

Neuroprotección y traumatismo craneoencefálico



Julia Freeman-Woolpert

Francisco Estrada Rojo^a, Julio Morales Gómez^a, Erika Tabla Ramón^a, Barbara Solís Luna^a, Hilda Alejandra Navarro Argüelles^a, Marina Martínez Vargas^a, Adán Pérez Arredondo^a, Rubén González Rivera^b, Laura Elena Rodríguez Salazar^c, Luz Navarro^a

Resumen

Durante un proceso de lesión cerebral, por ejemplo en un traumatismo craneoencefálico, se activan respuestas que inducen daño cerebral o muerte celular; sin embargo, también se inducen respuestas de protección que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro; esto se conoce como neuroprotección. Efectivamente, posterior a un TCE, se desencadenan mecanismos que traen como consecuencia liberación de neurotransmisores excitadores tales como el glutamato, lo que provoca una entrada masiva de Ca^{2+} en las neuronas, activación de proteasas, lipasas, sintasa de óxido nítrico, endonucleasas, producción de radicales libres y potencialmente necrosis o apoptosis.

Aunque hay reportes de sustancias neuro o cerebroprotectoras desde hace más de 50 años, es al final de la década de los ochenta del siglo pasado cuando comienza a aparecer un gran número de publicaciones tratando de entender los mecanismos neuroprotectores desencadenados por un

insulto al cerebro. En este trabajo revisamos brevemente el concepto, la epidemiología y los diversos agentes que se han utilizado para disminuir el daño causado por un traumatismo craneoencefálico.

Palabras clave: neuroprotección, traumatismo craneoencefálico, antiexcitotóxicos, neuroesteroides, antiinflamatorios.

Neuroprotection and traumatic brain injury

Abstract

During a process of brain injury, e.g. head injury, responses to induce brain damage and / or cell death are activated, but also protective responses that attempt to maintain the integrity and functionality of the brain are induced. This is known as neuroprotection. Indeed a head injury triggers mechanisms that result in release of excitatory neurotransmitters such as glutamate, which causes an influx of Ca^{2+} into neurons, activation of proteases, lipases, nitric oxide synthase, endonucleases, free radicals production and potentially necrosis and / or apoptosis. Although the brain or neuroprotective substances research has more than 50 years, is at the end of the decade of 80's of last century when it began to appear a large number of publications trying to understand the neuroprotective mechanisms triggered by an insult to the brain. In this paper we briefly review the concept, epidemiology and strategies that have been used to minimize the damage caused by brain injury.

^a Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF.

^b Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León de Los Aldama. Guanajuato, México.

^c Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona no. 58 del IMSS. México, DF.

Correo electrónico: Inavarro@servidor.unam.mx

Recibido: 02-07-2011. Aceptado: 29-03-2012.

Key words: *neuroprotection, traumatic brain injury, antiexcitotoxic, neurosteroids, antiinflammatory.*

NEUROPROTECCIÓN

Aunque el empleo formal del término neuroprotección es relativamente reciente, desde la antigüedad se empleaban técnicas que pudieran considerarse como neuroprotectoras, por ejemplo, en la antigua Grecia los médicos utilizaban hipotermia para los traumatismos en la cabeza¹.

Formalmente la primera referencia en que se señala a una sustancia como neuroprotectora en el PUBMED data de 1953, sin embargo ya en la década de los treinta se hacía referencia al empleo de agentes deshidratantes como protectores cerebrales.

Neuroprotección se refiere al empleo de cualquier modalidad terapéutica que previene, retarda o “revierte” la muerte celular resultado de una lesión neuronal. En este sentido se podría considerar a la neuroprotección como una técnica de citoprotección similar a la cardioprotección o vasoprotección^{1,2}. Además vale la pena señalar que también se ha utilizado el término neuroprotección para referirse a las respuestas de autoprotección que el organismo despliega posterior a un evento traumático y que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro³. El manejo del término neuroprotección,



page2anesthesiology.org

El traumatismo craneoencefálico se define como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa a causa de un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión.

en este sentido, es más reciente y hace énfasis al balance de las respuestas del organismo frente a un evento de isquemia o un traumatismo cerebral; por ejemplo, se conoce que ante un insulto al cerebro se activan respuestas que inducen muerte celular, entre las que se incluyen un incremento en la liberación de neurotransmisores excitadores, sobreproducción de radicales libres e inflamación. Sin embargo también se activan mecanismos de autoprotección como la producción de proteínas de choque térmico, de citocinas antiinflamatorias, de antioxidantes endógenos, o bien se activan sistemas inhibidores como el GABAérgico y el canabinérgico. El balance entre ambas respuestas determinará el destino final del tejido dañado³.

En particular, en esta revisión nos enfocaremos al daño que se presenta en un traumatismo craneoencefálico (TCE) y a los diversos agentes con propiedades neuroprotectoras que se han empleado.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Se define al TCE como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa, la cual puede consistir en un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión⁴, con la presencia de al menos uno de los siguientes elementos: alteración de la conciencia o amnesia, cambios neurológicos o neurofisiológicos, diagnóstico de fractura de cráneo o lesiones intra-

craneanas y ocurrencia de muerte como resultado final del traumatismo.

