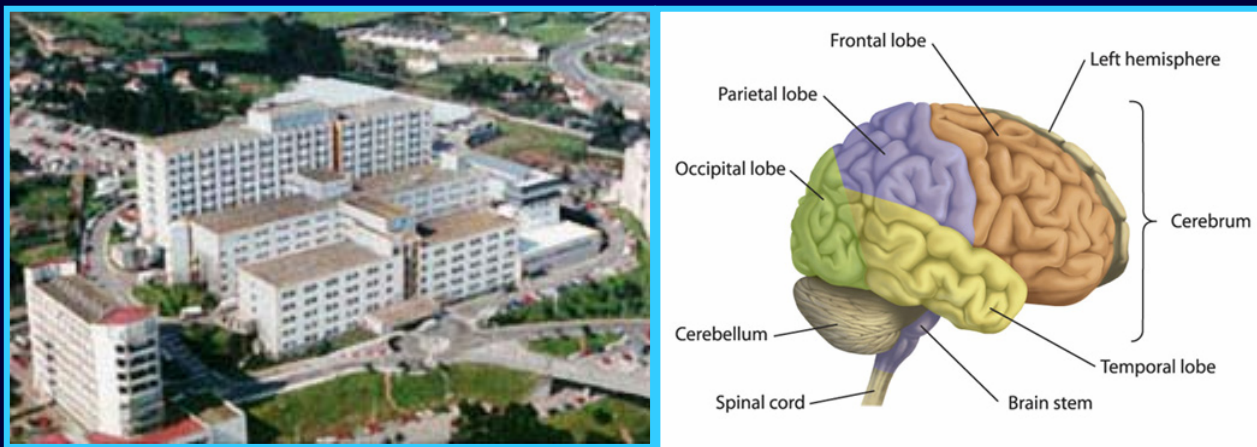


PROTECCIÓN CEREBRAL

Guías farmacológicas para la protección cerebral (adulto)



Pablo Rama Maceiras

Servicio de Anestesiología y Reanimación

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

PROTECCIÓN CEREBRAL

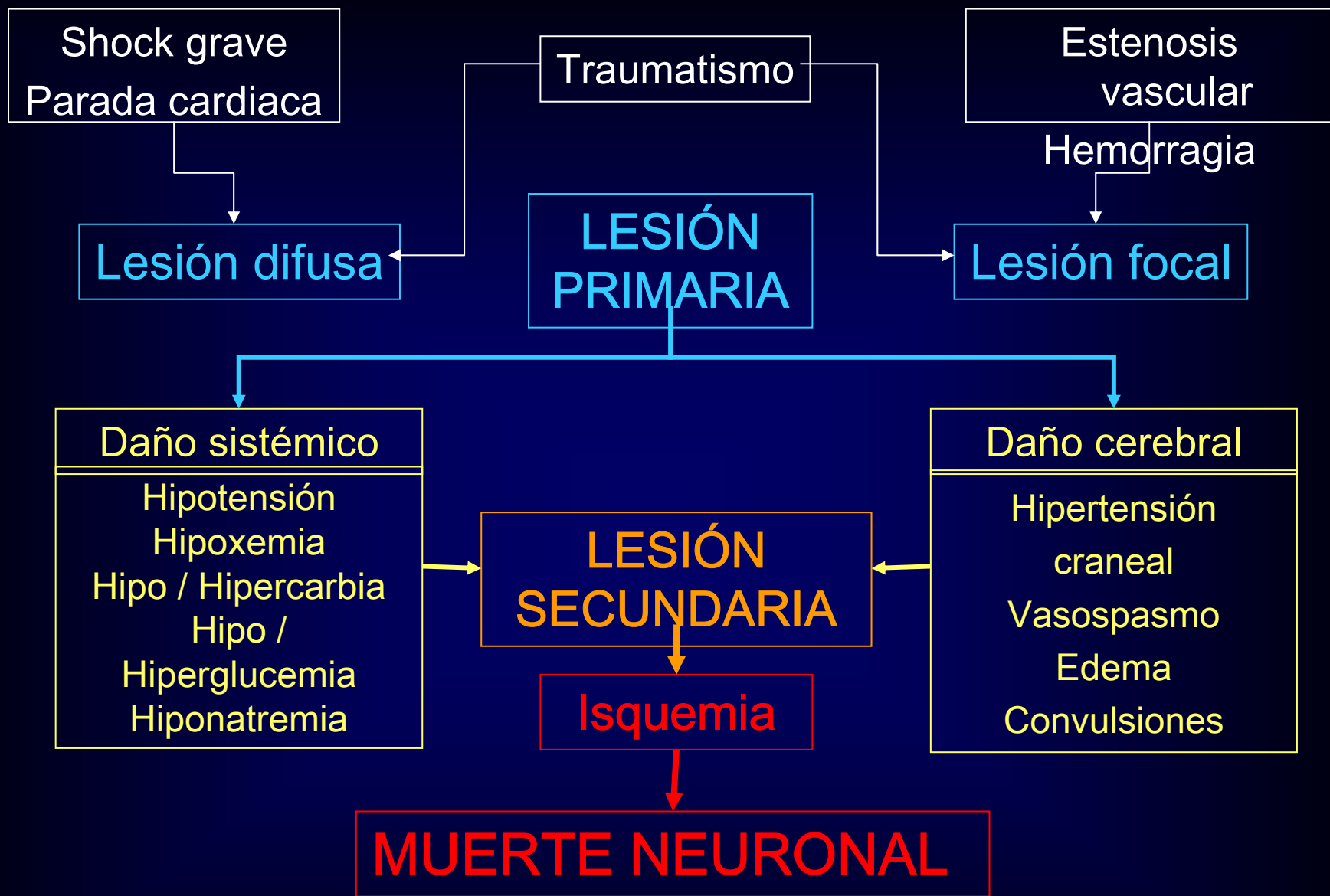
Mantener la integridad de la función neuronal

