracraneal en pacientes con daño cerebral traumático severo ha quedado ampliamente demostrada. <sup>(47)</sup>

Recientes estudios hablan sobre la disponibilidad del óxido nítrico y la pérdida neuronal durante excitotoxicidad, es así como en el trabajo realizado por Jai y cols., en el 2012, determinaron la acción de la melatonina sobre las neuronas hipocampales de ratas a las que se les indujo toxicidad mediante la administración de ácido kaínico. Estos investigadores demostraron que los grupos a los que se les administró melatonina protegieron las áreas hipocampales. <sup>(48)</sup>

No hubo diferencia en el volumen de infarto después de la isquemia cerebral focal transitoria cuando se comparo el uso de bajas y altas dosis de tiopental, aunque esas dosis tengan diferencias claras en su habilidad de producir supresión en el electroencefalograma y por tanto, en el metabolismo cerebral. En un modelo de oclusión de la arteria cerebral media en ratones, la capacidad del pentobarbital sódico logro reducir el volumen de infarto hasta en un 25%. Algunos estudios in vivo han demostrado neuroproteccion con barbitúricos. En jerbos se reporto que el pentobarbital (50mg/kg) aplicado 30 minutos antes de una isquemia global produce efecto neuroprotector, mediado por la conservación del área CA1 neural hipocampal en los 7 a 14 días posteriores a la isquemia; mientras que otro estudio mostro que el mismo fármaco reduce el volumen del infarto en ratas sometidas a una isquemia cerebral focal. <sup>(20)</sup>

Los ensayos clínicos que investigaron los efectos neuroprotectores de los barbitúricos generaron resultados contradictorios. Ward y col., usaron barbitúricos en 53 pacientes con traumatismo craneoencefálico y la evolución neurológica fue parecida con la del grupo control. Por su vida media larga el tiopental no es útil como anestésico base en las técnicas modernas, ya que la mayoría de los estudios están de acuerdo que para alcanzar un estado de supresión de picos la dosis necesaria de este fármaco es muy alta y puede llevar a la

inestabilidad cardiaca, hipotensión y un considerable retraso en el despertar. Por tanto, podemos decir que los barbitúricos pueden proporcionar una modesta neuroprotección; pero no son superiores a otros anestésicos y son potencialmente menos adictivos cuando están asociados a la hipotermia. <sup>(49)</sup>

Finalmente la exposición neonatal al tiopental en dosis de 5 a 25 mg/Kg dos veces al día no deriva en neurodegeneración, problemas de comportamiento o trastornos de aprendizaje en ratones. <sup>(50)</sup>

## PROPOFOL

El propofol es un derivado fenólico que estructuralmente no está relacionado con otros agentes. Es un fármaco intravenoso ampliamente utilizado para inducción de la anestesia general en pacientes pediátricos mayores de 3 años, en el mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de dos meses de edad, y en la sedación de pacientes adultos durante la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos. Su perfil farmacocinético se caracteriza por un rápido comienzo y una acción ultracorta que controla el estrés y propiedades amnésicas, además de ser un depresor completo del SNC que activa directamente los receptores GABAA, inhibiendo los receptores NMDA que modulan los flujos de calcio demostrando efectos neuroprotectores relacionados con la disminución de las necesidades de oxígeno en el metabolismo cerebral. <sup>(51)</sup>

En general el efecto del propofol sobre la isquemia cerebral ha sido investigado en muchos modelos experimentales. Durante la despolarización isquémica en gerbos, el propofol ha reportado menos efectos supresores del daño neuronal que el tiopental.

Este inductor ha sido un neuroprotector *in vivo* en los modelos de isquemia cerebral focal y global. Se cree que la neuroprotección inducida por este anestésico sea la causa de sus efectos antioxidantes a partir de la activación de su grupo hidroxila-fenólico.

En varios estudios encontraron que la administración de propofol puede ser retrasado hasta 2 horas después de provocar el periodo de isquemia y puede mejorar la condición neurológica comparado con los sujetos sin propofol. Cuando se retardo la aplicación de este anestésico por más de 4 horas fue inefectivo en reducir el tamaño del infarto cerebral. <sup>(52)</sup>

Existen datos que muestran que los efectos neuroprotectores del propofol son contradictorios. Por un lado disminuye el calcio inducido por la lesión mitocondrial (un indicador de apoptosis) y reduce la zona de infarto después de la oclusión de la arteria cerebral media en ratas. En contraste, otros estudios en cortes hipocámpales de ratas expuestos a glutamato, mostraron que el propofol no tiene efecto neuroprotector en la región CA1 del giro dentado. <sup>(52)</sup>

