

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PROTECCIÓN CEREBRAL

Dr. Pablo Rama Maceiras

Servicio de Anestesiología y Reanimación

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

1. Concepto

La protección cerebral puede definirse como el conjunto de medidas que ponemos en práctica para intentar mantener la integridad de las interacciones neuronales en el cerebro, dicho de otro modo se intenta reducir la pérdida neuronal isquémica que se produce ante una lesión cerebral. El concepto ha ido evolucionando conforme se ha ampliado nuestro conocimiento de la fisiología y la fisiopatología cerebral y este conocimiento resulta clave para entender el mecanismo de actuación y el éxito o fracaso que se espera de las medidas empleadas. Así pues, es primordial un breve repaso fisiopatológico.

2. Fisiopatología de la lesión cerebral

El daño cerebral primario se puede clasificar en dos grandes categorías: la lesión focal, cuyo ejemplo más típico es el accidente vascular cerebral (isquémico o hemorrágico) y algunos traumatismos; y la lesión difusa, característica del paciente chocado, la parada cardíaca o traumatismos con repercusión difusa. Aunque la clínica y el pronóstico inicial de estas patologías primarias son diferentes, todas tienen en común que desencadenan la puesta en marcha de una serie de alteraciones sistémicas (hipotensión, hipoxemia, alteraciones ventilatorias e iónicas) y cerebrales (edema cerebral e hipertensión intracraneal) que determinan la lesión cerebral secundaria. El resultado final es la isquemia y muerte neuronal (figura), y un deterioro neurológico mayor y un pronóstico funcional más sombrío que el producido únicamente por la lesión primaria.

La necrosis celular clásica producida por isquemia, se produce de forma precoz, por una cascada de reacciones que comienzan con la depleción del ATP y la puesta en marcha del metabolismo anaerobio. Se produce una liberación y acúmulo extracelular de mediadores excitatorios (glutamato fundamentalmente), que a su vez despolarizan las neuronas; permitiendo la entrada de sodio y calcio a su interior. Como consecuencia, se produce edema celular (el sodio arrastra agua al interior celular) y activación de enzimas líticas que necesitan el calcio como coenzima (proteasas, calpaínas) y que van a ser las responsables últimas de la muerte celular y la liberación de radicales libres.

Aquellas medidas que interrumpan o frenen esta cascada de acontecimientos, teóricamente presentan potencial neuroprotector. Así se ha demostrado en diversos estudios experimentales, cuando se evalúan resultados histológicos (pérdida neuronal) a corto plazo. Sin embargo, cuando los

resultados se evaluaban a más de 15 días, se observaba que muchos de los agentes neuroprotectores perdían su eficacia. Esto ha llevado a descubrir una segunda vía de muerte neuronal isquémica, más tardía y que predomina en las regiones de penumbra (que no sufren necrosis inicialmente pero sí un mayor o menor grado de hipoperfusión). En esas zonas, y en respuesta a estímulos como la propia depleción de ATP y el acúmulo de calcio, glutamato, o radicales libres, se activa una forma de muerte celular “programada genéticamente” denominada apoptosis, en cuyo desarrollo juega un papel clave la mitocondria celular y unas enzimas denominadas caspasas que son las responsables últimas de esta muerte isquémica tardía.

Recientemente se ha descrito una nueva vía de muerte celular diferente a la necrosis y la apoptosis que se ha denominado necroptosis y que se caracteriza por destrucción celular por autofagia.

Observando la complejidad de los mecanismos de la muerte isquémica neuronal, podemos entender tres aspectos claves. En primer lugar, que al menos la necrosis y la apoptosis están íntimamente interrelacionadas y ligadas; en segundo, que medidas que parecen eficaces en la pérdida neuronal inicial (bloqueando la vía necrosis), pueden no tener relevancia a largo plazo en la recuperación funcional del paciente, porque sólo retrasan la muerte celular que luego se producirá por apoptosis (parece el caso de la neuroprotección por anestésicos) y por último que es difícil que una sola medida frene todos los eventos hasta aquí descritos y por tanto se obtengan resultados satisfactorios en ensayos clínicos amplios o que existan guías de práctica clínica definitivas. Una revisión reciente sobre neuroprotección concluye que “aunque la extensa investigación preclínica ha identificado numerosos agentes neuroprotectores eficaces, ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo en ensayos clínicos amplios”.

