



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anestésicos, Pre-condicionamiento y Protección Cerebral

Rogean Rodrigues Nunes* ¹, Gastão Fernandes Duval Neto ²,
Júlio César Garcia de Alencar ³, Suyane Benevides Franco ³,
Nayanna Quezado de Andrade ³, Danielle Maia Holanda Dumaresq ⁴
Sara Lúcia Cavalcante ⁵

1. TSA; Magister y Doctor en Anestesia; Posgraduado en Cardiología, Universidad Federal del Estado de Ceará (UFC); Corresponsable del Centro de Enseñanza y Entrenamiento (CET) del Hospital Geral de Fortaleza (HGF); Professor de Medicina da Fachristus; Posgraduado en Ingeniería Clínica, Universidad de Fortaleza (Unifor); Vicecoordinador del Comité de Ética en Investigación del Hospital São Carlos, Fortaleza, Ceará
2. TSA; Profesor Titular; Doctor; Departamento de Cirugía General, Universidad Federal de Pelotas (UFPel)
3. Académico de Medicina, UFC
4. TSA; Magister, UFC; Responsable del CET-IJF; Presidente del Comité de Anestesia Pediátrica de la Sociedad Brasileira de Anestesiologia (SBA) - 2011; Profesora de Medicina da Fachristus, Fortaleza, Ceará
5. PhD; Profesor, Facultad de Medicina, UFC; Corresponsable del CET del HGF del Hospital São Carlos, Fortaleza, Ceará, Brasil. Recibido del Hospital Sao Carlos, Fortaleza, Ceara, Brasil.

Artículo sometido el 14 de octubre de 2011. Aprobado para su publicación el 16 de junio de 2012.

Descriptores:
ANESTÉSICOS;
COMPLICACIONES,
Isquemia;
HIPOTERMIA:
Pre-condicionamiento
cerebral; SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL.

Resumo

Justificativa y objetivos: Diversos estudios han demostrado el pre-condicionamiento cerebral como un mecanismo protector frente a una situación de estrés. Están descritos algunos factores determinantes del PC, como también la neuroprotección proporcionada por los agentes anestésicos y no anestésicos.

Contenido: Se hizo la revisión con base en los principales artículos de la literatura que engloban la fisiopatología de la isquemia-reperfusión y la lesión neuronal, y los factores no farmacológicos (inflamación, glucemia y temperatura), y farmacológicos relacionados con el cambio de la respuesta a la isquemia-reperfusión, además de la neuroprotección inducida por el uso de los anestésicos.

Conclusiones: El cerebro tiene la capacidad de protegerse contra la isquemia cuando se le estimula. La elucidación de ese mecanismo posibilita la aplicación de sustancias inductoras del pre-condicionamiento cerebral, como algunos anestésicos, otros fármacos y medidas no farmacológicas, como la hipotermia, con el fin de inducir la tolerancia a las lesiones isquémicas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

* Correspondencia para: Av. Comendador Francisco Ângelo, 1185
Lourdes, Fortaleza, Ceará, Brasil
E-mail: rogean@fortalnet.com.br

Introducción

La capacidad de responder a una situación de estrés es una propiedad fundamental de todos los organismos vivos ¹. Sobrevivir a un insulto subletal nocivo puede traer como resultado un estado de protección a un insulto letal posterior. Tal fenómeno se observa en varios órganos, principalmente

en el cerebro y en el corazón, y se denomina pre-condicionamiento cerebral o tolerancia isquémica (TI) ². Las primeras evidencias *in vivo* de PC nos llegan de los años 1960 ^{3,4}. Casi tres décadas transcurrieron sin que hubiese ningún interés por parte de los investigadores sobre ese mecanismo, hasta que Kitagawa y col. ⁵ iniciaron la era de la investigación de la tolerancia isquémica.

Los principales aspectos fisiopatológicos involucrados en la isquemia/reperfusión del cerebro provienen de la acción excitotóxica del glutamato, del consumo de ATP, de las alteraciones en la homeostasis iónica y de la formación de radicales libres. Los anestésicos, la hipotermia, los bloqueantes de los canales de sodio y el ácido ascórbico son algunas de las muchas sustancias que inducen a la protección en el sistema nervioso al actuar sobre esos puntos ^{6,7}.

La TI ocurre en dos ventanas temporales distintas: la tolerancia precoz y la tolerancia tardía. La tolerancia precoz tiene como principal mecanismo, la adaptación de los receptores de membrana, que puede ser alcanzada en pocos minutos, pero que disminuye rápidamente en pocas horas. La tolerancia tardía, por medio de la activación de los genes con la posterior síntesis de nuevas proteínas, se consolida en algunas horas y puede durar varios días ².

En los seres humanos, los ataques isquémicos transitorios (AITs) pueden significar la clínica del pre-condicionamiento. Imitar los mecanismos de ese proceso de protección endógeno es por lo tanto, una estrategia potencial para la prevención del accidente vascular cerebral (AVC) ².

La relevancia de la protección cerebral en la práctica clínica puede ser constatada durante la resucitación cardiopulmonar ⁸ y antes de los procedimientos quirúrgicos que, intencionalmente, exigen el mantenimiento de los períodos de isquemia/hipoperfusión cerebral. El anestesiólogo se encuentra entonces frente a la posibilidad de preparar activamente el sistema nervioso para los eventos de isquemia-reperfusión y así prevenir las posibles lesiones posteriores.

Fisiopatología de la isquemia-reperfusión y lesión neuronal

El cerebro desempeña sus funciones por medio de complejas vías de señalizaciones entre las células nerviosas. La transmisión de informaciones entre las neuronas depende de la integridad del tejido ⁹. El sistema nervioso central consume elevadas tasas de oxígeno y glucosa, que se metabolizan por medio de la fosforilación oxidativa. El flujo sanguíneo cerebral normal en los seres humanos oscila en torno de 50 mL.100g⁻¹.min⁻¹ y cuando ese valor alcanza cerca de 10 mL.100g⁻¹.min⁻¹, se estima que ocurra una pérdida del potencial neuronal, lo que conlleva a la deterioración de las funciones neurológicas.

La isquemia cerebral completa, o la disminución del flujo cerebral seguida de reperfusión, desencadena profundas alteraciones en el metabolismo neural. Durante la isquemia, acaece un aumento del catabolismo celular; una caída de la cantidad de ATP disponible; la disfunción de la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa; la acumulación de sodio intracelular; la alteración en el potencial de la membrana; el edema celular y el aumento de la actuación de los neurotransmisores excitatorios, como el glutamato ¹⁰. El metabolismo anaeróbico de la glucosa genera lactato y por ende el aumento de la concentración de H⁺ dentro de la célula ¹¹.

Con la reperfusión cerebral, ocurre inicialmente una oferta de oxígeno y glucosa mayor que la capacidad de uso de la célula ¹². La hiperglucemia ocasiona un aumento de la concentración de ácido láctico, que continúa en la fase inicial de la isquemia y exacerba las lesiones post-isquémicas. La reducción electroquímica de las moléculas de oxígeno forma especies reactivas de oxígeno, que conllevarán al estrés oxidativo ^{13,14}. El radical hidroxila (OH[•]), más potente especie reactiva de oxígeno, actúa en la ruptura de las moléculas de ácidos grasos de las membranas. La catálisis, la superóxida dismutasa y la glutatióna peroxidasa son sistemas enzimáticos que están involucrados en la neutralización de esos radicales. El ácido ascórbico (vitamina C) y el tocoferol (vitamina E) también son responsables de parte de la protección contra esos radicales libres ^{15,16}.

El ácido gama-aminobutírico (GABA) y la glicina son los principales neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso y actúan controlando la abertura de los canales de cloruro o potasio. Los receptores del GABA son blancos frecuentes de los anestésicos que, además de disminuir la excitación neuronal, inducen a la neuroprotección por medio de la reducción de la excitotoxicidad.

