



## Protección cerebral

María Claudia Niño-de Mejía\*

\* Universidad Javeriana de Bogotá. Universidad del Rosario, Bogotá. Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Bogotá. Intensivista de la FUCS, Bogotá. Profesora Universidad de los Andes y Universidad del Bosque. Neuroanestesióloga. Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia.

La isquemia cerebral y/o la hipoxia ocurren como consecuencia de choque, estenosis u oclusión vascular, vasospasmo, neurotrauma o paro cardíaco.

La lesión inicial, conocida como lesión primaria, se considera tradicionalmente como irreversible y sólo susceptible de manejar con medidas preventivas como el uso de cinturones de seguridad, cascos, límites de velocidad, control adecuado de patologías asociadas (diabetes, hipertensión, dislipidemias), etc. La evidencia actual reta este concepto. La lesión primaria no debe verse como un evento irreversible y aislado que ocurre en el momento de la noxa, sino más como un proceso (también conocido como lesión secundaria) iniciado por la noxa y que involucra un período de tiempo que va desde horas hasta días después, como veremos a lo largo del capítulo.

Lo que ocurre después de isquemia/hipoxia, independiente de la etiología, produce una pérdida de control de los procesos normales de la célula que inicia la neurodegeneración, o encefalopatía degenerativa, que termina en necrosis o apoptosis. Protección cerebral se refiere al arsenal de intervenciones farmacológicas que intentan interrumpir estos procesos para mejorar la evolución de los pacientes.

El trauma craneoencefálico (TCE) continúa siendo un problema de salud mayor, con consecuencias socioeconómicas desastrosas. De acuerdo con algunas proyecciones, se estima que el TCE severo será la tercera causa de muerte e incapacidad en el año 2020. Muchos de los conceptos expresados a lo largo de la charla se refieren a estudios en pacientes con TCE, pero la fisiopatología de la muerte celular cerebral es común a las víctimas de cualquier cambio cuyo último resultado sea la isquemia.

Uno de los procesos fisiopatológicos fundamentales después del trauma cerebral es el desarrollo y propagación de un ciclo creciente de edema, aumento de la presión intracraniana (PIC), disminución en el aporte de sangre y de oxígeno

no, falla energética y mayor edema, aumento de la lesión cerebral y como resultado lesión estructural cerebral y déficit neurológico. Además de las medidas de resuscitación primarias, que incluyen evaluación y manejo de la vía.

### MEDIDAS DE PROTECCIÓN CEREBRAL

Se han invertido millones de dólares y se han realizado investigaciones durante varios años, pero, a pesar de todo, tenemos muy poco en el tema de terapia farmacológica que altere significativamente la evolución de los pacientes de TCE o de isquemia cerebral. De hecho muchas drogas han sido eficaces en modelos animales de laboratorio. Sin embargo, una interminable serie de experimentos clínicos con estos mismos agentes han obtenido resultados contradictorios.

Con el objeto de organizar la presentación de las maniobras terapéuticas y agentes utilizados en protección cerebral, consideraremos inicialmente cinco fases (Cuadro ) para luego adaptar cada una de las posibilidades terapéuticas a cada una de las fases.

### Protección cerebral

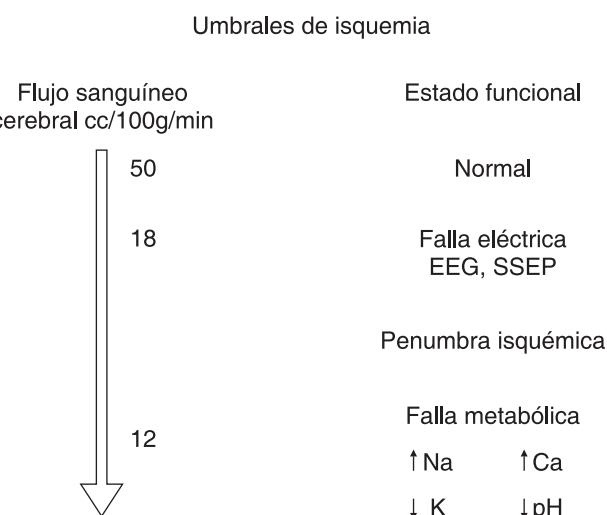
- |          |  |
|----------|--|
| Fase I   | Aporte de oxígeno y presión de perfusión                               |
| Fase II  | Falla energética   |
| Fase III | Acumulación de ácido láctico   |
| Fase IV  | Trastorno de gradientes iónicos y activación de receptores específicos |
| Fase V   | Respuesta inflamatoria   |
| Fase VI  | Reperfusión  |

El flujo sanguíneo cerebral es directamente proporcional al radio de los vasos y al gradiente de presiones a través de ellos (presión de perfusión cerebral) e inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre.