Debido a estos parámetros, la gravedad de un TCE puede variar desde leve (cambio temporal al estado de conciencia) a grave (período extendido de inconciencia o amnesia después de la lesión)^{5,6}. A escala mundial el TCE es un problema grave de salud pública que contribuye de manera importante al número de muertes y casos de discapacidad permanente. Anualmente el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos de Norteamérica estima que, en promedio, 1.7 millones de personas sufren un TCE, de las cuales, 52,000 mueren, 275,000 son hospitalizadas, 1,365,000 son atendidas ambulatoriamente en un servicio de urgencias y se desconoce el número de personas que no reciben atención médica. Se estima que aproximadamente el 80% son de intensidad leve, con el 20% restante entre moderada y grave. En Europa se estima que el TCE tiene una incidencia de 235 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11% con 775,500 cada año⁷. Por otro lado, en Iberoamérica la incidencia de TCE es de 200 a 400 por cada 100,000 habi-

tantes por año. En México, el TCE ocupa la cuarta causa de muerte, contribuyendo los accidentes de tráfico con el 75% y el resto debido a muertes violentas, caídas y lesiones deportivas. En relación al género, se presenta más en los hombres que en las mujeres, en una proporción 3:1 y afecta principalmente a la población de 15 a 45 años⁵⁻¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA

En un TCE se pueden identificar 2 tipos de lesiones: la lesión primaria que ocurre en el momento del impacto y no es reversible, incluye el desgarramiento de los trayectos de la materia blanca, contusión focal, hematomas (intra y extracerebral) y el edema difuso; a nivel celular los eventos tempranos del neurotrauma incluyen microporación de membranas, desajuste de canales iónicos y cambios conformacionales de las proteínas, en los niveles más altos de daño, los vasos sanguíneos pueden ser desgarrados ocasionando microhemorragias; el daño isquémico cerebral se presenta en el daño primario y puede ser extenso o más comúnmente perilesional¹¹ (figura 1).

La lesión secundaria, que corresponde a los efec-

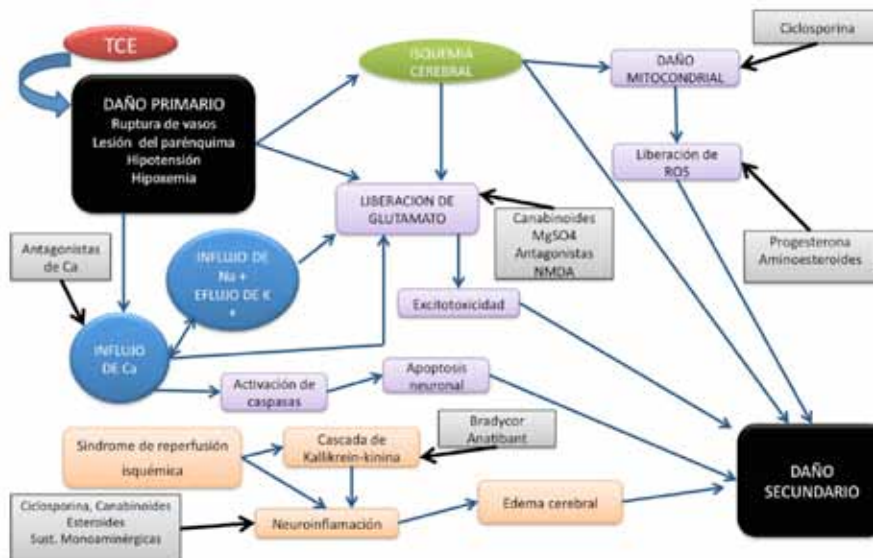


Figura 1. Fisiopatología del TCE. Este esquema muestra los diversos eventos (en azul y morado) que se suceden luego de un TCE, desencadenando un daño de tipo secundario. Los eventos enmarcados en color naranja son los que se generan a partir de un proceso de reperusión. De los recuadros grises se originan flechas en negro que indican los puntos diana en los que los fármacos señalados actúan (Modificado de Beauchamp¹³).

tos tardíos, es un proceso potencialmente reversible, mediante una terapia adecuada¹². Involucra cambios funcionales, estructurales, celulares y moleculares que provocan daño neuronal; incluye liberación de neurotransmisores, generación de radicales libres, daño mediado por Ca^{2+} , activación de genes, disfunción mitocondrial y respuesta inflamatoria¹¹; así, la isquemia provoca disminución en la entrada de oxígeno y nutrientes, la salida de metabolitos potencialmente tóxicos y da lugar a cambios bioquímicos en el área cerebral afectada. Hay una depleción de la glucosa y del glucógeno, falla de la Na^+/K^+ ATPasa y de otras bombas, que disminuyen el umbral de excitación, aumentan la frecuencia de potenciales de acción, e incrementa la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, entrada masiva de Ca^{2+} , activación de proteasas, lipasas, sintasa de óxido nítrico y endonucleasas, entre otras enzimas y finalmente necrosis o apoptosis¹² (**figura 1**).

A continuación revisaremos algunas de las estrategias experimentales más estudiadas como neuroprotectoras en el TCE (**tabla 1**).

ANTIEXCITOTÓXICOS

Grupo de drogas que reduce la excitotoxicidad provocada por la liberación excesiva de aminoácidos excitatorios, principalmente el glutamato. Básicamente estas drogas lo que hacen es limitar o impedir los procesos excitotóxicos, generados a partir del daño cerebral, como puede observarse en la **figura 1**. A pesar de ser de los primeros fármacos referidos como neuroprotectores, su uso tiene limitantes, por ejemplo, se requiere que se administren a las pocas horas de haber ocurrido el evento traumático y tienen efectos secundarios a nivel renal, cardiovascular y psicotrópico, además es difícil su acceso a la región isquémica^{14,15}.