El principal aminoácido excitatorio de las neuronas es el glutamato, un agonista de los receptores ionotrópicos (NMDA y no NMDA) y metabotrópicos. La activación de los receptores ionotrópicos trae como resultado la abertura de un canal iónico en la membrana post-sináptica. Los receptores ionotrópicos NMDA activados por glutamato abren canales de calcio. Los receptores no NMDA abren canales que son permeables al sodio y al potasio. Esos receptores metabotrópicos están asociados con la proteína G, un segundo mensajero que contiene un nucleósido guanidina. El vínculo del glutamato con sus receptores metabotrópicos trae como resultado la activación de las fosfolipasas A₂ y C.

Durante la reperfusión, la acción sinérgica de las especies reactivas de oxígeno y del glutamato conlleva a un aumento del metabolismo del ácido araquidónico en leucotrienos por medio de lipoxigenasas, tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina a través de la vía de las ciclooxigenasas ^{17,18}. El aumento de la concentración de esas moléculas parece estar involucrado en el edema citotóxico y en la lesión de las organelas y de las membranas plasmáticas ¹⁹. La acción del glutamato induce al aumento de la concentración de calcio intracelular. El ion calcio en exceso tiene un efecto perjudicial a causa de la activación de proteasas y fosfolipasas.

Pese a la gran importancia que se le atribuye al calcio en la fisiopatología de la isquemia/reperfusión, varios estudios que evaluaron la acción de sustancias que reducen la entrada de calcio en la célula, no lograron establecer la eficacia de ese abordaje en la neuroprotección ¹⁰. Los canales de calcio voltaje independientes se dividen en cuatro subtipos, caracterizados según su umbral de activación, conductancia y ubicación ²⁰. El tipo N y el tipo L parecen estar involucrados en la fisiopatología de la isquemia/reperfusión. Los canales tipo N están relacionados con la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica y los canales tipo L están relacionados con las alteraciones del metabolismo de las neuronas. Las sustancias derivadas de la di-hidroperidina y de la fenil-aquilamina actúan bloqueando los canales de calcio

tipo L. Modelos experimentales de isquemia focal asocian su uso con una disminución de la mortalidad y con una mejoría de la función neurológica ²¹.

Los agonistas α -2, *in vivo*, atenúan las lesiones neurológicas después del bloqueo ganglionar con hexametonio en modelos de isquemia cerebral incompleta en ratones ²². El desarrollo de un anestésico que tenga una acción adjunta agonista α -2 debe incluir su uso como agente neuroprotector ²³.

El óxido nítrico (NO) es un gas que actúa como neuro-modulador en las sinapsis glutaminérgicas por medio de la oxidación de los residuos sulfidril de los receptores NMDA, y los inactiva ²⁴. El NO también puede reaccionar con los radicales de oxígeno y formar especies reactivas de nitrógeno, que reaccionan con el protón H⁺ y originan el potente radical hidroxila ²⁵.

El lipopolisacárido (LPS) es un componente de la pared celular de las bacterias gram-negativas. Una pequeña dosis de LPS puede acarrear la TI en el cerebro. Eso quedó demostrado en un gran número de experimentos, que incluyeron tanto modelos de isquemia focal transitoria como permanente. Sin embargo, las altas dosis de LPS no demostraron un efecto en el PC ²⁶.

Las consecuencias de la isquemia/reperfusión cerebral pueden limitarse a la acción sobre los lípidos de membrana y proteínas celulares y así ser revertidas rápidamente. Cuando las alteraciones tienen una intensidad suficiente para comprometer la transcripción del RNA o alterar el propio DNA, tendremos muerte celular, lo que constituye un fenómeno irreversible ¹⁰.

En el infarto cerebral, la necrosis ocurre en el área central. En la periferia, las alteraciones no son tan graves; las neuronas se mueren más lentamente y principalmente, por apoptosis ²⁷. Ese proceso envuelve el citocromo C mitocondrial, la activación de las caspasas y de otros factores pro-apoptóticos. Las citocinas como la IL-1 contribuyen para el apareamiento de esa neurodegeneración.

Las terapias con potencial de actuar en varios inductores de neuroprotección son más efectivas que las terapias monofocales. Por ejemplo, el MK-801 (un antagonista NMDA), es un supresor de la excitotoxicidad de la muerte celular, pero parece exacerbar el traumatismo apoptótico ²⁴.

Determinantes de la tolerancia isquémica

Diversos experimentos de isquemia focal y global en modelos animales confirmaron que el concepto de tolerancia isquémica, introducido hace dos décadas y que se basa inicialmente en las observaciones en el miocardio, puede ser extendido al traumatismo isquémico cerebral ²⁸⁻³⁰. Por tanto, entendemos que breves episodios isquémicos protegen el cerebro de una isquemia posterior más grave.

Además de la isquemia subletal, otras condiciones tales como la hipertermia ³¹, hipotermia ³², hipoglucemia ³³ y los agentes farmacológicos, por ejemplo, antibióticos, eritropoetina, ácido acetilsalicílico y anestésicos volátiles, inducen a la tolerancia isquémica ³⁴⁻³⁷.

La fase inicial de la tolerancia isquémica (hasta 30 minutos después del insulto subletal) tal vez se deba a los eventos flujo-metabólicos transmembrana. La fase tardía de la tolerancia (después de 24 horas), trae consigo una inducción genética y una síntesis de proteínas ^{38,39}. Las moléculas como la adenosina, factor inductor de hipoxia-1 α , TNF- α ,

especies reactivas de oxígeno, NO y otros eventos que involucran la activación del receptor NMDA y el del influjo de calcio intracelular, han sido implicados en la tolerancia a la isquemia.

A pesar de que los mecanismos precisos de TI no estén completamente elucidados, el PC es una estrategia terapéutica para la mejoría de la lesión cerebral en los pacientes de alto riesgo para la lesión cerebral isquémica.

Inflamación

La isquemia cerebral conlleva a la reacción inmunológica con la infiltración de las células inflamatorias inespecíficas, migración de leucocitos periféricos para el cerebro y la activación de la microglia ⁴⁰. Además, existe la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1 y TNF- α) por las neuronas isquémicas. La glía conlleva a la generación de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas, de adhesión intercelular) en la vasculatura cerebral, lo que trae como resultado un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y culmina con la formación del edema ^{41,42}.

La secreción de citocinas y proteasas, como las metaloproteinasas, causa más perturbaciones de la matriz extracelular y de la BHE. Aunque la IL-1 sea la responsable de la lesión isquémica cerebral, otras citocinas como la IL-6 (una citocina proinflamatoria) y la IL-10 (una citocina antiinflamatoria), tienen funciones menos claras. El TNF- α no solamente es el responsable de la inflamación del cerebro isquémico ⁴³ sino que también desempeña un rol en la propagación de la lesión cerebral ^{44,45}.

La nimesulida, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, atenuó la lesión en la región CA1 del hipocampo en un modelo de jerbo*, cuando se administró por vía oral o intraperitoneal como pre o post-tratamiento como máximo en 24 horas ⁴⁶. Estudios experimentales adicionales en modelos animales son necesarios para confirmar esos resultados y traer la nimesulida a colación en el paradigma clínico.

Los inmunosupresores como el acrolimus y la ciclosporina son inhibidores de la inmunofilina y calcineurina, potentes inductores de apoptosis. La administración de ambos agentes durante tres días antes de la agresión isquémica demostró la neuroprotección de siete días en un modelo animal de isquemia cerebral global ⁴⁷. Esos agentes también atenuaron la actividad de la calcineurina en las regiones CA1 y CA3 y en el giro dentado del hipocampo en 24 horas después de la lesión isquémica. El pre-tratamiento con ciclosporina inhibe la desfosforilación de la proteína pro-apoptótica *Bad*. La incapacidad de la ciclosporina de atravesar la BHE intacta es una preocupación terapéutica significativa.

Esos agentes exigen tests más rigurosos en el tratamiento post-isquemia en diferentes especies animales y en modelos globales de isquemia cerebral ³⁹.