Evitar muerte celular 2ª a la isquemia tras lesión neuronal

FISIOPATOLOGÍA

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

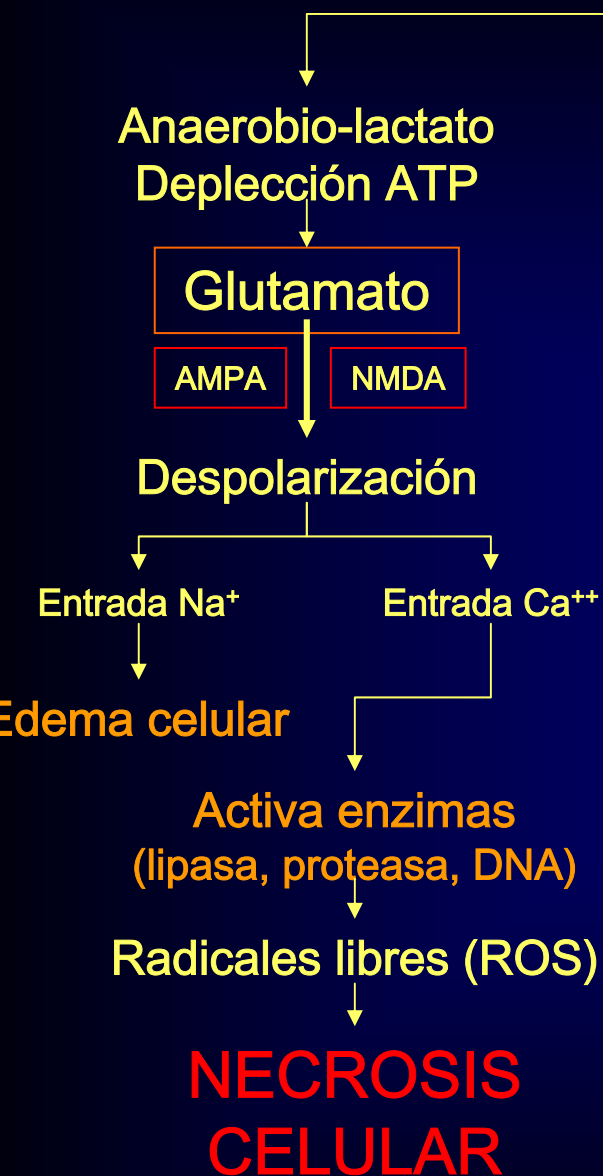
- Actuales
- Perspectivas



ISQUEMIA

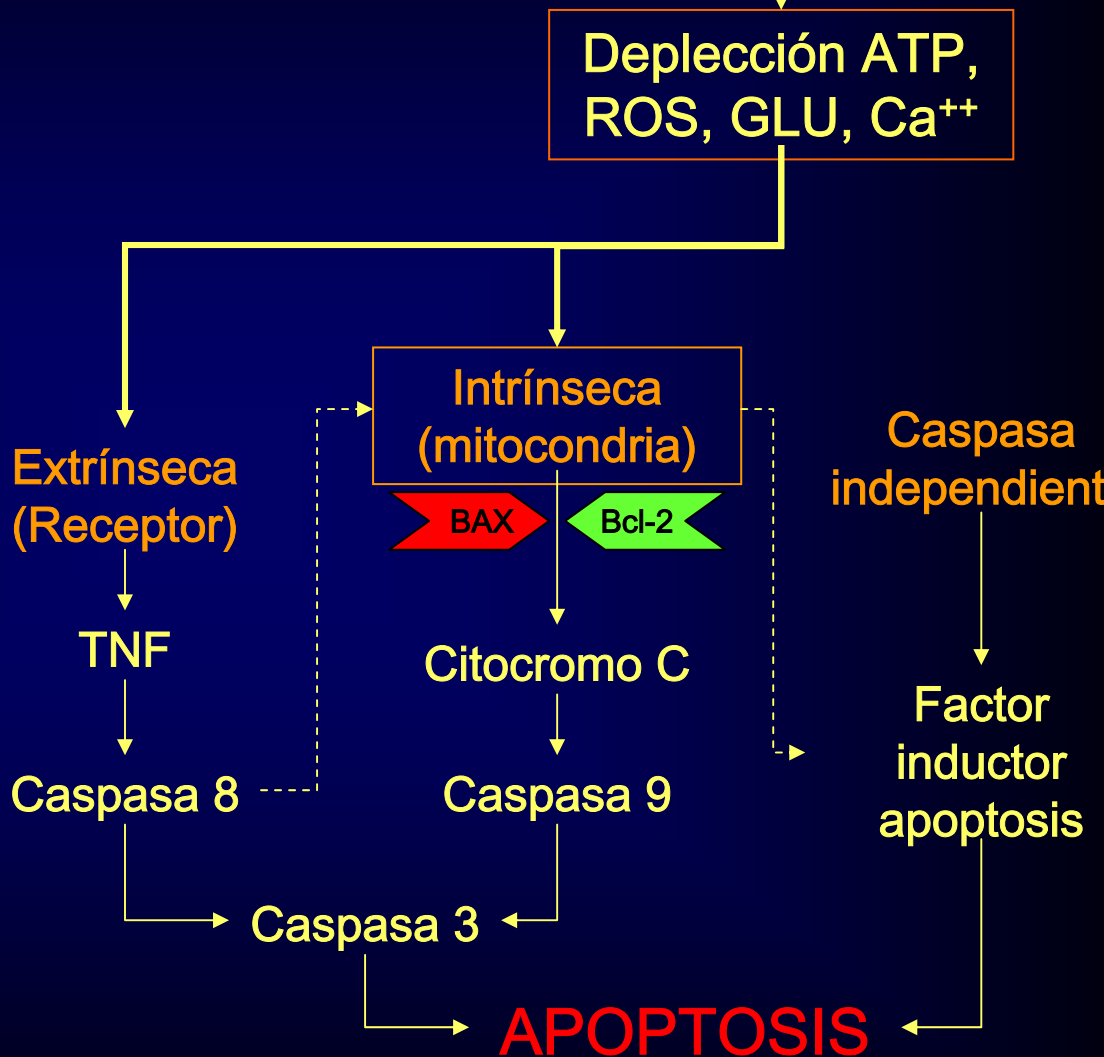
Precoz

Cascada **EXCITATORIA** Isquémica

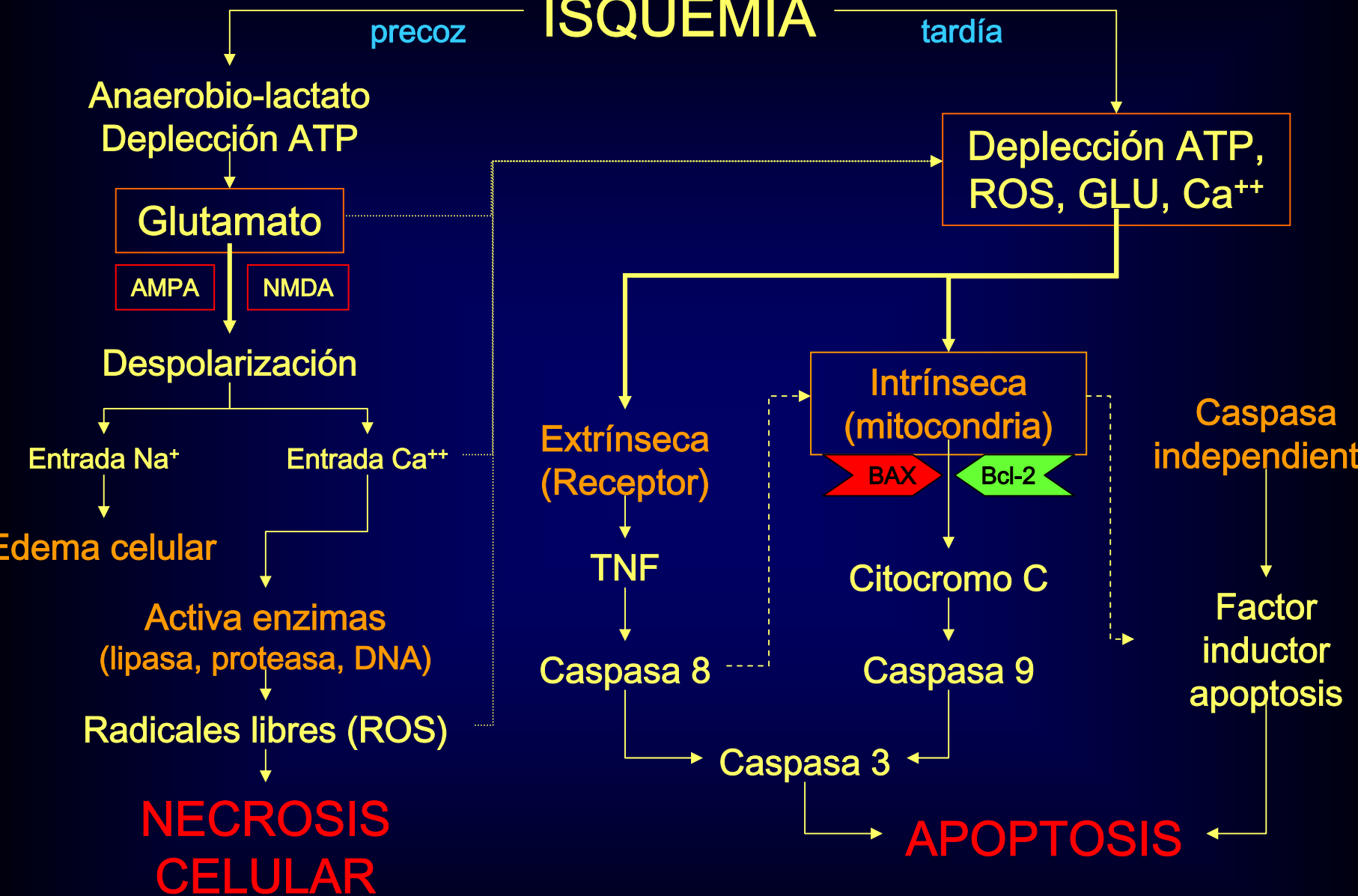


ISQUEMIA

Tardía
Penumbra
Vía genética



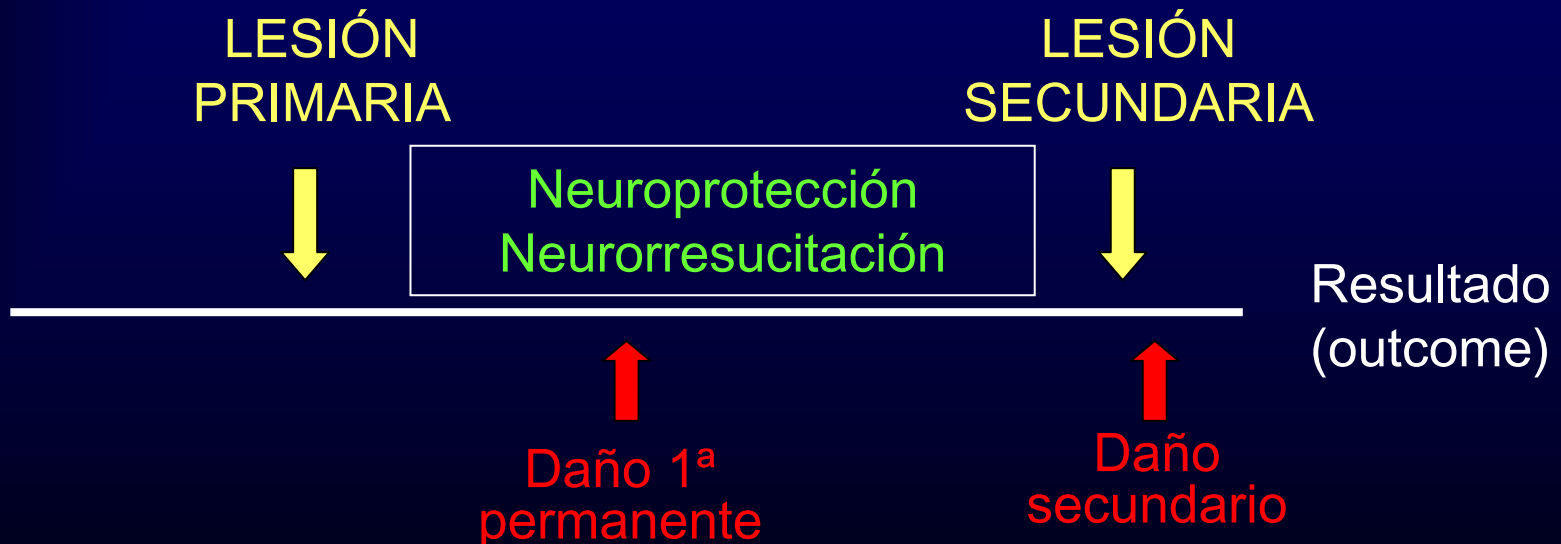
ISQUEMIA



Objetivo

“Evitar muerte celular 2ª a la isquemia tras lesión neuronal”

- Lesión primaria inevitable - impredecible
- Lesión secundaria condiciona pronóstico
- Repercusión infravalorada: Disfunción cognitiva



Opciones

- **Modelos in vitro / animales**

Protección = Resultados funcionales / histológicos

- **Ensayos clínicos**

Protección = Resultado funcional a largo plazo

- **Discordancia**

- Medidas realmente inefectivas
- Modelos in vitro y animales no adecuados
