

DOI:

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.46>

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Montero Cabrera, E. (2014).
Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestésia general.
En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades
Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: OmniaScience;
2014. pp.257-292.

Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestesia general

EDSON MONTERO CABRERA

Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad San Sebastián, Chile.

e-mail: edson.montero@uss.cl

RESUMEN

La principal causa de daño neuronal en el Sistema Nervioso Central es la privación de oxígeno-glucosa, la que se presenta en diversos trastornos agudos tales como: isquemia, trauma, apoplejía o enfermedades neurodegenerativas. Muchos de estos desordenes se presentan durante la realización de procedimientos anestésicos, por lo cual la elección y uso de agentes anestésicos es fundamental, para lograr una neuroprotección efectiva.

En el este capítulo se analizaran lo posibles efectos neuroprotectores de dos grandes grupos de agentes anestésicos: aquellos de administración inhalatoria (agentes gaseosos como xenón y óxido nitroso, y anestésicos volátiles, que involucran productos halogenados) y agentes de administración endovenosa (tio-pental sódico, propofol, ketamina, etc). Ambos grupos de fármacos han demostrado neuroprotección a corto plazo, la que se expresa cuando el tiempo entre de privación oxígeno-glucosa y la administración del agente no supera los 7 días. La neuroprotección a largo plazo, que se sucede en un tiempo superior a 1 semana, exhibe resultados controversiales. Los mecanismos relacionados con el efecto neuroprotector en los anestésicos inhalatorios incluyen: la activación de los canales de potasio dependientes de ATP, sobreexpresión de la óxido nítrico sintasa, reducción de la tasa metabólica cerebral, aumento del flujo perisquémico y regulación de los factores antiapoptóticos. Es importante destacar que aunque el principal mecanismo de neuroprotección en los agentes endovenosos es la disminución de la tasa metabólica cerebral, contribuyen a ésta, la facilitación de la síntesis proteica, la actividad GABAérgica, y una acción anti-oxidante. El tiempo de duración de esta neuroprotección fluctúa entre 2 a 4 semanas. Si bien es cierto es potencialmente producida por los distintos agentes anestésicos, es también un hecho, la existencia de estudios que aseguran resultados neurodegenerativos. En particular, los anestésicos volátiles han demostrado una estimulación de la neurogénesis, sugiriendo una contribución a la reparación cerebral post-traumática. Otro aspecto discutible, ha sido el efecto neuroprotector de estos agentes en modelos preclínicos en la edad perinatal, el cual se ha planteado como dosis y tiempo dependiente.

Actualmente con la información disponible no se ha demostrado la superioridad de un agente sobre otro, para ello, es imprescindible realizar estudios clínicos controlados que establezcan resultados sólidos e incuestionables del efecto neuro-

protector y las ventajas comparativas de un agente en particular, más allá de las investigaciones realizadas en animales o *in vitro*.

1. Introducción

Las neuronas del SNC son muy sensibles a cualquier deterioro de la entrega de sustrato, especialmente durante la privación de oxígeno-glucosa, esta alteración representa una de las principales causas del daño cerebral irreversible. Diversos desórdenes agudos tales como, isquemia, apoplejía o trauma y enfermedades crónicas neurodegenerativas como, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, son causantes de dichas lesiones cerebrales. La neuroprotección, concepto que involucra un conjunto de mecanismos fisiopatológicos utilizado para proteger el tejido nervioso de procesos celulares complejos, como apoptosis, inflamación, degeneración y depleción energética, surge necesariamente como una estrategia terapéutica eficiente en el tratamiento de estas enfermedades. Debido a que muchas de estas lesiones ocurren durante el período perioperatorio, la protección del cerebro en pacientes sometidos a cirugía representa uno de las preocupaciones más importantes para los anestesiólogos, siendo de la alta relevancia la elección del agente anestésico más adecuado para lograr la neuroprotección [1].

En el último tiempo, la anestesia intravenosa ha sido ampliamente utilizada convirtiéndose en la técnica de elección en muchos procedimientos quirúrgicos en que la neuroprotección es una preocupación importante para los anestesiólogos, tales como neurocirugía, endarterectomía carotídea e intervenciones a corazón abierto, sustituyendo así casi por completo a la anestesia inhalatoria.

Durante este capítulo examinaremos la información disponible y actualizada sobre los efectos de los agentes anestésicos más comúnmente utilizados en términos de neuroprotección y, en particular, compararemos los fármacos utilizados en dos protocolos anestésicos diferentes. Analizaremos los efectos neuroprotectores de los fármacos anestésicos comúnmente usados en la práctica clínica, sus ventajas comparativas y la interacción de éstos en su uso asociado.

Tomando en cuenta la modalidad de administración de los agentes anestésicos, éstos pueden ser divididos en dos clases: aquellos administrados por una vía inhalatoria y que obedecen a agentes volátiles y aquellos fármacos administrados por vía endovenosa. En la primera clase encontramos moléculas distintas tales

como xenón y óxido nitroso y anestésicos volátiles halogenados tales como: halotano, isoflurano, desflurano y sevoflurano. En la segunda clase en la que se incluyen los agentes intravenosos, tenemos drogas como tiopental sódico, propofol y ketamina.

2. Agentes anestésicos

2.1. Agentes Anestésicos Volátiles

Los agentes anestésicos volátiles son de gran importancia en la realización de procedimientos quirúrgicos complejos, jugando un rol relevante en la mantención de la estabilidad neurovegetativa durante la intervención. Muchos estudios han demostrado algún grado de neuroprotección en la compleja red neuronal, al intervenir en el metabolismo de cerebral en su conjunto [2].

Es importante destacar que el concepto de neuroprotección, tomando en consideración la literatura revisada en el presente artículo, involucra dos clasificaciones relevantes en base al tiempo en que se ha producido la lesión isquémica. Neuroprotección a corto plazo, en la cual las medidas terapéuticas seleccionadas se han implementado en un tiempo inferior a una semana de producida la isquemia cerebral, este tipo de intervención se presenta en estudios controlados de carácter experimental, normalmente realizado en animales. Mientras que la neuroprotección a largo plazo, se sucede en un tiempo superior a una semana de producida la injuria isquémica, este período sigue siendo un aspecto controversial [3].

Los resultados obtenidos de la revisión realizada sugieren que los mecanismos relacionados con el efecto neuroprotector de los agentes anestésicos volátiles son cinco, e incluyen:

- Activación de los canales de potasio dependientes de ATP (adenosin trifosfato)
- Up regulation de la óxido nítrico sintasa
- Reducción de los factores de estrés excitotóxico y tasa metabólica cerebral
- Aumento del flujo cerebral periisquémico
- Regulación de los factores antiapopticos, incluyendo los mitógenos activados por proteinquinasas [3]

2.1.1. Halotano

Halotano, fue un gas anestésico ampliamente usado en la práctica clínica pero debido a su potencial hepatotoxicidad ha sido reemplazado por otros anestésicos volátiles. Este efecto secundario, dañino al sistema se asocia a una alta tasa de mortalidad.

Es por ello, y en consideración a lo anterior que las investigaciones sobre los efectos neuroprotectores de este agente son escasos. Nakao y cols en el año 2003, han demostrado como halotano, junto a otros anestésicos como isoflurano, barbitúricos y las benzodiacepinas inhibe el daño causado por los antagonistas no competitivos del receptor NMDA en la corteza cingulada posterior y corteza retrosplenial de los roedores, estas regiones cerebrales se cree que son responsables de la actividad psicomimética de los seres humanos, probablemente a través de la activación del receptor GABAA [4]. Los efectos neuroprotectores de halotano han sido evaluados en modelos experimentales de isquemia cerebral.

En un primer estudio realizado en ratas Sprague-Dawley se estudiaron los efectos neuroprotectores de halotano en relación al tamaño del infarto cerebral después de 2 hr. de realizada la oclusión intraluminal de la arteria cerebral media y durante 22 hr. de reperusión. En este ensayo se administró halotano mediante intubación y ventilación mecánica a dos grupos de ratas, uno en régimen de corta duración, mientras se efectuaba la preparación del animal y otro grupo en régimen de larga duración durante el proceso de preparación e isquemia. En el grupo de larga duración el tamaño del infarto, visualizado por tinción con cloruro de 2,3,5-trifenil-tetrazolio, fue significativamente menor que el grupo ratas en que se administró halotano en un régimen de corta duración [5]. En un segundo estudio realizado por Kobayashi y col, 2007, que se diseñó para evaluar cuantitativamente los efectos neuroprotectores de halotano en comparación con otros agentes anestésicos endovenosos en la isquemia cerebral, se encontró al analizar el tiempo de isquemia necesario para lograr el 50% del daño neuronal causado por los agentes anestésicos en estudio que, tiopental y propofol necesitaron un tiempo significativamente mayor que el tiempo utilizado por halotano para producir la misma injuria, por lo que estos agentes presentaron un mayor tiempo de neuroproteccion que halotano, sin embargo halotano presento un tiempo de neuroproteccion mayor que el control, esto fue ratificado en el mismo estudio por técnicas histopatológicas al 5° día de realizada la experiencia y por métodos electrofisiológicos y de microdiálisis cerebral en la zona CA1 del hipocampo de los jerbos estudiados [6].

En particular en el modelo anterior se demostró que halotano atenúa la gravedad de despolarización isquémica, daño neuronal y los niveles de glutamato extracelular, siendo menos eficaz que tiopental y propofol [6].

Haelewyn y cols. en el 2003, han demostrado que halotano proporciona protección contra la isquemia cerebral local, siendo su efecto neuroprotector menor que el producido por desflurano. Otro aspecto estudiado, fue la neuroprotección obtenida en cortes cerebelosos de ratas, que previamente fueron expuestas a la isquemia experimental, fenómeno denominado pre-acondicionamiento. En una experiencia realizada por Wang y cols., 2007 en que se estudió la potencia de un grupo de anestésicos volátiles como inductores de pre-acondicionamiento y su posible relación con la capacidad de éstos mismos agentes para producir anestesia, se encontró que halotano, isoflurano, desflurano y sevoflurano produjeron pre-acondicionamiento y que ésta era dosis dependiente, planteando un mecanismo a través de la modificación de la actividad del transportador de glutamato, ya que, al usar inhibidores de este transportador el pre-acondicionamiento no se podía obtener. Por otro lado, la administración continua de halotano disminuye la privación de oxígeno y glucosa que induce apoptosis neuronal en cultivos de células corticales de ratas recién nacidas, preparadas *in vitro* [7].

