

Factores Críticos de Viabilidad Cerebral

Fernanda Teixeira de Aranda

RESUMEN

El encéfalo es el órgano más vulnerable a la anoxia debido a que cuenta con bajas reservas de sustratos para el metabolismo anaeróbico. Sin embargo, bajo circunstancias especiales, como la hipotermia, el período de viabilidad de la función neuronal puede ser mayor. En este trabajo se revisan brevemente los mecanismos adyacentes a la vulnerabilidad del tejido encefálico a la anoxia-isquemia y a la recuperación de la función neuronal.

Palabras clave: Encéfalo: anoxia, isquemia, vulnerabilidad

SUMMARY

CRITICAL FACTORS OF BRAIN VIABILITY

This paper briefly reviews, the physiopathological features of the vulnerability of the brain and reversibility of its function under anoxia-ischemia. The brain is more vulnerable to anoxia because has not sufficient substratum for anaerobic metabolism. However in some cases as hypothermia, the vulnerability of the brain to hypoxia can be less marked.

Key words: Brain: anoxia, ischemia, vulnerability

Se considera que el encéfalo es muy vulnerable a la anoxia, y que un período de pocos minutos de privación de oxígeno puede resultar en daño estructural y funcional permanente¹. Esto se debe a las bajas reservas de este órgano de sustratos para el metabolismo anaeróbico.

Sin embargo, se ha demostrado el retorno de potenciales evocados, de la respuesta piramidal a la estimulación eléctrica de la corteza motora y el retorno de la actividad electroencefalográfica después de una hora de isquemia en condiciones de normotermia²⁻⁴. El período de reversibilidad puede extenderse aun más por hipotermia^{5,6}. Todos estos datos indican que, bajo circunstancias especiales, las neuronas pueden sobrevivir a períodos extendidos de privación de oxígeno, y que procesos patológicos complejos de naturaleza extra-neural pueden estar involucrados en la muerte celular. Estos factores incluyen a) el llamado fenómeno de no-reflujo, producido por el edema de las células endoteliales de los capilares cerebrales, lo que impide la recirculación post-isquemia⁷; b) la composición de la sangre, la cual sufre aumento de su viscosidad por disminución del agua circulante debido a los cambios iónicos tisulares que ocurren por

falla de los mecanismos celulares reguladores, y c) alteraciones de la composición del líquido cefalorraquídeo. Los espasmos vasculares o la presencia de trombos de fibrina o plaquetarios no parecen ejercer influencia en la obstrucción vascular.

Para que se puedan establecer protocolos de tratamiento del paro cardio-respiratorio y otras entidades que llevan a la hipoxia cerebral, es importante conocer con precisión el período de viabilidad neuronal y los diferentes tipos de secuelas que pueden surgir como consecuencia de estos eventos.

PATOLOGIA DE LA HIPOXIA ENCEFALICA

Cambios cerebrales hipóxicos pueden seguir a varios tipos de alteraciones fisiológicas, como reducción o cese del flujo sanguíneo, disminución de la tensión de oxígeno en la sangre circulante, o el efecto de factores tóxicos. Además, vale recordar que la neurona depende de la glucosa como su principal sustrato metabólico, y que la hipoglucemia severa puede producir daño neuronal morfológicamente similar a aquél causado por la hipoxia.

Por otro lado, estudios experimentales y la observación de pacientes con infarto cerebral han demostrado que la hiperglucemia aumenta el impacto del daño de la isquemia cerebral, por elevar la acidosis intracelular y por provocar una disminución del flujo sanguíneo cerebral⁸⁻¹⁰.

En todas estas circunstancias, la participación neuronal no es homogénea, ya que hay grupos de células especialmente vulnerables: a) las capas corticales 3, 5 y 6; b) el hipocampo, especialmente el sector de Sommer; c) el núcleo amigdalóide; d) las células de Purkinje y en cesto del cerebelo, y e) los núcleos del tallo cerebral. Los núcleos de la base se afectan irregularmente, y la médula espinal es resistente a los períodos de hipoxia. Las zonas limítrofes de irrigación arterial cerebral también se consideran como regiones especialmente vulnerables.

