

Fisiología y preservación cerebral durante el paro cardíaco

Vulnerabilidad del cerebro a la anoxia-isquemia

LUIS M. GOMEZ

Se hace una aproximación a la fisiología cerebral durante el paro cardíaco, destacando el concepto de daño neuronal selectivo. Se presentan elementos que permiten modificar concepciones antiguas sobre la tolerancia del cerebro a la hipoxia severa. Además, se hace un nuevo planteamiento sobre el pronóstico cerebral luego de un paro cardíaco y se esbozan las alternativas terapéuticas utilizadas hasta la fecha para la preservación cerebral. Se hace énfasis en la inefectividad de los barbitúricos, en la investigación sobre la terapia con otras drogas y en el futuro abierto hacia los bloqueadores de los neurotransmisores excitadores, como elementos terapéuticos para la preservación cerebral.

PALABRAS CLAVE
PARO CARDIACO
DAÑO NEURONAL SELECTIVO
PRESERVACION CEREBRAL

INTRODUCCION

La disminución de la mortalidad y la morbilidad en los cuadros vasculares se debe a la mejor comprensión y al tratamiento más precoz de factores de riesgo como la hipertensión, lo mismo que al entendimiento de ciertas enfermedades como la de Alzheimer, confundida durante mucho tiempo con las secuelas de la enfermedad cerebrovascular. Esto ha llevado a los investigadores a la búsqueda de las causas íntimas del daño cerebral, para aproximarse a una terapia efectiva.

El concepto clásico de que el cerebro es particularmente vulnerable a un daño irreversible por anoxia severa o isquemia breve ha ido variando con el avance de las investigaciones.

Con anterioridad a 1940 se aceptaba que los cerebros de los grandes mamíferos sobrevivían sólo durante 3-4 minutos después de una hipoxia severa;

DR. LUIS M. GOMEZ, Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

en la actualidad se ha comprobado que el daño neuronal puede ser selectivo.

Hirsch y colaboradores (1) concluyeron en 1957 que el corazón y no el cerebro es el primero que falla en la anoxia, pues la tolerancia cerebral a ésta aumenta de modo significativo en los animales de experimentación cuando se previenen las arritmias y la hipotensión. Desde 1970 hay informes (1) sobre la resucitación de animales expuestos a períodos de 15 minutos de anoxia-isquemia severa, sin producir mayores alteraciones en el comportamiento neurológico post-isquémico. Hossmann (2,3) demostró la recuperación de vestigios de actividad eléctrica cerebral y de algunas de las funciones bioquímicas normales, después de períodos de isquemia total hasta de una hora. Estos hallazgos sugieren que la falla transitoria en el suministro de energía no es necesariamente fatal y hacen aconsejable una búsqueda vigorosa para encontrar algún tratamiento que pueda proteger al tejido cerebral en forma permanente.

En lo referente al aspecto circulatorio los experimentos han demostrado que después de la isquemia cerebral global, a semejanza de lo que ocurre en humanos con hipotensión profunda o paro cardíaco, los cerebros sufren un período breve de hiperperfusión seguido por una disminución del flujo sanguíneo (4). Condiciones específicas como el nivel de depósito de carbohidratos en el tejido cerebral durante el período preisquémico y la vulnerabilidad selectiva de las neuronas de la corteza influyen sustancialmente sobre la respuesta local del tejido cerebral a la lesión isquémica.

De acuerdo a Plum el reto para los investigadores es: "¿por qué ciertas partes del cerebro de los mamíferos son selectivamente vulnerables?" o, mejor: "¿por qué ciertas partes del cerebro son selectivamente resistentes y cómo se puede resaltar esta resistencia?" (1).