No hay estudios prospectivos que hayan examinado los efectos de la exposición a halotano en la estructura neuronal y el resultado neurocognitivo durante los primeros años de vida. Anomalías conductuales transitorias se han observado, tales como el miedo a los extraños, rabietas, búsqueda de atención, trastornos del sueño, enuresis y ansiedad [8]. En modelo murino, se cuantificó la densidad sináptica en la corteza entorrinal y subículo de las ratas desde los 5 a 95 días post-parto. Estas ratas fueron descendientes de madres que habían sido sometidas a cuatro diferentes concentraciones de halotano durante la gestación y durante 60 días después del nacimiento. Las condiciones de exposición al agente se diseñaron de la siguiente manera: control (sin exposición), administración de halotano intermitente y administración de halotano continuo. Los resultados obtenidos mostraron que la densidad sináptica en ratas expuestas a halotano fue significativamente menor que las ratas control y que los animales expuestos intermitentemente a halotano tuvieron una densidad sináptica mayor que aquellos expuestos de manera continua al agente. El retraso del desarrollo sináptico en la corteza entorrinal y subículo se estableció a los 5 días post-parto y se mantuvo hasta los primeros 90 días después del parto. El retraso en la sinaptogénesis causada por halotano

generó una supresión del comportamiento normal de estas ratas en la prueba de alternancia espontánea. Por lo tanto, el retraso inicial en la maduración sináptica causada por la exposición a halotano en el útero puede causar permanentes déficits morfológicos y funcionales en el cerebro [9]. Es así, como se ha demostrado en los experimentos de laboratorio que la exposición prenatal a halotano en dosis clínicas entre los días 3 y 17 de gestación, consecuentemente llevó a un deterioro en el aprendizaje en la edad adulta, mientras que las dosis subclínicas generaron una disminución de la densidad sináptica, pero carecieron de disfunción cognitiva [8,9].

2.1.2. Isoflurano

Isoflurano es un anestésico inhalatorio introducido al mercado desde hace varias décadas, pero aún es ampliamente utilizado en la clínica. Al igual que otros anestésicos volátiles exhibe un efecto neuroprotector, induciendo precondicionamiento dosis-dependiente cuando es usado previo a la exposición. Se han realizado estudios en células de Purkinje, en cortes histológicos de cerebelo de ratas con el objeto de aceptar como hipótesis que el precondicionamiento de isoflurano reduce la muerte neuronal inducida por isquemia. Para ello, se realizó un ensayo en que se indujo un precondicionamiento con este agente en dosis de administración de 1-4% durante 15 minutos a 37°C, y se observó la disminución significativa de las lesiones y muerte de estas células causada por una isquemia de 20 min. (simulando una privación de oxígeno-glucosa). La concentración eficaz para lograr la mitad del efecto máximo de neuroprotección del isoflurano por precondicionamiento fue de $1,17 \pm 0,31\%$ y los efectos protectores máximos se alcanzaron en concentraciones de isoflurano al 3% o mayores. Al usar inhibidores específicos del transportador de glutamato, éstos no fueron capaces de generar un cambio en la muerte celular por privación de oxígeno-glucosa inducido por la isquemia. Resultados similares se obtuvieron al utilizar inhibidores de canales de K⁺ dependientes de ATP, como la glibenclamida [9]. En otro estudio de este mismo autor el 2005, en que realizó un precondicionamiento con isoflurano al 2% durante 30 min. antes de la estimulación de los receptores de glutamato a distintas concentraciones, se observó una reducción significativa de la neurotoxicidad inducida por el neurotransmisor. Al administrar dos proteínas quinasa C (PKC), calfoestina C y queleritrina al cultivo celular cortical, éstas neutralizaron la protección inducida por el pre-acondicionamiento generado por isoflurano. Un resultado

similar se obtuvo cuando se adiciona al cultivo celular un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), l-nitro (G) - arginina metil éster, L-NAME. Este estudio nos permite concluir, que la neuroprotección obtenida por el pre-acondicionamiento con isoflurano es PKC-y NOS-dependiente [10].

Zhao y cols., 2007 administraron isoflurano en dosis de 1,5 % durante 30 min., 24 h antes de producir la isquemia cerebral que fue producida por la ligadura de la arteria carótida común izquierda, para luego administrar oxígeno durante 2 h. El propósito de este ensayo fue evaluar la neuropatología al mes de realizada la isquemia, a través de pruebas de coordinación motora, funciones de aprendizaje y memoria. En otro grupo de ratas, tratadas de igual forma se realizó el test Western para cuantificar la expresión de la proteína de choque térmico 70, Bcl-2, 24 h. después de realizado pre-acondicionamiento con isoflurano. Los resultados obtenidos demostraron que el pre-acondicionamiento producido por isoflurano atenúa la isquemia que genera pérdida de neuronas y tejido cerebral, tales como corteza e hipocampo. Es así, como la coordinación motora de las ratas mejoro en un plazo menor a 1 mes después de la isquemia, al igual que las funciones de aprendizaje y memoria, las que fueron evaluadas en test sociales y reconocimiento de laberinto "Y". Por otra parte, la expresión de Bcl-2, una proteína antiapoptótica bien conocida en el hipocampo se incrementó después de la exposición a isoflurano. Este aumento se redujo al administrar al cultivo celular, inhibidores del óxido nítrico sintasa. Basados en estos hallazgos se puede concluir que el pre-acondicionamiento inducido por isoflurano mejoró los resultados neurológicos a largo plazo después de la isquemia cerebral y que la óxido nítrico sintasa puede estar implicada en esta neuroprotección cerebral [11].

Isoflurano inhibe la neurotoxicidad inducida y activa durante la hipoxia el factor-1 α , inducida por la óxido nítrico sintasa, relacionadas con las quinasas 1 y 2 que protege contra el daño neuronal producido por la privación de oxígeno y glucosa en ratas. Por otro lado, mediante estudios de preacondicionamiento en que se agruparon ratas con administración de oxígeno e isoflurano en diferentes dosis, se demostró la neuroprotección obtenida después de 24 hr. de haber generado una isquemia focalizada a los animales por transfixión transitoria de la arteria cerebral media derecha. En esta misma experiencia, se relacionó la administración de isoflurano en distintas dosis con la administración de glibenclamida, molécula que bloquea los canales de potasio dependientes de ATP, para determinar el rol que juega en la neuroprotección estos canales. Xiong y cols. en el año 2003,

concluyeron que la tolerancia isquémica inducida por el preconditionamiento con isoflurano es dependiente de la activación de los canales de potasio dependientes de ATP [12].

Hasta aquí, hemos visto como isoflurano provee de neuroprotección a los tejidos cerebrales mediante un preconditionamiento, pero no sabemos que sucede cuando este agente se administra después de producida la privación de oxígeno y glucosa a través de una isquemia. Es así, como Lee y cols., 2008 diseñaron un estudio en el cual se obtuvieron muestras histopatológicas cortico-estriatales de ratas Sprague-Dawley que estuvieron sometidas a una isquemia cerebral durante 15 min. y una exposición a isoflurano (2%), con el objeto de medir 24 h. después del inicio de la reperfusión el volumen de tejido infartado, el déficit neurológico producido y el rendimiento en rotarod. La cuantificación del daño celular se realizó mediante tinción con cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) y la vía de transducción utilizada para generar tal daño se evaluó al adicionar glibenclamida, bloqueador de los canales de K⁺ mitocondriales dependientes de ATP, molécula que verifico dicha vía al potenciar el daño celular registrado. Este ensayo demostró que el isoflurano mejora los resultados neurológicos después de una isquemia cerebral incompleta sugiriendo que los canales de potasio dependientes de ATP están involucrados en la neuroprotección [13].

Isoflurano ha demostrado en los últimos estudios, que aunque puede reducir la lesión neuronal isquémica después de cortos intervalos de recuperación postisquémicos, esta neuroprotección generada no logra sostenerse en el tiempo y la demora en la muerte apoptótica neuronal, mediada en parte por la activación de las caspasas, contribuye al aumento gradual en el tamaño de la infarto. Estradiol ha sido una de las moléculas estudiadas que ha potenciado esta neuroprotección producida por isoflurano. Otra de las moléculas farmacológicas investigadas ha sido z-IETD-FMK, un inhibidor específico de la caspasa 8, molécula que al asociarse con isoflurano preservó un número de neuronas intactas dentro de la corteza peri-infarto significativamente mayor que el control, la cual fue estable y duradera en el tiempo [14].

Otro aspecto poco estudiado, ha sido el preconditionamiento inducido por el isoflurano en ratas recién nacidas, Sasaoka y cols. 2009 observaron cómo dosis de 1% a 2% de isoflurano administradas a ratas de 7 días de edad exhibieron desarrollo de tolerancia al daño neurológico inducida por la lesión isquémica en neuronas hipocampales y un aumento significativo en la sobrevivencia de estas cé-

lulas en el sector CA1 al compararlos con los controles sin preacondicionamiento [15].