Entre los más estudiados se encuentran los antagonistas al receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), cuya estructura es bastante compleja, contiene sitios de unión a cationes divalentes como Ca^{2+} o Mg^{2+} , sitios de unión para la glicina y las poliaminas, que funcionan como coagonistas y un sitio al que se une el principal agonista, que es el glutamato. Hay fármacos que actúan en los diversos sitios de unión, por ejemplo la dozocypilpi-



Figura 2. Manejo integral del paciente con TCE. El objetivo de estos tratamientos es mantener un adecuado aporte de O_2 con una $\text{SaO}_2 > 95\%$, PAM $> 80\text{-}90\text{mmHg}$, PaCO_2 entre $25\text{-}30\text{mmHg}$, osmolaridad plasmática entre $300\text{-}320\text{m Osmol}$, normoglucemia, hemoglobina $> 10\text{ g/dl}$, PIC $< 15\text{mmHg}$ y PPC $> 50\text{mmHg}$, todo esto con la finalidad de evitar o disminuir la lesión cerebral secundaria, manteniendo así la integridad y la funcionalidad cerebral.

na o MK-801, una de las primeras sustancias empleadas como neuroprotectoras en las cirugías de corazón que requerían interrumpir el flujo sanguíneo¹⁶, o bien el selfotel, el cerestat y el dextrometorfam, todos ellos antagonistas no competitivos del receptor NMDA.

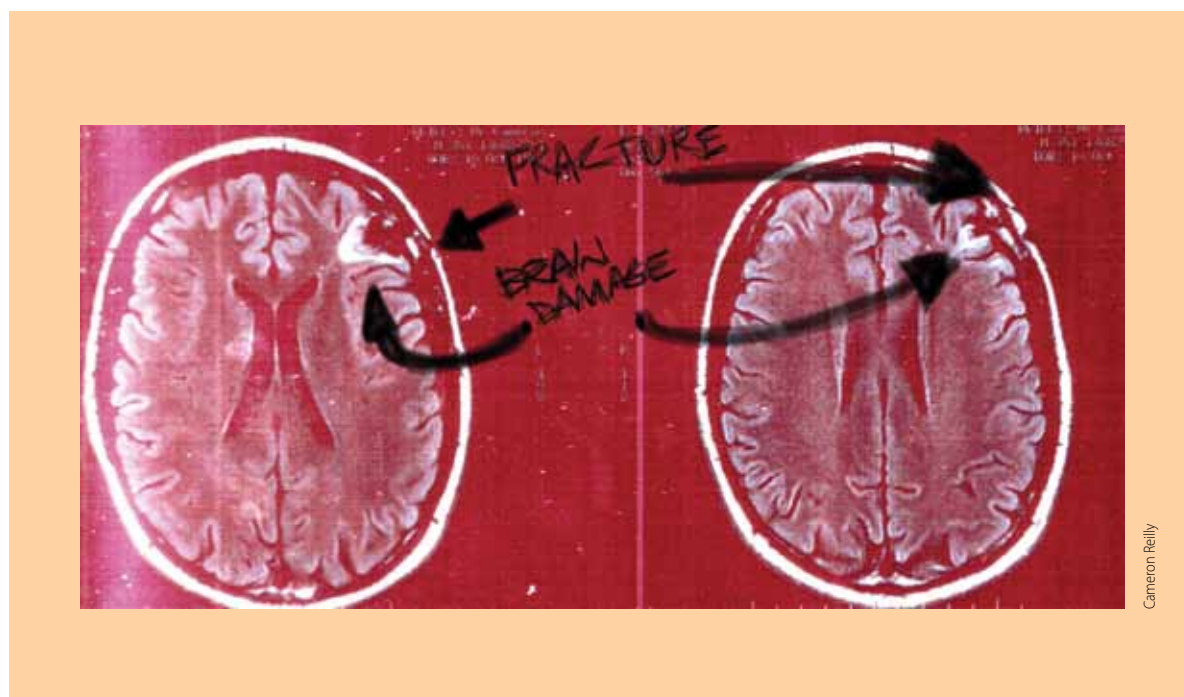
Una característica importante de estas drogas es que cruzan la barrera hematoencefálica fácil y rápidamente y previenen la entrada masiva de Ca^{2+} a las células, pero tienen diversos efectos adversos, como alterar la percepción sensorial, causar nistagmo e hipotensión, incluso a bajas dosis; a dosis altas pueden causar paranoia, alucinaciones, catatonía y retardo motor severo. Por otra parte los fármacos que se unen a los sitios de la glicina y poliamidas no han mostrado efectos psicológicos adversos, aquí destacan el eliprodil y el felbamato, el primero incluso se ha probado en estudios clínicos de fase III. Respecto a los antagonistas a los receptores

para el ácido 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanoico (AMPA), los cuales juegan un papel importante en el incremento del Ca^{2+} intracelular, destaca por su acción neuroprotectora la NBQX, que sin embargo es nefrotóxica y en los estudios clínicos no ha mostrado eficacia. Otra estrategia es el uso de inhibidores de la liberación del glutamato, aunque hasta el momento no hay resultados concluyentes, se han probado drogas como la omega conotoxina, la toxina sintética SNX-111, e incluso la dexametasona¹⁷, cuyo uso actual es restringido.

Otro blanco son los sitios de unión del receptor a GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), para el que se han descrito 2 tipos de receptores: GABA_A y GABA_B ¹². El receptor GABA_A es el que se encuentra más ampliamente distribuido en el SNC. Está formado por un canal iónico transmembranal que conduce predominantemente Cl^- por lo que disminuye la exci-



Tomasz Kobosz



tabilidad. Además del sitio de unión a GABA, este receptor tiene sitios de unión a benzodiazepinas, barbitúricos, neuroesteroides, anestésicos y convulsivantes. El agonista para GABA_A más utilizado es el muscimol, un análogo natural del GABA que se aísla del hongo psicoactivo *Amanita muscaria*.