DAÑO NEURONAL SELECTIVO POSTERIOR A LA ISQUEMIA CEREBRAL COMPLETA

La preparación de Pulsinelli (5) demostró que después de ocluir las cuatro arterias cervicales del cerebro de las ratas, se lesiona el prosencéfalo por isquemia casi completa. La lesión depende de las condiciones preisquémicas (como el ayuno), del tiempo de exposición a la isquemia y del tratamiento con dextrosa. Así, muchos animales sometidos a isque-

mia del prosencéfalo hasta por 20 minutos, recuperaron rápidamente el estado de alerta después de remover los clips vasculares; no quedaron con secuelas neurológicas aparentes y su sobrevivencia fue indefinida; en cambio, los expuestos a 30 minutos o más de isquemia quedaron con problemas residuales de comportamiento. El examen histológico posmortem en los primeros mostró escaso daño neuronal mientras en los segundos se observaron anomalías locales bien definidas y altamente reproducibles. Es importante destacar que, pese al grado severo de isquemia, muchos especímenes no mostraron infarto cerebral pero sí necrosis neuronal selectiva, limitada a áreas específicas. El daño y la muerte neuronales se observan en la corteza y, más específicamente, en ciertas zonas del hipocampo; con menor extensión en las capas 3, 5 y 6 de las regiones de la corteza irrigadas por la arteria cerebral media. Por histología se demostró que después de isquemia severa el daño neurológico progresa a diferentes velocidades, según la región anatómica afectada. Así, en animales de experimentación expuestos por 30 minutos a isquemia severa se hizo, seis horas más tarde, estudio histológico de la corteza y de algunas áreas del hipocampo y no se halló evidencia importante de daño neuronal; sin embargo, el estudio hecho a las 24 a 72 horas reveló un aumento progresivo del daño isquémico. Hasta el momento no hay explicación satisfactoria de estos hallazgos; se han propuesto tres teorías, aún no demostradas; ellas son: 1) La presencia de convulsiones subclínicas. 2) El aumento de la demanda metabólica cerebral por disminución del flujo sanguíneo. 3) Que sea un simple artefacto histológico.

La contraparte humana fue confirmada por Petito y colaboradores (6), quienes verificaron el mismo retardo en la muerte de las neuronas piramidales de la zona CA1 del hipocampo. En los pacientes que murieron en las 18 horas siguientes al paro cardiopulmonar, la patología mostró necrosis de menos de 25% de las neuronas del hipocampo mientras que en otras áreas corticales y subcorticales el daño fue mayor. En los pacientes que sobrevivieron entre uno y 180 días el daño del hipocampo igualó o superó al de otras áreas. Estos hallazgos plantean una posibilidad clínica importante: que en humanos puedan ser viables algunas neuronas durante varias horas después de un paro cardíaco o una enfermedad cerebro vascular, creando alternativas para una terapia preventiva (7).

Otro hecho importante en el daño neuronal isquémico es el nivel de glucosa sanguínea: Myers y Yamaguchi (8) estudiaron dos grupos de micos jóvenes; al primero le infundieron glucosa y al segundo solución salina; luego les indujeron paro cardíaco; notaron que el daño neurológico era más grave en los que tenían niveles altos de glucosa. Se propuso como explicación la producción de ácido láctico cerebral por la presencia de sustrato para la glicólisis anaerobia. De estos hechos existe evidencia indirecta en seres humanos pues se ha observado correlación con un mal resultado neurológico después del paro cardíaco cuando el nivel de glicemia supera los 300 mg/dl (9).

A raíz de las primeras investigaciones se consideró a la hipoglicemia como una forma de isquemia y quedó el concepto de que producen idéntica necrosis neuronal. Por ello es pertinente transcribir algunos de los conceptos de la revisión hecha por Auer (10) sobre los análisis neuroquímicos, ya que hay diferencias profundas entre los dos procesos. Así, en la isquemia están disminuidos los sistemas de reducción celular y el pH cerebral por formación de ácido láctico. En la hipoglicemia sucede lo contrario. De otro lado, aunque el déficit de energía, el aumento en el flujo de iones y la lipólisis son comunes a los dos procesos, en la hipoglicemia el consumo de oxígeno es menor y el déficit de energía menos severo.