Fase I
Aporte adecuado de O <sub>2</sub> y Hb
$FSC = \frac{\text{Radio} \times \text{Presión}}{\text{Viscosidad}}$
PPC

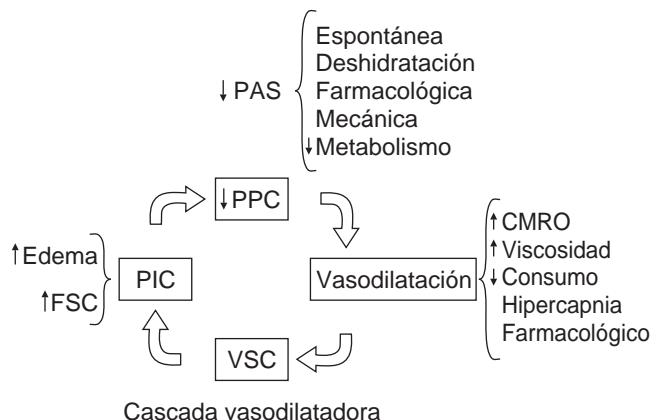
**PRESIÓN DE PERCUSIÓN CEREBRAL**

Las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y espinal pueden deteriorar la función neurológica y por supuesto afectar adversamente la evolución de los pacientes, víctimas de TCE o de trauma espinal.



La presión de perfusión cerebral (PPC) es la diferencia entre presión arterial media y la presión intracraniana. En condiciones normales, la autorregulación es capaz de mantener el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y espinal (FSE) constantes dentro de unos rangos de presión de perfusión entre 50 y 150 mmHg. Cuando la autorregulación está afectada (trauma, tumores, inflamación) el FSC y el FSE quedan dependientes de la PPC.

Hasta la fecha se han propuesto tres estrategias de manejo de la PPC que intentan mantener el FSC y la perfusión del tejido neural. El Doctor M. Rosner desarrolló el concepto de la «cascada de la vasodilatación (Figura )».

**Fisiología de la PPC**  
**Estrategia de manejo**


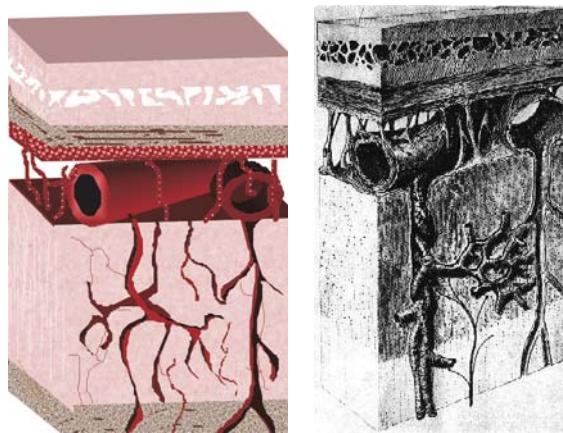
De acuerdo con este concepto, cualquier disminución de la presión de perfusión cerebral, debido a disminución de la PAM o a aumento de la PIC, produce vasodilatación, como un intento para mantener constante el FSC. El aumento del volumen sanguíneo cerebral que se asocia a la vasodilatación, aumenta la PIC y disminuye la PPC. Cualquier maniobra que perpetúe esta cascada, aumenta la hipoperfusión cerebral y aumenta el daño. A continuación enumero algunos ejemplos de las intervenciones que tienen este potencial:

1. Elevación de la cabecera del paciente cuando existe hipovolemia (politraumatismo, sangrado) que produce disminución de la PAM y de la PPC. La normalización de la volemia debe ser uno de los objetivos primarios del tratamiento.
2. Administración de líquidos hipoosmolares, con respecto al plasma, con el potencial de aumentar el edema y la PIC.
3. Posición inadecuada de la cabeza, con obstrucción de las venas del cuello y aumento del VSC.
4. Maniobras de valsalva, tos o pujos.
5. Hemo o neumotórax, como complicación de la colocación del catéter venoso central.