- Condiciones de los ensayos clínicos
- Complejidad de la muerte celular isquemia

Opciones

Clásica:

Reducción metabólica

Actual:

1. Control de las variables fisiológicas
2. Hipotermia
3. Anestésicos
4. Corticoides
5. Calcio antagonistas - Magnesio
6. Estatinas
7. Otros tratamientos

Opciones

Clásica:

Reducción metabólica

Actual

- Intensidad de la medida
- Momento de aplicación
- Duración de la protección
- Patología / población dirigida
 - Focal
 - Difusa

Control de las variables fisiológicas

- Presión arterial
- Oxigenación
- Regulación CO₂
- Fiebre
- Glucemia

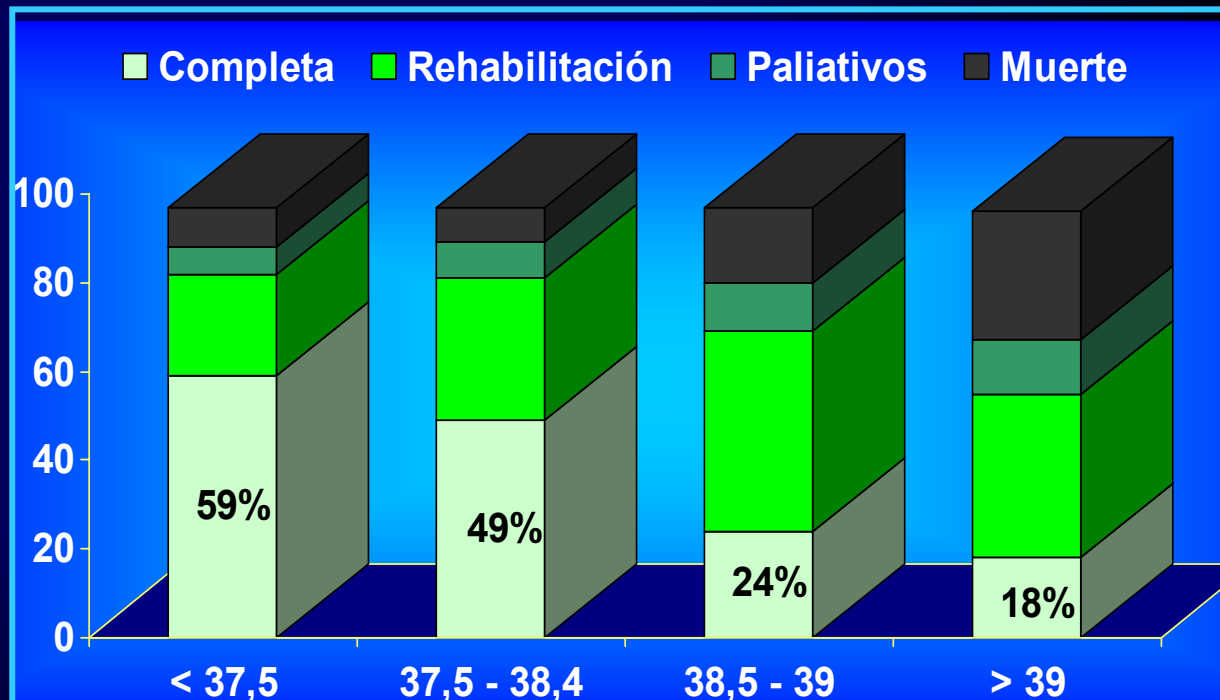
Control de las variables fisiológicas

- Presión arterial
- Oxigenación
- Regulación CO₂
- Fiebre
- Glucemia

Monitorización cerebral multimodal

Control de las variables fisiológicas

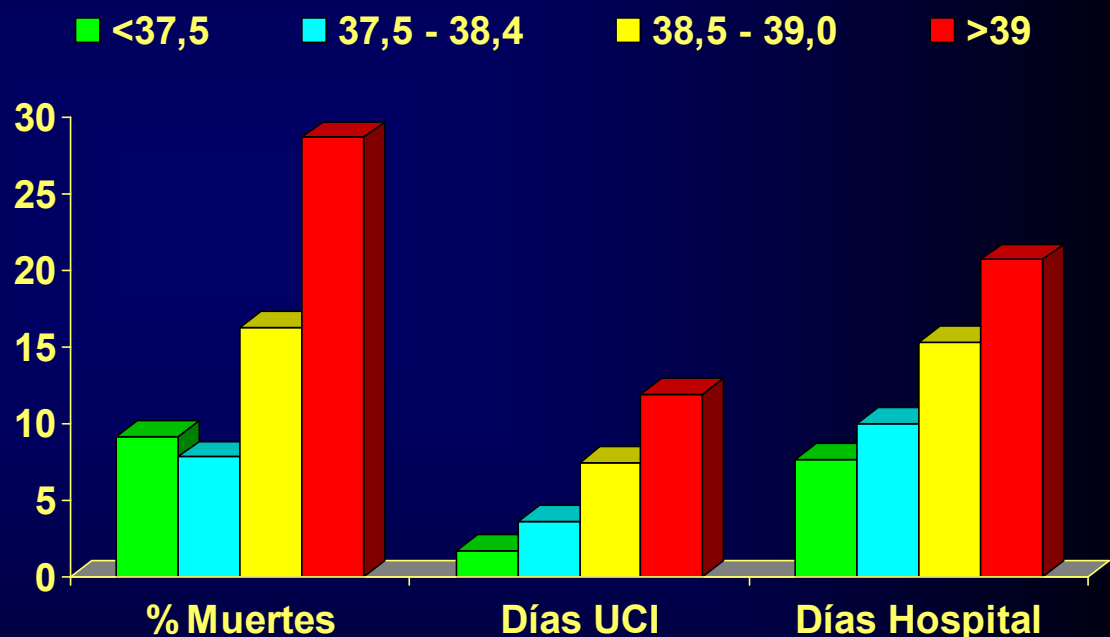
- Presión arterial
- Oxigenación
- Regulación CO₂
- **Fiebre**
- Glucemia