Glucemia

Una serie de estudios en lesión cerebral traumática en modelos animales ⁴⁸, isquemia cerebral focal ⁴⁹ e isquemia cerebral global ⁵, han demostrado que el control glucémico es

* El jerbo o gerbo, es un roedor del norte de África, del tamaño de una rata, rojizo por encima y blanco por debajo, con las patas posteriores muy largas. Hay varias especies de diversos géneros, como *Dipus sagitta* y *Jaculus jaculus*. N.T.

un factor crítico en la TI. Diversos mecanismos se proponen para la génesis de la lesión cerebral e incluyen la acentuación de la liberación de aminoácidos excitatorios (EAAs), la atenuación de la liberación de transmisores neuroinhibitorios⁵¹, la deposición maciza de neutrófilos⁵² y los daños mitocondriales por medio de la activación del citocromo C, caspasa-9 y caspasa-3⁵³. Esos estudios nos condujeron a observaciones clínicas donde comprobamos que un pobre control glucémico acentúa la lesión cerebral en ACV isquémico^{54,55}. El control glucémico con insulina demostró mejores resultados neurológicos en pacientes críticos, como también en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{55,56}. Aunque la insulino terapia haya demostrado una mejora en los daños cerebrales en los modelos animales de isquemia cerebral global⁵⁷, nuevos ensayos clínicos se hacen necesarios para el ajuste del control glucémico con la terapia de insulina.

Temperatura

El resultado funcional e histopatológico de estudios experimentales en modelos animales de isquemia cerebral focal y global, ha suministrado evidencias para la importancia de la temperatura en el cerebro⁵⁸. Durante un evento isquémico cerebral, la hipertermia conlleva a la incompleta normalización del metabolismo de los fosfatos, que resulta en una lesión microvascular y un edema y trae como consecuencia un aumento de la mortalidad⁵⁸. Las elevaciones espontáneas de la temperatura corporal fueron relatadas después de las isquemias global y focal experimentales y pueden ser una consecuencia de la lesión cerebral⁵⁹.

La Hipotermia inducida leve (34 °C) a moderada (30 °C) atenúa las lesiones isquémicas cerebrales después de las paradas cardíacas experimentales⁶⁰. Los mecanismos de neuroprotección inducidos por hipotermia pueden ser multifactoriales e incluyen procesos pre y post-sinápticos de biosíntesis, liberación y absorción de EAAs, disminución de la producción de radical hidroxila, protección de las membranas lipoproteicas, atenuación de la acidosis intracelular y reducción de la demanda de oxígeno por el cerebro lesionado⁶¹.

La neuroprotección inducida por la hipotermia puede ser dividida en fases aguda y tardía. Se acepta que la activación de moléculas de señalización celular, como receptores de adenosina, tirosina-quinasa y los canales de potasio, son importantes para el desarrollo de PC inducido por eventos isquémicos o anestésicos. Se ha venido relatando que la activación de los receptores de adenosina puede conllevar a la abertura de los canales de potasio sensibles al ATP, lo que puede inducir una producción de radicales libre de oxígeno para activar la vía Ras/Raf. Esa vía forma parte de la cascada de las quinasas y es la responsable de activar la proteína Ras, producto de un proto-oncogén que actúa como una proteína G (transmite la señal por medio del cambio de GDP/GTP) y está asociada con la membrana plasmática. La proteína Ras activa una cascada de quinasas y es la responsable por las sucesivas fosforilaciones, que empiezan por la activación de la Raf, responsable de la activación de otras proteínas hasta llegar a la última de ellas, la MAP, que activará los factores de transcripción los que a su vez actuarán en la transcripción génica, con el consecuente aumento de la expresión de genes responsables de la fabricación de insulina y otros factores de crecimiento involucrados en el PC⁶²⁻⁶⁶.

La hipotermia también inhibe el *high-mobility group* (HMG) I(Y), una importante proteína de transcripción nuclear responsable del incremento en la expresión de NO sintetasa, ciclooxigenasa-2 y citocinas que, a su vez, son las responsables del desarrollo de la lesión cerebral post-isquemia. Sin embargo, no conocemos si el pre-condicionamiento hipotermia-inducido por inhibición de la expresión de la proteína HMG I (Y), desempeña un rol en el desarrollo de la fase aguda, tardía o de ambas fases en la neuroprotección⁶⁷.

Nishio y col.³² han sugerido que la síntesis de proteínas es necesaria para el desarrollo del pre-condicionamiento inducido por la hipotermia en la fase de neuroprotección tardía.

Los ensayos clínicos recientes han demostrado mejores resultados neurológicos y la disminución de la mortalidad en los pacientes sometidos a leve o moderada hipotermia terapéutica⁶⁷. Futuros estudios deberán incorporar otras estrategias farmacológicas de neuroprotección en combinación con la hipotermia, para alcanzar mejores resultados.

Antagonistas de los Canales de Calcio

El Ca²⁺ es la vía final común en la lesión neuronal excitotóxica.

La nimodipina, un bloqueante de los canales de Ca²⁺, ha sido estudiada en modelos experimentales de isquemia cerebral global. La administración subcutánea de nimodipina no logró demostrar ninguna mejoría neurológica, histológica o funcional en modelos de isquemia cerebral global en ratones^{68,69}. Sin embargo, en un modelo con conejos, el tratamiento intravenoso con nimodipina redujo el tiempo de recuperación del electroencefalograma (EEG), atenuó la caída de Ca²⁺ extracelular y redujo las perturbaciones de la BHE. En este estudio, la presión arterial se mantuvo en 100 mm Hg después del insulto isquémico, lo que compensó los efectos hipotensores dañinos de la nimodipina.

En estudio doble ciego, prospectivo, randomizado con nimodipina en pacientes que tuvieron fibrilación ventricular fuera de los hospitales, no logró demostrar ninguna mejoría en la tasa de supervivencia en un año; sin embargo, sí que arrojó algún beneficio en los pacientes en los cuales hubo un atraso en la reanimación por más de diez minutos⁷⁰.

Antagonistas de los Receptores NMDA

El pre y el post-tratamiento con dextrorfanano, un antagonista del receptor NMDA, han mejorado la lesión histológica en el hipocampo y en el córtex de los modelos isquémicos en los ratones, y atenuaron la reducción de la pérdida de la actividad de proteínas quinasas calcio-dependientes, como la calmodulina⁷¹.

Aunque la dizolcipina, otro antagonista del receptor NMDA, haya demostrado una significativa neuroprotección histológica en los modelos animales de isquemia cerebral global⁷², su uso clínico en cursos isquémicos ha producido importantes efectos colaterales indeseados como delirio, psicosis y alucinaciones⁷³.

Agonistas GABA

La premisa del uso del ácido gama-aminobutírico (GABA) o sus agonistas como neuroprotectores, se fundamenta en sus propiedades inhibitorias por medio de la abertura de los

canales de cloro³⁹. El pre-tratamiento con GABA ha atenuado la lesión histológica y mejoró el comportamiento del sistema nervioso en un modelo de isquemia cerebral global en jerbos⁷⁴. Tratamientos después del insulto no lograron demostrar ninguna mejoría en esos parámetros.

El clorometiazol, un agonista GABA con propiedades anti-convulsivas, hipnóticas y sedativas, no demostró ninguna mejoría en la lesión histológica o en el neurocomportamiento en un modelo murino^{**2} de isquemia cerebral global⁷⁵. Además, la infusión local de clorometiazol por medio de la microdiálisis no alteró la liberación de dopamina, serotonina o sus metabolitos, isquemia-inducida, en la capa isquémica⁷⁵.

La administración intraperitoneal de G-hidroxitirato mejoró la lesión histológica y neurocomportamental en un modelo murino de isquemia cerebral global⁷⁶.

El uso de la tiagabina, un inhibidor selectivo de la recaptación de GABA, no trajo ninguna mejoría histológica en el modelo jerbo cuando se administró como un pre-tratamiento⁷⁷.

Anticonvulsivos

La base para el uso de anticonvulsivos en neuroprotección isquémica es su capacidad de estabilizar las neuronas por medio de la hiperpolarización del potencial de membrana con el bloqueo de canales de Na⁺ voltaje-dependientes³⁹.