Rosner aconseja sacar al paciente de la cascada, mediante el mantenimiento de una PAM mayor de 90 mmHg y una PPC igual o mayor a 70 mmHg utilizando líquidos e inotrópicos. Señala además, el Dr. Rosner dos importantes conceptos:

1. El fenómeno de la histéresis se refiere a que una vez que se produce el cierre de los capilares en el tejido sometido al trauma (edema neuronal, inflamación, migración celular), la presión que se necesita para abrirlas es mayor que

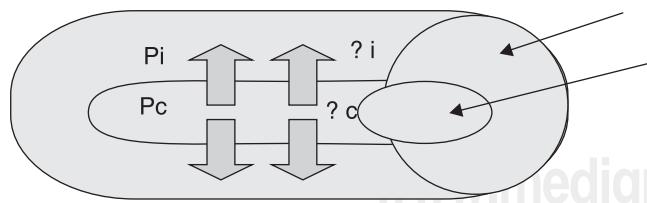
la presión que los mantiene abiertos en condiciones normales (*Figura* ).



- La presión de cierre capilar, es decir, la presión necesaria para mantener permeables los capilares sanguíneos, aumenta.

El segundo abordaje, llamado el concepto de Lund, dice que alteración de la barrera hematoencefálica produce edema intersticial, aumento de la PIC e hipoperfusión cerebral. Aconseja disminuir la formación de edema preservando la presión coloidosmótica, disminuyendo la presión hidrostática capilar y el VSC mediante vasoconstricción precapilar. El tratamiento de Lund consiste en administrar albúmina y eritrocitos, metoprolol, clonidina, prostacilcina y dihidroergotamina para contraer los esfínteres precapilares. Todos los tratamientos que aumenten la filtración transcapilar de líquidos deben ser evitados, ejemplo, drenaje de LCR, dosis altas de barbitúricos, diuréticos osmóticos y PPC elevada. Incluso, la craniectomía descompresiva, que aumenta la formación de edema se reserva como último recurso.

#### Estrategia de manejo de Lund



La Dra. Claudia Robertson propone un abordaje que trata de ajustar el tratamiento a las condiciones fisiopatológicas existentes. Enfatiza que el cerebro traumatizado es heterogéneo y que cada paciente tiene un patrón fisiopatológico

diferente, que evoluciona en el tiempo. Así, el tratamiento que es adecuado en las primeras horas después del trauma puede ser subóptimo dos o tres días después. Según Rosner, algunas veces es necesario aumentar la PPC por encima de 70-80 mmHg para mantener la PPC en los límites de la auto-regulación, pero en otro paciente o en otro tiempo del mismo paciente, esta estrategia puede lesionar.

#### Estrategias de manejo

**Ajuste de la presión de perfusión cerebral a cada paciente y a cada momento de un mismo paciente**

#### HIPERVENTILACIÓN

El edema cerebral es uno de los problemas de más difícil manejo en los pacientes con TCE. El cerebro está contenido en una caja ósea rígida. La disminución de la presión de CO<sub>2</sub> es una de las vías más efectivas para disminuir el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, la vasoconstricción cerebral causada por la hiperventilación y dependiendo de las condiciones fisiopatológicas del paciente, puede agravar la isquemia. Cuando se dispone de monitoría de la saturación de oxígeno a nivel del bulbo de la yugular, los niveles de saturación y la concentración de lactato a nivel yugular y a nivel del líquido cefalorraquídeo, indican de forma indirecta la perfusión actual del cerebro y su necesidad de mantener, disminuir o aumentar el flujo sanguíneo cerebral (*Cuadro* ).

El edema cerebral es uno de los problemas más difíciles de manejar en el paciente con TCE. Entre los pacientes que sobreviven para llegar al hospital, la hipertensión intracraniana refractaria al tratamiento médico o quirúrgico agresivo es la causa más común de muerte e incapacidad neurológica a largo término.