Efectivamente muchas medidas con potencial y resultados neuroprotectores en ensayos in vitro y de experimentación animal, han fracasado al probarlos en la práctica clínica. Tal vez porque sean medidas realmente inefectivas; tal vez por un diseño inadecuado de los estudios in vitro o clínicos; o seguramente por la complejidad de la muerte neuronal isquémica. Por otro lado, en los estudios preclínicos, el objetivo que se intenta demostrar es una reducción en el daño histológico mientras que en clínica buscamos reducción en la mortalidad o un mejor pronóstico neurológico del paciente, objetivos más complejos, en los que influyen otros múltiples factores. Por último la forma de evaluar o medir un resultado final adecuado del paciente puede no ser la adecuada, ya que suele basarse en variables dicotómicas todo o nada (muerte o supervivencia, Glasgow Outcome Scale –GOS- favorable o desfavorable). En la actualidad se proponen nuevas formas de evaluar el resultado de los pacientes basadas en escalas de resultados que combinen varios parámetros, en marcadores secundarios de evolución o en la “sliding dichotomy” (o resultado final en función de la gravedad inicial del

paciente); medidas todas ellas que tratan de detectar posibles beneficios en la clínica para los pacientes a los que se les aplican medidas neuroprotectoras.

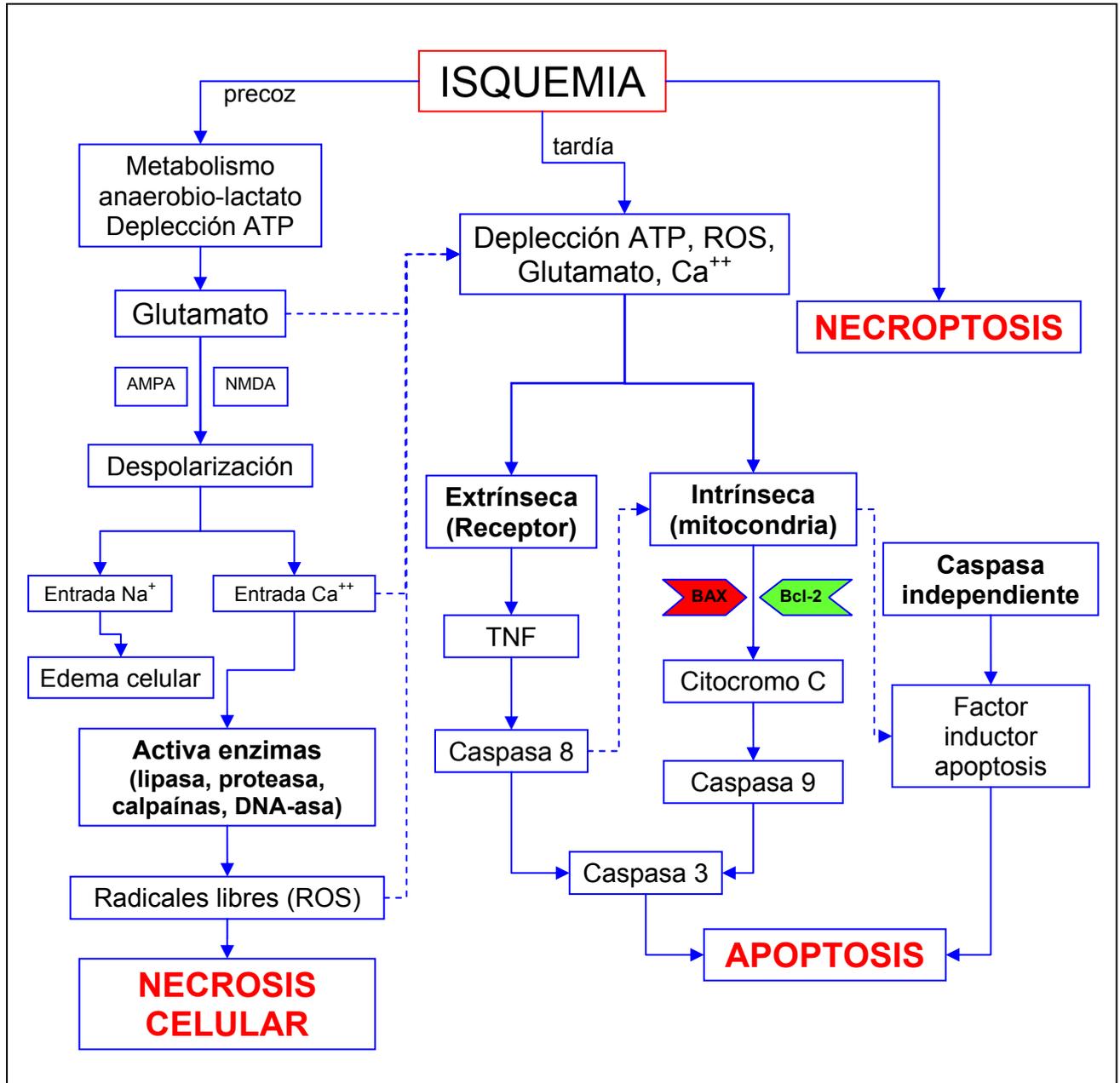


Figura 1. La cascada fisiopatológica de la muerte neuronal de origen isquémico

AMPA / NMDA: Receptores del glutamato

TNF: Factor de necrosis tumoral

BAX / Bcl-2: proteínas pro y antiapoptóticas de la membrana mitocondrial

3. Objetivo de la protección neuronal