Las experiencias realizadas en la línea celular feocromocitoma/propofol, éste protege contra el daño celular producido por la privación de oxígeno-glucosa y éste efecto se incrementa cuando se añade ácido etilendiaminotetraacético, el cual protege contra el daño neuronal isquémico, posiblemente debido a su capacidad de quelar el zinc. <sup>(53)</sup>

Los estudios experimentales de la lesión cerebral traumática son limitados y menos alentadores. Propofol reduce el flujo sanguíneo cerebral pero al mismo tiempo mantiene el acoplamiento con la tasa metabólica y presión intracraneal disminuidas, efectos que permiten desarrollar condiciones óptimas para enfrentar las intervenciones neuroquirúrgicas. Ningún estudio clínico ha señalado todavía al propofol como un agente

superior a otros para mejorar el resultado neurológico después de una lesión cerebral aguda. Por tanto no se puede indicar como un neuroprotector clínicamente establecido per se ya que no se puede acotar como un fármaco capaz de preservar la perfusión cerebral, así como controlar la temperatura corporal y la glicemia. Por otra parte Cattano y cols. , demostraron que dosis subanestésicas inducen neuroapoptosis en el cerebro de la rata lactante. <sup>(54)</sup>

## KETAMINA

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, la cual se ha documentado muy bien respecto de sus efectos neuroprotectores contra las lesiones isquémicas cerebrales. La evidencia inicial de sus efectos neuroprotectores derivan de estudios que demostraron que incrementa la viabilidad neuronal y de la astroglia; preserva la morfología celular, reduce la inflamación subsecuente a la anoxia-hipoxia o lesión por glutamato, preserva las fuentes de energía celular después de la lesión isquémica y preserva la producción de ATP. Existen reportes que establecen que atenúa los comportamientos cognitivos deteriorados que resultan de la muerte celular en los campos corticales y del hipocampo en las ratas recién nacidas expuestas a dolor inflamatorio repetitivo. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de la ketamina pueden ser neuroprotectores en el entorno de dolor inflamatorio neonatal, asociado con los efectos a largo plazo en la conducta cognitiva en la adultez. <sup>(1)</sup>

Este fármaco intravenoso ha llamado la atención en el campo de la protección cerebral, que ha dado origen a múltiples estudios. El fármaco para uso clínico es una mezcla racémica de S(+) y R(-) ketamina, siendo el enantiómero S(+) el que tiene una afinidad de 3 o 4 veces mayor por el receptor específico que la forma R(-). La forma S (+) es, por tanto, más

potente y se le atribuyen los efectos principales benéficos del fármaco, mientras que la forma R(-) se relaciona con una buena parte de los efectos indeseables del mismo. <sup>(1)</sup>

El uso de este agente se ha visto limitado por los efectos psicomiméticos que están asociados con la vacuolización de las neuronas en el cíngulo posterior y el cortex retrosplenial. Esos efectos colaterales psicomiméticos pueden empeorar durante la isquemia y sumar una preocupación más para el uso de este anestésico como neuroprotector.

Mientras que *in vitro* la ketamina muestra efectos neuroprotectores, los resultados obtenidos *in vivo* no fueron consistentes. Dosis muy elevadas del fármaco en cuestión son necesarias para alcanzar su capacidad de protección isquémica. Sin embargo, dosis mayores aumentan los riesgos de efectos adversos como convulsiones y trastornos psicomiméticos. Es sabido que reduce la actividad de la endotoxina inducida por la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa, monocitos y macrófagos. Es conocido también el hecho que la transcripción de los genes que codifican la producción de éstas citocinas es regulada por el factor nuclear kappa B. Proteína que se activa por la endotoxina y por el LPS, así como el FNT alfa, permitiendo que la proteína migre al núcleo de la célula para activar la transcripción de genes que aumentan éstos mediadores inflamatorios. Es probable que el factor nuclear Kappa B participe en el desarrollo de la lesión cerebral y enfermedad neurodegenerativa inflamatoria, como esclerosis múltiple por lo que se concluyó que la ketamina inhibe la endotoxina y con ello la expresión de éste factor nuclear en las células cerebrocorticales tanto *in vivo* como *in vitro* y se sugiere que esto puede tener implicaciones en los efectos neuroprotectores. Por otra parte recientes datos experimentales obtenidos en animales en desarrollo apuntan a que el efecto neurodegenerativo depende del tiempo de exposición y la dosis administrada. No se

dispone de información con respecto a los efectos de dosis clínicas de ketamina en la estructura neuronal o funciones neurocognitivas en niños pequeños. <sup>(55)</sup>

Por último aunque muestra gran potencial neuroprotector varios efectos desfavorables hacen que sea muy inadecuada de administrar en pacientes con isquemia cerebral.