#### Hiperventilación

	Maniobra terapéutica	Hipervent
Hiperemia global	SjO <sub>2</sub> > 75 Lactato LCR	↓ FSC      Sí
Hipoperfusión compensada	Normal	↑ FSC      No
Isquemia		↑ FSC      No

Scherhout G, Roberts I. The cochrane Lib-1999;4:1.

Bullock R, Chesnut RM, et al. Guidelines for the management of severe head injury. New York: Brain Trauma Foundation, 1995.

La evidencia existente no permite sacar conclusiones definitivas, veamos algunos resultados. El estudio de Muijzelaar, incluyó 77 pacientes aleatorizados por medio de sobreopacos. Hubo una violación del protocolo desde el inicio cuando se decidió que los pacientes que llegaban inconscientes, que no podían firmar el consentimiento, fueran designados al grupo control. El riesgo relativo de muerte fue de 0.73 (95% intervalo de confianza 0.36-1.49) y de muerte o incapacidad fue de 1.14 (95% intervalo de confianza 0.82-1.58). No hubo disminución significativa en el número de muertes en el grupo de pacientes hiperventilados. El flujo sanguíneo cerebral promedio fue menor en el grupo hiperventilado.

Los datos disponibles son inadecuados para definir beneficio o peligro de la hiperventilación en pacientes con TCE. Parece que estos pacientes en la fase prehospitalaria y en las fases tempranas del tratamiento son especialmente susceptibles a sufrir lesión secundaria inducida por hiperventilación.

## MANITOL

El manitol es un diurético osmótico que disminuye la presión intracraneana, aumenta la PPC y mejora el flujo sanguíneo cerebral. Estos efectos se relacionan con su capacidad para disminuir el hematocrito, disminuir la viscosidad plasmática y el volumen sanguíneo cerebral, al tiempo que moviliza líquidos extracelulares en contra de un gradiente osmótico.

El manitol tiene un efecto expansor plasmático inmediato que disminuye el hematocrito y la viscosidad sanguínea, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral de oxígeno. Estos efectos hemorreológicos explican por qué el manitol es capaz de disminuir la PIC incluso minutos después de su administración y producir aumento de la precarga cardíaca, que es de rápido inicio y de naturaleza transitoria (30 minutos a 1 hora).

El efecto diurético osmótico del manitol es fácil de entender y se presenta a los 15 ó 30 minutos de su administración cuando se establece gradiente osmótico entre el plasma y las células. El efecto osmótico se inicia cuando se establece un gradiente  $> 10$  mOsm entre el tejido y el plasma y su efecto persiste por un período variable que va desde 90 minutos hasta 6 horas.

El manitol, como los demás agentes osmóticos, puede abrir la barrera hematoencefálica al deshidratar las células del endotelio y abrir las uniones entre ellas. Este efecto es especialmente importante después de administraciones repetidas o dosis altas del agente. La acumulación de manitol en el tejido cerebral es marcada cuando permanece en la circulación por períodos prolongados, como ocurre durante las infusiones continuas.

El manitol se excreta por la orina y existe el riesgo de falla renal aguda (necrosis tubular aguda) cuando se administra en dosis altas con osmolaridad sérica mayor de 320 mOsm. Por supuesto, el riesgo renal aumenta cuando se administran otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos, cuando existe compromiso renal previo o cuando el paciente tiene patologías asociadas que limiten la función renal.

Existe un estudio, con 41 participantes, realizado por Sayre en 1996, para determinar el efecto sobre la presión arterial sistólica de la administración de manitol en pacientes con TCE severo en la fase prehospitalaria. Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado que se realizó en un Centro de Trauma de Nivel 1 que cuenta con servicio médico para transporte en helicóptero de los pacientes. En la investigación clínica la aleatorización fue realizada por la farmacia que preparó las soluciones de manitol y de placebo, no identificables. Los grupos de estudio y de control fueron similares en cuanto a edad, pulso, presión sistólica, Glasgow y escala de severidad del trauma. El riesgo relativo de muerte fue de 1.75 (95% IC 0.48-6.38). No hay datos sobre incapacidad, presión intracraneana o flujo sanguíneo cerebral de los pacientes. La conclusión es que la administración prehospitalaria de manitol no cambia significativamente la presión sistólica ni la evolución neurológica de los pacientes con TCE severo.