4295 pacientes *Diringer MN. Crit Care Med 2004; 32: 14*

Control de las variables fisiológicas

- Presión arterial
- Oxigenación
- Regulación CO₂
- **Fiebre**
- Glucemia

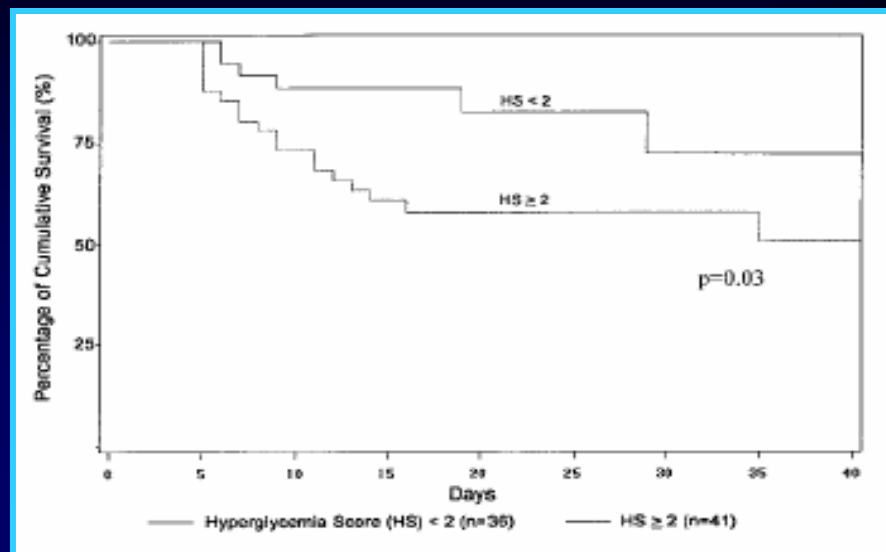


4295 pacientes

Diringer MN. Crit Care Med 2004; 32: 14

Control de las variables sistémicas

- Presión arterial
- Oxigenación
- Regulación CO₂
- Fiebre
- **Glucemia**



Jeremitsky E. J Trauma 2005; 58: 47 - 50

	Clásica (30) (<220mg/dl)	(Intensiva 33) (<110mg/dl)	p
PIC max	19 (15 – 26)	16 (13 – 22)	<0,0001
PIC med	13 (10 – 16)	11 (9 – 14)	0,003

Van Den Berghe G. N Eng J Med 2001; 345: 1359 - 1368

Van Den Berghe G. Neurology 2005; 64: 1348 – 1353

¿Glucemia o insulina?

Control de la glucemia

- Previene disfunción mitocondria
- Osmolaridad; acidosis láctica; ph neuronal, aac excitatorios

Van den Berghe G. Crit Care Med 2003; 31: 359-66

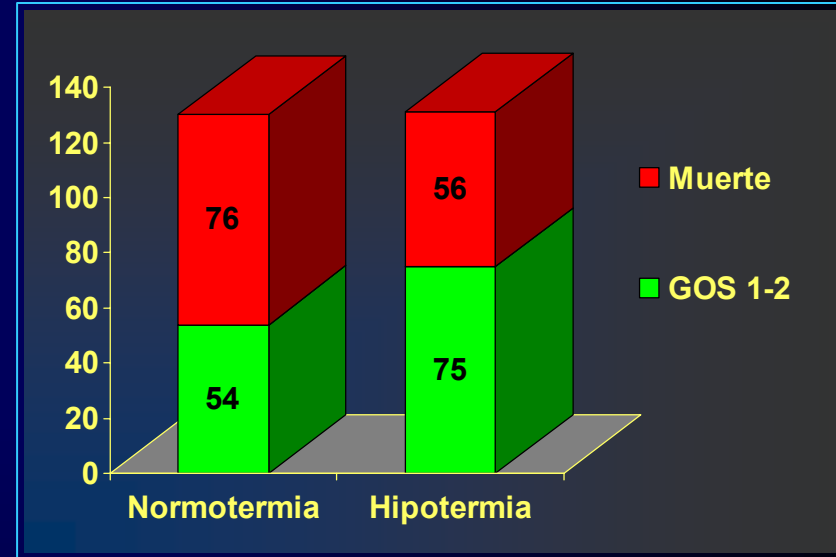
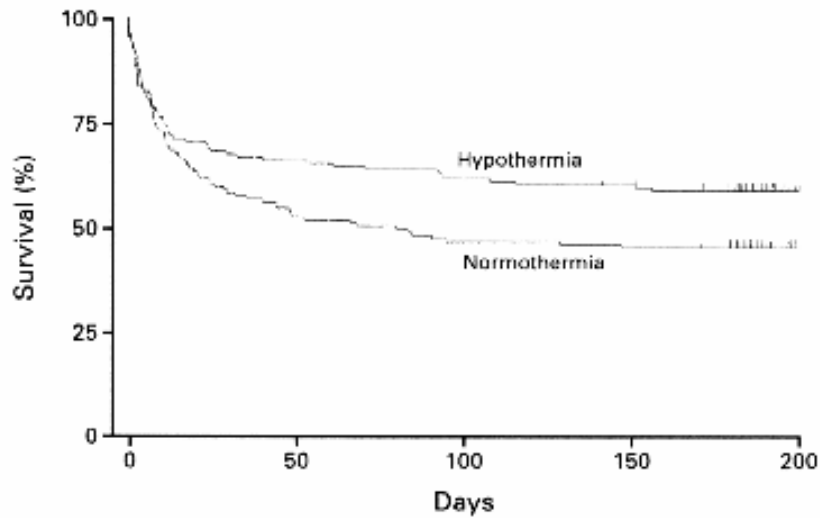
Vanhorebbek I. Curr Op Crit Care 2005; 11: 304 - 11

Neuroprotección insulina

- Presencia insulina cerebral
- Aumenta la expresión del receptor GABA_A

Mielke JG. J Neurochem 2005; 92: 103 - 113

Hipotermia



N Eng J Med 2002; 346: 549 – 556
Bernard SA. N Eng J Med 2002; 346: 557 – 563
Holzer M. Crit Care Med 2005; 33: 414 - 418

OR 0,74 (0,58 – 0,95)

NNT 7 (4 – 33)

OR 1,40 (1,08 – 1,81)

NNT 6 (4 – 25)

Enfriamiento tras parada cardiaca (FV / TV)