En una hipoglicemia suficientemente severa, con cese de la actividad eléctrica, los niveles de ATP están aún por encima de un tercio de los valores normales, debido a la oxidación de sustratos endógenos (proteínas y grasas) para combustible; en la isquemia, en cambio, el ATP cae a menos de 5% de lo normal. Estos resultados indican que la falla en la energía cerebral per-se no participa en el fenómeno de la necrosis neuronal selectiva (10). Esta parece relacionarse con la presencia de receptores excitadores sobre la neurona pero no sobre la glía (11-15).

FISIOPATOLOGIA DEL PARO CARDIOPULMONAR

A menudo la recuperación del paro cardiopulmonar está determinada por la del cerebro más que por la del corazón y los pulmones (9). Es un tipo único de isquemia cerebral pues durante el paro cardíaco

cesan rápidamente tanto el flujo sanguíneo cerebral como la liberación de oxígeno y ninguno puede compensar al otro. El efecto de esta combinación es devastador porque la reserva metabólica del cerebro, a diferencia de la de otros tejidos, es limitada (9,16,17). A los 10 segundos ocurre pérdida de la conciencia seguida, frecuentemente, de una o más sacudidas mioclónicas generalizadas, un breve espasmo tónico y extensión con opistótonos. El EEG se aplanan y no se obtiene respuesta a los potenciales evocados. El cese de la actividad eléctrica cerebral durante este tiempo sólo indica que ha sido frenada la transmisión sináptica. Esto se puede considerar como protector o ahorrador de la respuesta energética, pues se estima que más de la mitad de la energía celular se utiliza para mantener dicha transmisión (9).

A medida que la perfusión disminuye comienza a producirse la lesión celular. Durante este umbral de flujo llamado "umbral de la función de membrana" (16), el potasio sale de las células, los depósitos de energía caen y el ácido láctico aumenta a niveles tóxicos. El calcio se moviliza desde los sitios de depósito y se acumula dentro de las células. Se cree que los cambios en los niveles de calcio son importantes en la lesión isquémica, pues desacoplan la fosforilación oxidativa y activan las fosfolipasas de membrana (15,18,19). El desdoblamiento enzimático de los fosfolípidos libera ácidos grasos que, bajo condiciones hipóxicas, se pueden metabolizar a radicales libres, tromboxanos y leucotrienos. Este desorden celular no puede persistir indefinidamente si la célula sobrevive, pues la duración de la isquemia es crucial y determina la extensión inicial de la lesión (9,17,20).

En los adultos un paro circulatorio completo durante 5-10 minutos, en ausencia de drogas o hipotermia y de esfuerzos resucitativos, produce daño cerebral irreversible. Si la circulación se restaura antes de ese tiempo o se mantiene parcialmente, se pueden obtener resultados clínicos y celulares diferentes. Es decir, las células pueden estar funcionalmente paralizadas pero ser potencialmente viables durante un período desconocido (6).

PATOGENESIS DE LA LESION ISQUEMICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De acuerdo con la evidencia experimental cabe aceptar que el paro cardiopulmonar es un tipo único

de isquemia cerebral. Durante él hay cuatro mecanismos de lesión celular: a) El flujo de iones. b) La liberación de ácidos grasos que lleva a la producción de radicales libres. c) La acidosis láctica. d) Los neurotransmisores excitadores (16,17,21).

A. FLUJO DE IONES

Con el inicio de la isquemia los iones dependientes de la bomba ATP, como el sodio y el potasio, son incapaces de mantener la homeostasis iónica. Después de uno o dos minutos de isquemia hay un aumento marcado de la concentración extracelular de potasio, que tiene varios efectos (11,17,20); en primer término: cuando dicha concentración excede de 10 micromoles/ml, se estimulan las células gliales para captar sodio, cloro y agua; ello produce edema astrocítico que altera la geometría intercapilar y puede tener efectos patológicos significativos sobre el intercambio gaseoso; en segundo lugar este ion ha sido implicado en el estímulo del metabolismo cerebral, puesto que al aumentar su concentración extracelular aumenta también el consumo de oxígeno y glucosa.