El antagonista clásico del receptor GABA_A es el convulsivante bicuculina, el cual reduce el flujo de iones al disminuir la frecuencia y tiempo de apertura del canal. La bicuculina compite con el GABA por uno o ambos sitios de unión en el receptor¹⁸. Reportes recientes han demostrado que el incremento en la neurotransmisión GABAérgica puede tener un efecto neuroprotector en la isquemia cerebral¹⁹. Se ha observado un incremento en la concentración de GABA en humanos con daño cerebral y hemorragia subaracnoidea²⁰; por otra parte en modelos animales se ha asociado una mayor actividad del receptor GABA_A con neuroprotección y que la administración de benzodiazepinas atenúa el daño producido por un TCE en rata, mientras que la bicuculina lo incrementa²¹. Más aún, el clorometiazol, que actúa como un modulador positivo del recep-

tor GABA_A en el sitio de unión al barbiturato, está probándose en fase III¹⁷.

BLOQUEADORES DE CANALES IÓNICOS

Dentro de las estrategias usadas para generar neuroprotección destaca el empleo de una serie de fármacos cuya principal acción consiste en el bloqueo de diversos tipos de canales iónicos. Recordemos que los canales de Ca²⁺ (N, T, L, P y Q) juegan un papel fundamental en el SNC¹². Uno de los fármacos que bloquea los canales tipo L es la nimodipina, cuyo uso como neuroprotector, dependiendo de la vía de administración, ha resultado contradictorio.

Se ha mostrado que el bloqueo de canales tipo N puede suprimir procesos patológicos en modelos de isquemia. Otro fármaco utilizado es la flunaricina, que actúa sobre los canales tipo T, principalmente, sin embargo en modelos de isquemia no ha mostrado resultados eficaces. Otra posibilidad que se ha explorado es el uso del quelante de Ca²⁺, DP-b99, que en ensayos de fase II ha mostrado mejoras significativas en pacientes con ictus isquémico.

Los antiexcitotóxicos pueden alterar la percepción sensorial. En dosis bajas pueden causar nistagmo e hipotensión y en dosis altas pueden causar paranoia, alucinaciones, catatonia y retardo motor grave.

co, cuando se administra durante las primeras 12 h posteriores al evento, por lo que actualmente se tiene un estudio en fase III para comprobar su eficacia y seguridad²².

En resumen hoy en día es difícil establecer si el uso de bloqueadores de los diversos tipos de canales de Ca^{2+} es adecuado para ofrecer neuroprotección.

Los receptores a glutamato de tipo ionotrópico tienen asociado a ellos un poro selectivo a Na^+ , en este sentido se ha experimentado con fármacos como la lamotrigina, anticonvulsivante que bloquea canales de Na^+ dependientes de voltaje, disminuyendo el daño causado por isquemia en células de hipocampo en modelos animales.

Otro bloqueador de canales de Na^+ es la fosfenitoína, la cual ya se encuentra en estudios clínicos fase III de isquemia cerebral aguda, sin embargo ha presentado efectos indeseables. El luzbeluzol, agente bloqueador de canales de Na^+ , ha sido probado en estudios en Estados Unidos de América y en Europa, en el primero se reportó una mejoría significativa en los pacientes, pero en el estudio europeo no hubo diferencia respecto al placebo²³.

Finalmente respecto a la participación de los canales de K^+ , concretamente aquellos localizados en las mitocondrias como los regulados por ATP (mitoKATP), han sido blancos para establecer neuroprotección en modelos animales²⁴. En cuanto a otros canales de K^+ , destacan los estudios realizados en los llamados canales TREK, los cuales actualmente son estudiados por su posible papel en la neuroprotección, dado que responden a cambios en la presión de oxígeno, lo que en procesos de isquemia es un factor importante^{23,24}.

NEUROESTEROIDES

Actualmente hay varios reportes sobre el papel neuroprotector de los neuroesteroides endógenos, más específicamente sobre la progesterona y su aplicación como posible terapia en modelos de daño cerebral. Las primeras observaciones fueron hechas con relación a la recuperación frente a un TCE y las diferencias sexuales entre machos y hembras; fue así como se concluyó que estas respuestas pudieran tener una base hormonal.

Dentro de las acciones que realiza la progesterona sobresalen: proteger o regenerar la barrera hematoencefálica, reducir el edema cerebral, regular a la baja la cascada inflamatoria y disminuir la apoptosis; además de reducir la excitotoxicidad causada por el glutamato y potenciar los efectos del GABA, al producir una regulación a la alta del receptor GABA_A ²⁵. Recientemente se describió que la alopregnanolona, metabolito activo de la progesterona, es el neuroesteroide que potencia al receptor GABA_A , al inducir cambios en el tiempo de apertura y cierre del canal²⁶. Este neuroesteroide es el más abun-



Julia Eisenberg

dante y potente modulador positivo endógeno del receptor GABA_A lo que sugiere que su efecto neuroprotector está dado por su interacción con dicho receptor.

INACTIVADORES DE RADICALES LIBRES

Los radicales libres son especies altamente reactivas generadas durante el metabolismo y la respiración normal. Si ocurre un desbalance entre la producción de dichas especies y las moléculas que los atrapan, se tiene una situación conocida como estado de estrés oxidativo, considerándolo como inductor de daño en el SNC en diversas patologías, como la isquemia, el TCE, el cáncer, enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias¹⁰.