No hipotensión; No hipoxemia

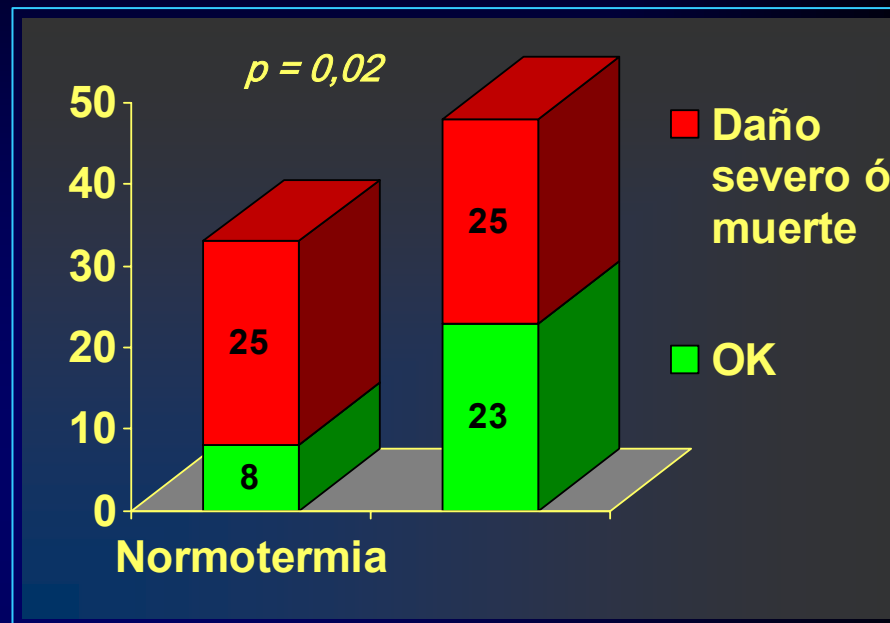
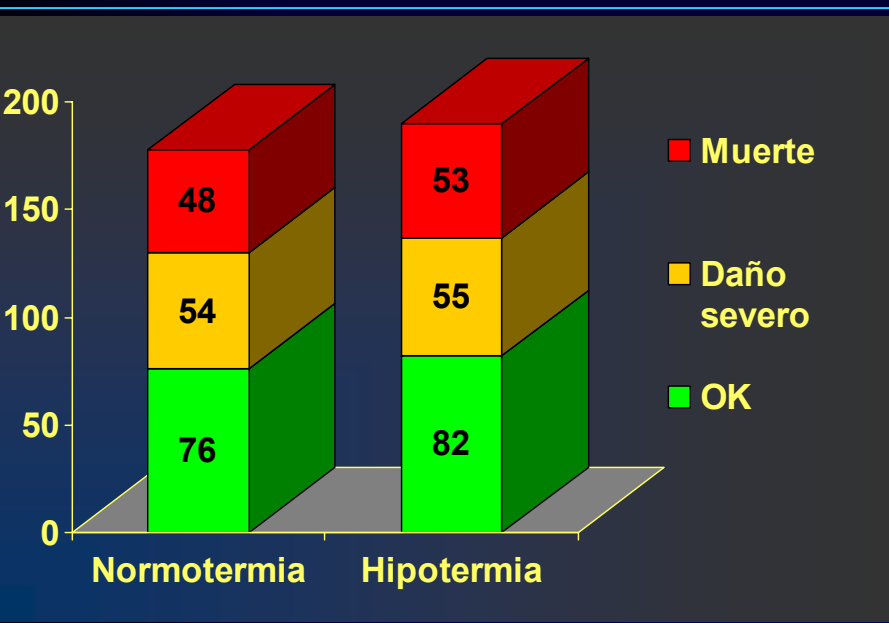
Enfriamiento en 4 / 12 h

Mantenimiento 12 / 24 h

Recalentamiento pasivo

SARTD- CHGUV - Sesión de Formación Continua
Valencia 22 de Mayo 2007

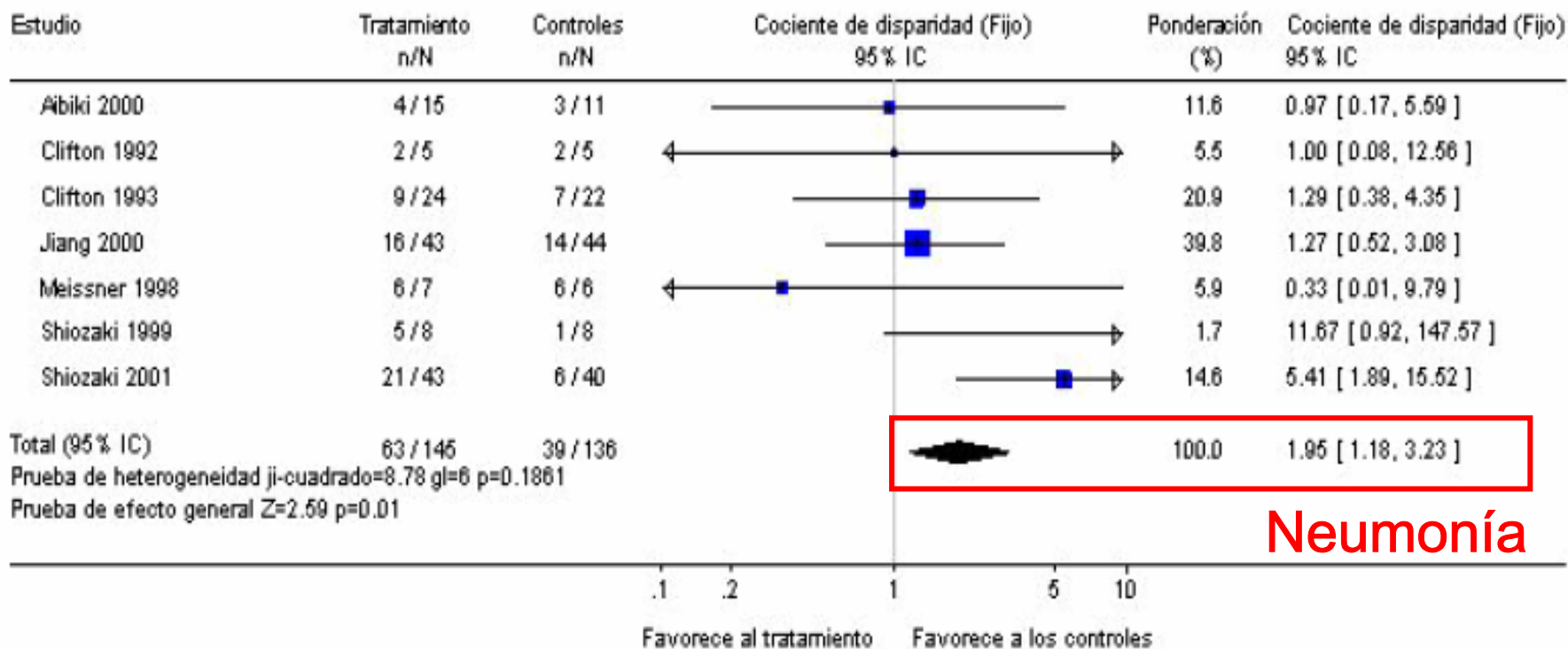
Hipotermia - TCE



Clifton GL. N Eng J Med 2001; 344: 556 – 563

Pacientes < 45 años y < 35° al ingreso

392 pacientes. TCE severo
Enfriamiento a 33 ° en 8 h durante 48 h
Grupo normotermia 37 °
Recalentamiento pasivo < 0,5 °C / h



Neumonía

Alderson P. Cochrane Library 2006 (1)

Duración del tratamiento en función de la respuesta

Protocolo tratamiento TCE con control PIC < 20 mmHg

Reducción mortalidad 10 % y aumento GOS 1 del 5 % (doble en GCS 5 – 6)

Control de **efectos adversos**

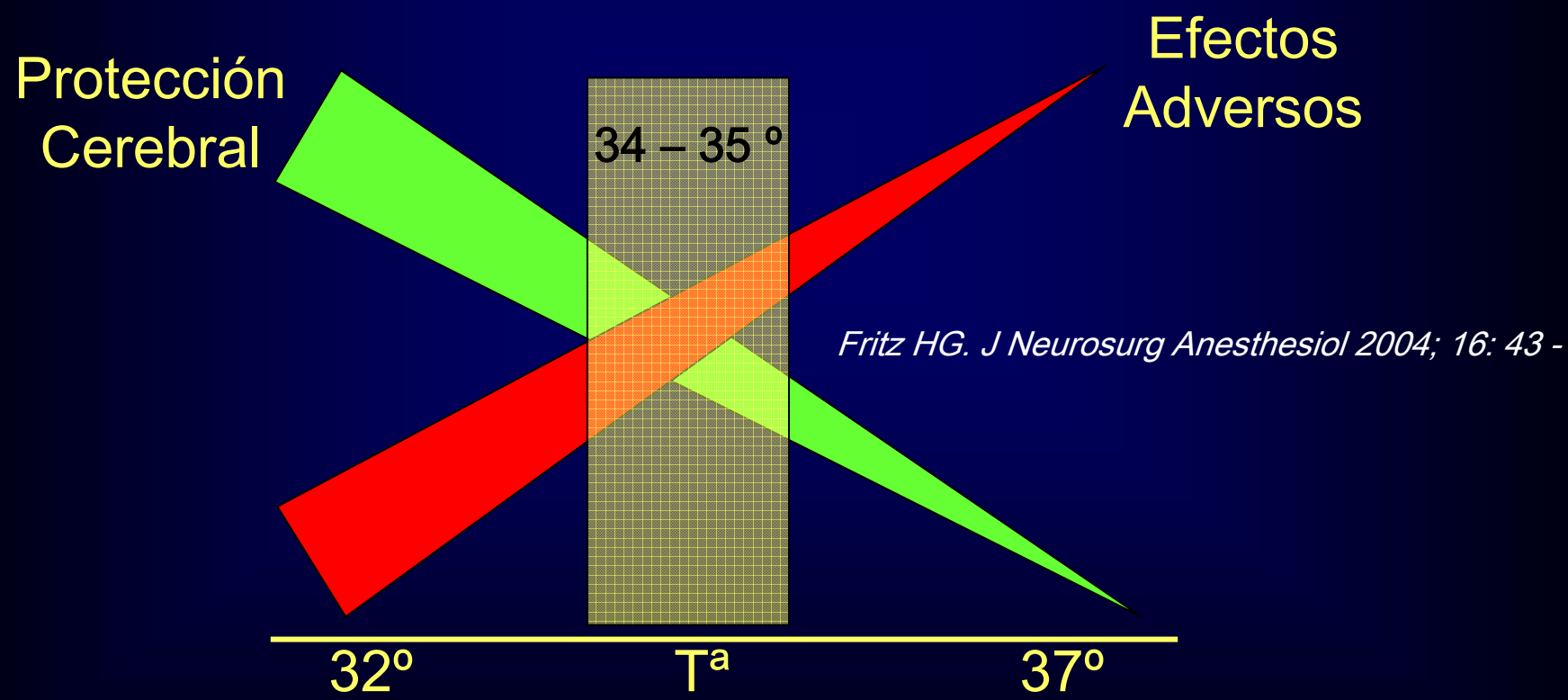
Polderman KH. Intensive Care Med 2002; 28: 1563 - 1573