Durante la isquemia hay elevación marcada del calcio intracelular. Este descubrimiento ha llevado a especular que el calcio es potencialmente responsable de los procesos patológicos en el tejido cerebral isquémico. Al respecto se le han atribuido los siguientes mecanismos: hipoperfusión post-isquémica, ruptura de la membrana, acúmulo de ácido araquidónico y generación de radicales libres (17,22).

B. LIBERACION DE ACIDOS GRASOS CON PRODUCCION DE RADICALES LIBRES

El calcio iónico también puede causar lesión de la membrana activando la enzima fosfolipasa A2, lo que produce liberación de ácidos grasos libres de la membrana celular y del citosol (16), predominantemente el araquidónico. Este sirve de sustrato para las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, cuya acción depende de la presencia de oxígeno. Así, durante la isquemia completa se acumula el ácido araquidónico mientras que en presencia de oxígeno, aún con el flujo parcial de la isquemia incompleta, se puede metabolizar a diferentes formas de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Durante la isquemia los radicales libres inhiben el efecto vasodilatador de la prostaciclina, formada también a partir del ácido

araquidónico, por lo que predomina el efecto vasoconstrictor de dichos radicales y, como consecuencia, disminuye la perfusión. Las prostaglandinas y el tromboxano son vasoconstrictores e inhiben la agregabilidad plaquetaria. Aunque los leucotrienos no se han identificado en el cerebro, se sabe que son poderosos constrictores del músculo liso, alterando la permeabilidad de la membrana.

Los radicales libres son especies químicas muy reactivas porque tienen un solo electrón en la órbita externa. Su reactividad los conduce a atacar las moléculas vecinas, produciendo daño en la estructura de la membrana, el ADN y las mitocondrias (16,21,23).

C. ACIDOSIS LACTICA

Se podría pensar que el flujo de una pequeña cantidad de sangre al tejido isquémico sería mucho mejor que su ausencia total. No obstante, Hossmann y Kleihues (3) notaron que cuando fallaba la inducción de la isquemia completa no ocurría la recuperación neurológica esperada. Estos hallazgos sugieren que el resultado de un flujo sanguíneo cerebral mínimo es peor que el de una isquemia total. Sucede que la falta de oxígeno como aceptador terminal en la cadena de transporte de electrones conduce, durante la hipoxia, a la producción de NAD reducido que favorece la producción de ácido láctico a partir de la glucosa.

D. NEUROTRANSMISORES EXCITADORES - EXCITOTOXINAS

Olney en 1960, en experimentos descritos por Collins y Rothman (7,14), descubrió que ratones recién nacidos inyectados intraperitonealmente con glutamato de sodio se volvían muy obesos. Se encontró que concentraciones altas de glutamato circulante entran al cerebro en el hipotálamo posterior donde no hay barrera hematoencefálica. Dicha sustancia produce una excitación excesiva de las neuronas del núcleo arcuato causando edema de las dendritas y del soma y eventualmente muerte celular. Los estudios de este compuesto y su papel en la lesión y la muerte neuronales en epilepsia, hipoglucemia y enfermedad cerebrovascular han llevado a la hipótesis excitotóxica del daño cerebral. Todos los estudios practicados en cultivos y cortes tisulares y en animales intactos son congruentes con el hecho de que

bajo condiciones de anoxia o isquemia se acumula un transmisor excitador liberado sinápticamente (muy probablemente el glutamato), hasta que alcanza concentraciones neurotóxicas (aproximadamente 100 micromoles). No está claro qué concentraciones se requieren *in vivo* pero hay reportes de que después de 10 minutos de isquemia transitoria del hipocampo de la rata el glutamato extracelular se multiplica por un factor de ocho (14). Al actuar en los receptores post-sinápticos, el glutamato produce afluencia de sodio, calcio y, secundariamente, cloro. El efecto inmediato de este flujo de iones es edema neuronal que puede ser suficiente para producir lisis celular. Las neuronas que no mueren por estos efectos inmediatos se pueden dañar más lentamente por una variedad de mecanismos (16).