Este efecto neuroprotector obtenido por la administración de este agente anestésico, se ha contradicho con reportes de apoptosis neurodegenerativa hecho por diferentes autores en especies, tales como: monos Rhesus, ratas, ratones, cobayos y lechones recién nacidos. La evaluación cuantitativa de cortes cerebrales a los que se realizó inmunohistoquímica con anticuerpos de la caspasa-3 activada para la detección y cuantificación de las neuronas apoptóticas, determinaron un aumento de las lesiones focalizadas después de 5 h de exposición a un plano quirúrgico de anestesia con isoflurano en 13 veces respecto de su control.[16] Anestésicos generales comunes administrados a ratas jóvenes en el momento culminante del desarrollo del cerebro causan neurodegeneración apoptótica generalizada en el cerebro inmaduro. Los estudios de comportamiento han demostrado que esto conduce a deficiencia en el aprendizaje y memoria, los que son más observables en la edad madura. El subículo, una parte del hipocampo y el circuito de Papez, está involucrado en el desarrollo cognitivo y es vulnerable a la neurodegeneración inducida por la anestesia en cerebros en desarrollo. Esta degeneración se manifiesta por un daño neuroapoptótico agudo sustancial y pérdida neuronal permanente en etapas posteriores de la sinaptogénesis. La formación de sinapsis es un componente crítico del desarrollo cerebral, es así, como en distintos ensayos se examinó los efectos de la combinación de anestesia isoflurano, óxido nitroso y midazolam observando el desarrollo ultraestructural de las sinapsis en el subículo de rata, encontrándose que cuando esta asociación anestésica se administra en el pico de la sinaptogénesis, causa un importante daño en el neuropilo subicular. Esto se manifiesta como escasez y desorden en el neuropilo, cambios morfológicos indicativos de degeneración mitocondrial, una disminución en el número de perfiles neuronales con múltiples botones sinápticos y disminución significativa en el volumen de densidades sinápticas. Creemos que las alteraciones morfológicas observadas en las sinapsis en desarrollo pueden, al menos en parte, contribuir a los déficits de aprendizaje y de memoria que ocurren más tarde en la vida después de la exposición del cerebro inmaduro a la anestesia general [17]. La data obtenida por otros grupos de experimentación han demostrado que la exposición a concentraciones mínimas alveolares de isoflurano por 1 o más horas gatillan neuroapoptosis en cerebros de ratones infantiles[18] todas las condiciones probadas (Isoflurano al 0,75% durante 4 horas, 1,5% durante 2 horas, 2,0% durante

1 hora), desencadenan un aumento estadísticamente significativo de la neuroapoptosis comparada con las tasas de apoptosis espontánea en la camada control [18]. En humanos aunque la data anecdótica sugiere al menos secuelas transitorias después de una exposición prolongada, ningún estudio se ha realizado para determinar los efectos del isofluorano a largo plazo durante el desarrollo del cerebro [8].

2.1.3. Desfluorano

Desfluorano es un anestésico volátil recientemente introducido en la práctica clínica, tiene un bajo coeficiente de solubilidad sangre/gas, coeficiente que permite cambios rápidos en los niveles de anestesia, ductilidad que le hace ser de elección en anestesia de emergencia. Una rápida recuperación después de la administración de desfluorano, de hecho, parece ser deseable, especialmente después de procedimientos quirúrgicos prolongados, lo que permite la plena cooperación del paciente facilitando el diagnóstico precoz de cualquier potencial déficit neurológico [19].

Investigaciones *in vitro*, realizadas por Wise-Faberowski y cols., 2003 en cultivo celular de neuronas corticales obtenidas de ratas de 10 a 14 días de edad, demostraron que al ser sometidas a un preacondicionamiento con desfluorano 30 min. antes de producir la privación de glucosa y oxígeno disminuyeron significativamente la muerte neuronal, estimándose en un 98% la preservación celular respecto de su control [20]. *In vivo*, se realizó un estudio de isquemia cerebral incompleta en ratas, en donde a los animales se les clampeó la arteria carótida común por 10 min. y se suministró desfluorano al 6% por media hora, al cabo del cual finalizó la cirugía. Cinco días después los animales fueron sacrificados para realizar el análisis histopatológico de cortes neuronales en el sector CA1 hipocampal [21], la data obtenida demostró el efecto neuroprotector de este agente anestésico, el cual fue significativamente mayor que el referido por halotano [5].

Finalmente en un estudio prospectivo realizado en pacientes humanos que fueron sometidos a craneotomías bajo la acción anestésica de desfluorano, a los cuales se les insertó una sonda neurotrend para medir presión de gases tisulares y pH en una región de tejido con riesgo de desarrollar isquemia, se observó un aumento en un 70% pO₂ tisular sin generar una disminución del pH. Por lo que es factible concluir que desfluorano posee efectos metabólicos y vasodilatadores en

el cerebro que le permite mejorar la oxigenación de los tejidos y atenuar la reducción de pO₂ tisular frente a una privación oxígeno-glucosa localizada, inhibiendo así la acidosis láctica isquémica que disminuye el pH tisular [22].

2.1.4. Sevofluorano

Sevofluorano es corrientemente considerado como el agente inhalatorio volátil de elección en anestesia general, siendo ampliamente usado en neuroanestesia. Al igual que desfluorano, *in vitro*, sevofluorano reduce la muerte neuronal por privación de oxígeno y glucosa [20], provee precondicionamiento dosis-dependiente cuando se administra previo a la exposición [7] y en modelos animales muestra efectos de protección cerebral cuando se administra después de la isquemia [21]. En un modelo de asfixia perinatal, ésta se indujo 4 h. después del precondicionamiento con dosis analgésicas de sevofluorano (1,5%) al cabo del cual se determinó el tamaño del infarto cerebral 7 días después y la función neuromotora fue evaluada a los 30 días post-isquemia en cohortes separadas. En cultivos celulares de neurona y neurona-glia se realizó una privación controlada de oxígeno-glucosa 24 h. después de realizar el precondicionamiento con sevofluorano, observándose un incremento en la viabilidad celular vía fosfoinositida-3-quinasa al reducir el tamaño del infarto cerebral, el que fue evaluado por exámenes de citometría de flujo determinando la muerte celular por apoptósis mediante el uso de anexina V y por necrosis al usar la tinción yoduro de propidio. En este mismo estudio el precondicionamiento combinado de sevofluorano con xenón resultó en una neuroprotección funcional a largo plazo asociado con un aumento en la fosforilación del adenosin monofosfato cíclico (APMc) en respuesta a la señalización de elementos ligados a proteínas, el que fue evaluado mediante inmunotransferencia. Estos resultados nos garantizan la neuroprotección a largo plazo contra el daño neuronal después de un período no predecible de asfixia perinatal [23]. Un estudio más específico realizado por Ye y cols. 2009 demostró que el precondicionamiento con sevofluorano induce un retraso en la neuroprotección contra la isquemia cerebral localizada en ratas por una regulación negativa del factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleukina 1 β (IL 1 β) y proteínas mensajeras de expresión del RNAm [24]. El rol del glutamato y las especies reactivas de oxígeno en la neuroprotección mediada por sevofluorano ha sido investigada *in vitro*, por Canas y cols [25]., quién demostró en un modelo de cultivo de células corticales neurona-glia, la reducción significativa de la liberación de lactato deshidrogenasa y el aumento

de la viabilidad celular mediante una disminución de las concentraciones de glutamato en el espacio sináptico, al detener la inactivación de los transportadores gliales de glutamato potenciando así la recaptación de este neurotransmisor. De este estudio se desprende que el transportador glial GLT1 estaría involucrado al menos en parte, en las propiedades anti-excitotóxicas que sevoflurano expresa durante la privación de oxígeno y glucosa y por la reducción de las especies reactivas de oxígeno durante la reoxigenación. Estudios recientes de poscondicionamiento de sevoflurano en combinación con aportes de albúmina fueron evaluados mediante técnicas histológicas y neuroconductuales, en los cuales se observó un aumento significativo de la expresión de la proteína Bcl-2, lo que permitió concluir que la combinación estudiada proporciona efectos aditivos neuroprotectores después de una isquemia general transitoria en cerebros de ratas y que este efecto se logra mediante la disminución de la apoptosis[26]. Se postula que estos efectos protectores contra lesiones isquémicas cerebrales transitorias están mediados por la activación de la vía canónica de señalización Notch, a través de un aumento en la expresión del dominio intracelular de Notch 1 y las transcripciones de Hes1 y Hes 527.

Finalmente, la anestesia con sevoflurano durante la cirugía en niños pequeños ha sido asociada con cambios conductuales en el post-operatorio, tales como aumento de las rabiets, trastornos del sueño y pérdida de apetito[28]. Sin embargo, contrastando con estos efectos deletéreos producidos por sevoflurano, la data preliminar en ratones neonatos sugiere que sevoflurano no causa degeneración neuroapoptótica en el cerebro en desarrollo después de una exposición clínica significativa en tiempo y concentración [29].

2.2. Gases Anestésicos

El mecanismo de acción actualmente aceptado para los anestésicos generales es mediante su interacción con receptores específicos, el más común es el receptor GABAA, aunque existen otros receptores que participan del efecto depresor, tal como el subtipo del receptor de glutamato, que potencia la neurotransmisión inhibitoria e inhibe la neurotransmisión excitatoria, respectivamente [30].

Óxido nitroso y xenón son gases anestésicos que tienen distintos perfiles farmacológicos. Debemos considerar que la base molecular para la acción de estos anestésicos aún no está dilucidada, estos gases se comportan en forma muy dife-

rentes a otros agentes anestésicos generales, ya que tienen poco o ningún efecto sobre los receptores GABAA, pero inhiben poderosamente los receptores NMDA. Por esta razón estos gases se clasifican en un grupo específico de anestésicos con efectos sobre los receptores NMDA, particularmente sobre aquellos receptores que contienen la subunidad NR1a/NR2D, sin embargo, estas moléculas carecen de interacción efectiva sobre los receptores GABAA [31]. Incluso los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) especialmente aquellos que tienen la subunidad $\beta 2$ han sido indicados como objetivos potenciales para óxido nitroso y xenón [32]. De hecho los nAChR fueron inhibidos por los anestésicos gaseosos con diferencias de sensibilidad entre los receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 4\beta 4$: por ejemplo óxido nitroso inhibe los receptores $\alpha 4\beta 2$ en un 39% y los receptores $\alpha 4\beta 4$ en un 7% [32].

Otros mecanismos moleculares involucran a ciertos miembros de la superfamilia de los canales de potasio de doble poro que representan un nuevo e importante objetivo para estos anestésicos gaseosos. TREK-1 es una canal de K^+ marcadamente activo mediante concentraciones clínicamente relevantes de óxido nitroso y xenón. Por el contrario, TASK-3, un miembro de esta familia que es muy sensible a los anestésicos volátiles, como halotano, es insensible a los gases anestésicos xenón y óxido nitroso. Se demuestra que el dominio C-terminal citoplasmático no es un requisito absoluto para las acciones de los gases, a pesar de que claramente desempeña un papel modulador importante. Finalmente, se muestra que Glu306, un aminoácido que ha demostrado ser importante en la modulación de TREK-1 por el ácido araquidónico, estiramiento membrana y el pH interno, es crítico para los efectos de activación de estos gases anestésicos [33].

2.2.1. Óxido nitroso

El óxido nitroso es un agente anestésico débil y por esta razón se administra en combinación con fármacos anestésicos volátiles más poderosos, tales como sevoflurano, desflurano, isoflurano o halotano. Estudios preliminares han demostrado la acción neuroprotectora del óxido nitroso especialmente sobre el daño neuronal cuya acción es mediada por el receptor NMDA[34].