El manitol ha demostrado su capacidad para revertir, en algunas ocasiones, los signos de herniación transtentorial; sin embargo, ante la falta de evidencia basada en experimentos clínicos, controlados y aleatorizados, su utilidad permanece abierta a discusión.

El tratamiento con manitol, para manejo de la hipertensión intracraneana, tiene efecto benéfico sobre la mortalidad cuando se compara con la administración de tiopental. Como se mencionó, existe evidencia sobre el paso del manitol desde la sangre hacia el tejido cerebral, después de infusions continuas o dosis elevadas. Este mecanismo es una de las fuentes de la presentación del edema cerebral de rebote.

## Furosemida

Algunos autores aconsejan el uso concomitante de furosemida con manitol basados en las siguientes premisas:

1. Previene la rápida expansión de volumen inicial
2. Disminuye el riesgo de edema pulmonar
3. Aumenta la excreción de manitol a nivel renal
4. Disminuye la posibilidad de edema cerebral de rebote secundario a la administración de manitol

No existe ninguna evidencia de beneficio de la furosemida, sin embargo, si decide administrarse debe hacerse a dosis bajas y con seguimiento estrecho del balance hidroelectrolítico secundario a la diuresis masiva causada por la asociación de los 2 agentes.

### **Protección cerebral**

Fase I	Apporte de oxígeno y presión de perfusión
Fase II	Falla energética
Fase III	Acumulación de ácido láctico
Fase IV	Trastorno de gradientes iónicos y activación de receptores específicos
Fase V	Respuesta inflamatoria
Fase VI	Reperfusión

### **Fase II**

#### Depresión del metabolismo

- Sedación
- Convulsiones
- Relajación muscular
- Barbitúricos
- Hipotermia

### **SEDACIÓN Y ANALGESIA**

Aun los pacientes comatosos, necesitan analgesia y sedación, ellos responden al dolor y a los estímulos con aumento de la PIC, de la presión arterial y del consumo metabólico de oxígeno y de glucosa a través de las vías de conducción implicadas en estas respuestas. No existe un consenso acerca de la superioridad de un agente sobre otro, pero los narcóticos deben ser considerados como una terapia de primera línea que proporciona analgesia y depresión de los reflejos de la vía aérea, especialmente importante en el paciente intubado. Existe evidencia en pro y en contra de agentes como el propofol, que es un hipnótico de fácil titulación y metabolismo rápido, lo que permite reversión rápida una vez que se ha suspendido la infusión. El propofol potencia la inhibición gabaérgica, inhibe los receptores NMDA, es antioxidante, inhibidor de la peroxidación lipídica, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo metabólico cerebral (ver anestésicos).

### **RELAJACIÓN MUSCULAR**

Tradicionalmente se utilizan en los pacientes sometidos a ventilación mecánica; sin embargo, no hay datos que acon-

sejen esta práctica. De hecho en pacientes con TCE, los relajantes musculares pueden aumentar el riesgo de neumonía, además se asocian con complicaciones neuromusculares.

### **HIPOTERMIA**

Podemos decir que, virtualmente, todo modelo de TCE o de isquemia cerebral puede ser tratado en forma efectiva con hipotermia moderada. La hipotermia produce disminución del metabolismo cerebral, disminución de la liberación de glutamato y de la lesión cerebral excitotóxica, del aumento del calcio intracitoplasmático y del proceso inflamatorio.

Sin embargo, esta intervención fue puesta en duda por los resultados obtenidos del estudio de TCE Nacional, en humanos, donde hubo una falla aparente de la hipotermia sobre la mejoría del pronóstico de TCE.

En febrero de 2002, las cosas se desviaron hacia otro lado. Dos artículos, publicados simultáneamente, mostraron un beneficio inequívoco de la hipotermia sobre la supervivencia de pacientes que presentaron paro cardíaco por fibrilación ventricular espontánea. La hipotermia fue inducida aproximadamente a 33 °C por 12 ó 24 horas, comenzando 2 ó 4 horas después de obtener retorno de la circulación.