PRONOSTICO DESPUES DEL PARO CARDIACO

La mayoría de los médicos han sentido frustración cuando una víctima de paro cardíaco, adecuadamente resucitada, presenta compromiso neurológico que puede ser severo o fatal (17,24). De hecho, se ha demostrado que más de 50% de los pacientes resucitados exitosamente quedan con algún compromiso neurológico (25). El pronóstico varía de acuerdo a factores como el retardo para iniciar la reanimación, la causa última que llevó al paro cardiocirculatorio y la presencia de daño neurológico previo por trauma, infección, neoplasia, hipoglicemia, estatus epiléptico, hipoxemia e isquemia.

Algunos conceptos sirven para hacer más clara esta idea: en cuanto al papel de las arritmias ventriculares existe un estudio realizado en Estocolmo por personal entrenado para la atención ambulatoria de arritmias: de 140 pacientes con fibrilación ventricular que fueron desfibrilados sólo resucitaron 28. De éstos sobrevivieron once y, después de 6 meses, permanecían vivos diez. Sólo sobrevivieron, después de la estadía hospitalaria, los pacientes que habían recuperado la conciencia en el sitio del paro cardíaco luego de ser desfibrilados. Encontraron que el pronóstico era especialmente malo si se acompañaba de coma prolongado o se asociaba con convulsiones (26,27).

La presencia de coma antes o después de la resucitación cardiopulmonar tiene un efecto negativo tanto en la mortalidad como en la recuperación neurológica. Así, Teres y colaboradores (28) hallaron una mortalidad de 77% en los pacientes que permanecieron más de 48 horas en coma y sólo de

11% en los que no tuvieron coma. Es probable que la causa del coma tenga algún influjo sobre los resultados (29). En cuanto al coma después del paro cardíaco, Bedell y colaboradores (30) señalaron que sólo uno de 52 pacientes que permanecieron en coma después de la resucitación salió vivo del hospital. De otro lado, de 41 pacientes que sobrevivieron a la resucitación cardiopulmonar 33 estaban aún vivos y con funciones intelectuales aparentemente intactas seis meses después pero luego se demostró en todos, por medio de estudios especiales, alguna disminución de la capacidad funcional. Levy y colaboradores (31) encontraron resultados similares en una serie multicéntrica de 210 pacientes con paro cardíaco después de isquemia/hipoxia cerebral. Hubo 28 (13%) que recuperaron la conciencia y 21 (10%) que alcanzaron una vida independiente; 19 (9%) sobrevivían al año.

George y colaboradores (32) también correlacionaron el estado premórbido y la respuesta a la reanimación cardiopulmonar; destacaron el mejor pronóstico de los pacientes resucitados después de una taquiarritmia o una falla respiratoria aguda, cuando se emplean menos de 15 minutos en la reanimación.

Levy (31) utilizó algunas reglas para determinar el pronóstico de los pacientes postparo cardíaco: encontró que ninguno de los que tenían ausencia de reflejos pupilares a la luz al momento del ingreso, recuperó la función independiente. Por el contrario, la presencia de tales reflejos y de movimientos oculares conjugados identificó un grupo de pacientes con 41% de frecuencia de recuperación completa. A las 24 horas se pudo identificar un grupo adicional: los pacientes que mostraban mejoría de las respuestas oculares a la luz y respuesta localizada al dolor; de ellos 63% pudieron recuperarse completamente. Hubo un subgrupo de mal pronóstico cuya probabilidad de recuperación completa era menor de 1%: se trataba de los pacientes sin respuesta motora, que adoptaban posturas extensoras o flexoras y presentaban movimientos oculares espontáneos y desordenados.

MODALIDADES TERAPEUTICAS

1. MEDIDAS GENERALES

Se debe cuidar de mantener los siguientes parámetros: a) La presión arterial en un rango normal y

tratar agresivamente cualquier extremo. b) La PaO₂ en 100 o más mm Hg en el ventilador para asegurar una adecuada oxigenación. c) El pH arterial entre 7.3 y 7.5. d) La PaCO₂ entre 25 y 35 mm Hg usando ventilación controlada, lo cual puede disminuir la presión intracraneana y mejorar el flujo sanguíneo cerebral (17). e) La hemoglobina y el hematocrito tan cerca de lo normal como sea posible, evitando la anemia o la eritrocitemia. f) Los electrolitos séricos y la glicemia dentro de lo normal ya que sus cambios pueden afectar la función neuronal.