Posterior a una lesión cerebral se incrementa la concentración de las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS), lo que causa daño tisular por diversas vías provocado por la peroxidación de lípidos de la membrana, rearreglos de proteínas y fragmentación del ADN, causando muerte celular.

Sin embargo, las células también tienen desarrollados sistemas enzimáticos que permiten inactivar a los radicales libres. Las principales enzimas antioxidantes son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa. También existen sustancias que atrapan a los radicales libres como las vitaminas E, A, C y los carotenos, además de la habilidad del cobre y el hierro para formar radicales que se unen a proteínas y minimizar la posibilidad de que otros radicales se les unan, los ejemplos serían la ceruloplasmina y la ferritina^{10,27}.

Para corregir el desbalance provocado por el aumento de los radicales libres, luego de un daño cerebral, se han propuesto diversas estrategias, por ejemplo, el uso del polietilenglicol conjugado con la SOD o pergogoteína (PEG-SOD) que en estudios clínicos en fase II ha demostrado ser eficaz luego de un TCE, en pacientes a los que se les ha administrado 4 a 8 h posteriores al evento.

Actualmente también se ha probado una superóxido dismutasa lecitinizada, (PC-SOD) la cual ha



Fernando Audibert

Los inactivadores de radicales libres como los buscadores de peroxinitrito se han probado tanto en animales como en humanos, en estudios ya de fase III en Estados Unidos de América y Europa, demostrando que en pacientes tratados 4 horas después del trauma había una recuperación neurológica significativa con respecto al placebo y una menor mortalidad.

prevenido la pérdida de células de CA3 en un modelo de TCE en ratas, cuando fue administrada durante un min y cada 24 h durante 3 días posteriores al evento. Estos tratamientos han abierto expectativas interesantes en términos de ventanas terapéuticas y dosis¹⁰.

Actualmente los antioxidantes se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción y su eficacia como neuroprotectores, así tenemos los llamados antioxidantes directos, como los flavonoides, el retinol y el tocoferol, los cuales son atrapadores directos de ROS y son efectivos en enfermedades como el Alzheimer. Los antioxidantes indirectos, como los agonistas dopaminérgicos, los bloqueadores de receptores de glutamato inhiben la formación de ROS y tienen eficacia en la enfermedad de Parkinson, la isquemia y el TCE. Además se encuentran los antioxidantes metabólicos como la carnitina, el glutatión y la creatina, que modifican el daño celular causado por ROS, al aminorar la carga metabólica secundaria.

También están los antioxidantes que contienen metal como los miméticos de catalasa y superóxido dismutasa con manganeso, los cuales mimetizan las acciones de estas enzimas y son efectivos en el Parkinson y el Alzheimer. Finalmente también se han probado los buscadores de peroxinitrito, concretamente en modelos animales de TCE, uno de ellos es el tirilazad, el cual demostró cierta efectividad en estos modelos²⁷.

Posteriormente se ha probado en humanos, en estudios ya de fase III tanto en Estados Unidos de América, como en Europa, demostrando que en pacientes tratados 4 h después del trauma había una recuperación neurológica significativa con respecto al placebo y menor mortalidad. Por su parte el alfa fenil-terbutil-nitron (PNB) y el tempol reducen el daño oxidativo postraumático en modelos de rata²⁷. Hasta aquí podemos decir que en cuanto a los posibles blancos que se han mencionado, todavía falta investigación por hacer, pero se tienen avances importantes que pueden empezar a aportar resultados a nivel clínico.

ANTIINFLAMATORIOS

Uno de los principales mecanismos de daño cerebral secundario producido por un TCE es la inflamación, mecanismo que tiene una función dual: durante una primera fase parece contrarrestar el daño, esto se observa en las primeras horas posteriores a un evento traumático, mientras que en una segunda fase se incrementa la extensión del daño cerebral debido a un aumento en la secreción de sustancias



Miranda Knox



proinflamatorias, moléculas quimio atrayentes y reclutamiento de leucocitos entre otros factores y ocurre en los días posteriores al evento traumático.

Dentro de las principales sustancias implicadas en el proceso inflamatorio se encuentran la IL-1, que ha sido ampliamente caracterizada en modelos de TCE, el TNF- α , y la IL-6²⁹ todas ellas son moléculas proinflamatorias que promueven la quimiotaxis, reclutamiento leucocitario e incremento de la permeabilidad vascular favoreciendo la presencia de edema cerebral²⁹, el cual es un importante mecanismo de daño, de ahí que los antiinflamatorios se utilicen como neuroprotectores. Por ejemplo, en modelos animales se ha observado que la administración de nimesulide, un inhibidor selectivo de la cicloxigenasa (COX-2) promueve cambios en la presión intracraneal y en el flujo sanguíneo cerebral, además de disminuir daños motores y cognitivos posteriores a un traumatismo³⁰.

Otra opción como tratamiento de primera línea a nivel mundial fueron los corticosteroides, ya que poseen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y estabilizadores de membrana de los lisosomas. Sin embargo, actualmente su uso está en entredicho luego de utilizarse por más de 30 años

debido a que diversos estudios clínicos como el llamado CRASH sobre el efecto de la metilprednisolona, mostró que existía un riesgo relativo mayor (1.18%) de morir con el uso de esteroides contra placebo, si se administraban dentro de las 2 semanas posteriores al evento traumático; concluyendo así que los corticosteroides no deben utilizarse de manera rutinaria como tratamiento de primera línea ante un TCE³¹.