El tratamiento con fenitoína atenúa la acumulación de K⁺ en el líquido cefalorraquídeo en animales sometidos a la parada circulatoria. Algunos estudios de tratamiento con fenitoína han demostrado la atenuación del edema cerebral, un aumento de la actividad de la enzima Na⁺/K⁺ ATPasa, la disminución de la concentración Na⁺ intracelular y la atenuación de la acumulación de lactato y ácidos grasos libres⁷⁸.

El uso de lamotrigina atenuó el aumento de los niveles de glutamato extracelular, inducido por la isquemia, con una mejoría histológica en los modelos de isquemia cerebral global en ratones y en el jerbo⁷⁹.

Eritromicina

Estudios con la eritromicina han demostrado una mejoría de la función neurológica y una mayor sobrevida neuronal post-isquemia⁸⁰.

El efecto neuroprotector de la eritromicina en ratones está asociado con un aumento de la expresión del gen antiapoptótico bcl-2.

El pre-tratamiento con la eritromicina 12 horas antes del evento isquémico mejoró la sobrevida neuronal pos-isquémica en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo reduciendo el déficit funcional. Estudios indican que el efecto neuroprotector de la eritromicina perdura por siete días.

Ese efecto de la eritromicina nos sugiere una estrategia clínica de condicionamiento pre-isquémico, que podría ser beneficiosa en los pacientes citados para procedimientos quirúrgicos asociados con un riesgo aumentado de isquemia cerebral perioperatoria, como por ejemplo, cirugía cardiovascular o neurocirugía. Estudios futuros se hacen necesarios para determinar el papel clínico de ese nuevo método de neuroprotección y clarificar los mecanismos moleculares involucrados.

** Se aplica al roedor mívrido de la subfamilia a la que pertenecen el ratón y la rata. N.T.

La neuroprotección inducida por los anestésicos

Diversos trabajos *in vitro*⁸⁵ e *in vivo en los últimos 20 años, han demostrado la neuroprotección* inducida por la anestesia^{86,87} en diferentes especies⁸⁸⁻⁹⁰ y en modelos de isquemia focal^{91,92}, hemisférica⁹² y global^{93,95}.

La mayoría de los agentes anestésicos presenta propiedades neuroprotectoras, aunque la neuroprotección no se correlacione con la eficacia anestésica. El uso de anestésicos para inducir a la neuroprotección depende no solamente de su potencia, sino también de la vía de administración, de los efectos colaterales y de la tolerabilidad del paciente.

Una preocupación importante es la aparente falta de efectos neuroprotectores de algunos agentes anestésicos a largo plazo^{81,82}.

Agentes GABAérgicos

Se cree que el principal receptor de los agentes anestésicos volátiles es el GABA⁸³.

La neurotransmisión inhibitoria, vía modulación del receptor GABA, contribuye para la anestesia. Por tanto, no nos sorprende que la reducción de la excitabilidad neuronal, inducida por agentes GABAérgicos, pueda también reducir la excitotoxicidad.

Sanders y col.⁷ demostraron una neuroprotección inducida por la clase de anestésicos GABAérgicos con el uso de ejemplos de agentes volátiles y agentes por vía intravenosa. Ese estudio consideró la tasa de supresión del metabolismo cerebral (RMC) como un posible mecanismo de neuroprotección inducida por los anestésicos.

Anestésicos volátiles

El potencial neuroprotector de los anestésicos volátiles, en particular del isoflurano, fue destacado por algunos autores⁸⁴. El isoflurano aparece como un agente anestésico con significativos efectos neuroprotectores, y con la capacidad de reducir la excitotoxicidad.

El isoflurano demostró ser un agente neuroprotector superior a un régimen combinado de óxido nítrico y fentanil en ratones caseros evaluados tres días después de la oclusión bilateral de las arterias carótidas en test de la función cognitiva e histológica⁹⁴. Además, en un modelo de traumatismo craneoencefálico en ratones, el isoflurano proporcionó una mejor neuroprotección que el fentanil cuando ambos fueron administrados combinados con el óxido nítrico²⁸.

Se ha sugerido que el isoflurano disminuye la tasa metabólica cerebral y por ende, inhibe la excitotoxicidad. Ese efecto parece ser independiente del flujo sanguíneo peri-isquémico cerebral a pesar de las propiedades vasodilatadoras del isoflurano⁹⁵. El efecto neuroprotector de ese anestésico también es independiente de la presión intracraneal.

El isoflurano redujo el déficit neurológico en cerca de un 20% de la muestra en un modelo de parada cardíaca canina con relación al grupo control⁸⁸. Administrado por 5 horas después del traumatismo, quedó demostrado que el isoflurano atenuó la excitotoxicidad mediada por lesión del α -amino-*d*-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA), un subtipo de los receptores de glutamato⁸⁶. En contraste

con el pentobarbital, que solamente fue eficaz en la dosis de supresión cerebral, el isoflurano fue eficaz en dosis anestésicas.

Otro agente anestésico volátil, el desflurano, también mostró propiedades neuroprotectoras equivalentes a las del isoflurano en un modelo animal de isquemia cerebral incompleta y ambos agentes demostraron ser superiores a la anestesia con base en el fentanil y el óxido nítrico ⁹⁶.

Estudios *in vitro* mostraron que el efecto de la reducción de la tasa metabólica cerebral no es suficiente para explicar los efectos neuroprotectores de los anestésicos volátiles.

Sanders y col. ⁷ usaron gabazina, que es un antagonista de los receptores GABA, para elucidar si ese efecto podría ser atribuido a esos receptores. La gabazina tuvo un mecanismo similar de neuroprotección. Igualmente, Bickler y col. ⁹⁷ demostraron que el efecto neuroprotector del isoflurano depende de los receptores GABA con el uso de la bicuculina, otro antagonista de los receptores GABA.

Los anestésicos volátiles también pueden proteger la contra excitotoxicidad del glutamato y promover su captación. Esa acción no puede ser obtenida con el pentobarbital, un agente anestésico intravenoso que también ejerce la neuroprotección ⁹⁸. Curiosamente, el isoflurano y el tiopental comparten la capacidad de prevenir la disminución de la fosforilación de la quinasa de adhesión focal (FAK pp125) inducida por privación de oxígeno-glucosa *in vitro*. La FAK pp125 interactúa con las cascadas de supervivencia celular mediada por MAPK (ERK 1 y 2) y AKT. Sin embargo, a pesar de su interacción con esas vías, el ioflurano no tuvo propiedades antiapoptóticas ⁸².

Anestésicos venosos

Los barbitúricos fueron anunciados como neuroprotectores eficaces y considerados como “estándar oro” cuando se les comparó con otros agentes neuroprotectores. Sin embargo, algunos datos más actuales refutan ese *status*. Al inicio de los años 1970, Yatsu y col. ⁹⁹ demostraron que el metohexital tenía actividades neuroprotectoras. Ese trabajo fue secundado por una serie de estudios que relataron la eficacia neuroprotectora de esa clase de agentes. Sin embargo, los estudios iniciales no tenían un control de la temperatura y eso conllevó a la supervaloración de los efectos de esos fármacos.

En circunstancias más controladas los barbitúricos son una protección más, pero no en la proporción de una impresionante supresión de la tasa metabólica cerebral.

No hubo diferencia en el volumen de infarto después de la isquemia cerebral focal transitoria cuando se comparó el uso de bajas y altas dosis de tiopental, aunque esas dosis tengan diferencias claras en su habilidad de producir supresión en el EEG y por tanto, en el metabolismo cerebral ¹⁰⁰. En un modelo de media oclusión de la arteria cerebral en ratones, la capacidad del pentobarbital sódico de reducir el volumen de infarto fue de un 25% ¹⁰¹.

La comparación directa entre metohexital e isoflurano muestra que el isoflurano 2 CAM fue más potente contra la isquemia severa en ratones que el metohexital (0,1 mg.kg⁻¹.min⁻¹). El efecto de depresión de la tasa metabólica cerebral fue similar en los dos fármacos; pero al

contrario del isoflurano, el metohexital no tiene efectos neuroprotectores durante la isquemia completa en dosis anestésicas ¹⁰².