La utilidad de la hipotermia leve/moderada, en ratas, fue identificada en los años 80 y desde entonces se han realizado una gran cantidad de estudios. Más importante, se empezó a hablar de rescate neuronal mediante enfriamiento del cerebro después de la lesión isquémica. Inicialmente los estudios eran alentadores, pero el período de seguimiento después de la lesión primaria era sólo de algunos días. Cuando los intervalos de seguimiento de la evolución se extendieron (semanas/meses) la protección desapareció. En animales sometidos a lesiones isquémicas globales, la inducción de hipotermia posterior a la lesión fue efectiva únicamente si la duración de la hipotermia era prolongada. Se necesitó un período de enfriamiento mayor de 12 horas para obtener beneficio. Cuando se incorporó esta observación en estudios humanos se obtuvo el mismo resultado favorable, lo que sugiere que es necesario tener un entendimiento de las limitaciones de los protocolos de una intervención, antes de extrapolar los resultados del laboratorio a la clínica.

Es importante considerar que el período de recalentamiento constituye una fase similar al período de reperfusión, con todas las implicaciones que ello significa.

Possiblemente las investigaciones futuras estén encaminadas a encontrar un medio eficaz para producir el enfriamiento y recalentamiento controlado del cerebro traumatizado, al mismo tiempo que se preserva la temperatura del resto del organismo en un intento por disminuir los efectos secundarios de la hipotermia. Éstos pueden ir desde un aumento en la incidencia de neumonía nosocomial hasta la

potenciación de la tríada de la muerte (hipotermia, acidosis y coagulopatía) en pacientes politraumatizados o comprometidos sistémicamente.

## ANESTÉSICOS

El concepto de protección cerebral farmacológica se inició en las salas de cirugía. Es lógico pensar que si se diminuye la carga de trabajo del cerebro (como hacen los anestésicos), el cerebro anestesiado será más tolerante a disminuciones en el flujo sanguíneo o en la entrega de oxígeno o glucosa. A pesar de esto, ha sido muy difícil probar su efecto benéfico en la disminución de la lesión isquémica. Los estudios en humanos son escasos, no tienen poder y no describen seguimiento a largo plazo. Los estudios en animales tienen resultados contradictorios.

## Barbitúricos

La disminución de la PIC, causada por los barbitúricos, es debida a la autorregulación cerebral que mantiene acoplado el flujo sanguíneo cerebral a las demandas metabólicas. Al suprimir o disminuir el metabolismo cerebral, estos agentes disminuyen las demandas metabólicas, disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, el volumen sanguíneo cerebral y la PIC. Sin embargo, no existe evidencia de asociación entre estos cambios y disminución de incapacidad o muerte. El tratamiento con barbitúricos produce depresión miocárdica y vasodilatación sistémica con hipotensión. Por cada 4 pacientes tratados con barbitúricos uno desarrolla hipotensión; este efecto puede enmascarar o hacer desaparecer el posible beneficio que pudieran tener.

Los efectos benéficos de los barbitúricos son los siguientes:

1. Disminución del metabolismo cerebral
2. Tratamiento de convulsiones
3. Disminución del edema cerebral
4. Disminución de la secreción de LCR
5. Barredor de radicales libres
6. Bloqueo de canales de sodio
7. Bloqueo de los canales de calcio
8. Modulación de la función de receptores específicos: los barbitúricos potencian la función de los receptores del tipo ácido aminobutírico e inhiben el subtipo AMPA de los receptores para glutamato

## Corticoides

Las acciones de los corticoides son numerosas. Sus efectos incluyen alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, mantenimiento del balance hidroelectrolítico, preservación de la función normal de los sistemas

cardiovascular, renal, inmunológico, musculoesquelético, endocrino y del sistema nervioso central. Además, por mecanismos que no están absolutamente definidos, los corticoides capacitan al organismo para reaccionar ante circunstancias estresantes, como estímulos nocivos o cambios importantes en el medio ambiente.

Los corticoides han sido usados en el tratamiento del TCE. En la revisión sistemática publicada por I. Roberts identificó 13 estudios (2,073 pacientes) que reportan muerte o incapacidad. El riesgo relativo de muerte fue de 0.95 (95% IC 0.84-1.07). Los datos sobre incapacidad son evidentes en 9 de los estudios y el riesgo relativo para muerte o incapacidad fue de 1.01 (95% IC 0.91-1.11).