Existen nuevas sustancias propuestas como antiinflamatorias tales como la minociclina, antibiótico perteneciente a la familia de las tetraciclinas, que

Otra opción como tratamiento de primera línea a nivel mundial fueron los corticosteroides, ya que poseen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y estabilizadores de membrana de los lisosomas, pero, por sus efectos secundarios no deben usarse de manera rutinaria.

tiene efectos neuroprotectores frente a un TCE al disminuir el proceso de inflamación³².

CANABINOIDES

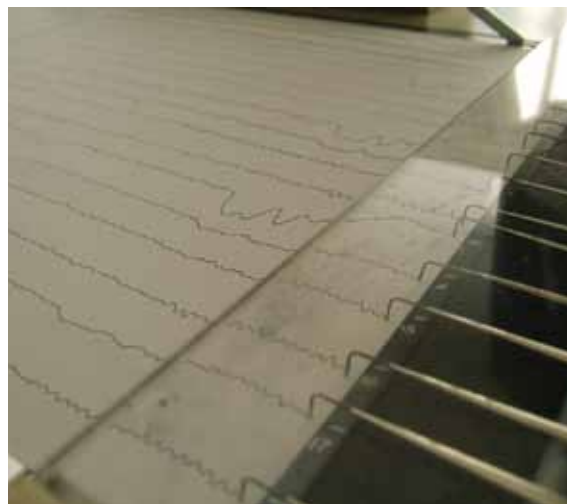
El sistema endocanabinoide ha sido recientemente implicado como uno de los mecanismos compensadores ante un TCE. Este sistema está constituido por los receptores denominados CB1 y CB2, a los que se une el delta-9-tetrahidrocanabinol, principio activo de la marihuana, sus ligandos endógenos anandamida, 2-araquidonilglicerol (2-AG) y oleamida entre otros, así como las enzimas que participan en su síntesis y degradación³³.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas, se producen a demanda y su señalización es retrógrada. En modelos de TCE, se ha observado un aumento tanto del 2-AG como del receptor CB1, sugiriendo el papel neuroprotector de este sistema. La administración de análogos sintéticos de los endocannabinoides reduce el edema cerebral, la muerte neuronal y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica²⁹. Además se ha demostrado que este sistema posee actividad antiinflamatoria al disminuir la producción de sustancias proinflamatorias tales como TNF- α , IL-1 e IL-6²⁹ en modelos de TCE.

La activación de este sistema disminuye la liberación de glutamato al bloquear los canales de calcio dependientes de voltaje y el canal rectificador entrante de potasio³⁴ por lo que se consideran antiexcitotóxicos. Sin embargo, en estudios clínicos donde se ha utilizado un análogo sintético de los endocannabinoides, el dexamabinol (HU-211), como tratamiento en pacientes que sufrieron un TCE, no se demostró eficacia³⁵, a pesar de ello, el futuro de estas sustancias se ve prometedor ya que tienen diferentes puntos de impacto sobre la fisiopatología del TCE, haciéndolos merecedores de un mayor número de estudios (**figura 1**).

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento neuronal tienen diversas funciones como controlar la proliferación, crecimiento, migración, desarrollo, función y supervivencia de las células sobre las que actúan. Se ha demostrado que en diferentes paradigmas de daño



Juan Solé

cerebral existe una sobreexpresión de los factores de crecimiento: neural (NGF), derivado de cerebro (BDNF), y neurotrofina-3 (NT-3)³⁶. También se ha observado que existen cambios temporales en la expresión de IGF-1³⁷, sugiriendo que estos factores participan en mecanismos de neuroprotección. Sin embargo, los datos resultantes de su administración han sido contradictorios. Por ejemplo, la administración de BDNF no mostró efectos sobre la conducta y los daños histológicos observados en ratas sometidas a TCE³⁸, en contraparte, la administración de IGF-1 eleva los niveles de BDNF y NT3 y promueve la recuperación motora y cognitiva en un modelo de TCE³⁷.

Datos recientes muestran que la administración de NNZ-2566, un análogo del IGF 1 disminuye el daño histopatológico, déficits conductuales y algunos de los eventos moleculares secundarios a un TCE; actualmente este fármaco se encuentra en fase II de estudios clínicos³⁹. Sin embargo, uno de los problemas con su utilización es la vía de administración, ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), pero dada su capacidad de activar mecanismos neuroprotectores vale la pena continuar con su estudio.

SULFATO DE MAGNESIO

En 1921, Frazier fue el primero en utilizar sulfato de magnesio (MgSO_4) como neuroprotector incorporado a la rehidratación produciendo disminución

del edema cerebral. Posteriormente, los estudios en animales han mostrado que el MgSO_4 puede proteger a las neuronas del daño producido por isquemia y puede apoyar la supervivencia neuronal tras un TCE a través de diversos mecanismos.

Experimentalmente, diversos estudios han documentado que las concentraciones del magnesio ionizado y total en suero, así como en cerebro comienzan a disminuir posterior a un TCE y que la administración de sales de magnesio disminuye el déficit neurológico y la atrofia cortical, mejorando la función cognitiva, sensitiva y motora si se administra como dosis única horas antes, 24 h después o hasta 7 días posteriores a la lesión; debido a que bloquea los receptores NMDA. Además se ha visto que las concentraciones de magnesio se correlacionan con una mejora en la conservación del tejido. El MgSO_4 es un relajante del músculo liso vascular, aumentando potencialmente el flujo sanguíneo cerebral. Por lo tanto, el tratamiento con esta sal resulta ser una opción eficaz debido a la ausencia de efectos secundarios^{10,40}.