Los barbitúricos tienen una eficacia neuroprotectora contra insultos menos graves. Milde y col. ¹⁰³ no encontraron ninguna diferencia entre tiopental e isoflurano durante la isquemia temporal focal. Sin embargo, un estudio anterior mostró que en los babuinos, el tiopental fue un agente neuroprotector superior al isoflurano, a pesar de que ese estudio haya tenido el sesgo de la gran diferencia hemodinámica entre los grupos ¹⁰⁴.

Zausinger y col. ¹⁰⁵ recientemente compararon en un modelo de isquemia focal transitoria en ratones, dos terapias de combinación: el esquema terapéutico habitual (CTR), constituido por nimodipina, manitol, dexametasona y methohexital, y el esquema terapéutico alternativo (ATR), son magnesio, tirilazad e hipotermia leve. El metohexital como monoterapia fue eficaz y la dexametasona, el manitol y la nimodipina aisladamente o en combinación, no lo fueron. El CTR no fue más eficaz que el metohexital como terapia, aunque haya reducido significativamente el volumen de infartos. El uso del ATR fue muy eficaz y redujo los infartos en un 73% de la muestra sin resultar en un déficit neurológico. Ese efecto fue significativamente mayor que la CTR. Además, se han demostrado también efectos neuroprotectores de la hipotermia en ensayos clínicos ¹⁰⁶ y algunos agentes farmacológicos son susceptibles de ser juzgados como terapia adyuvante en ese sentido. En este estudio, los barbitúricos no demostraron ningún beneficio adicional de protección sobre la hipotermia aisladamente ¹⁰⁷.

Los ensayos clínicos que investigaron los efectos neuroprotectores de los barbitúricos generaron resultados contradictorios. Ward y col. ¹⁰⁸ usaron barbitúricos en 53 pacientes con traumatismo craneo-encefálico y la evolución neurológica fue parecida con la del grupo control.

En contraste con la hipotermia, el tiopental es un agente neuroprotector ineficaz en el seguimiento de la parada cardíaca ¹⁰⁹. El tiopental, cuando se administró en dosis que producen supresión del EEG ¹¹⁰, fue ineficaz en prevenir accidentes vasculares cerebrales en pacientes de cirugía de revascularización del miocardio. También se le asoció con la extubación prolongada y con mayores exigencias presóricas. En contrapartida, Nussmeier y col. ¹¹¹ mostraron que el tiopental ejerció neuroprotección en la cirugía cardíaca con el uso de circulación extracorpórea en normotermia ¹¹¹ reduciendo la incidencia de ACV. Las muchas diferencias en las metodologías de estudio podrían explicar esa discrepancia, que incluyó embolia gaseosa, normotermia, hipotermia y la duración de la terapia con barbitúricos. Sin embargo, ese estudio de 182 pacientes es el único ensayo clínico que muestra el efecto neuroprotector de los barbitúricos.

Por tanto, podemos decir que los barbitúricos pueden proporcionar una modesta neuroprotección; pero no son superiores a otros anestésicos y son potencialmente menos adictivos cuando están asociados con la hipotermia.

Propofol

El propofol ha sido un neuroprotector *in vivo* en los modelos de isquemia cerebral focal ¹¹² y global ¹¹³. Se cree que la neuroprotección inducida por ese anestésico sea la causa de sus efectos antioxidantes a partir de la activación de su grupo hidroxila-fenólico. Sin embargo, no se descartan las

hipótesis de PC inducido por sus efectos sobre la captación de glutamato, liberación de dopamina o la activación de los receptores GABA. El uso del propofol también fue un *up-regulation* de la expresión de Bcl-2 y mdm-2 y en *down-regulation* para la expresión Bax después de la isquemia cerebral en ratones, lo que evidencia una acción antiapoptótica de ese fármaco. Sin embargo, esa acción no fue documentada histológicamente ¹¹⁴.

Clínicamente, el propofol en dosis de supresión cerebral no ha parecido ser superior al sufentanil después de la cirugía cardíaca abierta, evaluado por la incidencia de la disfunción cognitiva, la depresión o la ansiedad ¹¹⁵.

Agonistas α_2

El uso de agentes agonistas α_2 *in vivo* atenuó el bloqueo neurológico después de la lesión ganglionar con el hexametonil en un modelo de isquemia cerebral incompleta en ratones ¹¹⁶. Ese efecto neuroprotector es parcialmente revertido por la administración intravenosa de norepinefrina y epinefrina.

Posteriormente quedó evidente que, en los ratones que recibieron clonidina, la evolución neurológica mejora después de la isquemia cerebral incompleta, por la atenuación en el aumento de los niveles de catecolaminas en la sangre ¹¹⁷.

La administración de dexmedetomidina pre-isquemia reduce significativamente los niveles de catecolaminas en el plasma y disminuye las comorbilidades neurológicas en parámetros funcionales e histopatológicos¹¹⁸. Además de eso, Maier y col. ¹¹⁹ demostraron el efecto neuroprotector incluso cuando la dexmedetomidina fue administrada en un modelo de isquemia focal transitoria en conejos (concentración plasmática de 4 ng.mL⁻¹) ¹¹⁹.

El uso clínico de agonistas α_2 como agentes neuroprotectores todavía no fue determinado.

Antagonistas NMDA

La cetamina, el óxido nitroso y el xenón poseen una acción anestésica por medio del antagonismo a los receptores de glutamato del tipo NMDA. El papel fundamental que el receptor NMDA desempeña en la neurotoxicidad conllevó a innumerables investigaciones del potencial de esos agentes anestésicos para inducir a la supervivencia neuronal posteriormente a la lesión.

El uso de esa clase de agentes ha sido dificultado por los efectos psicomiméticos que están asociados con la vacuolización de las neuronas en el cíngulo posterior y el córtex retrosplenial ¹²⁰. Esos efectos colaterales psicomiméticos pueden emporar durante la isquemia ¹²¹ y sumar una preocupación más para el uso de esos agentes como neuroprotectores.

Mientras que *in vitro* la cetamina muestra efectos neuroprotectores ¹²², los resultados obtenidos *in vivo* no fueron consistentes. Proescholdt y col. ¹²³ demostraron que la S(+) cetamina presentó una potencia neuroprotectora superior a la R(+) cetamina y a la mezcla racémica. Esa diferencia en la eficacia neuroprotectora es consistente con los mayores efectos hipnótico y analgésico de la S(+) cetamina.

Dosis muy elevadas de cetamina son necesarias para alcanzar su capacidad de protección isquémica ¹²⁴. Sin embargo, dosis mayores aumentan el riesgo de efectos adversos,

como convulsiones y trastornos psicomiméticos. No obstante, la cetamina en altas dosis posee efectos neuroprotectores en la isquemia cortical *in vivo* ^{123,124}.

La cetamina ha parecido ser similar al remifentanil en un estudio randomizado controlado que comparó su eficacia neuroprotectora en cirugía abierta de corazón en combinación con el propofol ¹²⁵. El efecto vasodilatador de la cetamina puede aumentar la circulación de émbolos, evento que causaría la reducción de su efecto neuroprotector.

Arrowsmith y col. ¹²⁶ relataron algún efecto neuroprotector de ese anestésico durante el *bypass* cardiopulmonar (CPB) con la aplicación perioperatoria del antagonista NMDA remacemide, aunque haya sido solamente parecido con un criterio final de valoración secundario. Fueron testados 171 pacientes con una batería neuropsicológica pre y post-operatoria. No hubo diferencia significativa entre los grupos para los test individuales; pero el cambio global en el postoperatorio fue mejor en el grupo remacemida.

Óxido nitroso

El óxido nitroso presenta características neuroprotectoras y neurotóxicas de un antagonista NMDA ¹²⁷. Sin embargo, innumerables estudios han identificado que la neuroprotección inducida por la combinación de óxido nitroso y un opioide es menos potente que la inducida por un anestésico volátil. Recientemente quedó demostrado que el óxido nitroso no tiene un efecto neuroprotector en los ratones ¹²⁸.