Sin embargo, debido a sus posibles efectos neurotóxicos y proneurotóxicos obtenido en condiciones particulares, y a la característica principal de ser un agente con un débil rendimiento en concentraciones anestésicas, no se han realizado in-

investigaciones exhaustivas respecto de las propiedades potencialmente neuroprotectores de óxido nitroso[35].

David y cols. el 2003, investigaron si óxido nitroso, un anestésico gaseoso con un perfil clínico notablemente seguro y que se ha demostrado como un inhibidor eficaz del receptor de NMDA, puede reducir las siguientes alteraciones:

- El daño cerebral in vivo, inducido por isquemia, cuando se administra este agente después de la oclusión de la arteria cerebral media, un modelo necesario para verificar si los fármacos anestésicos son potencialmente neuroprotectores y presentan propiedades terapéuticas eficaces, o
- La entrada masiva Ca^{2+} , inducida por la activación de los receptores NMDA en cultivos de células corticales, evento muy importante y a la vez crítico en la muerte neuronal excitotóxica. Los autores han demostrado que óxido nitroso al 75% reduce la muerte neuronal isquémica en la corteza en un 70% y disminuye el influjo de Ca^{2+} inducida por NMDA, en un 30% [36].

Por ejemplo, en ratas sometidas a isquemia cerebral transitoria al suministrar óxido nitroso al 50%, éste ofrece una completa neuroprotección tanto a nivel histológico como neurológico, cuando se administra hasta 2 h. post-isquemia, en tiempos mayores este efecto se pierde [35].

Sin embargo, la protección inducida por otros anestésicos presenta un efecto negativo al ser coadministrado junto al óxido nitroso [1]. El efecto neuroprotector de isoflurano en la isquemia o derrame cerebral, por ejemplo se ve significativamente alterada durante la coadministración con óxido nitroso y viceversa [2]. Del mismo modo, los barbitúricos mostraron un efecto limitado como agente neuroprotector en estudios con animales experimentales en donde se usó óxido nitroso como parte del protocolo anestésico, a diferencia de los estudios en que no se utilizó este gas y en cual se pudo apreciar un efecto beneficioso [1].

En relación a la investigación en cerebros en desarrollo, como es el caso de aquellos estudios en que los fetos fueron expuestos a óxido nitroso en su vida intrauterina durante el 3er trimestre de la preñez o durante la realización de la cesárea [37], se apreciaron secuelas neurológicas de carácter transitorio, observado por un incremento del tono muscular, acostumbamiento a los estímulos audibles, resistencia a los abrazos y menor presencia de sonrisas en el corto y mediano plazo [8, 28]. En estudios en animales, el aumento de la neurodegeneración apoptótica se

encontró en ratas tratadas con óxido nitroso al 50%, 75% o 150% (en cámara hiperbárica) por 6 horas [38]. Sin embargo la administración in vivo de óxido nitroso a la dosis de 75% exagera la neuroapoptosis causada por isoflurano al 0,75% [38]. Finalmente algunos estudios recientes indican que durante la post-isquemia el óxido nitroso no inhibe el factor activador del plasminógeno a nivel tisular, originando hemorragias cerebrales y rupturas de la barrera hematoencefálica, y por lo tanto no reduce el daño isquémico cerebral del mismo modo que lo hace xenón durante su administración post-isquémica [39]. Es por ello, que se sugiere precaución durante la administración de óxido nitroso.

2.2.2. Xenón

Xenón es un gas inerte con propiedades de antagonismo de los receptores NMDA, lo que le permite exhibir efectos neuroprotectores, similar a otros anestésicos, tales como, óxido nitroso y ketamina que poseen el mismo mecanismo de acción. Pero a diferencia de estos agentes, xenón esta desprovisto tanto de neurotoxicidad como de efectos hemodinámicos adversos [30]. Por el contrario, xenón parece ser un agente antagonista de los receptores ionotrópicos inespecíficos de glutamato ya que no solo antagoniza receptores NMDA, sino también receptores AMPA y Kainato en las neuronas corticales, es así, como xenón mostró un efecto inhibitor sobre las corrientes de membrana inducidas por el receptor de kainato de las células SH-SY5Y transfectadas con la subunidad GluR6 de este receptor [40].

El flujo sanguíneo cerebral puede verse comprometido en una variedad de procedimientos anestésicos y complicaciones cerebrales isquémicas y representan la principal causa de morbilidad después de realizadas las cirugías cardiovasculares. Con la creciente importancia de las estrategias neuroprotectoras, Schmidt y cols., el 2005 diseñaron un estudio para determinar si xenón reduciría las lesiones cerebrales producidas por un paro cardíaco en cerdos [41], para ello, se anestesiaron dos grupos de cerdos de 12 a 16 sem. de edad, uno grupo se anestesió con xenón al 75% y oxígeno al 25% y el otro con anestesia total intravenosa combinada con oxígeno al 25%, a ambos grupos se les indujo un paro cardíaco por 4 min., luego se reanimaron durante 60 seg. y una vez concretada la desfibrilación se evaluó el tamaño de la lesión cortical producida para lo cual se usó como marcador de daño tisular al glicerol, además se midió el impacto neuroquímico de la hipoxia por técnica de microdiálisis cerebral. Los resultados obtenidos en esta experiencia determinaron que las concentraciones de glicerol durante la reperfusión eran

significativamente más bajos y rápidamente más normalizada en el grupo de xenón en comparación con el grupo de anestesia total intravenosa, por otro lado, la microdiálisis cerebral mostró que xenón induce un beneficio diferencial neuroquímico en el daño celular y el metabolismo cerebral, en comparación con anestesia total intravenosa in vivo durante la reperfusión cerebral después de un paro cardíaco en un modelo porcino [41].

Otros estudios en animales, también han demostrado que el uso de xenón atenúa el daño cerebral que produce la isquemia in vivo después de la oclusión de la arteria cerebral media, mostrando como es capaz de reducir la lesión isquémica del cuerpo estriado, una estructura subcortical resistente a las intervenciones neuroprotectoras que se destinan para mejorar tanto el resultado histológico como funcional del tejido afectado [36]. Xenón en modelos de lesión hipóxico-isquémica atenúa en el curso de una lesión neuronal tanto *in vitro* como in vivo. Es así, como después del precondicionamiento en un cultivo mixto de células neuronales y glía, se observó cómo el incremento de la unión del factor de transcripción CREB a los elementos de respuesta a AMPc en el genoma que corriente abajo aumenta las proteínas reguladoras que promueven la supervivencia de las células contra las lesiones neuronales, además la supervivencia celular se pudo apreciar por un aumento en la expresión de la proteína Bcl-2, factor neurotrófico cerebral que se incrementó cuando a los individuos se les administró xenón [42].

En los últimos años, la aplicación de xenón solo o en combinación con otros agentes anestésicos ha sido analizada en un gran número de estudios. David y cols., 2010 en estudios en roedores demostraron que xenón puede ser un agente neuroprotector muy prometedor para el tratamiento del accidente vascular encefálico. Sin embargo, una propiedad físico-química no apreciada en el xenón ha sido que este gas también se une al sitio activo de una serie de proteasas de serina. Debido a que el sitio activo de las serina proteasas posee una estructura estable, para ello se investigó la hipótesis si xenón puede alterar la eficiencia catalítica del Activador tisular del Plasminógeno (tPA), una serina proteasa que es la única terapia aprobada para el accidente cerebrovascular isquémico hasta el día de hoy. En este ensayo en que se usó un modelo molecular *in vitro* y estudios in vivo, se demostró que xenón es un inhibidor de tPA. La administración de xenón durante la isquemia debe evitarse debido al riesgo de la supresión de los beneficios brindados por la terapia con tPA, mientras que la administración post-isquémica de xenón se podría constituir en una *estándar de oro* para el tratamiento de la

isquemia cerebrovascular aguda por sus propiedades neuroprotectoras y anti-proteolíticas (antihemorrágicas), permitiendo el bloqueo tanto de los procesos excitotóxicos como de la toxicidad propia del tPA [43]. Luo y col., el 2008 investigaron el uso de xenón y sevofluorano, de manera independiente o en combinación para atenuar el daño isquémico perinatal. Estos autores demostraron que el preacondicionamiento con estos agentes proporcionan una neuroprotección de larga duración en un modelo hipóxico-isquémico y puede representar un método viable para prevenir el daño neuronal después de una inesperada asfixia durante el periodo perinatal [23].

En los últimos años, estudios sobre la manipulación de diversos gases anestésicos inertes durante trastornos de isquemia y/o reperfusión han demostrado que la administración de estos gases pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la isquemia cerebrovascular aguda y trastornos isquémicos por hipoxia perinatal. Si bien es cierto, existe un consenso general que dentro de estos gases xenón es un *estándar de oro* el posible uso clínico generalizado de este gas experimenta grandes obstáculos, debido a dificultades de disponibilidad y el alto costo de producción [44]. David y cols., el 2009, demostraron que el helio bajo ciertas condiciones de temperatura pueden proporcionar neuroprotección contra el accidente cerebrovascular isquémico agudo in vivo, y considerando estos resultados se sugiere que la combinación de helio con xenón pueden ayudar a reducir el excesivo costo del tratamiento con xenón mientras se asegura el mismo nivel de neuroprotección [44].

Ma. y cols. el 2005, en un estudio in vivo y en cultivo neuronales sometidos a privación de oxígeno-glucosa a los que se les administró xenón en condiciones controladas de hipotermia por 4 h. después de generada la lesión hipóxico-isquémica en ratas neonatales, proporcionó una neuroprotección sinérgica la que fue evaluada por criterios morfológicos, histopatológicos y por estudios de funcionalidad neurológica hasta 30 días después de producida la lesión. El mecanismo protector de esta combinación en modelos tanto, *in vitro* como in vivo, ha supuesto una acción antiapoptótica. Si se aplica a los seres humanos, estos datos sugieren que dosis subanestésicas de xenón en combinación con hipotermia leve puede proporcionar un tratamiento seguro y eficaz para la asfixia perinatal [45]. Los efectos de xenón sobre la estructura neuronal y el perfil neurocognitivo no han sido estudiados en niños pequeños [8, 28]. En estudios en animales, se ha observado que durante la exposición de éstos al gas xenón, este agente no incrementa la muerte

neuronal apoptótica en ratas neonatales y a la vez atenúa el efecto neurotóxico de isoflurano y óxido nitroso [38].