El objetivo de nuestras actuaciones para proteger el tejido neuronal será evitar la muerte celular por isquemia (reduciendo la lesión cerebral secundaria). Este objetivo se fundamenta en que la lesión primaria no siempre es predecible (traumatismos, eventos vasculares cerebrales, parada cardíaca...) y por tanto el daño inicial que produce no se puede evitar. Además, como ya se apuntó, la lesión secundaria va a contribuir decisivamente en el pronóstico neurológico final (y en su mejoría si podemos utilizar medidas neuroprotectoras eficaces). Por último, la repercusión de la lesión secundaria probablemente se haya infravalorado. Parece que la disfunción cognitiva que se produce en lesiones cerebrales leves, puede ser debida también a esta lesión secundaria.

El conjunto de medidas protectoras, que algunos autores también denominan neuroresucitación, deben ser puestas en marcha de forma precoz, antes de que la lesión primaria se haya establecido definitivamente si es posible y previsible; pero en todo caso antes de que se desarrolle el daño secundario. Esta precocidad parece ser decisiva en la eficacia de la mayoría de medidas.

Además, otros factores influyen en la eficacia. Éstos son la intensidad con la que se aplica una medida (diferentes dosis de un agente, diferentes niveles de hipotermia, ...), la duración de la medida protectora y también la gravedad de la lesión primaria y la forma (focal o difusa) de la misma.

Sin intentar establecer pautas rígidas, repasaremos las medidas que han demostrado mayor repercusión clínica en la neuroprotección y su aplicabilidad a los pacientes que tratamos tanto en Quirófano como en nuestras unidades de Reanimación y las vías de estudio a nivel experimental y clínico que se desarrollan en la actualidad.