Xenón

La capacidad del xenón de actuar como un agente neuroprotector se comprobó en varios paradigmas de la lesión neuronal.

In vitro, el xenón redujo en los ratones la lesión cortical inducida por NMDA, glutamato o privación de oxígeno ¹²⁹. Otro trabajo *in vitro* demostró que el xenón al 50% podría atenuar la inducción de la muerte celular neuronal inducida por hipoxia ¹³⁰, un efecto que podría ser parcialmente antagonizado por el calcio.

En la práctica clínica, la administración de xenón generalmente se hace en combinación con otros agentes anestésicos. Recientemente se comprobó que la coadministración de isoflurano aumenta la neuroprotección del xenón de forma sinérgica *in vitro*. Eso puede ser de gran importancia clínica, ya que el xenón por separado no es lo suficientemente potente para inducir a la anestesia, a causa del elevado valor de su CAM (63-71%), además de ser extremadamente caro. A eso le sumamos la capacidad de la administración de terapias sinérgicas multimodales que pueden proporcionar más neuroprotección a largo plazo.

El xenón atenuó la lesión neuronal inducida por la administración en ratones, de N-metil-D-aspartato (NMDA) ¹²⁹. Sanders y col. ¹³⁰ demostraron su efecto neuroprotector en un modelo de isquemia focal por la administración de xenón al 70% durante un evento isquémico inducido por la oclusión de la arteria cerebral en ratones, lo que demostró una reducción significativa en el tamaño del infarto total, cortical y subcortical con relación al óxido nitroso ¹³⁰. El xenón proporcionó una protección neurocognitiva superior al óxido nitroso, como se demuestra en dos de los tres test cognitivos realizados 24 horas después de la isquemia.

En un estudio que calculó el efecto del xenón en un modelo de circulación extracorpórea (CEC) ¹³¹, observamos la atenuación de la disfunción cognitiva causada por la CEC, en hasta 12 días después de la lesión, un efecto que superó lo observado con el prototipo del antagonista NMDA, el MK801.

Algunas lesiones neurológicas, como la lesión cerebral perinatal, no pueden ser previstas y por lo tanto, un agente neuroprotector no puede ser administrado antes de que ocurra. Así, la investigación sobre la eficacia de un agente con administración posterior al traumatismo es importante para la aplicación clínica en esos escenarios. En un modelo de isquemia transitoria global, que obstaculizó la arteria cerebral media en ratones adultos durante 90 minutos, el xenón al 50% administrado por 3 horas e iniciado 15 minutos después del insulto, redujo significativamente el daño neuronal en el córtex *estriatum*. Sin embargo, este estudio mostró que el xenón al 70% fue ineficaz ¹³². Teóricamente, el tratamiento post-isquémico con el xenón puede ser aplicado a condiciones neurológicas, tales como el ACV.

La estimación de la CAM del xenón queda entre un 63% y un 71% y por lo tanto, las concentraciones necesarias para la neuroprotección son significativamente sub-anestésicas. Así, y en contraste con otros fármacos que requieren dosis anestésicas o supra-anestésicas para actuar como neuroprotectores, el xenón puede ser eficaz en concentraciones clínicamente aceptables, cuando la anestesia no es necesaria o incluso puede ser dañino por ejemplo, en los pacientes con compromiso cardiovascular.

Al contrario de otros antagonistas de los receptores NMDA, el xenón no induce a daños en el cíngulo posterior y en el córtex retrosplenial ¹³³. Nagata y col. ¹³⁴ han demostrado que el xenón mejora el efecto neurotóxico de otros antagonistas NMDA.

Recientes investigaciones *in vitro* han sugerido que el xenón funciona no solamente en los receptores NMDA, sino también activa los dos dominios de poros de canales de potasio de fondo TREK-1. Los canales TREK-1 se activan por acidosis intracelular, reducen la excitabilidad neuronal y contribuyen para la neuroprotección ¹³⁵.

Conclusiones

El cerebro posee la capacidad de protegerse contra la isquemia cuando se le estimula por factores apropiados. La elucidación de ese mecanismo trajo la posibilidad de la aplicación de sustancias inductoras del PC, como algunos anestésicos en la práctica médica. En las operaciones que exigen períodos de isquemia o hipoperfusión cerebral, el anestesiólogo puede intervenir con la administración de fármacos y con medidas no farmacológicas, como la hipotermia, con el objetivo de inducir a la tolerancia a las lesiones isquémicas.

Por lo tanto, es muy importante definir la mejor estrategia de protección del sistema nervioso por ser relevante para la reducción de los daños neuropsicológicos en el período intraoperatorio.

Los anestésicos inhalatorios combinados como el isoflurano y el xenón, son una buena alternativa farmacológica para la consolidación del PC intraoperatorio y tal vez, contra

los daños no quirúrgicos. Estudios futuros podrán elucidar la combinación más eficaz de fármacos que puedan contribuir para un mejor manejo de la TI.

Referencias

1. Koerner IP, Alkayed NJ - Ischemic preconditioning. Em: Bhardwaj A, Alkayed NJ, Kirsch JR et al. - Acute stroke, bench to bedside. New York, Informa Helthcare, 2006;345-353.
2. Tatlisumak T, Durukan A - Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med*, 2010;2:2.
3. Dahl NA, Balfour WM - Prolonged anoxic survival due to anoxia pre-exposure: Brain ATP, lactate, and pyruvate. *Am J Physiol*, 1964;207:452-456.
4. Wells BA, Keats AS, Cooley DA - Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery*, 1963;54:216-223.
5. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M et al. - "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 1990;528:21-24.
6. Homi HM, Silva Junior BA, Velasco IT - Fisiopatologia da isquemia cerebral. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50:405-414.
7. Sanders RD, Ma D, Maze M - Anaesthesia induced neuroprotection. *Best Pract Research Clin. Anaesthesiology*, 2005;19:461-474.
8. Safar P - Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med*, 1993;22:324-349.
9. Lent R - Os chips neurais: processamento de informações e transmissão de mensagens através das sinapses. Em: Lent R - Cem bilhões de neurônios?, 2ª Ed., São Paulo, Atheneu, 2010;111-145.
10. Farooqui AA, Haun SE, Horrocks LA - Ischemia and hypoxia. Em: Siegel GJ - Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects, 5ª Ed., New York, Raven Press, 1994;867-883.
11. Plum F - Mediators and antagonism in secondary brain damage. In vivo and in vitro control of acid-base regulation of brain cells during ischemic and selective acidic exposure. *Acta Neurochir*, 1993;57:57-63.
12. Dietrich WD - Morphological manifestation of reperfusion injury in brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1994;723:15-24.
13. Lai JC - Oxidative metabolism in neuronal and non-neuronal mitochondria. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992;70:130-137.
14. Abe K, Aoki M, Kawagoe J et al. - Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke*, 1995;26:1478-1489.
15. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC - Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol*, 1991;71:1185-1195.
16. Yue TL, Barone F, Gu JL et al. - Brain alfa-tocoferol levels are not altered following ischemia/reperfusion induced cerebral injury in rats and gerbils. *Brain Res*, 1993;610:53-56.
17. Ikeda Y, Long DM - The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*, 1990;27:1-11.
18. Oh MS, Betz AL - Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the formation of ischemic brain edema in rats. *Stroke*, 1991;22:915-921.
19. Wahl M, Schilling L, Unterberg A et al. - Mediators of vascular and parenchymal mechanisms in secondary brain damage. *Acta Neurochir*, 1993;57:64-72.
20. Peruche B, Kriegelstein J - Mechanisms of drug actions against neuronal damage caused by ischemia - an overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1993;17:21-70.