2. BARBITURICOS

Inicialmente se pensó que los barbitúricos protegían al cerebro isquémico por disminución de su metabolismo o aumento de su flujo sanguíneo; esto, sin embargo, no fue corroborado experimentalmente (17,21). Otras acciones atribuidas a estas drogas incluyen: disminución de la presión intracraneana; acción preventiva del daño por radicales libres y acción quelante débil del calcio en el músculo liso vascular.

Más recientemente, con base en estudios de los efectos neurológicos de la terapia con Tiopental después del paro cardíaco en gatos, Todd y colaboradores (33) propusieron la acción anticonvulsivante como mecanismo de acción de estas drogas. Observaron que no había diferencias en el déficit neurológico en los animales tratados en comparación con los controles pero había en los primeros significativamente menos muertes por disfunción neurológica. Se pensó que ello se debía a una disminución del patrón electroencefalográfico convulsivo en los animales tratados. Con base en estos resultados iniciales se llevó a cabo un estudio prospectivo y al azar en 12 centros de 9 países: se hizo seguimiento de 261 pacientes después de reanimación cardiopulmonar y no se halló mejoría en el grupo tratado con Tiopental; se concluyó que los barbitúricos no producen mejoría de la recuperación neurológica después de isquemia global, debido a los efectos cardiorrespiratorios colaterales, y que no se deben usar en forma rutinaria después del paro cardíaco (34).

3. FENITOINA

Después de un paro cardíaco puede pasar desapercibida una convulsión. Esto sucede en 30% de los

pacientes y es más frecuente en las primeras 12 horas; además, antes de que el paciente recupere la conciencia pueden ocurrir muchas convulsiones (9) y la actividad convulsiva puede ser sutil (1). Varios estudios (20,35-37) sugieren el tratamiento preventivo con Fenitoína: Cullen y Aldrete (36) estudiaron su efecto sobre el cerebro del conejo, administrando 15 mg/kg, quince minutos después de la isquemia cerebral inducida por torniquete cervical. Tanto los casos como los controles (un grupo tratado con solución salina y otro que recibió Tiopental) fueron sacrificados 72 horas después. Ninguno de los casos mostró signos macroscópicos de necrosis neuronal y 58% no tuvieron lesión microscópica cerebral. Se halló macroscópicamente destrucción neuronal en 92% de los animales tratados con solución salina y en 50% de los que recibieron Tiopental.

El mecanismo de acción de la Fenitoína no está definido. Se ha propuesto que puede aumentar o disminuir el flujo sanguíneo cerebral o aumentarlo en algunas estructuras del cerebro y disminuirlo en otras. Aldrete (35) propuso que la diferencia entre las dosis usadas en varios estudios puede explicar las variaciones observadas en el flujo sanguíneo cerebral. En 1981 otros investigadores (37) sugirieron que el efecto protector de esta droga se debe a la disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que modula los efectos peligrosos del acúmulo de potasio, por una mejoría en la función de la bomba sodio-potasio-ATP.

4. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Se ha dicho que la hipoperfusión cerebral progresiva que sigue al paro cardíaco puede relacionarse con la entrada de calcio a las arteriolas anóxicas lo que produce espasmo vascular. Además, la producción y acúmulo de ácido araquidónico, que parecen implicar una reacción dependiente de calcio con compromiso de la fosfolipasa A₂ (19), generalmente están asociados al desarrollo de lesión irreversible del órgano. Hay, pues, buenas bases teóricas y experimentales para creer en el beneficio de los antagonistas del calcio. Casi todos los estudios muestran aumento del flujo sanguíneo cerebral si el tratamiento se inicia antes o inmediatamente después de la isquemia; sin embargo, la mejoría en el resultado neurológico no ha sido consistente (17).

