

Esquemas para la reanimación cerebral

EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR LA DETENCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

El paro cardíaco constituye la prueba más dramática de la tolerancia del cerebro a la isquemia global completa. Durante esta emergencia el cerebro no es el polo inicial de la atención, pero cuando se restablece la circulación los médicos nos enfrentamos al problema de evitar las secuelas neurológicas, tratarlas cuando se presentan y establecer su pronóstico.

Sin duda el dilema es serio, ya que el avance en la reanimación ha incrementado de manera notable el número de pacientes que sobreviven con lesiones de diversa gravedad, que pueden variar desde estados poscomatosos con recuperación completa hasta la muerte cerebral. Hoy se puede afirmar que el 30% de los intentos de reanimación cardiopulmonar son exitosos, pero sólo un escaso 10% de los sobrevivientes pueden retomar su estilo de vida anterior, ya que más de la mitad experimenta alteraciones neurológicas graves. Las secuelas del paro cardíaco determinan que éste sea emparentado con las otras dos grandes patologías causantes de daño permanente: el accidente cerebrovascular y el traumatismo de cráneo. La isquemia es, en última instancia, la causa común de todas las formas de lesión del sistema nervioso central (SNC).

En condiciones normales, la hemostasia cerebral se mantiene constante por el equilibrio dinámico entre el metabolismo, el flujo sanguíneo, la producción y la absorción de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la presión intracraneana (PIC).

El metabolismo oxidativo del cerebro proporciona la energía para sus principales funciones:

a) El mantenimiento, a través de las membranas neuronales, de los potenciales eléctricos que se descargan con frecuencia y que deben ser repuestos a través del transporte de Na^+ fuera de la célula y de K^+ hacia el interior.

- b) La síntesis de neurotransmisores.
- c) La sustitución de enzimas catabolizadas y de elementos estructurales celulares.

Para satisfacer estas demandas el encéfalo está sintetizando constantemente fosfatos de alto valor energético como ATP. La glucosa y el oxígeno son los sustratos proporcionados de manera constante y en grandes cantidades para mantener la función y la integridad celular. Si falla el abastecimiento extrínseco para el metabolismo oxidativo la función neuronal se deteriora. Desprovisto de fuentes de energía, el encéfalo se cataboliza para mantener su actividad y así se lesiona irreparablemente. La glucosa constituye el único nutriente del encéfalo que se encuentra en condiciones fisiológicas. Existen cerca de 2 g de reserva de glucosa como tal y como glucógeno. Un ejemplo de esto está dado por los pacientes en coma insulínico profundo que utilizan estas reservas y pueden tolerar alrededor de noventa minutos antes de presentar un daño cerebral irreversible. Nuestro cerebro consume 80 mg de glucosa por minuto, 5 g por hora, casi el equivalente a la producción total de glucosa por el hígado. La mayor parte de esta cantidad está destinada a su combustión por el oxígeno para formar CO_2 , H_2O y energía (ATP).

A diferencia de lo que sucede con la glucosa, en el cerebro no se mantienen reservas de oxígeno, del que se calcula un almacenamiento sólo para 10 segundos. El consumo normal es de 3,3 ml/100 g de tejido por minuto, lo que se denomina tasa metabólica cerebral de oxígeno (TMCO_2). En las alteraciones funcionales ésta declina en forma paralela al grado de depresión neurológica. Por debajo de los 2,5 ml/100 g/min aparecen cambios mentales significativos y cuando la TMCO_2 desciende por debajo de 2 ml los pacientes entran en coma.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC), vehículo indispensable para los requerimientos energéticos es de 50 ml/100 g/min, lo que para un cerebro adulto con un peso aproximado de 1500 g equivale a 750 cc. Esto representa casi el 20% de gasto cardíaco total. Este FSC es difícil de determinar clínicamente después de una lesión isquémica, siendo importante incorporar el concepto de presión de perfusión cerebral (PPC), que es igual a la tensión arterial media (TAM) menos la presión intracraneana (PIC):

$$\text{PPC} = \text{TAM} - \text{PIC}$$

Cuando se produce un paro cardíaco el FSC pasa por tres períodos bien definidos:

1. Una primera fase de flujo ausente que corresponde al tiempo transcurrido entre la detención circulatoria y el comienzo de la reanimación.
2. Una segunda etapa de flujo crítico durante el masaje cardíaco que no llega a satisfacer las necesidades funcionales.
3. Una tercera fase en la que se instala la circulación y que corresponde a la reperfusión.