4. Medidas para la protección cerebral

La neuroprotección clásica se fundamentaba en la reducción del metabolismo cerebral, por ejemplo, el empleo de barbitúricos a dosis elevadas ante fenómenos isquémicos. Sin embargo, aunque muchas de las medidas de las que disponemos se han desarrollado a partir de ese potencial de reducción metabólica, hoy sabemos que este mecanismo no es el único, ni probablemente el mejor, para establecer protección. Describiremos brevemente las siguientes medidas:

- a. Control de las variables fisiológicas
- b. Hipotermia
- c. Anestésicos
- d. Corticoides
- e. Calcioantagonistas - Magnesio

- f. Estatinas
- g. Otros tratamientos en fase experimental

a. Control de las variables fisiológicas

A día de hoy es la intervención más apoyada por la evidencia y la mejor forma de protección cerebral. En diversas patologías craneales, independientemente de que sean focales o difusas, el control y mantenimiento de la presión arterial, y oxigenación fundamentalmente, pero también de los iones y del intercambio de CO₂ son prioritarias y claves para el pronóstico final de los pacientes. Lo que no está tan claro es si podemos universalizar valores de cada uno de los parámetros para todos los pacientes. Es aquí donde la monitorización cerebral supone un complemento ideal. Debemos emplear en la medida de las posibilidades que nuestros recursos permitan, la diferente monitorización cerebral (PPC, S_jO₂, p_{ti}O₂, NIRS, Doppler, EEG, ...) para optimizar las distintas variables fisiológicas según la patología y necesidades de cada paciente.

En cuanto a las estrategias ventilatorias, existe una controversia clásica sobre el empleo de una estrategia protectora pulmonar (con volúmenes corrientes bajos, PEEP elevadas e hipercapnia permisiva) en pacientes con lesión neurológica. Parece que si los niveles aplicados de PEEP son inferiores que los de la presión intracraneal y contribuyen a mejorar la distensibilidad pulmonar, tendrían incluso un efecto beneficioso cerebral porque mejorarían el intercambio de CO₂ al promover reclutamiento alveolar y colaboraría en la redistribución del flujo cerebral fundamentalmente venoso. La hipercapnia es contraproducente en el paciente neurocrítico y debe ser evitada. En general en caso de “conflicto de interés” entre el cerebro y el pulmón, debemos anteponer la protección cerebral a una ventilación protectora pulmonar.

A estas variables se han unido con una relevancia cada día mayor, el control de la glucemia y la temperatura. Se ha demostrado en pacientes con lesiones neurológicas que la presencia de fiebre en su proceso evolutivo y su intensidad, condicionan su pronóstico vital y además el pronóstico neurológico. En cuanto a la glucemia, y aunque hay discrepancia de si es más importante el control de los valores de glucemia o el aporte de insulina propiamente dicho, y de qué valores de glucemia son los ideales, parece observarse una reducción de la presión intracraneal y de las complicaciones tipo diabetes insípida o convulsiones, e incluso de la mortalidad, en pacientes sometidos a un control estricto de la glucemia frente a un régimen más liberal. Más allá del efecto protector sobre el Sistema Nervioso Central, la euglucemia parece reducir los episodios de neuropatía periférica diagnosticada por electromiografía, sugiriendo también un efecto protector a nivel de Sistema Nervioso Periférico.

b. Hipotermia

Aunque no es un fármaco, se considera un tratamiento médico. El efecto protector de la hipotermia va más allá de la reducción que produce sobre los requerimientos metabólicos, ya que contribuye a la reducción de la acidosis extracelular cerebral, el edema, la liberación de aminoácidos excitatorios y radicales libres. Además podría tener un papel reparador de la integridad de la barrera hematoencefálica, en la reducción de la apoptosis y en la eliminación de los gradientes de temperatura intracraneales que son de hasta 2 °C entre diferentes zonas.

A nivel clínico, la hipotermia instaurada en grupos de pacientes seleccionados, en las primeras horas tras una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada con ritmo de FV, durante 12 – 24 horas, ha demostrado reducir la mortalidad (con un NNT para prevenir una muerte de 6 pacientes) y conseguir una mejor recuperación neurológica (NNT de 7 para conseguir un GOS de 1). Pese a estos resultados tan positivos y a la aparición de publicaciones que corroboran estos resultados en la práctica clínica rutinaria, una encuesta reciente cifra en menos del 33% los centros que incluyen la hipotermia en el tratamiento neurológico de estos pacientes.