2.3. Agentes anestésicos intravenosos

2.3.1. Barbitúricos

Los fármacos barbitúricos actúan sobre el SNC como depresores, produciendo un amplio espectro de efectos que van desde la sedación leve hasta la anestesia. Durante mucho tiempo se ha investigado a estos fármacos como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la lesión neuronal isquémica, la cual se caracteriza por la muerte temprana de las neuronas afectadas debido a la excitotoxicidad y en el caso de muerte neuronal retardada, dicha muerte se produce por apoptosis. La evidencia actual indica que los barbitúricos, propofol y otros agentes como algunos anestésicos inhalatorios pueden proteger a las neuronas contra la lesión isquémica causada por la excitotoxicidad. En el caso de estos últimos agentes, la neuroprotección puede ser sostenida si la lesión isquémica es relativamente leve, sin embargo en lesiones de carácter moderado o grave esta protección neuronal no se mantiene después de un periodo de recuperación prolongado. Esto sugiere que los agentes volátiles y propofol no reducen la muerte neuronal retardada causada por apoptosis. Los efectos a largo plazo de los barbitúricos sobre la lesión cerebral isquémica no están aún definidos. La isquemia cerebral se caracteriza por la pérdida neuronal continua por un largo tiempo después producida la lesión isquémica inicial, por lo tanto en las investigaciones de isquemia cerebral la duración del periodo de recuperación debe ser tomada en consideración en el análisis de los efectos neuroprotectores de los agentes anestésicos utilizados [46].

Estudios preliminares de neuroprotección sugieren que los barbitúricos realizan su protección celular mediante la reducción de la tasa metabólica en el tejido afectado. Sin embargo, la magnitud de la supresión de la tasa metabólica cerebral no se correlaciona con los efectos neuroprotectores de los anestésicos, lo que sugiere que otros factores además de la reducción en la tasa metabólica cerebral contribuyen a la neuroprotección. La facilitación de la síntesis de proteínas, la actividad GABAérgica, y una acción anti-oxidante son factores a los que se les ha atribuido efectos beneficiosos de los barbitúricos y propofol. Aunque el cerebro está protegido durante la anestesia, los anestésicos no pueden realizar acciones lo suficientemente eficaces para recuperar los daños causados por la isquemia se-

vera[47]. Otro factor que puede jugar un rol importante, es el hecho que durante la administración de barbitúricos y otros depresores del SNC que comparten su acción GABAérgica, en el espacio extracelular se acumula una gran concentración de adenosina, un neuromodulador inhibitorio de la neurotransmisión excitatoria, esto se logra por el bloqueo de los transportadores específicos de adenosina, que facilita su concentración y unión post-sináptica a los receptores A₁ que modulan dicha neurotransmisión [48]. Además, se postula que los canales de K⁺ dependientes de ATP que se expresan ampliamente en las membranas citoplasmáticas de las neuronas, participan en la neuroprotección contra el daño celular durante la hipoxia, isquemia y excitotoxicidad, mediante un proceso de hiperpolarización de la neurona y la reducción de la excitabilidad, los efectos de los barbitúricos sobre este tipo de canal neuronal, también lo ha investigado Ohtsuka y cols. el 2006 quienes demostraron que los barbitúricos a altas concentraciones, pero no a concentraciones clínicamente relevantes inhiben los canales de K⁺ sensibles a ATP activados por el agotamiento intracelular de ATP en la sustancia nigra, en ratas [49].

Pentobarbital y tiopental sódico son algunos de los barbitúricos más frecuentemente usados en la práctica clínica. El primero parece ser eficaz en términos de controlar la hipertensión intracraneal refractaria en pacientes con lesión cerebral traumática, y provee neuroprotección conductual contra la neurotoxicidad inducida por el ácido kainico. Mientras que tiopental proporciona máxima neuroprotección en los cultivos corticales expuestos a prolongados episodios hipóxicos cuando se administran en ambientes hipotérmicos [50].

La evidencia actual de los efectos neurológicos adversos producido por barbitúricos en el cerebro humano en desarrollo se limita solo a informe de casos, por lo general atribuido a los síntomas neurológicos y de abstinencia a largo plazo, cuyo seguimiento es deficiente [8]. Estudios en animales sin embargo, indican que los barbitúricos parecen estar asociados a la neurodegeneración dosis dependiente. En ratas recién nacidas, aumenta la neurodegeneración, observada después de las inyecciones de pentobarbital 5-10 mg/Kg o fenobarbital 40-100 mg/kg mientras que el fenobarbital en dosis bajas (entre 20 y 30 mg/kg) no produjo neurodegeneración [8].

Tiopental es un agente anestésico barbitúrico de corta acción y rápido inicio. Es comúnmente usado como agente neuroprotector y sus propiedades farmacológicas han sido ampliamente investigadas. A fines de 1990, investigaciones reali-

zadas de manera independiente demostraron que tiopental sódico genera protección al tejido cerebral frente a la isquemia experimental inducida en perros y jerbos. Además, Hoffmann y cols. en 1998 demostraron que el tiopental al igual que el desflurano, aumenta la oxigenación del tejido cerebral e inhibe la acidosis láctica de origen isquémico que disminuye el pH tisular, cuando se administra como neuroprotector durante la oclusión de la arteria cerebral en pacientes sometidos a craneotomías en cirugías cerebro-vasculares [22]. En los últimos años, se ha demostrado en modelos animales que el tiopental proporciona un gran efecto supresor del daño neuronal cuando se produce idéntica despolarización isquémica a la observada con propofol [6]. Estudios realizados por Chen y cols. el 2003, en el que investigaron la acción neuroprotectora de tiopental sódico, propofol y midazolam sobre la isquemia-reperfusión focalizada en cerebro de rata y su impacto en las concentraciones de una amplia variedad de aminoácidos tales como: aspartato, glutamato, glicina, taurina y ácido gama-aminobutírico (GABA), reveló en sus resultados que propofol y midazolam atenúan los déficits neurológicos disminuyendo el tamaño del infarto y el volumen del edema. Propofol mostró una mejor protección neurológica que midazolam mientras que el tiopental sódico no mostró ningún efecto protector. Tanto propofol y midazolam disminuyeron la acumulación aminoácidos excitatorios, mientras que el propofol aumentó GABA en las zonas isquémicas durante la perfusión. Por ello, los autores concluyeron que propofol y midazolam, pero no tiopental sódico, puede proporcionar efectos protectores contra el daño por perfusión en ratas sometidas a isquemia cerebral focalizada. Esta protección neurológica podría ser debido a una disminución de los aminoácidos excitatorios en el espacio sináptico durante la perfusión [51].

Se han realizado estudios con anestésicos GABA miméticos como, propofol y tiopental sódico comprobando su protección contra la acción neurodegenerativa irreversible producida por potentes antagonistas NMDA, dizocilpine (MK801) [52]. Además, al estudiar la relación de tiopental en las vías de señalización se observó detenidamente el comportamiento de una quinasa de adhesión focal (pp125 FAK), que no pertenece al receptor de tirosina y que se activa por la fosforilación del residuo de tirosina Tyr 397. Esta quinasa ejerce un control importante sobre las vías de señalización y puede acoplar rápidos eventos, tales como, generación de potencial de acción y liberación de neurotransmisores, para el logro de cambios de larga duración en la fuerza sináptica y la supervivencia celular. La activación de la isoforma específica neuronal pp125FAK (llamado FAK) se consigue mediante di-

versas señales extracelulares, incluyendo la estimulación de N-metil-D-aspartato (NMDA) o receptores nicotínicos. Ahora, este estudio demostró que la depleción de energía lograda por la privación de oxígeno-glucosa disminuye el proceso de fosforilación dependiente de ATP de pp125FAK, y este fenómeno es atenuado por tiopental e isoflurano [53]. El uso de tiopental sódico en combinación con dosis reducidas de ketamina ha sido sugerido por Shibuta y cols. el 2006 para aumentar la protección de las neuronas corticales del cerebro durante la isquemia y la neurotoxicidad inducida por los receptores NMDA [54]. La eficacia de tiopental en términos de controlar la presión intracraneal refractaria en pacientes con daño cerebral traumático severo ha sido investigada también para analizar los efectos adversos en el tratamiento con analgésicos[55]. No obstante el hecho que los resultados podrían ser interpretados con precaución debido al desequilibrio en las características patológicas del paciente frente a las diferentes dosis empleadas, en este estudio se ha demostrado que el barbitúrico más eficaz es tiopental sódico incluso por sobre pentobarbital [55].

Recientes estudios, han atribuido al aumento de la concentración citosólica de Ca²⁺ mediada por el incremento en la disponibilidad de óxido nítrico, (NO) la pérdida neuronal durante excitotoxicidad, es así, como en el trabajo realizado por Jain y cols, el 2012 determinaron la acción de la melatonina sobre las neuronas hipocampales de ratas Wistar a las que se les indujo excitotoxicidad mediante la administración de ácido kaínico. Estos investigadores demostraron que los grupos a los que se les administro melatonina protegieron las áreas hipocampales CA₁ y CA₃ y el giro dentado, mediante la interferencia por parte de la esta hormona en la producción de NO reduciendo el daño oxidativo [56].

Finalmente la exposición neonatal al tiopental en dosis de 5 a 25 mg/kg dos veces al día, no deriva en una neurodegeneración, problemas de comportamiento a largo plazo o trastornos de aprendizaje en ratones [8, 28].