La secuencia de los cambios morfológicos en la hipoxia han sido bien definidas en protocolos experimentales. En el estadio más temprano aparecen numerosas vacuolas pequeñas, de hasta 2 microómetros de diámetro, distribuidas uniformemente en el pericarion y que se extienden hacia las dendritas. Tales vacuolas representan mitocondrias y cisternas del retículo endoplásmico dilatadas; las primeras conservan su doble membrana, pero pierden sus crestas. Los primates parecen ser relativamente resistentes a este cambio; mientras los carnívoros lo presentan después de 5 a 15 minutos de hipoxia, los monos Rhesus lo muestran después de 15 minutos, y en el cerebro de un humano que sufrió paro cardio-respiratorio irreversible se lo observó después de 1 hora¹¹. Las neuronas pequeñas (Golgi tipo II) muestran esta alteración antes que las neuronas mayores (Golgi tipo I).

Del estadio de microvacuolización, las alteraciones progresan hacia el llamado daño neuronal isquémico, el cual marca el fin de los cambios reversibles. Se lo observa desde media a 4 horas después del evento isquémico. Hay retracción marcada del citoplasma, el cual adquiere eosinofilia intensa, con dispersión de la sustancia de Nissl. El núcleo se vuelve denso y de contorno irregular. La microscopía electrónica de transmisión en este período muestra mayor electrón densidad del pericarion, el cual contiene microvacuolas y restos de organitos. Los procesos astrocitarios peri-neuronales y perivasculares exhiben edema.

Más tarde en la evolución del proceso, el citoplasma se vuelve homogéneo, eosinofílico y el núcleo se fragmenta. En el estadio final, hay restos nucleares fragmentados, sin citoplasma reconocible¹¹.

ASPECTOS METABOLICOS DE LA HIPOXIA ENCEFALICA

A pesar de que el encéfalo constituye solamente el 2% del peso corporal, demanda el 15% del gasto cardíaco y 20% del oxígeno inspirado. Depende, en la mayor parte, del metabolismo oxidativo de la glucosa, ya que no almacena

glucógeno, ni metaboliza ácidos grasos¹². Para satisfacer a tales consumos, el cerebro recibe la irrigación de aproximadamente 50 ml de sangre por minuto para cada 100 gramos de tejido, en condiciones de reposo, la que puede aumentar en actividades sensoriales, motoras o intelectuales¹³.

Se llama autorregulación cerebral a la capacidad del cerebro de regular el aporte sanguíneo de acuerdo al nivel de actividad. Tales actividades dependen íntimamente de los sistemas de transporte membranar, los cuales, si dejan de funcionar, llevan a edema intenso por falta de control de los gradientes iónicos¹⁴.

Cuando cada molécula de glucosa entra al pericarion, da origen a dos moléculas de ácido pirúvico, las cuales entran a la matriz mitocondrial, donde sufren descarboxilación oxidativa en el ciclo de Krebs, con producción de CO₂ e hidrógeno. Este último se acopla al NAD, reduciéndolo a NADH, que entra en la cadena respiratoria en las membranas mitocondriales, donde los átomos de hidrógeno se separan en protones, que son eyectados, y electrones. Se forma, entonces, un gradiente de protones y electrones, que cambia la conformación de la membrana mitocondrial y propicia la fosforilación del ADP en ATP. De estas reacciones, se produce 15 veces más ATP que de las reacciones glucolíticas. El ATP entonces se difunde en el citoplasma neuronal para proveer energía para las diversas actividades celulares.

Estudios experimentales en el perro han descrito tres fases de alteraciones metabólicas durante la hipoxia¹⁵:

En el estadio temprano, observado durante los primeros dos minutos de anoxia, el metabolismo glucolítico se acelera cinco veces, con rápida producción de ácido láctico, propiciada por las actividades de la hexoquinasa, fosfofructoquinasa y glucógeno-fosforilasa. Hay, entonces, aumento de la captación de glucógeno de la sangre y el nivel de ATP aun se mantiene dentro de lo normal.