En el traumatismo craneoencefálico grave, tras unos resultados prometedores en estudios iniciales, el mejor ensayo clínico realizado con hipotermia durante 48 h (NABISH trial) no ha demostrado reducción de la mortalidad ni mejoría funcional de los pacientes, excepto en el subgrupo de menores de 45 años que llegaban al hospital ya con hipotermia. Este subgrupo está siendo objeto de un nuevo ensayo en la actualidad. La metodología del ensayo NABISH ha sido criticada en múltiples ocasiones, especialmente por quienes defienden que la hipotermia, aplicada con un objetivo terapéutico concreto (control de la PIC), sin límite de tiempo preestablecido y controlando los efectos adversos contribuye a la mejoría pronóstica de los pacientes. Metaanálisis posteriores concluyen que hay una tendencia al beneficio terapéutico con la hipotermia, pero las recomendaciones no son firmes por la escasez de estudios de calidad metodológica adecuada. Además la colaboración Cochrane corroboró estas recomendaciones y puso de manifiesto un incremento de la tasa de neumonías en los pacientes tratados con hipotermia. Efectivamente una de las principales limitaciones de la hipotermia como medida terapéutica es el desarrollo de complicaciones, especialmente infecciosas, coagulopatía, alteraciones iónicas ..., que parecen aumentar cuanto más profundo sea el grado de hipotermia y su duración.

En el Accidente Cerebral Vascular (ACV) isquémico, las evidencias existentes para la hipotermia son escasas y limitadas a series de casos.

En cuanto al tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, especialmente en el clipaje aneurismático en quirófano, se realizó un ensayo clínico sobre 1000 pacientes, no demostrándose

beneficio terapéutico en cuanto a reducción de la mortalidad ni recuperación neurológica con hipotermia intraoperatoria, pero con un incremento cercano a la significación estadística en el porcentaje de bacteriemias, desaconsejándose su empleo rutinario.

La hipotermia sin embargo si se emplea de forma rutinaria en la protección cerebral de la cirugía cardiaca, especialmente en la del arco aórtico, asociada a la parada circulatoria global con o sin perfusión cerebral anterógrada o retrógrada.

c. Anestésicos

El potencial neuroprotector de los anestésicos radica en su capacidad de reducción metabólica y del estímulo simpático y en que el mecanismo de actuación en general se basa en una potenciación del estímulo GABA (barbitúricos, propofol, inhalatorios), que es el principal neurotransmisor inhibitorio a nivel cerebral, contrarrestando así los teóricos efectos deletéreos del glutamato. El óxido nitroso, la ketamina y el Xenon, actúan sin embargo inhibiendo el receptor NMDA, que resulta clave para el efecto del glutamato. Además se ha descrito capacidad de reducción de los radicales libres para el tiopental y el propofol y potencial antiapoptótico para este último.

Muchos autores defienden la efectividad de los anestésicos en la neuroprotección fundamentada en dos hechos. Por un lado, se ha observado una reducción de la incidencia de eventos cerebrales isquémicos intraoperatorios respecto a los ocurridos en la población general. Por otro, a nivel experimental, se ha demostrado la eficacia de los anestésicos en la prevención de la necrosis celular y en menor medida de la apoptosis. Sin embargo los detractores del efecto protector de los anestésicos, argumentan que en clínica todavía no se han demostrado resultados positivos y que en el cerebro en desarrollo incluso podrían promover la apoptosis al descompensar el equilibrio GABA-glutamato necesario para la adecuada maduración neuronal. Posiciones más realistas sugieren que los anestésicos retrasan la muerte celular al mejorar el umbral isquémico, pudiendo ser eficaces en la protección ante eventos leves, y en todo caso nos proporcionarían un mayor margen de tiempo para la actuación, lo que nos permitiría poner en marcha otras medidas protectoras.