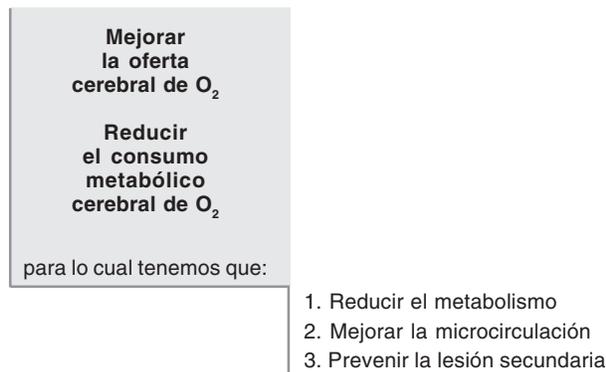
Las dos primeras fases pueden condicionar una necrosis multifocal y la última un daño metabólico y microcirculatorio importante.

Cuando el FSC disminuye a 15-18 ml/100 g/min la transmisión sináptica se paraliza (umbral de falla eléctrica) y cuando sigue bajando se agota el abastecimiento cerebral de oxígeno y comienza la glucólisis anaeróbica. En tres o cuatro minutos se agotan las fuentes energéticas y se interrumpe la producción de ATP (umbral de falla iónica). Como resultado de la glucólisis anaeróbica se producen grandes concentraciones de lactato con disminución del pH intracelular. La acumulación de lactato es mucho mayor en presencia de hiperglucemia. Al perderse la energía celular el ATP se degrada a hipoxantina y xantina. Durante la reperfusión, la xantina-deshidrogenasa actúa sobre estas últimas en presencia de oxígeno y genera grandes cantidades de radical superóxido, que es una fuente potencial de lesión neuronal. Al fallar la bomba de Na^+ y K^+ este último se fuga al espacio extracelular y las células gliales captan Na^+ , cloruro y agua con tumefacción astrocitaria. Además, se induce un estado hipermetabólico con mayor consumo de oxígeno y glucosa y también se produce una entrada importante de Ca^{++} en las neuronas, las dendritas y las células gliales. Algunas secuelas de esto son la descarga de neurotransmisores excitatorios, el desdoblamiento de los fosfolípidos de membrana, lesiones de ácidos nucleicos y alteraciones del flujo por vasoespasmo. Los aminoácidos excitatorios aspartato y glutamato están incrementados y pueden producir demandas metabólicas mayores en un cerebro alterado por la isquemia.

Debido a todo lo expuesto, los métodos terapéuticos propuestos en reanimación cerebral tendrán que estar orientados a establecer un equilibrio entre la provisión y la demanda energética, es decir que habrá que optimizar la oferta cerebral de oxígeno y reducir su consumo metabólico (TMCO_2). Para esto es primordial reducir el metabolismo, mejorar la microcirculación y prevenir la lesión secundaria que aparece durante la reperfusión y que, junto con la lesión primaria originada durante la isquemia inicial, constituyen la lesión definitiva.

Durante la reperfusión aparecen alteraciones importantes del flujo. La primera es el "fenómeno de no reflujo" por el cual amplias zonas del cerebro siguen isquémicas a pesar del restablecimiento de la circulación general, fenómeno que ha sido atribuido a tumefacción glial, edema y aumento de la viscosidad sanguínea. Se han ensayado diversas terapéuticas para tratar este problema, como por ejemplo hemodilución, heparinización, etcétera. Peter Safar recomendó el "flash hipertensivo" que se logra por la administración EV de un vasoconstrictor. Una vez solucionado el problema de no reflujo sobreviene un fenómeno de hiperemia global, el cual es seguido por otro de hipoperfusión difusa, probablemente inducido por el Ca^{++} .