## DEXMEDETOMIDINA

Es un agonista del receptor alfa 2 adrenérgico que se ha desarrollado para su uso clínico en humanos como anestésico y sedante. Sus efectos neuroprotectores se cree que están relacionados tanto con su agonismo a los receptores alfa 2 adrenérgicos como en su unión a los receptores 1 y 2 imidazolínicos. <sup>(1)</sup>

Son múltiples los estudios relacionados a su efecto neuroprotector ya que disminuye las lesiones neuronales inducidas por isquemia cerebral focalizada además de reducir la toxicidad producida por isoflurano en ratas recién nacidas. <sup>(56)</sup>

La administración de dexmedetomidina pre-isquemia reduce significativamente los niveles de catecolaminas en el plasma y disminuye las comorbilidades neurológicas en parámetros funcionales histopatológicos. Además de eso, Maier y cols., demostraron el efecto neuroprotector incluso cuando la dexmedetomidina fue administrada en un modelo isquemia focal transitoria en conejos (concentración plasmática de 4ng.mL)

Este agente farmacológico aumentó una proteína antiapoptótica (Bcl2) y redujo una proteína proapoptótica en el hipocampo de ratas que se sometieron a una isquemia cerebral incompleta. Por otro lado ha demostrado reducir lesiones en la materia blanca provocada por la excitotoxina ibotenato (agonista de glutamato). Por lo que aunque los datos son un tanto

contradictorios, dexmedetomidina claramente afecta la viabilidad neuronal y se debe utilizar con precaución en vista de su capacidad para influir en el resultado experimental de éstos estudios de neuroprotección. <sup>(57)</sup>

## **DISCUSION**

En cualquier procedimiento neuroquirúrgico de alto riesgo y en pacientes en situaciones clínicas graves en las que la protección del sistema nervioso central sea una prioridad, la elección de los fármacos anestésicos representa un papel fundamental. El tratamiento de los pacientes con un agente neuroprotector puede ser una condición que mejore los resultados neurológicos o produzca mayor daño. Los datos disponibles parecen indicar que la mayoría de los anestésicos volátiles tienen efectos neuroprotectores contra eventos adversos como la necrosis, la apoptosis y la inflamación. Sin embargo, el resultado de la administración de anestésicos inhalatorios o anestésicos endovenosos, depende tanto de la dosis como del tiempo de exposición

Por otra parte, el beneficio relativo de un anestésico en cuanto a potencial neuroprotector no es absoluto. Cada fármaco tiene efectos adversos indeseables que, junto con el historial clínico y quirúrgico del paciente, parecen ser decisivos en la selección del agente anestésico.

Considero un desafío para la comunidad de anestesiólogos diseñar y aplicar estudios en humanos para determinar la seguridad y efectos reales de la anestésicos generales en el tema de neuroprotección.

## CONCLUSIONES

La neuroprotección es la piedra angular del manejo anestésico en neurocirugía. La literatura revisada demuestra que ambos grupos de fármacos (inhalatorios y endovenosos) cuentan con propiedades neuroprotectoras.

La elección del agente anestésico apropiado depende de los factores de riesgo inherentes al paciente y al procedimiento. Es fundamental mantener un balance entre el flujo sanguíneo cerebral y la demanda metabólica, valores de presión arterial y hemodinámica cerebral durante el procedimiento, evitando cambios súbitos de estos, que pueden influir negativamente en el desenlace neurológico del paciente.

Cada fármaco exhibe ventajas y desventajas, los cuales junto a la historia médico-quirúrgica parece ser decisiva en la elección del anestésico más adecuado para una situación específica. En estos momentos, los datos experimentales disponibles no apoyan la selección de algún agente anestésico por sobre otro. Obviamente esto no es de sorprender. En ausencia de estudios controlados que demuestren la superioridad de alguno de ellos, creo que hasta cierto punto es normal la diferencia de interpretación de los diferentes datos disponibles.

Es de una trascendencia realmente inconmensurable la necesidad de darse a la tarea de encontrar elementos y herramientas que nos lleven, desde nuestra posición como médicos y anestesiólogos, a hacer todo lo que se encuentre al alcance de nuestras manos para preservar la integridad y ejercer la protección cerebral empleando todos los elementos y conocimientos que podamos conseguir para limitar el daño en los pacientes a nuestro cargo y preservar su integridad física.