2.3.2. Propofol

El propofol es un derivado fenólico que estructuralmente no está relacionado con otros agentes sedativos. Es un agente intravenoso ampliamente utilizado para inducción de la anestesia general en pacientes pediátricos mayores de tres años de edad, en la mantención de la anestesia general en adultos y niños mayores de 2 meses de edad, y en la sedación en pacientes adultos durante la ventilación

mecánica en la unidad de cuidados intensivos. El perfil farmacocinético del propofol se caracteriza por un rápido comienzo y una acción ultra-corta que controla el estrés y propiedades amnésicas, lo que permite ser un agente hipnótico ideal para su uso durante los procedimientos quirúrgicos. El propofol es un depresor completo del SNC que activa directamente los receptores GABAA, inhibe los receptores NMDA que modulan los influxos de Ca^{2+} , ha demostrado efectos neuroprotectores relacionados con una disminución de las necesidades de oxígeno en el metabolismo cerebral y otras propiedades farmacológicas [57]. Ito y cols, en 1999, diseñó un estudio de isquemia-reperfusión en jerbos ocluyendo las arterias carótidas comunes por 4 minutos, con un precondicionamiento con agonistas GABAA, agonistas GABAB y antagonistas GABAA, el fármaco principal de este estudio fue el propofol demostrando que el daño masivo producido por la isquemia en el área hipocampal CA1 y la corteza parietal era significativamente atenuado por la activación de subunidades específicas del receptor GABAA con las que interactúa el propofol [58]. Por otro lado, un estudio realizado por Grasshoff y Gillissen en cultivos cerebrocorticales de rata en donde se estimuló los receptores NMDA incrementado así las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} para favorecer la presentación de excitotoxicidad, el propofol en altas dosis logró inhibir la acción de este receptor produciendo una neuroprotección efectiva [59].

En general, el efecto del propofol sobre la isquemia cerebral ha sido investigado en muchos modelos experimentales, *in vitro* o *in vivo*. Durante la despolarización isquémica en jerbos, el propofol ha reportado menos efectos supresores del daño neuronal que tiopental. Una técnica conocida para determinar la lesión isquémica celular ha sido evaluar la presentación de tumefacción de la membrana mitocondrial en las células del área CA1 hipocampal, es por ello, que en un estudio realizado con esta técnica por Adombri y cols, el 2006, reportó que el daño neurológico producido en modelos de isquemia cerebral *in vitro* e *in vivo* era atenuado por la acción de propofol [60].

Las experiencias realizadas en la línea celular feocromocitoma N° 12(PC12) propofol protege contra el daño celular producido por la privación de oxígeno-glucosa y este efecto se incrementa cuando se añade ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cual protege contra el daño neuronal isquémico, posiblemente debido a su capacidad de quelar el zinc [61].

Los estudios experimentales de la lesión cerebral traumática son limitados y menos alentadores. A pesar de los escasos resultados experimentales los efectos

son positivos sobre la fisiología cerebral. Propofol reduce el flujo sanguíneo en el cerebro pero al mismo tiempo mantiene el acoplamiento con la tasa metabólica cerebral y la presión intracraneal disminuída, estos efectos permiten desarrollar condiciones óptimas para enfrentar las intervenciones neuroquirúrgicas. Ningún estudio clínico ha señalado todavía al propofol como un agente superior a otros anestésicos para mejorar el resultado neurológico después de una lesión cerebral aguda. Por lo tanto, propofol no se puede indicar como un neuroprotector clínicamente establecido per se, sino se puede acotar como un fármaco capaz de desempeñar un papel importante en la neuroprotección multimodal enmarcado en una estrategia general para el tratamiento de la lesión aguda cerebral, la que incluye la preservación de la perfusión cerebral, control de la temperatura corporal, prevención de infecciones, y el estricto control de la glicemia[62]. Por otra parte, algunos estudios en animales apuntan a las propiedades neurodegenerativas dosis-dependiente de propofol en el cerebro de ratas desarrollo [8]. Cattano y cols. el año 2008 demostraron que dosis subanestésicas (un cuarto de la dosis requerida para la anestesia quirúrgica) de propofol inducen neuroapoptosis en cerebro de rata lactante [63], mientras que Pesic y cols. el 2009 investigaron los mecanismos moleculares que contribuyen a la acción apoptótica al anestesiarse con la dosis de 25 mg /kg de propofol el cerebro de ratas juveniles de 7 días de edad, demostrando así, que la apoptosis fue inducida por una vía extrínseca por la cual se sobre-expresó el factor de necrosis tumoral (TNF), que condujo a la activación de caspasa-3 en corteza y tálamo [64].

2.3.3. Ketamina

Ketamina es un antagonista no-competitivo de los receptores NMDA, la cual se ha documentado muy bien respecto de sus efectos neuroprotectores contra las lesiones isquémicas cerebrales y lesión cerebral por glutamato. La evidencia inicial para ketamina y sus efectos neuroprotectores derivado de estudios de cultivo celular demostró que la administración de ketamina: (i) incrementa la viabilidad neuronal y de la astrogliá; (ii) preserva la morfología celular (iii) reduce la inflamación celular subsecuente a la anoxia-hipoxia o lesión por glutamato (iv) preserva las fuentes de energía celular después de la lesión isquémica y (v) preserva la producción de ATP [65]. Otros estudios en que se investigó a ratas recién nacidas expuestas al dolor inflamatorio repetitivo y los mecanismos analgésicos por el cual la ketamina atenúa el deterioro cognitivo en la edad adulta, fueron examinados.

Para ello, se observó la relación entre la expresión de proteínas, supervivencia neuronal y plasticidad en el cerebro de rata neonatal, y se correlacionó con los cambios en el comportamiento cognitivo en la edad adulta. El reporte de este trabajo estableció que la ketamina parece atenuar los comportamientos cognitivos deteriorados que resultan de la muerte celular acentuados en los campos corticales y del hipocampo de las ratas recién nacidas expuestas a dolor inflamatorio repetitivo. La muerte celular observada en once diferentes regiones corticales no parece ser principalmente dependiente de las proteínas de apoptosis asociadas caspasa-3, Bax o Bcl-2, pero se correlacionó con la activación glial, como se indica por la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de ketamina pueden ser neuroprotectores en el entorno de dolor inflamatorio neonatal, asociado con los efectos a largo plazo en la conducta cognitiva en la adultez [66]. Además la ketamina tiene efectos neuroprotectores contra las lesiones por privación oxígeno-glucosa en tejido cerebral cortical, en rata [51].

Es sabido que la ketamina reduce la actividad de la endotoxina (LPS) inducida por la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α), en varios tipos de células inflamatorias, incluyendo monocitos y macrófagos. Es conocido también el hecho que la transcripción de los genes que codifican la producción de estas citoquinas proinflamatorias es regulada por el factor nuclear kappa B (NF-kappaB). Proteína citoplasmática B que se activa por la endotoxina LPS, así como por el TNF α , permitiendo que la proteína B migre al núcleo de la célula para activar la transcripción de genes que aumentan estos mediadores inflamatorios. Debido a NF-kappaB es probable que participe en el desarrollo de la lesión cerebral y enfermedad neurodegenerativa inflamatoria, tal como esclerosis múltiple se estudió si la ketamina inhibe LPS inducida por la activación de NF-kappaB en células de glioma humano *in vitro* y en células intactas de cerebro de ratón *in vivo*. Dicho estudio concluyó que la ketamina inhibe la endotoxina y con ello la expresión NF-kappaB en las células cerebrocorticales tanto *in vivo* como *in vitro* y se sugiere que esto puede tener implicaciones en los efectos neuroprotectores [67]. De manera similar, la inhibición de la actividad del factor de transcripción c-Jun parece estar involucrada en efectos neuroprotectores de este anestésico en contra a las lesiones neuronales en células PC12 inducidas por glutamato [68].

Sin embargo, contrariamente a los efectos neuroprotectores descritos anteriormente, la ketamina intraisquémica no provee neuroprotección en un modelo experimental de isquemia en medula espinal [69]. Por otra parte, recientes datos experimentales obtenidos en animales en desarrollo apuntan a que el efecto neurodegenerativo depende del tiempo de exposición y la dosis administrada [8, 28]. En sus estudios Zou y cols. por ejemplo, demostraron que los efectos neurotóxicos no son significativos si la duración de la anestesia fue de tres horas, mientras que la infusión de ketamina tanto para 9 o 24 hr. incrementa significativamente la muerte neuronal en los estratos II y III de la corteza frontal de monos y ratas [70,71]. Del mismo modo, efectos neurotóxicos no significativos fueron detectados en los estratos II y III de la corteza frontal del cerebro de ratas en desarrollo a las que se les administró una, tres o seis inyecciones de 5 o 10mg/kg de ketamina, mientras que en ratas a las que se les administró seis inyecciones de 20 mg/Kg de ketamina generó un incremento significativo en el número de caspasa-3 y fluoro-jade C-positivo las que pudieron ser observadas en neuronas de la corteza frontal. Soriano y cols. el 2010 confirmó también estos hallazgos, resaltando como la ketamina induce un ciclo celular aberrante de reingreso que conduce a la muerte celular apoptótica en cerebro de rata en desarrollo [72]. No se dispone de información con respecto a los efectos de dosis clínicas de ketamina en la estructura neuronal o funciones neurocognitivas en niños pequeños [8]. Por último, aunque la ketamina muestra gran potencial neuroprotector varios efectos desfavorables hacen que sea muy inadecuado de administrar en pacientes con isquemia cerebral [54].

2.3.4. Dexmedetomidina

Dexmedetomidina es un agonista del receptor α_2 -adrenérgico que se ha desarrollado para su uso clínico en humanos como anestésico y sedante. Sus efectos neuroprotectores se cree que están relacionados tanto con su agonismo a los receptores α_2 - adrenérgicos como en su unión a los receptores 1 y 2 imidazolinicos [73]. Dexmedetomidina redujo la liberación de lactato deshidrogenasa a partir de cultivos neuronales corticales de ratón expuestos a privación de oxígeno y glucosa. En el mismo estudio, una combinación de xenón y dexmedetomidina redujo del área de infarto y mejoró en forma significativa el estado neurológico de las ratas sometidas a isquemia focalizada [73]. Además dexmedetomidina redujo la toxicidad producida por isoflurano en ratas recién nacidas, esto se pudo apreciar

al medir la expresión de caspasa 3 mediante técnica de inmunohistoquímica [74]. En ese estudio, se evaluó la función cognitiva de las ratas sometidas experimentalmente a la administración de isoflurano, registrando su deterioro, el cual fue atenuado cuando se administró asociado a dexmedetomidina. Dexmedetomidina también disminuyó las lesiones neuronales inducidas por isquemia cerebral focalizada, en conejos [73].