SARTD- CHGUV - Sesión de Formación Continua

Valencia 22 de Mayo 2007

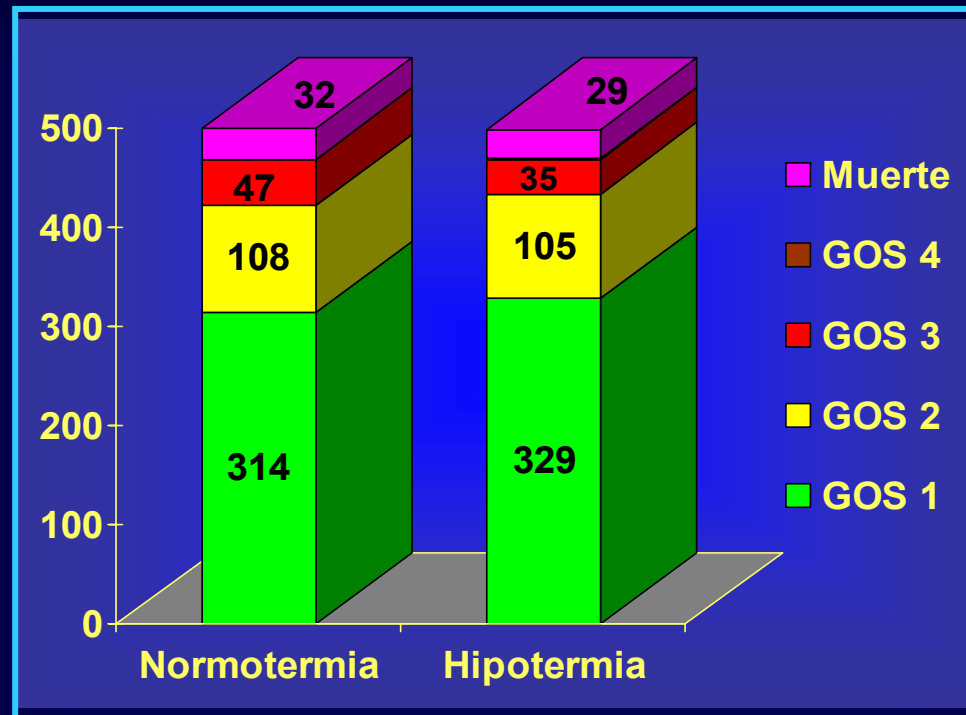
Reduce metabolismo y demanda O_2
Reduce acidosis celular
Reduce NT excitatorios
Reduce ROS
Reduce edema cerebral y PIC
Preserva BHE

Acidosis metabólica
Resistencia insulina
Hipopotasemia
Coagulopatía
Pancreatitis
Alteración inmune



Hipotermia – Clipaje aneurisma HSA

Bacteriemia 13 vs 25 (p = 0,05)



Todd MM. N Eng J Med 2005; 352: 135 - 145

Hipotermia 32,5 – 33,5° vs 36,5 – 37°

Recalentamiento tras último clipaje

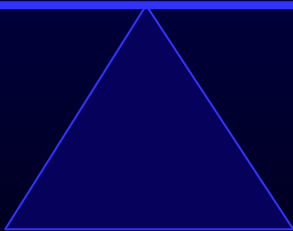
GCS 13 – 15 ± déficit motor (WFNS 1 – 3)

Anestésicos

- Reducción metabólica
- Reducción simpática
- Antagonistas Glutamato - NMDA
- Potencian GABA_A

Glutamato
(NMDA)

GABA



Tiopental (isquemia focal animales)

Redistribuye FSC
Reduce ROS

Propofol (¿Anestésico ideal cerebral?)

Antioxidante
Scavenger radicales libres

PRO

- Base fisiopatológica - experimental
- Incidencia isquemia población
- Papel antiapoptótico

Warner DS. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:303

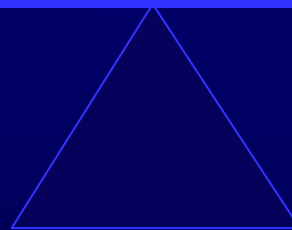
CONTRA

- Solo evidencias experimentales
- Fracaso tiopental en PCR
- Papel potenciador de la apoptosis

Traystman RJ. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:308

Glutamato
(NMDA)