En cuanto a la terapéutica precisa nos encontramos en los umbrales de un territorio enorme y desconcertante. Muchos de los fármacos anteriormente aceptados han ido perdiendo terreno, como los barbitúricos y los esteroides. Sin duda el futuro nos deparará los resultados que apenas entrevemos hoy. Lo que sí conocemos es nuestro objetivo principal:



1. Para reducir el metabolismo, debemos reducir la $TMCO_2$ aumentada por:

- Convulsiones
- Hipermetabolismo
- Actividad motora excesiva
- Hipertermia
- Excitación
- Dolor

2. Para mejorar la microcirculación consideramos:

Anticoagulantes
Agentes reológicos
Hipertensión
Hemodilución

3. Para la prevención de la lesión secundaria tendremos que corregir:

Hipoxia
Hipercarbia
Anomalías electrolíticas
Anemia
Hipotensión

Conociendo la fisiopatología de la lesión isquémica y los objetivos terapéuticos, se han propuesto diversos fármacos para su tratamiento: barbitúricos, fenitoína, bloqueantes cálcicos, gangliósidos, 21-aminoesteroides, antagonistas NMDA, depredadores de radicales libres, inhibidores de las prostaglandinas, diuréticos osmóticos, etcétera. De este conjunto, vale la pena aclarar la acción farmacológica de algunos.

Barbitúricos

Reducen la demanda metabólica de O_2 .
Mejoran el FSC.
Reducen la PIC.
Son anticonvulsivantes.
Estabilizan las membranas.
Eliminan los radicales libres.
Bloquean los canales de Ca^{++} .
Suprimen la liberación de catecolaminas inducida por convulsiones.

A pesar de lo expuesto, los barbitúricos no tienen cabida en la reanimación cerebral porque al ser depresores de la función cardiovascular pueden inducir un nuevo paro cardíaco.

Por otro lado, la alteración de la conciencia producida por ellos dificulta la evaluación neurológica posterior.

Fenitoína

Estabiliza la membrana neuronal.

Disminuye la liberación de K^+ .
Disminuye la $TMCO_2$.
Mejora la distribución del flujo.
Mantiene la concentración de energía de reserva.
Previene la acumulación de metabolitos y sustancias tóxicas.
Es anticonvulsivante.
La **fenitoína** en la dosis de 7 mg/kg puede provocar una discreta hipotensión. No tiene efecto depresor sobre el SNC.

Esteroides

Está demostrado que los esteroides no mejoran el pronóstico neurológico después de la isquemia global. Su eficiencia parece limitarse al tratamiento del edema peritumoral. Pueden agravar la hiperglucemia. Los 21-aminoesteroides, un nuevo tipo de fármacos sin actividad glucocorticoide evaluados en reemplazo de los anteriores, no han demostrado disminuir la generación de radicales libres o la peroxidación de los lípidos.

Diuréticos osmóticos

El manitol no sólo debe emplearse porque actúa sobre el edema citotóxico sino además porque es quelante de los radicales libres, mejorando el FSC.

Inhibidores del tromboxano y las prostaglandinas

El ibuprofeno, la indometacina y la vitamina E aún están en etapa experimental y no hay conclusiones definitivas respecto de su utilidad.

Oxido nítrico

El papel desempeñado por el óxido nítrico ha sido estudiado en animales y los resultados obtenidos han sido contradictorios, seguramente debido a su papel como mensajero molecular y neurotoxina. Aún debe demostrarse si constituye un tratamiento seguro en los seres humanos.

Gangliósidos

Parecen disminuir el aumento de Ca^{++} intracelular con la consiguiente protección de las membranas neuronales.

Es fundamental su administración temprana.