Las guías para el manejo del TCE de Brain Trauma Foundation recomiendan que no se administren. Esta recomendación es avalada por los resultados obtenidos por el estudio CRASH, que después de completar 10,000 pacientes suspendió la investigación, por no encontrar ningún beneficio.

## Protección cerebral

Fase I	Aporte de oxígeno y presión de perfusión
Fase II	Falla energética
Fase III	Acumulación de ácido láctico
Fase IV	Trastorno de gradientes iónicos y activación de receptores específicos
Fase V	Respuesta inflamatoria
Fase VI	Reperfusión

## CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA PLASMÁTICA

Estudios en animales de laboratorio y en humanos demuestran que la hiperglicemia se asocia con peor pronóstico después de trauma o isquemia cerebral. La conversión anaeróbica de glucosa a lactato, con acidosis intracelular y alteración del metabolismo celular, explica en parte este fenómeno. La concentración de ácido láctico intracelular está en función de varios factores, entre ellos el aporte de oxígeno, la concentración de glucosa en la sangre y en el tejido cerebral, y la velocidad de transporte de lactato hacia el espacio extracelular, siendo proporcional a los depósitos de glucosa en el momento de la isquemia completa o a los depósitos más el aporte continuo de glucosa a la célula durante la isquemia incompleta. El mecanismo por el cual la normoglicemia puede proteger el tejido neuronal incluye la disminución de la acidosis láctica intracelular junto con disminución de la permeabilidad de la membrana y reducción del edema de las células endoteliales, de las células gliales y de las neuronas. Es aconsejable mantener las cifras de glicemia entre 100 y 150 mg/dL.

La hiperglicemia lesiona la célula a través de otros medios. Atenúa el aumento de adenosina, potente vasodilatador, en respuesta a la isquemia. La adenosina, nucleótido de purina, inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios y modula la producción de radicales libres.

### Hiperglicemia

#### Mecanismo de lesión

- Desnaturalización de proteínas
- Aumento edema glial
- Suprime regeneración de NADH
- Aumenta calcio
- Medio favorable para producir radicales libres

### Protección cerebral

- Fase I Aporte de oxígeno y presión de perfusión
- Fase II Falla energética
- Fase III Acumulación de ácido láctico
- Fase IV Trastorno de gradientes iónicos y activación de receptores específicos
- Fase V Respuesta inflamatoria
- Fase VI Reperfusión

### Fase IV

- Bloqueo de canales de Na
- Bloqueo de canales de Ca
- Antagonismo de excitotoxicidad
- Barrido de radicales libres

### Protección cerebral

- |          |  |
|----------|--|
| Fase I   | Aporte de oxígeno y presión de perfusión                               |
| Fase II  | Falla energética   |
| Fase III | Acumulación de ácido láctico   |
| Fase IV  | Trastorno de gradientes iónicos y activación de receptores específicos |
| Fase V   | Respuesta inflamatoria   |
| Fase VI  | Reperfusión  |

### PREACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO

Un período corto de isquemia cerebral produce tolerancia a una lesión isquémica subsiguiente. Este fenómeno de precondicionamiento isquémico ha sido confirmado en varios modelos animales. Como la tolerancia isquémica que proporciona un episodio previo puede ser una medida importante de protección cerebral, los mecanismos que la inducen han sido extensamente estudiados. Se sabe que el preacondicionamiento protege las neuronas y preserva al mismo tiempo la función cerebral. Algunos trabajos han sido capaces de demostrar que lesiones metabólicas o físicas pueden inducir una tolerancia cruzada a la isquemia. Los mecanismos que producen este fenómeno pueden agruparse en dos categorías: 1. Una función celular de defensa contra la isquemia que se aumenta por mecanismos inherentes a las neuronas. 2. Una respuesta de estrés celular y síntesis de proteínas de estrés que puede llevar a un aumento de la capacidad para mantener la normalidad dentro de la célula. Si la inducción de la tolerancia puede ser manipulada y acelerada por un tratamiento con drogas que sean lo suficientemente seguras y efectivas, la ventana de estrategias terapéuticas se expande proporcionando una nueva especie.