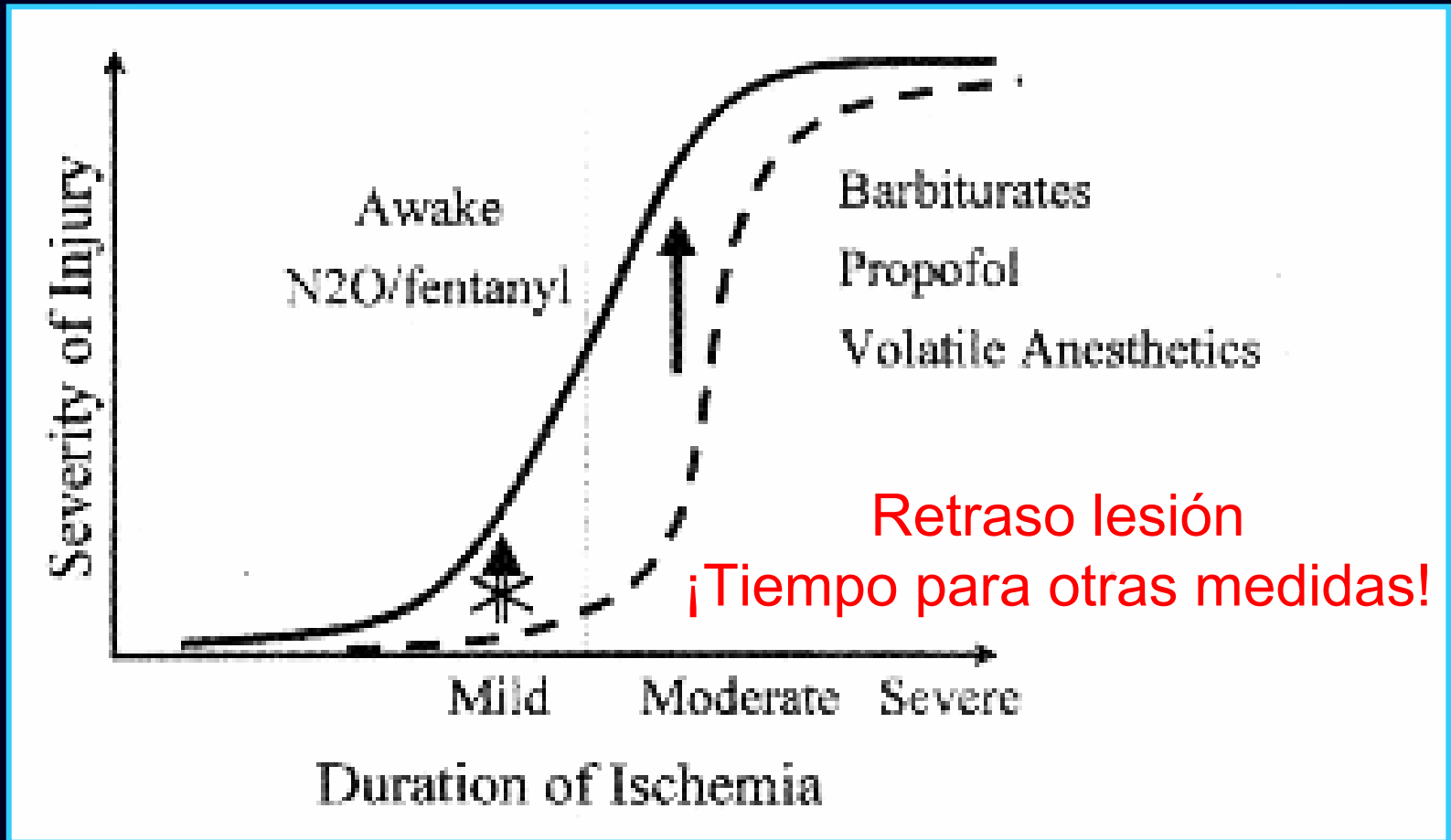
GABA



Efectos negativos de anestésicos en el desarrollo neuronal
Predominio inhibitorio = APOPTOSIS

Jevtovic-Todorovic V. J Neurosurg Anesthesiol 2005; 17: 204 - 206

Anestésicos



Kawaguchi M. J Anesth 2005; 19: 150 - 156

Corticoides

Estabilización membrana

Protege BHE

Reducción inflamación

Efecto edema cerebral

Potencial Beneficioso:

- Edema cerebral tumoral
- Meningitis bacteriana niño y adulto
- Meningitis tuberculosa (no probado HIV)

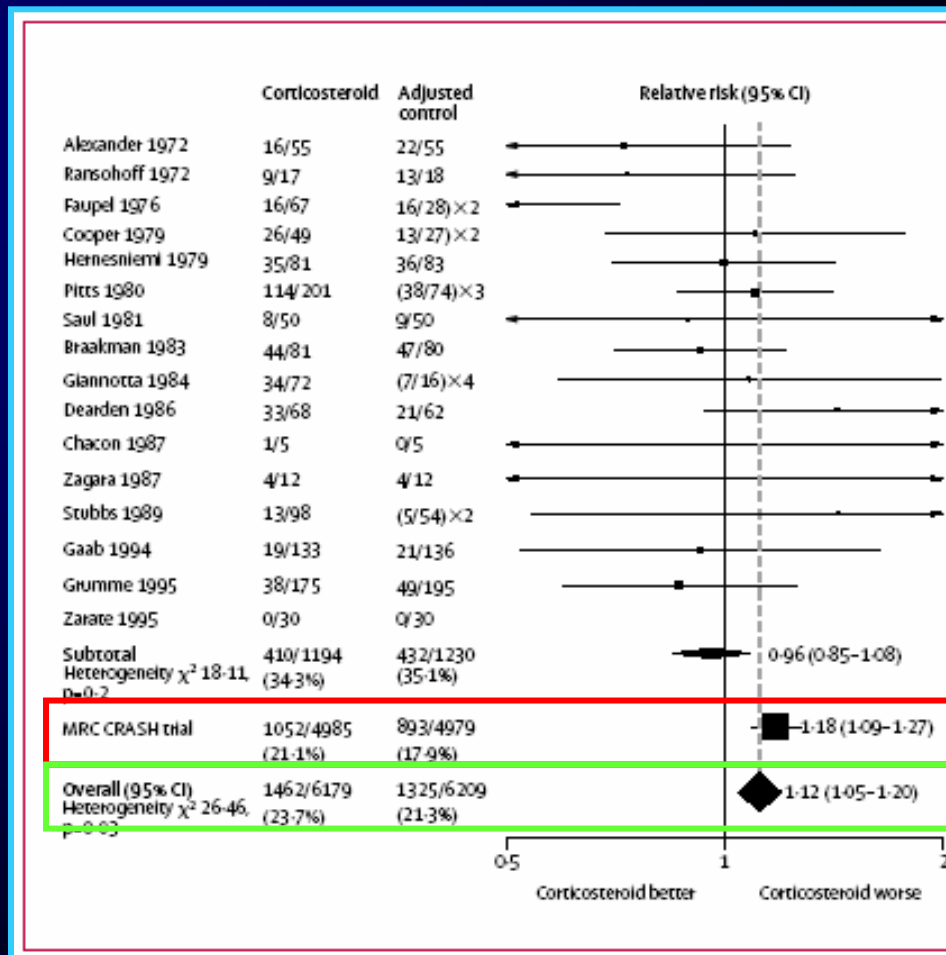
Corticoides

TCE

GCS ≤ 14 (10008 pacientes)
 8 horas iniciales
 2g metilprednisolona en 1 h
 0,4 gr/h 48 h
 Mortalidad a 14 días y 6 meses

CRASH trial. *Lancet* 2004; 364: 1321 – 1328
 CRASH trial. *Lancet* 2005; 365: 1957 – 1959

Alderson P. Cochrane Library 2006; issue 1



ACV isquémico
453 pacientes

Qizilbash N. Cochrane Library 2003; issue 1

ACV hemorrágico
256 HSA
206 Hemorragias intracerebrales

Feigin VL. Cochrane Library 2006; issue 1

Aumento del riesgo de neuro / miopatía del paciente crítico

54 % vs 18 %

OR 14,90 (IC 3,20 – 69,80) p < 0,001

De Jonghe B. JAMA 2002; 288: 2859 - 2867

Calcio antagonistas y Magnesio

Reduce entrada Ca^{++} celular

Utilización Ca^{++} mitocondrial

Reduce Glutamato

Antagonista NMDA

Nimodipino 60 mg/4h vo en HSA 2ª a aneurisma

- Mejora pronóstico neurológico
- Reduce isquemia tardía (clínica y radiológica)

Probable efecto beneficioso en HSA traumática

Rinkel GJE. The Cochrane Library; Septiembre 2004
Langham J. The Cochrane Library; Agosto 2003

Magnesio

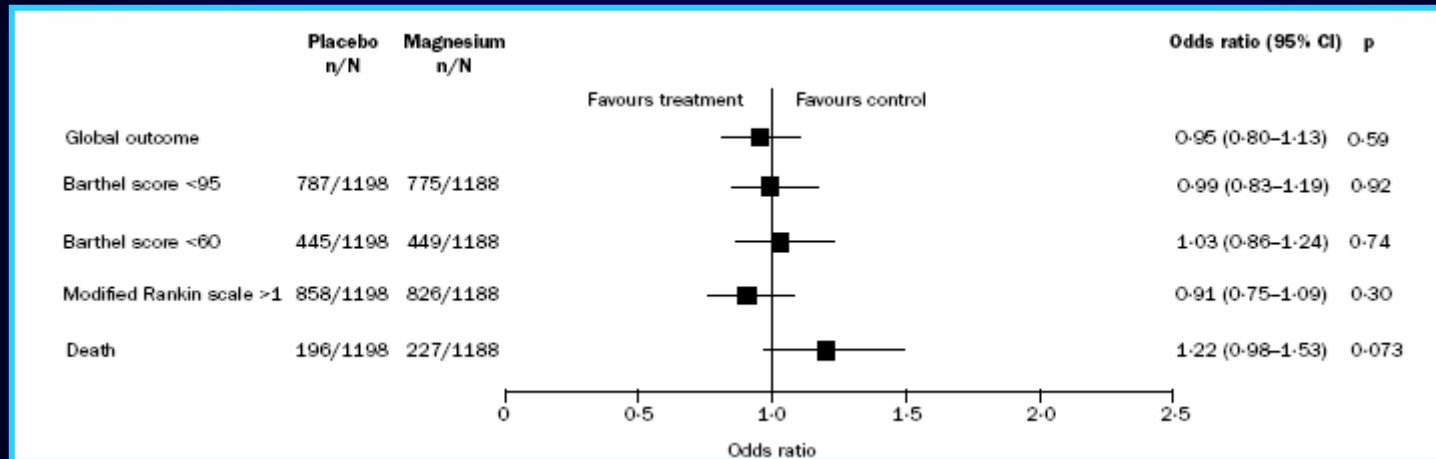
IMAGES trial. *Lancet* 2004; 363: 439 - 445