HIPOTERMIA

La hipotermia como estrategia para el manejo del TCE fue descrita desde la antigüedad¹, sin embargo la primera comunicación científica que se publicó sobre sus efectos en neurotraumatología fue en 1943. Desde entonces, han aparecido cuantiosos reportes de su empleo, más recientemente los estudios clínicos han tratado de demostrar objetivamente su utilidad como estrategia neuroprotectora.

En los años ochenta del siglo pasado, con el uso de la hipotermia se reportó una serie de complicaciones, ya que una disminución en la temperatura central de 0,5 a 1,2°C estimula la liberación de norepinefrina ocasionando vasoconstricción, temblores, aumento de la demanda de O_2 en el miocardio, y llegar a la isquemia. Además, el metabolismo de los fármacos, la coagulación y la respuesta inmune se deterioraban, lo que conducía a un aumento en la incidencia de infecciones (neumonía) y a una estancia hospitalaria prolongada, vinculadas al uso de la hipotermia prolongado y sin control⁴¹. Nuevos experimentos revelaron que la hipotermia leve a moderada (30-35°C) es benéfica y se asocia con

menos efectos secundarios, al reducir el metabolismo cerebral, la temperatura encefálica, la presión intracraneal, el grado de lesión axonal difuso, bloquear los mecanismos de excitotoxicidad, entre otros efectos^{10,41,42}.

Así, varios estudios concluyen que una hipotermia leve (32-33°C) por más de 24 h y un posterior recalentamiento menor a 24 h han mostrado efectos benéficos globales como disminución de la mortalidad y atenuación del déficit neurológico grave; mientras que una hipotermia moderada (30°C) inducida una hora después del TCE y durante 3 h disminuye el daño de contusión cortical y la pérdida de peso corporal⁴².

En la actualidad, el tratamiento de hipotermia se considera una medida opcional en el tratamiento de los pacientes con TCE grave.

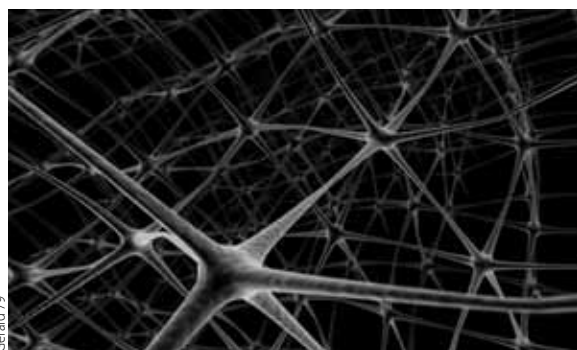
La administración de análogos sintéticos de los endocannabinoides reduce el edema cerebral, la muerte neuronal y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica. El futuro de estas sustancias se ve prometedor ya que tienen diferentes puntos de impacto sobre la fisiopatología del TCE, haciéndolos merecedores de un mayor número de estudios.

OTRAS ESTRATEGIAS

Si bien, hemos querido resaltar las principales y más estudiadas estrategias de neuroprotección, es de destacar que existen más opciones actualmente en investigación y que vale la pena al menos mencionar, está el caso de varios neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina, el óxido nítrico y la sustancia P, cuyos estudios están aún en etapas básicas, por lo que es pronto para considerarlos como un blanco terapéutico. Destacan también los estudios con eritropoyetina que la ligan a la neuroprotección, pero los cuales deberán probarse más adelante. Un caso aparte es la terapia génica, que se ha

probado sobre todo en enfermedades neurodegenerativas, pero que no ha podido pasar a la fase clínica, aunque al decir de los investigadores de esta área tiene buenas expectativas.

Otra opción estratégica de neuroprotección, que incluso se emplea ya a nivel clínico, es la citicolina, componente endógeno que ofrece recuperación neuronal y neurofacilitación, es bien tolerada y se puede usar en tratamientos multidrogas. Su acción neuroprotectora es a través de inhibir la activación de caspasas y reducir la liberación de ROS⁴³ (figura 1).



Gerard 79

ENFOQUE CLÍNICO ACTUAL

Todo paciente que sufre un TCE debe ser evaluado, para decidir la ruta diagnóstica y la terapéutica adecuada, para ello existen diversas escalas de clasificación de gravedad, siendo las más utilizadas y reconocidas la Escala de Glasgow y la de Becker. Durante la valoración inicial se debe descartar que el paciente presente alguna lesión neuroquirúrgica; en el caso que únicamente presente datos de edema cerebral deberá iniciarse manejo médico conservador⁴⁴ (figura 2).

PANORAMA A FUTURO

Finalmente vale la pena señalar que aunque muchos fármacos han resultado eficaces en estudios preclínicos, su paso a la clínica ha sido muy difícil; debido a numerosos factores, entre los que se señala que los modelos animales empleados no presentan la variabilidad que ofrece un estudio a nivel clínico; por ejemplo, en los estudios de laboratorio se emplean animales sanos y de un solo sexo, entre

otros¹³. Nosotros creemos que un factor importante a considerar son las variaciones diurnas que se observan en la neuroprotección. En este sentido en nuestro laboratorio, utilizando un modelo de TCE en rata, hemos observado que el daño provocado varía dependiendo de la hora del día en que ocurre el evento, obteniendo una respuesta de neuroprotección mayor durante las horas de oscuridad respecto a las horas de luz⁴⁵. Nuestro grupo está trabajando actualmente en dilucidar la variación circadiana de los mecanismos involucrados en un TCE. ●