21. Gustafson I, Edgren E, Hulting J - Brain-oriented intensive care after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*, 1992;24:245-261.
22. Werner C, Hoffman WE, Thomas C et al. Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology*, 1990;73:923-929.
23. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. - Combination of xenon and isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygen glucose deprivation injury in a neuronal-glial co-culture model. *Anesthesiology*, 2003;99:748-751.
24. Crow JP, Beckman JS - The role of peroxynitrite in nitric-oxide mediated toxicity. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1995;196:57-73.
25. Nakashima MN, Yamashita K, Kataoka Y et al. - Time course of nitric oxide synthase activity in neuronal, glial, and endothelial cells of rat striatum following focal cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol*, 1995;15:341-349.
26. Tatlisumak T, Durukan A - Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med*, 2010;2:2.
27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA - Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neuroscience*, 1999;22:391-397.
28. Liu Y, Kato H, Nakata N et al. - Protection of rat hippocampus against ischemic neuronal damage by pretreatment with sublethal ischemia. *Brain Res*, 1992;586:121-124.
29. Nishio S, Taki W, Uemura Y et al. - Ischemic tolerance due to the induction of HSP70 in a rat ischemic recirculation model. *Brain Res*, 1993;615:281-288.
30. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA - Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986;74:1136.
31. Chopp M, Chen H, Ho KL et al. - Transient hyperthermia protects against subsequent fore brain ischemic cell damage in the rat. *Neurology*, 1989;39:1396-1398.
32. Nishio S, Yunoki M, Chen ZF et al. - Ischemic tolerance in the rat neocortex following hypothermic preconditioning. *J Neurosurg*, 2000;93:845-851.
33. Bergstedt K, Hu BR, Wieloch T - Initiation of protein synthesis and heat shock protein 72 expression in the rat brain following severe insulin induced hypoglycemia. *Acta Neuropathol*, 1993;86:145-153.
34. Huber R, Kasischke K, Ludolph AC et al. - Increase of cellular hypoxic tolerance by erythromycin and other antibiotics. *Neuroreport*, 1999;10:1543-1546.
35. Riepe MW, Kasischke K, Raupach A - Acetylsalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia. *Stroke*, 1997;28:2006-2011.
36. Dawson TM - Preconditioning mediated neuroprotection through erythropoietin? *Lancet*, 2002;359:96-97.
37. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer C et al. - Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke*, 2002;33:1889-1898.
38. Barone FC, White RF, Spera PA et al. - Ischemic preconditioning and brain tolerance: temporal histological and functional outcomes, protein synthesis requirement, and interleukin-1 receptor antagonist and early gene expression. *Stroke*, 1998;29:1937-1950.
39. Weigl M, Tenze G, Steinlechner B et al. - A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest. *Resuscitation*, 2005;65:21-39.
40. Zheng Z, Lee JE, Yenari MA - Stroke: molecular mechanisms and potential targets for treatment. *Curr Mol Med*, 2003;3:361-372.
41. Han HS, Yenari MA - Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003;4:522-529.
42. Danton GH, Dietrich WD - Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuro pathol Exp Neurol*, 2003;62:127-136.
43. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D et al. - TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappa B transactivation: the role of NF-kappa B association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002;22:142-152.
44. Gary DS, Bruce-Keller AJ, Kindy MS et al. - Ischemic and excitotoxic brain injury is enhanced in mice lacking the p55 tumor necrosis factor receptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998;18:1283-1287.
45. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS et al. - Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med*, 1996;2:788-794.
46. Candelario-Jalil E, Alvarez D, Gonzalez-Falcon A et al. - Neuroprotective efficacy of nime sulide against hippocampal neuronal damage following transient forebrain ischemia. *Eur J Pharmacol*, 2002;453:189-195.
47. Uchino H, Minamikawa-Tachino R, Kristian T et al. - Differential neuroprotection by cyclosporine A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. *Neurobiol Dis*, 2002;10:219-233.
48. Kinoshita K, Kraydieh S, Alonso O et al. - Effect of post traumatic hyperglycemia on contusion volume and neutrophilic cumulation after moderate fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma*, 2002;19:681-692.
49. Chew W, Kucharczyk J, Moseley M et al. - Hyperglycemia augments ischemic brain injury: in vivo MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991;12:603-609.
50. Conroy BP, Grafe MR, Jenkins LW et al. - Histopathologic consequences of hyperglycemic cerebral ischemia during hypothermic cardiopulmonary bypass in pigs. *Ann Thorac Surg*, 2001;71:1325-1334.
51. Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH et al. - The effect of streptozotocin induced diabetes on the release of excitotoxic and other aminoacids from the ischemic rat cerebral cortex. *Neurosurgery*, 2001;48:385-390.
52. Lin B, Ginsberg MD, Busto R et al. - Hyperglycemia triggers massive neutrophil deposition in brain following transient ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 2000;278:1-4.
53. Ding C, He Q, Li PA - Activation of cell death pathway after a brief period of global ischemia in diabetic and non diabetic animals. *Exp Neurol*, 2004;188:421-429.
54. Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. - Persistent post stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 2003;34:2208-2214.
55. Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ et al. - Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, 2005;80:862-866.
56. VandenBerghe G, Schoonheydt K, Bex P et al. - Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005;64:1348-1353.
57. Auer RN - Non pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann NY Acad Sci*, 2001;939:271-282.