5. PROSTAGLANDINAS Y SU INHIBICION

En seres humanos no hay estudios de manipulación de las prostaglandinas. Sin embargo, un estudio no controlado utilizando prostaciclina en pacientes con isquemia focal sugirió efectos beneficiosos (38). Los trabajos en animales han revelado una disminución en el acúmulo de prostaglandinas durante la reperfusión de los tratamientos con Indometacina.

6. RADICALES LIBRES

En los últimos años se ha aclarado que al menos parte de la lesión de cualquier órgano después de interrumpir el flujo sanguíneo tiene lugar durante el período de reperfusión, más que durante el de isquemia. Se piensa que esta lesión por reperfusión se deba a la acción de radicales libres. El uso de Alopurinol antes de la isquemia global mejora el resultado neurológico y disminuye los marcadores bioquímicos de lesión cerebral. Se cree que estos efectos se relacionan con la capacidad de la droga para bloquear la xantina-oxidasa que genera producción de radicales libres, por los derivados del metabolismo oxidativo de la adenosina (21).

7. NEUROTRANSMISORES EXCITADORES, EXCITOTOXINAS Y RECEPTORES DE BLOQUEADORES.

Los aminoácidos L-glutámico y L-aspartico parecen ser los principales neurotransmisores del cerebro (14). Se ha sugerido que su exceso es responsable de la pérdida neuronal en la parálisis cerebral, las enfermedades de Alzheimer y Huntington y otros trastornos degenerativos crónicos. También se ha demostrado que es importante en el estatus epiléptico.

Los investigadores creen que la isquemia puede llevar a la liberación masiva de neurotransmisores excitadores que causan lesión neurológica independiente del daño directo de la isquemia inicial (12-14). Como consecuencia se está evaluando, al parecer con buenos resultados, la administración de bloqueadores del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), en la resucitación cerebral después de la isquemia (12).

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Carlos Santiago Uribe y Fernando Zambrano por la revisión del material y los conceptos acerca del mismo; a Yadira Jaramillo por su labor de secretaria.

SUMMARY

CEREBRAL PHYSIOLOGY AND PRESERVATION DURING CARDIAC ARREST

Cerebral physiology during cardiac arrest is discussed with particular interest on selective neuronal damage. Previous concepts on brain tolerance to hypoxia are analyzed and new information about brain function prognosis after cardiac arrest is presented. Therapeutic alternatives for brain preservation are discussed with emphasis on the lack of effectiveness of barbiturates, the results of research with other drugs and the future role that blockers of excitatory neurotransmission may have as elements of cerebral preservation.

BIBLIOGRAFIA

1. HIRSCH H, EULER KH, SCHNEIDER M. Ueber die Erholung des Gehirns nach kompletter Ischaemie Hypothermie. *Pflugers Arch* 1957; 265: 314-327. Citado por: PLUM F. What causes infarction in the ischemic brain?: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1983; 33: 222-233.
2. HOSMANN KA, SATO K. Recovery of neuronal function after prolonged cerebral ischemia. *Science* 1970; 168: 375-376.
3. HOSSMANKA, KLEIHUES P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973; 29: 375-384.
4. PULSINELLI WA, LEVY DE, DUFFY TE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982; 11: 499-509.
5. PULSINELLI WA, BRIERLEY JB, PLUM F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982; 11: 491-498.
6. PETITO CK, FELDMANN E, PULSINELLI WA, PLUM F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology* 1987; 37: 1281-1286.
7. COLLINS RC, DOBKIN BH, CHOI DW. Selective vulnerability of the brain: new insights into the pathophysiology of stroke. *Ann Intern Med* 1989; 110: 992-1000.
8. MYERS RE, YAMAGUCHI S. Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. *Arch Neurol* 1977; 34: 65-74.
9. BASS E. Cardiopulmonary arrest: pathophysiology and neurologic complications. *Ann Intern Med* 1985; 103: 920-927.