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión se escribió con el apoyo de los donativos PAPIIT IN222209 y CONACYT 152510.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jain KK. Handbook of Neuroprotection: Humana Press, 2011 p 1.
2. Leonard AL. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. Am J Manag Care. 2008;14:S11-S14.
3. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities Brain Research Reviews. 2002;39:55-73.
4. Menon K, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91:1637-40.
5. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aspectos clínicos y epidemiológicos del Trauma Craneoencefálico en México. Secretaría de Salud 2008;25:1-4.
6. Chen AY, Colantonio A. Defining neurotrauma in administrative data using the International. Classification of Diseases Tenth Revision. Emerging Themes in Epidemiology. 2011; 8:1-45.
7. Traumatic Brain Injury In the United States. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Revisado en Junio 1, 2011, Disponible en: <http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury>
8. Suleiman GH. Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. Medcrit. 2005; 2:107-48.
9. Ronald MR, Grant LI, Jeffrey TB, et al. Recommendations for Diagnosing a Mild Traumatic Brain Injury: A National Academy of Neuropsychology Education Paper. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009; 24:3-10.
10. XiongY, Mahmood A, Chopp M. Emerging treatments for traumatic brain injury. NIH Public Access Neurotherapeutics. 2009;14:67-84.
11. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic injury in adults. Lancet Neurology. 2008;7:728-41.

12. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Seizures and Stroke. In: *Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. McGraw-Hill, NY. 2000; p 479-503.
13. Beauchamp K, Haitham M, Wade RS, et al. Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is the "Golden Bullet"? *Mol Med*. 2008;14:731-40.
14. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49(Suppl):70-4.
15. Muir KW, Grosset DG. Neuroprotection for acute stroke making clinical trials work. *Stroke*. 1999;30:180-2.
16. Barnes DM. Drug may protect brains of heart attack victims. *Science*. 1987;235(4789):632-3.
17. Gagliardi RJ. Neuroprotection, Excitotoxicity and NMDA antagonists. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-b):583-8.
18. Olsen RW, DeLorey TM. GABA and Glycine. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th Ed., edited by G. J. Siegel et al. Published by Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1999.
19. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39:1483-94.
20. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:99-105.
21. O'Dell DM, Gibson CJ, Wilson MS, et al. Positive and negative modulation of the GABA receptor and outcome after a traumatic brain injury in rats. *Brain Research*. 2000;861: 325-32.
22. Fernández FJ, Hernández F, Argandoña L, et al. Farmacología de la neuroprotección en el ictus isquémico agudo. *Rev Neurol*. 2008;47:253-60.
23. Hardingham GE. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem Soc Trans*. 2000;937(Pt 6):1147-60.
24. Gaspar T, Snipes JA, Busija AR, et al. ROS-independent preconditioning in neurons via activation of mitoKATP channels by BMS-191095. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28: 1090-103.
25. Stein DG, Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(7):847-57.
26. Akk G, Covey D, Evers A, et al.. Kinetic and structural determinants for GABA_A Receptor potentiation by neuroactive steroids. *Current Neuropharmacology*. 2010;8(1):18-25.
27. Mathew BC, Biju RS. Neuroprotective Effects of Garlic, A Review. *Libyan J Med*. 2010.
28. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(1):65-74.
29. Shohami E, Cohen A, et al. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2011; Mar 21. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01343.x. [Epub ahead of print].
30. Hurley SD, Olschowka JA, O'Banion MK. Cyclooxygenase inhibition as a strategy to ameliorate brain injury. *J. Neurotrauma*. 2002;19:1-15.
31. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial *Lancet*. 2004;364:1321-8.
32. Crack PJ, Gould J, Bye N, et al. The genomic profile of the cerebral cortex after closed head injury in mice: effects of minocycline. *J Neural Transm*. 2009;116:1-12.
33. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873-84.
34. Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M. Blockade of 45Ca²⁺influx through the N-methyl-D-aspartate receptor ion channel by the non-psychoactive cannabinoid HU-211. *Brain Res* 1993;622:79-85.
35. Pharmos Corporation. Dexanabinol did not demonstrate efficacy (2004) [online], <http://www.pharmoscorp.com/news/pr/pr122004.html>
36. Royo NC, Conte V, Saatman KE, et al. Hippocampal vulnerability following traumatic brain injury: a potential role for neurotrophin-4=5 in pyramidal cell neuroprotection. *Eur J Neurosci*. 2006;23:1089-102.
37. Kizhakke S, Evans H. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF1R signaling in the mouse brain after Traumatic Brain Injury. *J. of Neurotrauma*. 2010;27:95-107.
38. Blaha GR, Raghupathi R, Saatman KE, McIntosh TK. Brain derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience*. 2000;99(3):483-93.
39. Lu XC, Chen RW, Yao C, Wei H, Yang X, Liao Z, Dave JR, Tortella FC. NNZ-2566, a glypromate analog, improves functional recovery and attenuates apoptosis and inflammation in a rat model of penetrating ballistic-type brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(1):141-54.
40. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:29-38.
41. Pemberton PL, Dinsmore J. The use of hypothermia as a method of neuroprotection during neurosurgical procedures and after traumatic brain injury: A survey of clinical practice in Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2003;58:363-84.
42. Christian E, Zada G, Sung G, Giannotta SL. A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008 Oct;25(4):E9
43. Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. *Journal of Neurotrauma*. 2009;26:2207-16
44. ATLS. Programa Avanzado de Apoyo Vital en Trauma para Médicos. Colegio Americano de Cirujanos. 7^a Edición.
45. Martinez M, González R, Soto M, et al. Recovery after a traumatic brain injury depends on diurnal variations. Effect of cystatin C. *Neuroscience Letters*. 2006;400:21-4.