58. Busto R, Dietrich WD, Globus MY et al. - Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987;7:729-738.
59. Zhao O, Memezawa H, Smith ML et al. - Hyperthermia complicates middle cerebral artery occlusion induced by an intraluminal filament. *Brain Res*, 1994;649:253-259.
60. Minamisawa H, Smith ML, Siesjo BK - The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15min of fore brain ischemia. *Ann Neurol*, 1990;28:26-33.
61. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002;346:549-556.
62. Koehler RC, Eleff SM, Traystman RJ - Global neuronal ischemia and reperfusion. Em: Paradis NA, Halperin HR, Nowak RM - Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Baltimore, Williams and Wilkins;1996:113-145.
63. Thompson CB - Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 1995;267:1456-1462.
64. Dirnag LU, Iadecola C, Moskowitz MA - Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 1999;22:391-397.
65. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH - A novel neuronal messenger in brain: the free radical, nitricoxide. *Ann Neurol*, 1992;32:297-311.
66. Dawson TM, Dawson VL - Nitricoxide: actions and pathological roles. *Neuroscientist*, 1995;1:7-18.
67. Yuan HB, Huang Y, Zheng S et al. - Hypothermic preconditioning increases survival of purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*, 2004;100:331-337.
68. Calle PA, Paridaens K, DeRidder LI et al. - Failure of nimodipine to prevent brain damage in a global brain ischemia model in the rat. *Resuscitation*, 1993;25:59-71.
69. Lazarewicz JW, Pluta R, Puka M et al. - Diverse mechanisms of neuronal protection by nimodipine in experimental rabbit brain ischemia. *Stroke*, 1990;21:108-110.
70. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A et al. - Nimodipine after resuscitation from out- of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA*, 1990;264:3171-3177.
71. Arnowski J, Waxham MN, Grotta JC - Neuronal protection and preservation of calcium/calmodulin dependent protein kinase II and protein kinase C activity by dextrorphan treatment in global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993;13:550-557.
72. Li MM, Payne RS, Reid KH et al. - Correlates of delayed neuronal damage and neuro protection in a rat model of cardiac arrest induced cerebral ischemia. *Brain Res*, 1999;826:44-52.
73. Dietrich WD, Lin B, Globus MY et al. - Effect of delayed M K-801 (dizocilpine) treatment with or without immediate post ischemic hypothermia on chronic neuronal survival after global fore brain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995;15:960-968.
74. Shuaib A, Murabit MA, Kanthan R et al. - The neuroprotective effects of gamma-vinyl GABA in transient global ischemia: a morphological study with early and delayed evaluations. *Neurosci Lett*, 1996;204:1-4.
75. Thaminy S, Reymann JM, Heresbach N et al. - Is chlormethiazole neuroprotective in experimental global cerebral ischemia? A microdialysis and behavioral study. *Pharmacol Bio chem Behav*, 1997;56:737-745.
76. Vergoni AV, Ottani A, Botticelli AR et al. - Neuroprotective effect of gamma hydroxybutyrate in transient global cerebral ischemia in the rat. *Eur J Pharmacol*, 2000;397:75-84.
77. Iqbal S, Baziany A, Gordon S et al. - Neuroprotective effect of tiagabine in transient fore brain global ischemia: an in vivo microdialysis, behavioral, and histological study. *Brain Res*, 2002;946:162-170.
78. Artru AA, Michenfelder JD - A noxious cerebral potassium accumulation reduced by phenytoin: mechanism of cerebral protection? *Anesth Analg*, 1981;60:41-45.
79. Imaizumi S, Kurosawa K, Kinouchi H et al. - Effect of phenytoin on cortical Na(b)-K(b)-ATPase activity in global ischemic rat brain. *J Neurotrauma*, 1995;12:231-234.
80. Brambrink AM, Koerner IP, Diehl K et al. - The antibiotic erythromycin induces tolerance against transient global cerebral ischemia in rats (pharmacologic preconditioning). *Anesthesiology*, 2006;104:1208-1211.
81. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC et al. - Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000;92:1335-1342.
82. Kawaguchi M, Drummond JC, Cole DJ et al. - Effect of isoflurane on neuronal apoptosis in rats subjected to focal cerebral ischemia. *Anesth Analg*, 2004;98:798-805.
83. Franks NP, Lieb WR - Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1994;367:607-614.
84. Harukuni I, Bhardwaj A - Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin*, 2006;24:1-21.
85. Kudo M, Aono M, Lee Y et al. - Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal glial cultures. *Anesthesiology*, 2001;95:756-765.
86. Kimbro JR, Kelly PJ, Drummond JC et al. - Isoflurane and pentobarbital reduce AMPA toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology*, 2000;92:806-812.
87. Harada H, Kelly PJ, Cole DJ et al. - Isoflurane reduces N-methyl-D-aspartate toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesth Analg*, 1999;89:1442-1447.
88. Blanck TJ, Haile M, Xu F et al. - Isoflurane pretreatment ameliorates post ischemic neurologic dysfunction and preserves hippocampal Ca2C/calmodulin dependent protein kinase in a canine cardiac arrest model. *Anesthesiology*, 2000;93:1285-1293.
89. Miura Y, Grocott HP, Bart RD et al. - Differential effects of anesthetic agents on outcome from near complete but not incomplete global ischemia in the rat. *Anesthesiology*, 1998;89:391-400.
90. Engelhard K, Werner C, Reeker W et al. - Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Brit J Anaesth*, 1999;83:415-421.
91. Patel PM, Drummond JC, Cole DJ et al. - Isoflurane and pentobarbital reduce the frequency of transient ischemic depolarizations during focal ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1998;86:773-780.
92. Soonthon-Brant V, Patel PM, Drummond JC et al. - Fentanyl does not increase brain injury after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1999;88:49-55.
93. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ et al. - Neurologic outcome in rat following in complete cerebral ischemia during halothane, isoflurane, or N2O. *Anesthesiology*, 1988;69:192-198.
94. Homi HM, Mixco JM, Sheng H et al. - Severe hypotension is not essential for isoflurane neuroprotection against fore brain ischemia in mice. *Anesthesiology*, 2003;99:1145-1151.
95. Mackensen GB, Nellgard B, Kudo M et al. - Periischemic cerebral blood flow (CBF) does not explain beneficial effects of isoflurane on outcome from near complete fore brain ischemia in rats. *Anesthesiology*, 2000;93:1102-1106.
96. Engelhard K, Werner C, Reeker W et al. - Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Brit J Anaesth*, 1999;83:415-421.

97. Bickler PE, Warner DS, Stratmann G et al. - Gamma-Aminobutyric acid-A receptors contribute to isoflurane neuroprotection in organotypic hippocampal cultures. *Anesth Analg*, 2003;97:564-571.
98. Miyazaki H, Nakamura Y, Arai T et al. - Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 1997;86:1359-1366.
99. Yatsu FM, Diamond I, Graziano C et al. - Experimental brain ischemia: protection from irreversible damage with a rapid acting barbiturate (methohexital). *Stroke* 1972;3:726-732.
100. Schmid-Elsaesser R, Schroder M, Zausinger S et al. - EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Journal of Neurological Science*, 1999;162:14-19.
101. Warner DS, Takaoka S, Wu B et al. - Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1996;84:1475-1484.
102. Baughman VL, Hoffman WE, Thomas C et al. - Comparison of methohexital and isoflurane on neurologic outcome and histopathology following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1990;72:85-94.
103. Milde LN, Milde JH, Lanier WL et al. - Comparison of the effects of isoflurane and thiopental on neurologic outcome and neuropathology after temporary focal cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1988;69:905-913.
104. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF et al. - A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1987;66:453-464.
105. Zausinger S, Westermaier T, Plesnila N et al. - Neuroprotection in transient focal cerebral ischemia by combination drug therapy and mild hypothermia: comparison with customary therapeutic regimen. *Stroke*, 2003;34:1526-1532.
106. Whitelaw A, Thoresen M - Clinical trials of treatments after perinatal asphyxia. *Curr Opin Ped*, 2002;14:664-668.
107. Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A et al. - No additional neuroprotection provided by barbiturate-induced burst suppression under mild hypothermic conditions in rats subjected to reversible focal ischemia. *Journal of Neurosurgery*, 2000;93:835-844.
108. Ward JD, Becker DP, Miller JD et al. - Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 1985;62:383-388.
109. Brain Resuscitation Clinical Trial Study Group - Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*, 1986;314:397-403.
110. Zaidan JR, Klochany A, Martin WM et al. - Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1991;74:406-411.
111. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S - Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology*, 1986;64:165-170.
112. Kochs E, Hoffman WE, Werner C et al. - The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following complete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1992;76:245-252.
113. Yamaguchi S, Midorikawa Y, Okuda Y et al. - Propofol prevents delayed neuronal death following transient fore brain ischemia in gerbils. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1999;46:593-598.
114. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E et al. - Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factor after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*, 2004;101:912-917.
115. Roach GW, Newman MF, Murkin JM - Multicenter study of perioperative ischemia. *Anesthesiology*, 1999;90:1255-1264.
116. Werner C, Hoffman WE, Thomas C et al. - Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology*, 1990;73:923-929.
117. Hoffman WE, Cheng MA, Thomas C et al. - Clonidine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesth Analg*, 1991;73:460-464.
118. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. - Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat; Reversal by the α_2 -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*, 1991;75:328-332.
119. Maier C, Steinberg GK, Sun GH et al. - Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1993;79:306-312.
120. Olney JW, Labruyere J, Price MT - Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989;244:1360-1362.
121. Loscher W, Wlaz P, Szabo L - Focal ischemia enhances the adverse effect potential of N-methyl-D- aspartate receptor antagonists in rats. *Neuroscience Letters*, 1998;240:33-36.
122. Choi DW, Koh JY, Peters S - Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. *Journal of Neuroscience*, 1988;8:185-196.
123. Proescholdt M, Heimann A, Kempinski O - Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global fore brain ischemia. *Brain Research*, 2001;904:245-251.
124. Lees GJ - Influence of ketamine on the neuronal death caused by NMDA in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 1995;34:411-417.
125. Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J et al. - Evaluation of the neuroprotective effects of S (+) ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg*, 2004;98:1595-1603.
126. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP et al. - Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 1998;29:2357-2362.
127. Todorovic VJ, Todorovic SM, Mennerick S et al. - Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine*, 1998;4:460-463.
128. Yokoo N, Sheng H, Mixco J et al. - Intraischemic nitrous oxide alters neither neurologic nor histologic outcome: a comparison with dizocilpine. *Anesth Analg* 2004;99:896-903.
129. Wilhelm S, Ma D, Maze M et al. - Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*, 2002;96:1485-1491.
130. Homi HM, Yokoo N, Ma D et al. - The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*, 2003;99:876-881.
131. Ma D, Yang H, Lynch J et al. - Xenon attenuates cardiopulmonary bypass induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology*, 2003;98:690-698.
132. David HN, Leveille F, Chazalviel L et al. - Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2003;23:1168-1173.
133. Ma D, Wilhelm S, Maze M et al. - Neuroprotective and neurotoxic properties of the "inert" gas, xenon. *Brith J Anaesth*, 2002;89:739-746.