Nimodipina

A pesar de que no hay estudios que demuestren que mejora la evolución neurológica, creemos que su eficacia puede ser más alta si se la administra precozmente. Es bueno recordar que este fármaco provoca una hipotensión arterial que debe ser vigilada y que sus soluciones son inactivadas por la luz.

Hiperventilación

Es mala compañera del paciente con isquemia cerebral ya que puede agravar el cuadro aumentando la isquemia por vasoconstricción cerebral. La normoventilación o la hiperventilación moderada serán la norma.

Hipotermia

Una disminución de la temperatura a 32° - 34°C ejerce efectos protectores ya que por cada grado de descenso el metabolismo cae un 4,5%, y el efecto buscado es la merma en el consumo metabólico cerebral de O_2 .

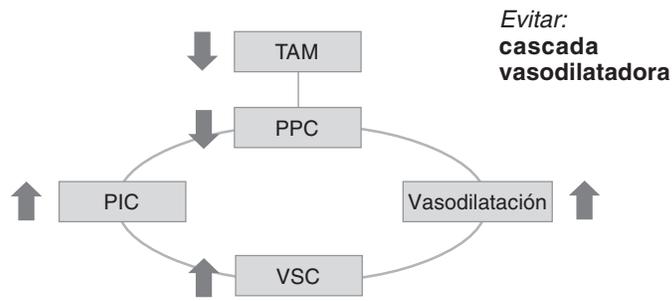
La finalidad de la reanimación cerebral es mejorar el pronóstico neurológico para favorecer la calidad de vida.

En el futuro la investigación fisiopatológica y farmacológica permitirá superar el problema. Sin duda estamos en el camino adecuado ya que sabemos que algo debemos hacer para mitigar, en parte, el drama de estos pacientes.

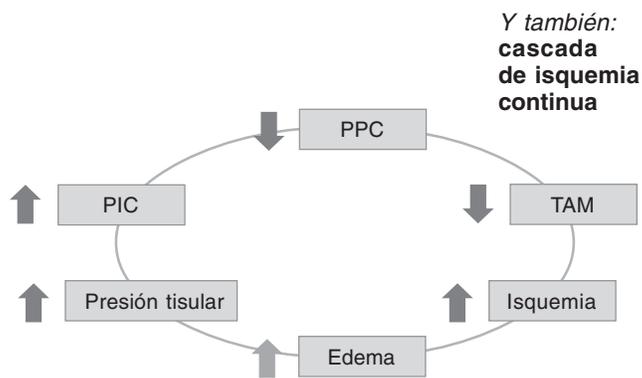
De cualquier forma, debe darse prioridad a la vigilancia continua para reducir el tiempo entre el comienzo del paro cardíaco y la reanimación.

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO

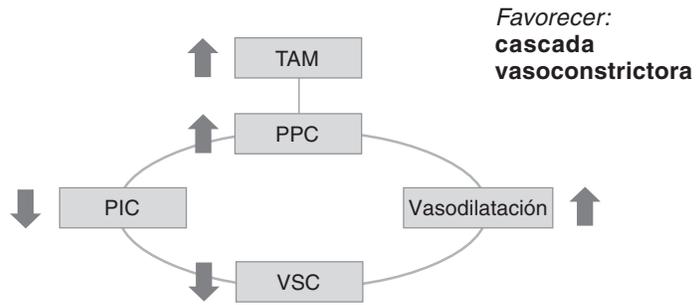
- 1 **Tratamiento del paro cardíaco**
- 2 **Normoventilación** (Et CO₂ = 30-35 mm Hg)
- 3 **Hipotermia moderada** (32°-34°C)
- 4 **Fenitoína** (7 mg/kg)
- 5 **Flash hipertensivo** (efedrina en dosis titulada)
- 6 **Diuréticos osmóticos** (manitol 0,5 mg/kg)
- 7 **Bloqueantes cálcicos** (nimodipina 10 mg en infusión continua)
- 8 **Gangliósidos** (200 mg)