- 10 AUER RN. Progress review: Hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986; 17: 669-708.
11. SHINE KI. Ionic events in ischemia and anoxia. *Am J Pathol* 1981; 102: 256-261.
12. KOCHARA, ZIVINJA, LYDEN PD, MAZZARELLA V. Glutamate antagonist therapy reduces neurologic deficits produced by focal central nervous system ischemia. *Arch Neurol* 1988; 45: 148-153.
13. TAYLOR CA. Sodium fluxes modulating neuronal glutamate uptake: differential effects of local anesthetic and anticonvulsant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 666-673.
14. ROTHMAN SM, OLNEY JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986; 19: 105-111.
15. BENVENISTE H, JORGENSEN MB, DIEMER NH, HANSEN AJ. Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 529-536.
16. FABER JL, CHIEN KR, MITTNACHT S Jr. The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981; 102: 271-281.
17. ROLFSEN ML, DAVIS WR. Cerebral function and preservation during cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989; 17: 283-291.
18. TWOMBLY DA, YOSHII M, NARAHASHI T. Mechanisms of calcium channel block by phenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 189-195.
19. WHITE B, WINEGAR CD, WILSON RF, KRAUSE GS. Calcium blockers in cerebral resuscitation. *J Trauma* 1983; 23: 788-794.
20. AMES A, WRIHGT RL, KOWADA M, THURSTON JM, MAJNO G. Cerebral ischemia: II The Noreflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-447.
21. ROGERS MC, KIRSCH JR. Current concepts in brain resuscitation. *JAMA* 1989; 261: 3143-3147.
22. EDVINSSON L, BRANDT L, ANDERSSON KE, BENGTTSSON B. Effect of a calcium antagonist on experimental constriction of human brain vessels. *Surg Neurol* 1979; 11: 327-330.
23. CORD JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
24. LONGSTRETH WT, DIEHR P, INVI TS. Prediction of awakening after out of hospital cardiac arrest. *New Engl J Med* 1983; 308: 1378-1382.
25. MYERBURG RJ, CONDE CA, SUNG RJ, et al. Clinical, electrophysiologic and hemodynamic profiles of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Med* 1980; 68: 568-576.
26. JAKOBSON J, NYQUIST O, REHNQUIST N, et al. Prognosis and clinical follow up of patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *Acta Med Scand* 1987; 222: 123-132.
27. LIBERTHSON RR, NAGEL EL, HIRSCHMAN JC, et al. Prehospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1974; 291: 317-321.
28. TERES D, BROWN RB, LEMESHOW S. Predicting mortality of intensive care unit patients: the importance of coma. *Crit Care Med* 1982; 10: 86-95.
29. RINALDO JE, SNYDER JV. Survival data base: central nervous system injury. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S25-S27.
30. BEDELL SE, DELBLANCO TL, COOK EF, EPSTEIN FH. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983; 309: 569-576.
31. LEVY DE, CARONNA JJ, SINGER BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985; 253: 1420-1426.
32. GEORGE AL Jr, FOLK BP 3d, CRECELIUS PL, CAMPBELL WB. Pre-arrest morbidity and other correlates of survival after in-hospital cardiopulmonary arrest. *Am J Med* 1989; 87: 28-34.
33. TODD MM, CHADWICK HS, SHAPIRO HM, et al. The neurologic effects of thiopental therapy following experimental cardiac arrest in cats. *Anesthesiology* 1982; 57: 76-86.
34. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1985; 314: 397-403.
35. ALDRETE JA, ROMO-SALAS F, MAZZIA VD, TAN SL. Phenytoin for brain resuscitation after cardiac arrest: an uncontrolled clinical trial. *Crit Care Med* 1981; 9: 474-477.
36. CULLEN JP, ALDRETTE JA, JANKOVSKY L, ROMO-SALAS, F. Protective action of phenytoin in cerebral ischemia. *Anaesth Analg* 1979; 58: 165-169.
37. ARTRU AA, MICHENFELDER JA. Anoxic cerebral potassium accumulation reduced by phenytoin: mechanism of cerebral protection? *Anaesth Analg* 1981; 60: 41-45.
38. GRYGLEWSKI RJ, NOWAK S, KOSTKA-TRABKA E, et al. Treatment of ischemic stroke with prostacyclin. *Stroke* 1983; 14: 197-202.