Varios estudios se han centrado en los mecanismos que subyacen a la neuroprotección de dexmedetomidina. Este agente farmacológico aumentó Bcl2 (una proteína antiapoptótica) y redujo la proteína asociada a Bax (una proteína proapoptótica) en el hipocampo de ratas Sprague-Dawley machos, que se sometieron a una isquemia cerebral incompleta [75]. Este anestésico también disminuyó la expresión de caspasa 3 (un indicador de apoptosis) y la fluorescencia reducida de yoduro de propidio (un tipo de evaluación de la muerte celular) en cortes de hipocampo expuestas a privación de oxígeno y glucosa [76]. Además dexmedetomidina aumentó los niveles basales de fosforilados ERK1/2 por medio de un mecanismo independiente al receptor α_2 -adrenérgico, dado que la yohimbina antagonista α_2 -adrenérgico no pudo evitar este aumento de pERK1/2 después de la administración dexmedetomidina en cortes hipocámpales de rata. Sin embargo, efaroxan (un antagonista del receptor α_2 -adrenérgico y del receptor de imidazolina 1) bloqueó la fosforilación inducida por dexmedetomidina de ERK1/2. Este resultado sugiere que la acción de dexmedetomidina sobre el receptor de imidazolina para inducir la fosforilación de ERK1/2 y se indica que las acciones neuroprotectoras de dexmedetomidina pueden requerir la interacción con los receptores 1 imidazolinicos[77]. Por el contrario, dexmedetomidina ha demostrado reducir lesiones en la materia blanca de la corteza cerebral provocado por la excitotóxina ibotenato (agonista de glutamato que actúa sobre receptores NMDA) en ratones knockout de los receptores α_2C -adrenérgicos. Estos hallazgos sugieren que la dexmedetomidina requiere de los receptores α_2A -adrenérgicos para expresarse como un agente neuroprotector eficaz[78]. Por lo tanto, aunque los datos son un tanto contradictorios, dexmedetomidina claramente afecta la viabilidad neuronal y se debe utilizar con precaución en vista de su capacidad para influir en el resultado experimental de estudios de neuroprotección.

3. Anestesia intravenosa versus anestesia inhalatoria y su potencial neuroprotector.

Basados en los actuales conocimientos sobre las propiedades neuroprotectoras de los agentes anestésicos individuales, el próximo paso esencial es comprender la idoneidad de cada agente individual en la práctica clínica, especialmente en el contexto del protocolo de anestesia realizada. Desde este punto de vista, varios estudios han comparado la neuroprotección ofrecida por agentes inhalatorios e intravenosos. Hans y Bonhomme en el año 2006 demostraron que pacientes con tumores cerebrales sometidos a craneotomía, al usar propofol como anestésico endovenoso se asoció con una menor presión intracraneal y menor inflamación cerebral que la anestesia inhalatoria, además de proporcionar excelente recuperación así como mínimos efectos adversos (menor incidencia de náuseas y vómitos)[79]. Durante la realización de cirugías de bypass cardiovascular, sin embargo, propofol no parece ofrecer ninguna ventaja sobre el isofluorano, especialmente en la protección cerebral, después de la implantación de un injerto bypass, debido a que se pudo observar modificaciones en los resultados neuropsicológicos para ambos anestésicos[80]. Del mismo modo, en un estudio donde se comparan los resultados obtenidos de 7 agentes anestésicos después de generar una lesión traumática experimental en ratas machos adultos. Statler y cols. el 2006 demostraron en un primer momento que, el uso de isofluorano durante una lesión cerebral post-traumática, a pesar de sus inconvenientes logísticos, puede ser más neuroprotector que otros sedantes y analgésicos comúnmente utilizados (diazepam, fentanilo, ketamina, morfina, pentobarbital y propofol)[81]. En particular, se observó que ratas tratadas con isofluorano tuvieron mejor recuperación cognitiva ($p < 0,05$) y supervivencia de las neuronas hipocampales ($p < 0,05$) que los agentes intravenosos estudiados. Por otra parte, la ketamina tuvo una gran muerte de neuronas hipocampales ($p < 0,05$) Morfina y propofol fue asociada con una pobre función motora en los días 1 al 5 post-trauma ($p < 0,05$) [81].

Comparado con propofol, los anestésicos volátiles como sevofluorano también disminuyeron el flujo plasmático cerebral, no aumentaron la presión intracraneal (propofol la disminuye), y disminuyeron el metabolismo cerebral [82]. Kobayashi y cols. el 2007 investigaron en jerbos, los efectos neuroprotectores en la isquemia cerebral de propofol y tiopental sódico comparando estos 2 anestésicos con halotano [6]. En particular, ellos reportaron que la duración de la despolarización isquémica disminuyó igualmente con tiopental sódico y propofol al compararlo

con halotano en donde la severidad del daño neuronal con idéntica duración de la despolarización isquémica, es más atenuado por tiopental que propofol y los niveles máximos de glutamato son significativamente reducidos en ambos anestésicos respecto de halotano [6]. Chen y cols. analizaron también los efectos del propofol, tiopental y midazolam sobre los resultados de la isquemia-reperfusión en zonas cerebrales localizadas, cabe destacar como propofol y midazolam, pero no en el caso de tiopental, proporcionan efectos neuroprotectores contra las lesiones producidas por la perfusión en ratas sometidas a este tipo de lesión[50].

Por lo tanto, es posible afirmar que agentes inhalatorios e intravenosos, obviamente con excepciones menores, puedan jugar un importante rol en términos de neuroprotección durante los procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, los datos parecen ser insuficientes para recomendar un agente anestésico específico como un agente neuroprotector óptimo.

Conforme a los datos experimentales reportados anteriormente, en pacientes con elastancia intracraneal reducida causada por lesiones que ocupan este espacio, con elevada presión intracraneal y compleja aproximación quirúrgica, propofol parece ser el agente de 1ª opción, mientras que pacientes neuroquirúrgicos con presión intracraneal normal quien está en riesgo de hipoperfusión, sevofluorano es la alternativa [82].

4. Conclusiones

En la literatura revisada, hay evidencia que afirma que tanto los agentes anestésicos inhalatorios e intravenosos pueden ser instrumentos útiles en garantizar el grado de neuroprotección requerido [2]. Fármacos como barbitúricos, propofol y dexmedetomidina así como los anestésicos volátiles y gaseosos (halotano, isofluorano, sevofluorano, desfluorano y xenón) demuestran efectos neuroprotectores que protegen el tejido cerebral ante eventos adversos, tales como, apoptosis, degeneración, inflamación, y falla energética, causada por enfermedades neurodegenerativas, isquemia o trauma en el SNC. La duración de esta neuroprotección bajo las circunstancias correctas, ronda las 2-4 sem. y depende del modelo experimental, parámetros de control fisiológico y una adecuada perfusión. Además los anestésicos (especialmente los volátiles) han demostrado que aceleran la neurogénesis, lo que sugiere que ellos pueden aumentar los procesos reparativos endógenos en la lesión cerebral[83]. Sin embargo, también es

cierto que varios estudios en cerebro de animales en desarrollo han demostrado que algunos anestésicos volátiles e intravenosos fueron asociados con efectos neurodegenerativos [12,13]. Fármacos individuales, especialmente halotano, Isoflurano y ketamina, o una combinación de ellos, parece causar muerte celular en el cerebro y disfunción neurocognitiva a largo plazo en ratas recién nacidas de manera dosis-dependiente y tiempo-dependiente. Por lo tanto, cada fármaco exhibe ventajas y desventajas, las cuales junto a la historia médico-quirúrgica parece ser decisiva en la elección del anestésico más adecuado para una situación específica [84]. En la actualidad, los datos experimentales disponibles no apoyan la selección de algún agente anestésico por sobre otro. Obviamente, esto no es sorprendente. En ausencia de estudios controlados que demuestre la superioridad de una técnica sobre otra, creo que es normal la diferencia de interpretación de los diferentes datos disponibles, tales como opiniones sobre la mejor elección farmacológica.

Por último, dado que mucho de los estudios en la literatura se han realizado en animales o *in vitro*, creo que es prematuro cambiar la práctica clínica, ya que el tema no ha sido estudiado actualmente en humanos. Se requieren obviamente, investigaciones adicionales.

5. Referencias

1. Sreedhar R, Gadhinglajkar SV. Pharmacological neuroprotection. *Indian J Anaesth* 2003; 47: 8-22
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01822.x>
2. Miura Y, Amagasa S. Perioperative cerebral ischemia and the possibility of neuroprotection by inhalational anesthetics. *Masui* 2003; 52: 116-27
• PMID:12649865
3. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, et al. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms. *Neurol Res* 2009; 31: 128-34
• <http://dx.doi.org/10.1179/174313209X393546>
• PMID:19298752
4. Nakao S, Nagata A, Masuzawa M, et al. NMDA receptor antagonist neurotoxicity and psychotomimetic activity. *Masui* 2003; 52: 594-602
• PMID:12854473
5. Haelewyn B, Yvon A, Hanouz JL, et al. Desflurane affords greater protection than halothane against focal cerebral ischaemia in the rat. *Br J Anaesth* 2003; 91: 390-6
• <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeg186>
• PMID:12925480
6. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H, et al. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol, and halothane on brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate concentration. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 171-8
• <http://dx.doi.org/10.1097/ANA.0b013e318051743d>
• PMID:17592348
7. Wang C, Jin Lee J, Jung HH, et al. Pretreatment with volatile anesthetics, but not with the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane, reduced cell injury in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Brain Res* 2007; 1152:201-8
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.030>
• PMID:17434151 PMCID:PMC1950133
8. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008; 106: 1681-707
• <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318167ad77>
• PMID:18499597
9. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118: 99-106
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00767-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00767-4)
10. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning decreases glutamate receptor overactivation-induced Purkinje neuronal injury in rat cerebellar slices. *Brain Res* 2005; 1054: 143-51
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.06.064>
• PMID:16081051
11. Zhao P, Peng L, Li L, et al. Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxicischemic brain injury in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2007; 107: 963-70
• <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000291447.21046.4d>
• PMID:18043065
12. Xiong L, Zheng Y, Wu M, et al. Preconditioning with isoflurane produces dose-dependent neuroprotection via activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 233-7
• PMID:12505958
13. Lee JJ, Li L, Jung HH, et al. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiology* 2008; 108: 1055-62
• <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181730257>
• PMID:18497606 PMCID:PMC2666347
14. Inoue S, Davis DP, Drummond JC, et al. The combination of isoflurane and caspase B inhibition results in sustained neuroprotection in rats subject to focal cerebral ischemia. *Anesth Analg* 2006; 102: 1548-55
• <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000202381.40516.8d>
• PMID:16632840
15. Sasaoka N, Kawaguchi M, Kawaraguchi Y, et al. Isoflurane exerts a short-term but not a long-term preconditioning effect in neonatal rats exposed to a hypoxic-ischaemic neuronal injury. *Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 46-54
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01822.x>
• PMID:19032558
16. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 834-41
• <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d049cd>
• PMID:20234312