En cuanto a la elección de la técnica anestésica, algunos estudios observacionales apuntan un efecto protector (menor mortalidad y eventos cerebrales) en pacientes sometidos a anestesia locorregional en la endarterectomía carotídea, respecto a la anestesia general. Sin embargo ningún estudio controlado ni el metanálisis llevado a cabo por la Cochrane confirman esta hipótesis. En la actualidad esta cuestión se pretende responder con el ensayo GALA (sobre 5000 endarterectomías, de las que ya se han incluido más de 3000)

d. Corticoides

Se conoce su efecto antiinflamatorio y estabilizador de membrana, así como sobre el edema cerebral y su posible efecto regenerador de la barrera hematoencefálica. Sin embargo solo hay evidencia de su eficacia neuroprotectora en el caso del edema cerebral peritumoral, especialmente metastático; en la meningitis bacteriana (sobre todo infantil) y en la meningitis tuberculosa (a la espera de resultados en poblaciones VIH).

Sendas revisiones de la colaboración Cochrane han demostrado la ausencia de eficacia protectora en el ACV isquémico o hemorrágico. En el traumatismo, el ensayo CRASH tuvo que ser suspendido cuando se habían incluido 10000 pacientes (la mitad de los previstos inicialmente) porque se demostró un incremento significativo de la mortalidad a los 14 días en el grupo de pacientes tratados con dosis elevadas de metilprednisolona. A los 6 meses los resultados negativos para los pacientes tratados con esteroides se mantuvieron. En la lesión medular traumática, la serie de estudios NASCIS concluyeron con la siguiente recomendación: “se pueden emplear dosis elevadas de metilprednisolona (30 mg/kg en 30 minutos y 5,4 mg/kg/h) iniciadas de forma precoz y durante 24 a 48 horas, sabiendo que las complicaciones relacionadas superan el beneficio esperado del tratamiento”.

Además el empleo de corticoides constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de miopatía y neuropatía del paciente crítico, sugiriendo un papel deletéreo a nivel de Sistema Nervioso Periférico.

e. Calcio antagonistas y Magnesio

Los calcioantagonistas actúan fundamentalmente reduciendo la contracción de la fibra muscular lisa, favoreciendo la vasodilatación, el flujo sanguíneo cerebral y posiblemente previniendo el vasoespasmo; complicación que determina la mayoría de los déficits isquémicos focales tardíos tras una lesión cerebral. El empleo de nimodipino vía oral a dosis de 60 mg/4h ha sido probado como eficaz para reducir el vasoespasmo y mejorar el pronóstico de los pacientes tras una hemorragia subaracnoidea aneurismática, presentando escasos efectos secundarios.

En el traumatismo, solo se ha probado la eficacia del nimodipino en pacientes que presentan hemorragia subaracnoidea traumática, aunque las evidencias no son tan fuertes como en el caso del aneurisma.

El magnesio actúa inhibiendo al glutamato a nivel del receptor NMDA, reduciendo así las concentraciones de calcio intracelular, que resulta clave para la activación enzimática. Además, la

mayoría de las lesiones cerebrales, parecen asociarse a hipomagnesemia y algunos autores sugieren que mantener los niveles normales, sería un aspecto necesario en el tratamiento de estos pacientes.

Su eficacia en el ACV isquémico fue evaluada en el ensayo IMAGES, en cerca de 2400 pacientes, a los que se administró magnesio o placebo en las 12 h siguientes a un ACV isquémico. En el seguimiento a 90 días no se observó mejoría en la mortalidad ni en la recuperación neurológica, ni siquiera en el subgrupo en el que se administró el magnesio en las 6 horas iniciales.

En la HSA sin embargo, hay evidencias en estudios piloto de que el magnesio, administrado durante 14 días tras el clipaje aneurismático, reduce el número de eventos isquémicos a 90 días y mejora la recuperación funcional. En la actualidad se está llevando al cabo al menos un ensayo clínico a gran escala para confirmar estos resultados (IMASH). La discrepancia en la efectividad del magnesio en la lesión isquémica y hemorrágica se puede explicar de varias formas. Por un lado se trata de procesos patológicos diferentes; por otro, las dosis de los estudios y la duración de la administración también; y por último en la hemorragia, al administrar el magnesio estamos previniendo una lesión que todavía no se produjo (el vasoespasmo), mientras que en el ACV isquémico, cuando iniciamos el tratamiento, ya la lesión se ha establecido.