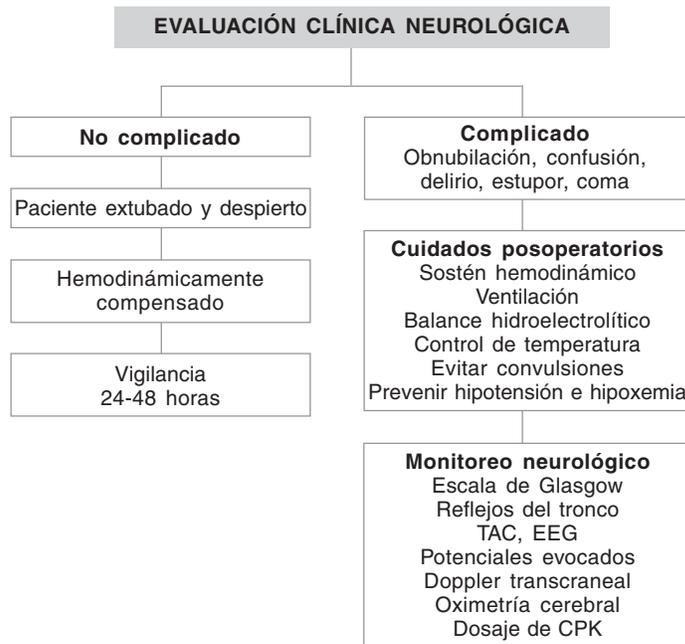
Evitar:
cascada vasodilatadora



Y también:
cascada de isquemia continua



Recuperación:



Diag. 12-1. Evaluación clínica de la recuperación

Lecturas sugeridas

Abramson NS. Clinical Trials of brain resuscitation after cardiac arrest. A review. *Acta Anaesth. Scand.* 1991; 96: 54-55.

American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *JAMA* 1993; 268: 2171-2302.

Bass E. Cardiopulmonary arrest. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103:920.

Café C, Torrieri C, Marzatico F. Cellular and molecular events of ischemic brain damage. *Funct. Neurol.* 1993; 8: 121-133.

Caronna JJ, Finkelnstein S. Neurological Syndromes after cardiac arrest. *Stroke* 1978; 9: 517-521.

Cerchiari El Safar P, Klein E, Diven W. Visceral post resuscitation syndrome and neurologic outcome. *Resuscitation* 1993; 55: 119-136.

Krause G, White B et al. Brain cell death following ischemia and reperfusion. *Crit. Care Med.* 1988; 16 (7): 714.

Lipton SA. Excitatory aminoacid as a common pathway of neurological resort. *New England Journal. Med.* 1997; 330-332 and 613-622.

Mangione M, Furena A. Heparin and 21-Aminosteroids in post anoxic cerebral resuscitation. *Minerva Anest.* 1994; 60: 547-550.

Mauguiere F, Grand C, Fisher C, Courjon J. Aspects des potentiels évoqués auditifs et somesthésiques précoces dans les comas neurologiques et la mort cérébrale. *Rev. EEG Neurophysiol.* 1982; 12: 280-286.

Norris JW. High doses steroid treatment in cerebral infarction. *Minerva Anest.* 1994; 60: 547-550.

Previgliano I. Fisiopatología del trauma craneo-encefálico. *Avances en Medicina Interna*, 1996.

Rossner M. *Journal of Neurosurgery.* Noviembre de 1996.

Rossner M. Journal of Trauma. Julio de 1990.

Safar C. History of Cardiopulmonary cerebral resuscitation. En: Kaye W, Bircher N (eds.) Cardiopulmonary resuscitation. Nueva York, Churchill Livingstone, 1989; 1-53.

Shiogi T, Tomita Y, Sato E, Hara M, Takeuchi K, Satio I. Diagnostic significance of supratentorial circulatory arrest monitored by transcranial Doppler sonography; Temporal relationship to loss of brain function. Neurosurgery 1991; 14: 14-20 (en japonés).