17. Lunardi N, Ori C, Erisir A, et al. General anesthesia causes long-lasting disturbances in the ultrastructural properties of developing synapses in young rats. *Neurotox Res* 2010; 17: 179-88
- <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-009-9088-z>
 - PMID:19626389 PMCID:PMC3629551
18. Stratmann G, Sail JW, May LD, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 834-48
- <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c463d>
 - PMID:19293705
19. Bedfordth NM, Girling KJ, Skinner HJ, et al. Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *Br J Anaesth* 2007; 87: 193-7
- <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.2.193>
20. Wise-Faberowski L, Raizada MK, Sumners C. Desflurane and sevoflurane attenuate oxygen and glucose deprivation-induced neuronal cell death. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 193-9
- <http://dx.doi.org/10.1097/00008506-200307000-00006>
 - PMID:12826966
21. Erdem AF, Cesur M, Alici HA, et al. Effects of sevoflurane and desflurane in CAI after incomplete cerebral ischemia in rats. *Saudi Med J* 2005; 26: 1424-8
- PMID:16155662
22. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery* 1998; 43: 1050-3
- <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199811000-00026>
 - PMID:9802848
23. Luo Y, Ma D, leong E, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109: 782-9
- <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181895f88>
 - PMID:18946288
24. Ye Z, Guo Q, Wang E, et al. Sevoflurane preconditioning induced delayed neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 34: 152-7
- PMID:19270356
25. Canas PT, Velly LJ, Labrande CN, et al. Sevoflurane protects rat mixed cerebrocortical neuronal-glia cell cultures against transient oxygen-glucose deprivation; involvement of glutamate uptake and reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2006; 105: 990-8
- <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200611000-00021>
 - PMID:17065894
26. Jeon YT, Hwang JW, Lim YJ, Kim AN, Park HP. A combination of sevoflurane postconditioning and albumin increases bcl-2 expression after transient global cerebral ischemia compared with either sevoflurane postconditioning or albumin alone. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013; 1:43-50
- <http://dx.doi.org/10.1097/ANA.0b013e31826ca3bc>
 - PMID:23027225
27. Yang Q, Yan W, Li X, Hou L, Dong H, Wang Q, Dong H, Wang S, Zhang X, Xiong L. Activation of canonical notch signaling pathway is involved in the ischemic tolerance induced by sevoflurane preconditioning in mice. *Anesthesiology*. 2012 ; 5 :996-1005.
- <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31826cb469>
 - PMID:22929735
28. Istaphanous GK, Loepke AW. General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 368-73
- <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283294c9e>
29. Berns M, Zacharias R, Seeberg L, et al. Effects of sevoflurane on primary neuronal cultures of embryonic rats. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 597-602
- <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832a0c61>
 - PMID:19522051
30. Sanders RD, Ma D, Maze M. Xenon; elemental anaesthesia in clinical practice. *Br Med Bull* 2005; 71: 115-35
- <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldh034>
 - PMID:15728132
31. David HN, Anseau M, Lemaire M, et al. Nitrous oxide and xenon prevent amphetamine-induced carrier-mediated dopamine release in a memantine-like fashion and protect against behavioral sensitization. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 49-57
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.007>
 - PMID:16427030

32. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels; comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1095-101
- <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200010000-00034>
 - PMID:11020766
33. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, et al. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol*.
34. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4: 460-3
- <http://dx.doi.org/10.1038/nmo498-460>
 - PMID:9546794
35. Haelewyn B, David HN, Rouillon C, et al. Neuroprotection by nitrous oxide; facts and evidence. *Crit Care Med* 2008; 36: 2651-9
- <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318183f646>
 - PMID:18679119
36. David HN, Leveille F, Chazalviel L, et al. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1168-73
- <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>
 - PMID:14526227
37. Hollmen AI, Jouppila R, Koivisto M, et al. Neurologic activity of infants following anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1978; 48: 350-6
- <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-197805000-00009>
 - PMID:646154
38. Ma D, Williamson P, Januszewski A, et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology* 2007; 106: 746-53
- <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000264762.48920.80>
 - PMID:17413912
39. David HN, Haelewyn B, Riso JJ, et al. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator; adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 718-28
- <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
 - PMID:20087367 PMCID:PMC2949169
40. Dinse A, Föhr KJ, Georgieff M, et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth* 2005; 94: 479-85
- <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei080>
 - PMID:15695547
41. Schmidt M, Marx T, Glöggel E, et al. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology*. 2005; 102: 929-36
- <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200505000-00011>
 - PMID:15851879
42. Ma D, Hossain M, Pettet GK, et al. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 199-208
- <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600184>
 - PMID:16034370
43. David HN, Haelewyn B, Riso JJ, et al. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator; adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 718-28
- <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
 - PMID:20087367 PMCID:PMC2949169
44. David HN, Haelewyn B, Chazalviel L, et al. Post-ischemic helium provides neuroprotection in rats subjected to middle cerebral artery occlusion-induced ischemia by producing hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 1159-65
- <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2009.40>
 - PMID:19384333
45. Ma D, Hossain M, Chow A, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 2005; 58: 182-93
- <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20547>
 - PMID:16049939
46. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM. Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 2005; 19: 150-6
- <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0305-5>
 - PMID:15875133
47. Adachi N. Brain protection by anesthetics. *Masui* 2006; 55: 542-51
- PMID:16715908

48. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, et al. The mechanisms of depression by benzodiazepines, barbiturates and propofol of excitatory synaptic transmissions mediated by adenosine neuromodulation. *Masui* 2006; 55; 684-91
• PMID:16780077
49. Ohtsuka T, Ishiwa D, Kamiya Y, et al. Effects of barbiturates on ATP-sensitive K channels in rat substantia nigra. *Neuroscience* 2006; 137: 573-81
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.078>
• PMID:16289884
50. Varathan S, Shibuta S, Shimizu T, et al. Hypothermia and thiopentone sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to prolonged hypoxic episodes. *J Neurosci Res* 2002; 68; 352-62
• <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10237>
• PMID:1211866
51. Chen L, Gong Q, Xiao C. Effects of propofol, midazolam and thiopental sodium on outcome and amino acids accumulation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 292-6
52. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Powell S, et al. Propofol and sodium thiopental protect against MK-801- induced neuronal necrosis in the posterior cingulate/ retrosplenial cortex. *Brain Res* 2001; 913: 185-9
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02800-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02800-1)
53. Dahmani S, Tesnière A, Rouelle D, et al. Thiopental and isoflurane attenuate the decrease in hippocampal phosphorylated focal adhesion kinase (ppl25FAK) content induced by oxygen-glucose deprivation. *Br J Anaesth* 2004; 93; 270-4
• <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae1188>
• PMID:15194624
54. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006; 97: 517-24
55. Pérez-Barcena J, Llopart-Pou JA, Homar J, et al. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12; R112
56. Jain A, Sharma D, Suhalka P, Sukhwal P, Bhatnagar M. Changes in the density of nitrergic neurons in the hippocampus of rats following kainic acid and melatonin administration. *Physiol Res.* 2012 [Epub ahead of print]
57. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14; 95-106
58. Ito H, Watanabe Y, Isshiki A, et al. Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by fore-brain ischemia, based on the GABAA receptors. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43;153-62
59. Grasshoff C, Gillessen T. Effects of propofol on N-methyl- D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. *Eur J Anaesthesiol.*2005; 22; 467-70
60. Adombri C, Venturi L, Tani A, et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology.* 2006; 104; 80-9
61. Kotani Y, Nakajima Y, Hasegawa T, et al. Propofol exerts greater neuroprotection with disodium edetate than without it. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28; 354-66
62. Adombri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev* 2007; 13; 333-51
63. Cattano D, Young C, Straiko MM, et al. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg* 2008; 106; 1712-4
64. Pestic V, Milanovic D, Tanic N, et al. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. *Int J Dev Neurosci* 2009; 27; 279-87
65. Pfenninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level. *Anaesthesist* 1997; 46 Suppl. 1; 547-54
66. Rovnaghi CR, Garg S, Hall RW, et al. Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav Brain Funct* 2008; 4; 35

67. Sakai T, Ichiyama T, Whitten CW, et al. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1019-24
68. Wang L, Jing W, Hang YN. Glutamate-induced c-Jun expression in neuronal PC 12 cells; the effects of ketamine and propofol. *Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 124-30
69. Lips J, de Haan P, Bodewits P, et al. Neuroprotective effects of riluzole and ketamine during transient spinal cord ischemia in the rabbit. *Anesthesiology* 2000; 93: 1303-11
70. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci* 2009; 27: 727-31
71. Zou X, Patterson TA, Sadovova N, et al. Potential neurotoxicity of ketamine in the developing rat brain. *Toxicol Sei* 2009; 108: 149-58
72. Soriano SG, Liu Q, Li J, et al. Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 1155-63
73. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M.. Neuroprotection by the α 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. 1993. *Anesthesiology* 79:306-312.
74. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, Sun P, Hossain M, Ma D, Maze M. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. 2009. *Anesthesiology* 110:1077-1085.
75. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, Hutzler P, Kochs E. The effect of the α 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. 2003. *Anesth Analg* 96:524-531
76. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J. 2005. Effects of dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions. *Anesthesiology* 103:969-977
77. Dahmani S, Paris A, Jannier V, Hein L, Rouelle D, Scholz J, Gressens P, Mantz J. 2008. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an α 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. *Anesthesiology* 108:457-466
78. Paris A, Mantz J, Tonner PH, Hein L, Brede M, Gressens P. 2006. The effects of dexmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the α 2A-adrenoceptor subtype. *Anesth Analg* 102:456-461.
79. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 498-503
80. Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A, et al. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100beta protein levels. *Can J Anaesth* 2004; 51: 712-7
81. Statler KD, Alexander H, Vagni V, et al. Comparison of seven anesthetic agents on outcome after experimental traumatic brain injury in adult, male rats. *J Neurotrauma* 2006; 23: 97-108
82. Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 504-8
83. Head BP, Patel P. Anesthetics and brain protection. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 395-9
84. Turner BK, Wakim JH, Secrest J, et al. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *AANA J* 2005; 73: 297-302