En el traumatismo craneoencefálico un estudio reciente sobre 500 pacientes evaluó la utilización de Magnesio en las primeras horas de evolución, empleando en la evaluación de los resultados, variables combinadas de recuperación. No se observó beneficio con el tratamiento con Magnesio e incluso aquellos pacientes a los que se les administró una dosis superior de magnesio presentaron peor pronóstico funcional.

f. Estatinas

Este grupo farmacológico está siendo objeto de múltiples estudios por su potencial protector, fundamentado no tanto en su efecto hipolipemiente sino en su poder de inhibición de la activación plaquetaria, la proliferación del músculo liso y la apoptosis. Su efecto es de sobra conocido a nivel cardiovascular, pero evidencias recientes, sugieren que pueden contribuir a reducir los eventos cerebrales tardíos y el vasoespasmo asociados con la hemorragia subaracnoidea e incluso en algún ensayo en fase II se observó reducción de la mortalidad en el tratamiento durante dos semanas.

h. Otros

Son muchos los agentes que están siendo estudiados para evaluar su efecto neuroprotector. Algunos de los más destacados son:

- Bloqueantes de los aminoácidos excitatorios (glutamato) a nivel de sus receptores (NMDA y AMPA), peje el Traxoprodil que bloquea selectivamente la subunidad NR2B del receptor NMDA.
- Inhibidores de las calpaínas. Las calpaínas son proteasas endocelulares que se activan ante un traumatismo o isquemia y que producen degradación de las proteínas estructurales claves para la célula provocando su destrucción.
- Inhibidores de las caspasas, enzimas que juegan un papel clave en la apoptosis. Se estudian en la actualidad la Minociclina y la Dexametasona
- Inhibidores de la necroptosis, 3ª vía de muerte celular isquémica
- Protectores de la disfunción mitocondrial. Cada día se da mayor importancia al papel que juega la mitocondria en la preservación o deterioro de la estructura celular. La Ciclosporina A y sus análogos parecen preservar la integridad del poro transicional de la membrana mitocondrial, evitando la entrada de calcio a su interior y el swelling y destrucción de la mitocondria. Se está iniciando su investigación clínica en fase III en el traumatismo severo.
- También a nivel mitocondrial parecen actuar los bloqueadores de los canales del calcio voltaje dependientes, que todavía se encuentran a nivel de investigación experimental.
- Agentes captadores de radicales libres. Tras el fracaso en los ensayos clínicos del tirilazad, en la actualidad se trabaja a nivel experimental con otros agentes (lubeluzole)
- Eritropoyetina. Se produce expresión de la EPO (que parece tener potencial antiapoptótico) y su receptor a nivel de prácticamente todas las células del SNC. Aumenta la tolerancia a la isquemia y favorece la regeneración celular. En el ACV isquémico su investigación se halla en fase II/III, con resultados positivos en un ensayo clínico alemán y en el TCE en fase II.
- Hormonas femeninas. Presentan un efecto protector teórico frente a la isquemia. Los estrógenos parecen presentar un efecto inhibitor de la apoptosis y aumento del flujo sanguíneo cerebral por posible efecto vasodilatador. La progesterona parece reducir el edema cerebral colaborando en la reparación de la BHE, modulando el GABA al alza e inhibiendo la apoptosis. Un estudio en fase II ha mostrado seguridad y eficacia en el TCE moderado.