Primeras 12 h post ACV isquémico

Seguimiento a 90 días

1198 pacientes control

1188 Mg 4g en 15 min + 16 g en 24 h



No diferencias mortalidad

No diferencias efectos adversos

Tampoco efectivo si se administra en 6^{1ª} h

Efecto pronóstico HTA e infartos lacunares

Magnesio - HSA

Ensayo MASH Stroke 2005; 36: 1011 - 1015 (280 pacientes)

Wong GKC. J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 142 - 148 (60 pacientes)

Mg bolo 16 - 20 mmol + 64 - 80 mmol / 24 h 14 días

Vasoespasmos, eventos isquémicos a 90 días y escala pronóstica Glasgow

	RR	NNT
Protección pronóstico desfavorable	0,66 (0,38 - 1,14)	14
Rankin = 0 (no síntomas)	3,4 (1,3 - 8,9)	11

¿Diferencias HSA vs ACV isquémico?

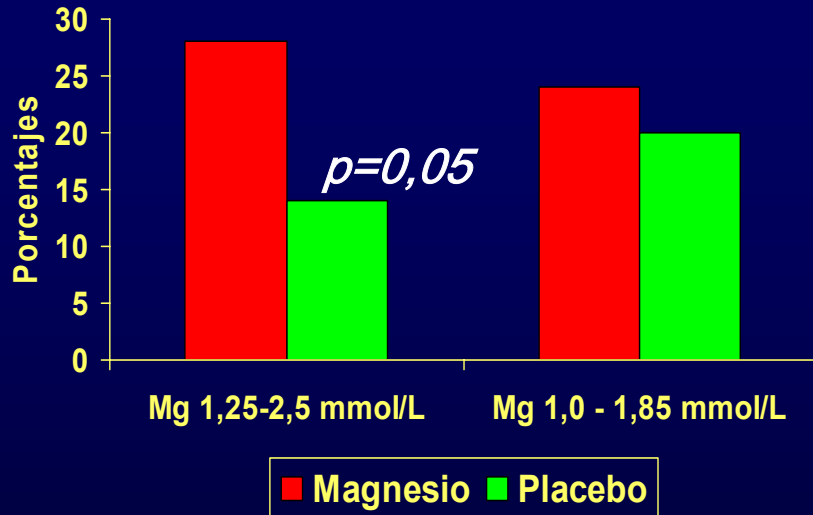
Procesos fisiopatológicos diferentes

Dosis y momento administración diferentes

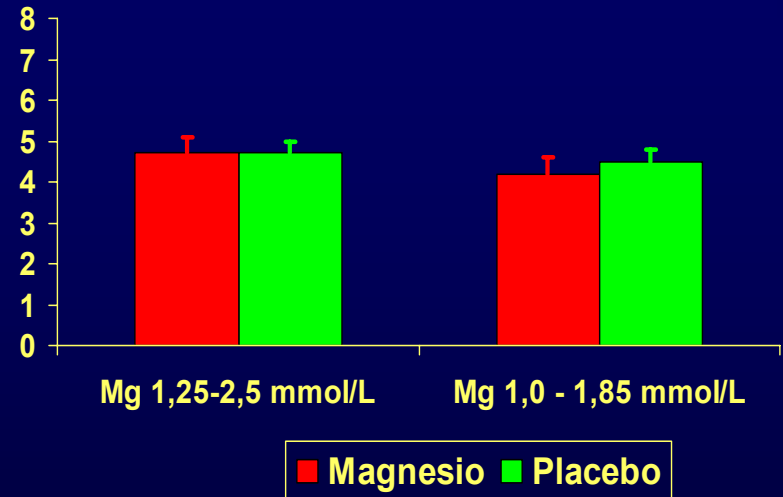
Proyecto estudio fase III \approx 1000 pacientes

Magnesio en el TCE

Mortalidad



GOS extendido a 6 meses



499 pacientes

TCE moderado – severo

Mg en 8 horas iniciales x 5 días

Bolo 0,425 mmol/k + 0,10 mmol/k/h

Bolo 0,30 mmol/k + 0,05 mmol/k/h

Lancet neurol 2007; 6: 29-38

Estatinas

- (-) activación plaquetaria
- (-) proliferación músculo liso
- (-) apoptosis
- (-) inflamación
- (+) remodelación celular
- Mejoría disponibilidad NO

Ensayo fase II

80 pacientes HSA por aneurisma

40 mg pravastatina vs placebo 14 días

Tseng MY. Stroke 2005; 36: 1627 – 1632

	Placebo	Estatina	p
Vasospasmo	25	17	0,006
Vasospasmo severo	12	7	0,044
Días anomalía autorregulación ipsilateral	5,3 (3,9 – 6,8)	3,0 (1,9 – 4,1)	0,011
Días anomalía autorregulación contralateral	3,7 (2,3 – 5,1)	1,6 (0,9 – 2,3)	0,008
Eventos isquémicos tardíos por vasospasmo	12	2	0,001
Mortalidad	8	2	0,037

El futuro de la neuroprotección

Medida	Mecanismo	Lesión	Referencia
EPO	Protección y regeneración celular	ACV (fase III) TCE (fase II)	<i>J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 132 - 138</i>
Ciclosporina A	Mitocondrial	TCE (fase III)	<i>En desarrollo</i>
Dexanabinol	Antagonismo NMDA	TCE (fase III)	<i>Lancet Neurol 2006; 5: 38 - 45</i>
Minociclina Dexametasona	(-) caspasas	TCE (clínico)	<i>En desarrollo</i>
(-) NO sintetasa	Reduce excitotoxicidad	experimental	<i>En desarrollo</i>
Mivazerol	(-) catecolaminas	Focal isquémica	<i>Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 1117 - 29</i>
Estrógenos Progesterona	Hormonal	Parada cardiaca TCE (fase II)	<i>Crit Care Med 2005; 33: 1595 - 1602</i>
Alcalinización ph	Mejora FSC	Focal isquémica	<i>Neurosurgery 2002; S1: 1256 - 1266</i>
Asociaciones	Inhibición vías isquemia	Focal isquémica	<i>Anesthesiology 2004; 101: 75 - 81</i>

El futuro de la neuroprotección

Medida	Mecanismo	Lesión	Referencia
EPO	Protección y regeneración celular	ACV (fase III) TCE (fase II)	<i>J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 132 - 138</i>
Ciclosporina A	Mitocondrial	TCE (fase III)	<i>En desarrollo</i>
Dexanabinol	Antagonismo NMDA	TCE (fase III)	<i>Lancet Neurol 2006; 5: 38 - 45</i>
Minociclina Dexametasona	(-) caspasas	TCE (clínico)	<i>En desarrollo</i>
(-) NO sintetasa	Reduce excitotoxicidad	experimental	<i>En desarrollo</i>
Mivazerol	(-) catecolaminas	Focal isquémica	<i>Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 1117 - 29</i>
Estrógenos Progesterona	Hormonal	Parada cardiaca TCE (fase II)	<i>Crit Care Med 2005; 33: 1595 - 1602</i>
Alcalinización ph	Mejora FSC	Focal isquémica	<i>Neurosurgery 2002; S1: 1256 - 1266</i>
Asociaciones	Inhibición vías isquemia	Focal isquémica	<i>Anesthesiology 2004; 101: 75 - 81</i>

Conclusiones (I)

- Reto profesional
- Conocimiento fisiopatológico de la lesión
- Expectativas vs realidades
- No hay recetas mágicas
- Proyectos interesantes

Conclusiones (II)

- Hemodinámica, oxigenación, temperatura, glucemia
 - Monitorización cerebral
- Hipotermia:
 - Lesión difusa (parada cardiaca)
 - Posible grupo seleccionados de TCE
- Anestésicos en lesiones leves – moderadas
- Calcioantagonistas (nimodipino):
 - HSA aneurismática
 - Probable en la HSA traumática
- Magnesio posible prevención isquemia post HSA
- Estatinas