En conclusión, todos los anestésicos que hemos estudiado exhiben propiedades neuroprotectoras, el próximo paso esencial es comprender la idoneidad de cada agente individual en la práctica clínica basándonos en futuros estudios que nos permitan ampliar las investigaciones que hasta el día de hoy se han realizado y que nos dejan con un amplio reto científico en los próximos años.

## BIBLIOGRAFIA

1. González VM, López GA. Anestésicos halogenados y neuroprotección. *Clínicas Mexicanas de Anestesiología*. 2013;(20):143-162.
2. Hughey AB., Lesniak MS, Ansari SA, et al. What will anesthesiologists be anesthetizing? Trends in neurosurgical procederé usage. *Anesth Analg*. 2010;110:1686-97.
3. Daga la. Lam AM, Cerebral autorregulation and anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol*. 2009;22:547-52.
4. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, et al. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms. *Neurol Res* 2009; 31:128-34.
5. Paulson OB, Strandgaards, Edvinsson L. Cerebral autorregulation. *Cerebrovascular Brain Rev*. 1990;2:161-92.
6. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, et al. Anaesthetic-relaten neuroprotection: intervengo us or inhalación al agents? *CNS Drugs*. 2010;24:893-907.
7. Miura Y, Amagasa S. Perioperative cerebral ischetnia and the possibility of neuroprotection by inhalational anesthetics. *Masui* 2003;52:116-27.
8. Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects os isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesth Analg* 2012;114:410-15.

9. Castelazo JA, González ML, Obregón A: Neuroanestesiología. En R: Tópicos selectos de anestesiología. México Alfil,2008:73-94.
10. Wang L, jing W, Nan H, Glutamated induced c-expresion in neuronal PC12 cells. The effect of Ketamine and propofol. J Neurosurg Anesth 2008;20:124-130.
11. Nakao S, Nagata A, Masuzawa M, et al. NMDA receptor antagonist neurotoxicity and psycotomimetic activity. Maquí 2003;52:594-602.
12. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H. Et al. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol and halotane on Brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemia depolarization and extracellular glutamate concentration. J Neurosurg Anesthesiol 2007;19:171-8.
13. Haelewyn B, Yvon A, Hanouz JL. Et al. Desflurane aforos grater protection Tian halotane Afganistán focal cerebral ischaemia in the rat. Br J Anaesth 2003;91:390-6.
14. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces Purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebral ischaemia. Neuroscience 2003;118:99-106.
15. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning decretase glutamate receptor overactivation-induced Purkinje neuronal injury in rat cerebellar slices. Brain Res 2005;1054:143-51.
16. Sosa N. Los halogenados en neuroanestesia. Rev Med Anesthesiol 2004;27:supl 1158-1161.
17. Zhao P, Peng L, Li L, et al. Isoflurane preconditioning improves long- term neurología outcome after hypoxicischemic Brain injury in neonatal rats. Anesthesiology 2007;107:963-70.
18. Lee JJ, Li L, Jung HH, et al. Postconditioning with isoflurane reduces ischemia induced Brain injury in rats. Anestesiología 2008;108:1055-62.

19. Inoue S, David DP, Drummond JC, et al. The combination of isoflurane and caspase B inhibition results in sustained neuroprotection in rats subject to focal cerebral ischemia. *Anesth Anal* 2006;102:1548-55.
20. Sumeda WK, Bottum KM, Tischkau SA. Considerations for the use of anesthetics in neurotoxicity studies. *Comp Med*. 2010;60:256-262.
21. Strattman G, Sail JW, May LD, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology* 2009;110:843-48.
22. Engelhard K, Werner C, Reeker W, et al. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Brit J Anesth*, 1999;83:415-421.
23. Magni G, La Rosa I, Melillo G, et al. Comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intra cranial surgery. *Anesth Anal* 2009;109:567-71.
24. Wise Faverowski L, Raisada MK, Summers c. Desflurane and sevoflurane attenuate oxygen and glucose deprivation- induced neuronal cell death. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15:193-9.
25. Erdem AF, Cesur M, Alici HA, et al. Effects of sevoflurane and desflurane in CA1 after incomplete cerebral ischemia in rats. *Saudi Med J* 2005;26:1424-8.
26. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al. Thiopental and desflurane treatment for Brain protection. *Neurosurgery* 1998;43:1050-3.
27. Dong Y, Zhang G, Zhang B. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases amyloid protein levels. *Arch Neurol* 2009;66.