El estadio intermediario empieza cuando el cerebro ya no es capaz de generar energía en cantidad adecuada. La producción de lactato disminuye, hay menor captación de la glucosa sanguínea y hay rápida producción de AMP a las expensas de ATP. Este período se extiende hasta los 10 minutos de anoxia. Sin embargo, si el aporte de oxígeno se reanuda antes de vencido este tiempo, los cambios metabólicos se pueden revertir.

El período tardío se caracteriza por pérdida del control metabólico e incapacidad de la recuperación funcional, mismo cuando el aporte de oxígeno se restablece. El nivel de ATP cae a 5% de lo normal a los 30 minutos de anoxia. El predominio de los mecanismos catabólicos sobre los anabólicos, que se restringen en condiciones de anoxia, resultan en alteraciones morfológicas que llevan a la muerte celular.

PAPEL DEL FENOMENO DE NO-REFLUJO

La anoxia produce alteraciones del sistema vascular que resultan en el cierre del lumen capilar. Estas alteraciones consisten de edema endotelial y el desarrollo de protrusiones hacia la luz, las cuales contienen pequeñas partículas densas, pero ningún organito. Además, el edema de procesos astrocitarios perivascuales puede colaborar en la compre-

sión de la luz capilar⁷. Esta disminución de la luz es directamente proporcional al tiempo de anoxia. Cuando la gran mayoría de los capilares está obstruida, la isquemia cerebral alcanza un grado irreversible y limita todo esfuerzo terapéutico, por lo que el tratamiento ideal de la isquemia cerebral debe enfatizar la prevención del cierre del lecho capilar⁷. La descompresión craneana por craneotomía solo puede tener éxito si se efectúa antes que ello ocurra.

REFERENCIAS

- 1.-Hossmann K-A . Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* ,1973; 29:375-382.
- 2.-Sobotka P, Gebert E . Pupillenweite und Elektretinogramm des isolierten Hundekopfes nach kompletter Ischaemie in Normothermie. *Pfluegers Arch* 1970;316: R77.
- 3.-Hossmann K-A, Sato K . Recovery of neuronal function after prolonged cerebral ischemia. *Science* 1970;168:375-376.
- 4.-Hossmann K-A, Lechtape-Grueter H . Blood flow and recovery of the cat brain after complete ischemia for one hour. *Eur Neurol* 1972; 6:318-322.
- 5.-Sekar TS, MacDonnell KF, Namsirikul P, Herman RS . Survival after prolonged submersion in cold water without neurologic sequelae. *Arch Intern Med* 1980;40:775-779.
- 6.-Garcia JH . Morphology of global cerebral ischemia. *Crit Care Med* 1988;16:979-987.
- 7.-Matakas F, Cervos-Navarro J, Schneider H . Experimental brain death. I. Morphology and fine structure of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1973;36:497-508.
- 8.-Plum F . What causes infarction in ischemic brain? The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology (Minneapolis)* 1983; 33: 222-233.
- 9.-Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F . Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74: 540-544.
- 10.-Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW . Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985;17: 267-272.
- 11.-Duchen LW. General pathology of neurons and neuroglia. In: Hume Adams J, Corsellis JAN, Duchen LW eds: Greenfield's Neuropathology, 4th ed, John Wiley and Sons, 1984; New York, 8-11.
- 12.-Sjoesjo BK . Brain energy metabolism. John Wiley and Sons, 1978, New York.
- 13.-Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E . Brain functions and blood flow. *Sci Am* 1978; 239:62.
- 14.-Sundt TM Jr . Blood flow regulation in normal and ischemic brain. Current concepts. 1979. The Upjohn Co, Kalamazoo, MI.
- 15.-Drewes LR, Gilboe DD, Betz AL . Metabolic alterations in brain during anoxic-anoxia and subsequent recovery. *Arch Neurol* 1973; 29:385-390.