- Óxido nítrico (NO) e inhibidores de la Óxido-Nítrico Sintetasa. El NO se forma a partir de la L-arginina a través de las distintas formas de la óxido nítrico sintetasa (NOs) y juega un papel en la regulación del diámetro vascular. Además puede ser excitotóxico en concentraciones elevadas, produciendo daño a nivel del ADN y apoptosis, así como liberación de radicales libres. El bloqueo de la NOs inducible puede ser beneficioso.
- Antagonistas de las bradikininas. Se produce liberación de kininas inflamatorias tras la lesión cerebral, generando aumento de la lesión secundaria. El bloqueo del receptor B-2 se encuentra en estudio fase II sobre 500 pacientes.
- Agentes alfa-2 agonistas (mivazerol), ha mostrado efectos beneficiosos en la lesión focal isquémica experimental, a través de una posible regulación del tono vascular o del aporte de glucosa.
- Agentes alcalinizadores. Parecen reducir el área de necrosis en lesiones focales isquémicas, aunque un pH excesivo puede producir efectos contraproducentes, al activar los receptores NMDA o aumentar la afinidad de la hemoglobina y el oxígeno, lo que facilita la producción de lactato.
- Por último, el bloqueo de neurotransmisores, factores neurotróficos, anticomiciales y factores de la cascada de la coagulación son algunas otras de las estrategias neuroprotectoras que se están ensayando en diferentes patologías.

5. Conclusiones

La neuroprotección es un reto para el profesional de la anestesia y el cuidado del paciente crítico, en el que el conocimiento fisiopatológico de la lesión isquémica (necrosis y apoptosis) resulta clave para su entendimiento y aplicación. Además constituye un campo en el que las expectativas creadas sobre algunas técnicas o fármacos han superado la realidad del efecto protector final, por lo que la instauración de guías clínicas globales es un aspecto complejo.

A día de hoy, podemos afirmar apoyados en las mejores evidencias científicas, que resulta clave el correcto control hemodinámico y respiratorio del paciente neurológico, apoyados en una adecuada monitorización cerebral, así como la prevención de la hipertermia y la hiperglucemia.

La hipotermia presenta efecto protector en la lesión difusa secundaria a la parada cardiaca y parece que en grupos seleccionados de traumatismos (jóvenes que ingresan hipotérmicos y probablemente en pacientes con hipertensión intracraneal refractarios a terapia convencional). Los anestésicos parece que pueden retrasar y atenuar la lesión isquémica especialmente si ésta es de intensidad leve o moderada, mientras que los corticoides no se han mostrado efectivos en la lesión traumática, hemorrágica ni isquémica.

El magnesio, a falta de un ensayo a gran escala promete resultados protectores en la prevención del vasoespasmio y la isquemia tardía después de una hemorragia subaracnoidea, del mismo modo que las estatinas, aunque los estudios en el caso de éstas últimas son escasos todavía. Ambos, podrían constituir en breve la terapia adecuada en asociación con el nimodipino que ya está instaurado en la práctica rutinaria.

Muchos otros agentes potencialmente efectivos para la neuroprotección se encuentran en un nivel de investigación preclínico.

6. Bibliografía recomendada

1. Giffard RG et al. Advances in understanding protection from cerebral ischemia. *Curr Opin Anesthesiol* 2002; 15: 495 – 500.
2. Diringner MN et al. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1489 – 1495.
3. The Hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Eng J Med* 2002; 346: 549 – 556.
4. Clifton GL et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *New Eng J Med* 2001; 344: 556 – 563.
5. Todd MM et al. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *New Eng J Med* 2005; 352: 135 – 145.
6. Juvonen T et al. Brain protection during aortic arch surgery. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 106 – 115.
7. Kawaguchi M et al. Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 2005; 19: 150 – 156.
8. Rerkasem K et al. Local versus general anaesthetic for carotid endarterectomy. *Stroke* 2005; 36: 169 – 170.
9. Gomes JA et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 2005; 33: 1214 – 1224.
10. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRCCRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321 – 1328.
11. Van den Bergh WM et al. Magnesium Sulfate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2005; 36: 1011 – 1015.
12. Tseng MY et al. Effects of acute treatment with pravastatin on Cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 1627 – 1632.
13. Schouten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: a complex struggle against the biology of nature. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 134 – 142.

14. Wang KKW, Larner SF, Robinson G, Hayes RL. Neuroprotection targets after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 514 – 519.