28. Ye Z, Guo O, Wang E, et al. Sevoflurane preconditioning induced delates neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats. *Zheng Nan Da Xue Xue Bao Yi Yue Ban* 2009;34:152-7.
29. Signatura S, Jannier B, Rouelle D, et al. The preconditioning effect of sevoflurane on the oxygen glucose deprived hippocampal slice: the role of tyrosine kinases and duration of ischemia. *Anesth Analg* 2009;108:601-8.
30. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatríca Anesthesia* 2005;15:266-74.
31. Jeon YT, Hwang JW, Lim YJ, et al. A combination of sevoflurane postconditioning and albuminaincrease blc-2 expression after transient global cerebral ischemia compares with either sevoflurane postconditioning or albuminuria alone. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;1:43-50.
32. Cañas PT, Velly L J, Labranade CN, et al. Sevoflurane protects rat mixed cerebrocortical neuronal grial- cell cultures against transient oxygen-glucose deprivation; involvement of glutamate uptake and reactive oxygen soeces. *Anesthesiology* 2006;105:990-8.
33. Yang Q, Dong H, Deng J, et al. Sevoflurane preconditioning induces neuroprotection Through reactive oxygen soeces mediated Up- regulation of antioxidant enzymes in rats. *Anesth Analg* 2011;112:93137.
34. Istaphamous GK, Loepke AW. General anesthetics and developing Brain. *Curr Opin Anesth* 2009;22:368-73.
35. Berns M, Zacharias R, Seeberg L, et al. Effects of sevoflurane on primar y neuronal cultures on embrionyc rats. *Eur J Anesthesiol* 2009;26:597602.

36. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S. Nitrous oxide is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4:460-3.
37. Haelewyn B, David HN, Rouillon C et al. Neuroprotection by nitrous oxide; faces evidente. *Crit Care Med* 2008;36:2651-9.
38. Rodrigues RN, Fernandes DN, García AJ, et al. Anestésicos preconditionamiento y protección cerebral. *Revista brasileira de anestesiología* 2013;63:119-138.
39. David HN, Haelewyn B, Risso JJ, et al. Xenón is an inhibitor of tisúes- plasminogen activador; adverse and benéficas effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2010;30:718-28.
40. Zuleta AA, Castellón LK, Niño de Mejía M. *Revista Colombiana de Anestesiología* . 2015;43:9-14.
41. Kawaguchi M, Furuya h, Patel PM. Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 2005;19:159-6.
42. Springer A. Anaesthetic related neuroprotection. 2010;24:893-907.
43. Bilotta F, Gruenbaum A, Giovanni R. Neuroprotective effects of intravenous anesthetics. 2014;20:5469-75.
44. Pérez BJ, Llompart JA, Homar J, et al. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of retractor y intracranial hyoertension in patients with traumático Brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008;12 R112.
45. Wang C. Jing LJ, Jung HH, et al. Pretreatment with volatile anesthetics, but not with the nonimmobilizer, 1,2 dichloroexafluorocyclobutano, reducen cell injury in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Brain Res* 2007;1152:201-8.
46. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate and midazolam in fetal rat Brain in ischemia- reperfusion model 2012;28:1055-1062.

47. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Et al. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on corticas cultures expose to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006;97:517-24.
48. Jain A, Suhalka P. Et al. Changes in the density of nitreergic neurona in the hippocampus of rats following kainic acid and melaron in administration. *Physiol Res* 2012.
49. Wang Y, Qin Z. Molecular and cellular mechanisms of citotoxic neuronal death. *Apoptosis* 2010;15:1382-1190.
50. Velayudha R. Effect of general anesthetics on the developing Brain. *J Anesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:6-10.
51. Ertruk E. The effect of intravenous anesthetics on ischemia- reperfusion injury. *Bro Med Research International* 2014:7-15.
52. Bayona NA, Gelb AW, Wilson JX, et al. Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low- molecular- weight antioxidantes and skills motor tusks. *Anesthesiology* 2004;100:1151-1159.
53. Kotani Y, Nakahima Y, Hasegawa T, et al. Propofol exerts grater neuroprotection with disodium edetate that without it. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2008;28:354-66.
54. Pesic V, Milanovic D, Tanic N, et al. Potencial mechanism of cell death in the developing rat Brain induced by propofol anesthesia. *Int J Dev Neurosc* 2009;27:279-87.
55. Hirota K, Lambert DJ. Ketamine: new uses for an old Drug? *Br J Anaesth* 2011;107:123-6.
56. Sifringer M, von Haefen C, Giustarini D. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia induced toxicity in the neonatal rat Brain. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015.

57. Dahmani S, París A, Jannier V, et al. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 y 2 content by an alpha 2 adrenoceptor independent mechanism: evidence of involvement of imidazoline receptors. *Anesthesiology* 2008;108:457-466.