

Respuesta bioquímica y molecular ante el daño cerebral agudo

Biochemical and molecular response to acute brain damage

Dra. Caridad de Dios Soler Morejón,^I Dr. David León Pérez,^I Dra. Hilev Larrondo Muguercia,^I Dr. Daniel Agustín Godoy^{II}

^I Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." La Habana, Cuba.

^{II} Unidad de Cuidados Neurointensivos, Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina.

RESUMEN

El daño cerebral agudo desencadena, entre otros, una respuesta caracterizada por alteraciones bioquímicas y moleculares al nivel local y sistémico, que crean las condiciones para mayor daño cerebral o determinan procesos isquémicos secundarios que inician o aumentan esta respuesta. Destacan entre ellas la disglucemia, los trastornos del sodio y la osmolaridad, así como la respuesta inflamatoria. Cada uno de estos trastornos puede presentarse con manifestaciones clínicas variadas, en ocasiones de forma inadvertida, por lo representan un verdadero reto para el médico intensivista. A pesar de que no constituyen el problema principal en estos pacientes, su reconocimiento precoz, monitorización y tratamiento adecuado son imprescindibles para evitar el agravamiento del daño cerebral ya existente y disminuir la mortalidad y las secuelas permanentes. Junto a la hipoxemia y la hipotensión, estas alteraciones contribuyen significativamente al empeoramiento del pronóstico y a la mortalidad, al definir, en gran medida, la magnitud del déficit neurológico final.

Palabras clave: daño cerebral agudo, alteraciones bioquímicas, alteraciones moleculares, daño cerebral, disglucemia, trastornos del sodio, osmolaridad, respuesta inflamatoria.

ABSTRACT

Acute brain injury triggers, among others responses, a group of biochemical and molecular disturbances that so far, are not enough characterized. These disturbances enhance the previous brain damage or generate additional ischemic insults amplifying this response. Dysglycemia, sodium and osmolarity disturbances, and local and systemic inflammatory response are among the most relevant. As their clinical pictures are different, and occasionally unnoticed, these disorders can represent a real challenge for the intensivist. Biochemical and molecular disturbances after an acute brain damage are not the priority in the management of these patients, however it is important their early recognition, monitoring and adequate treatment to avoid the secondary brain damage. Together with hypoxemia and hypotension they can contribute significantly to worsen the prognosis and mortality because they can define the magnitude of the final neurologic deficit.

Key words: acute brain damage, biochemical disturbances, molecular disturbances, brain damage, dysglycemia, sodium disturbances, osmolarity, inflammatory response.

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano, o mejor dicho el encéfalo, se encuentra incluido en una caja ósea, totalmente sellada, que guarda celosamente su precioso contenido. La importancia de su rol regulador para el mantenimiento de las funciones vitales al nivel de todo el organismo y de la homeostasia general explica que esté dotado, en condiciones normales, de múltiples mecanismos compensadores muy efectivos, que garantizan su integridad.

Se conoce, por ejemplo, que el cerebro es un órgano hipermetabólico, que consume aproximadamente del 15-20 % del gasto cardiaco, el 25 % de la glucosa y el 20 % del O₂ en condiciones de reposo, a pesar de representar solamente el 2 % del peso del organismo¹ y que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal promedio es de 50-65 mL/100 g/min, aunque varía regionalmente en función de la actividad metabólica entre 20 y 80 mL/100 g/min. El volumen sanguíneo intracraneal es el 10 % del volumen sanguíneo total y en su mayor parte se almacena en vasos de capacitancia venosa. Cada minuto el cerebro es capaz de extraer 3,5 ± 0,2 mL O₂ por cada 100 mL de sangre (tasa metabólica de concentración cerebral de O₂). La mayor parte del consumo energético del tejido nervioso se produce en las neuronas, y tiene 2 propósitos fundamentales: el 55 % se destina a generar el impulso eléctrico y el resto se emplea en mantener la estabilidad de la membrana celular, la producción del potencial de membrana y la síntesis de moléculas esenciales. Para ello, el cerebro es capaz de metabolizar diferentes sustratos como glucosa, cuerpos cetónicos, lactato, glicerol, ácidos grasos y aminoácidos, aunque la glucosa es el sustrato predominante² y uno de sus principales aportes es la entrega de iones de sodio y calcio hacia el exterior, y de potasio y cloro hacia el interior, a través de las membranas neuronales con lo cual crea un potencial de

acción; este transporte intramembrana necesita gran cantidad de energía para ser efectuado adecuadamente.³

En condiciones basales, el mayor aporte de energía al cerebro proviene de la glucosa transportada por vía sanguínea, ya que el tejido cerebral no tiene capacidad de depósito como otros tejidos y, únicamente, acumula muy pequeñas cantidades, en forma de glucógeno que solo alcanzan para mantener este aporte por 2 min, aproximadamente. La tasa normal de utilización de glucosa es de 30-35 $\mu\text{mol}/100\text{ g /min}$. Los enlaces de alta energía, como el trifosfato de adenosina, son obtenidos casi en su totalidad por el aporte directo de glucosa al cerebro.

Por otra parte, el metabolismo cerebral es fundamentalmente aeróbico y requiere un consumo de oxígeno de 150-160 $\mu\text{mol}/100\text{ g/min}$, para poder mantener su intensa actividad catabólica, anabólica y de transporte de sustancias a través de sus membranas. El cerebro no está capacitado, como otros tejidos, para trabajar en condiciones de anaerobiosis y esto se debe a su elevado consumo metabólico.

Por lo tanto, debido a sus requerimientos aumentados de energía y a la falta de almacenes de oxígeno, el cerebro es muy vulnerable a la isquemia. En condiciones basales, el flujo sanguíneo cerebral se adapta a su gasto metabólico, en dependencia de sus necesidades. En presencia de daño cerebral, este mecanismo regulador es vulnerable. Adicionalmente, el cerebro sufre en presencia de alteraciones que comprometen la función metabólica, el equilibrio ácido-básico e hidroelectrolítico, la hemodinamia y la oxigenación, entre otras.

Afecciones como el neurotrauma, la isquemia (focal o global), los trastornos metabólicos (falla hepática fulminante, síndrome de Reye) y la sepsis (síndrome neurológico infeccioso, encefalopatía asociada a la sepsis) pueden provocar daño cerebral. A partir de este daño primario puede desencadenarse una serie de alteraciones moleculares y bioquímicas que crean las condiciones para mayor daño cerebral o a partir de insultos isquémicos secundarios que inician o aumentan estas cascadas inflamatorias o inmunológicas.

De esta forma, cuando el daño cerebral primario es insuficiente para causar la muerte, la mortalidad puede depender de las complicaciones secundarias que sobrevienen en relación, no solo con la hipotensión y la hipoxemia, sino también con la respuesta bioquímica y molecular, que agravan el daño ya existente y definen en gran medida el déficit neurológico final.

DESARROLLO

Metabolismo cerebral durante la daño. Disglucemias

La glucosa al nivel cerebral puede metabolizarse por 2 vías: la glucólisis y la fosforilación oxidativa. En condiciones normales predomina el metabolismo aerobio quien convierte casi el 99 % de glucosa en ATP. La glucosa es aportada principalmente en las células cerebrales a través de un sistema de transporte y un 4 % por difusión simple. Ambas vías generan un total de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa consumida.²

Cuando el aporte de oxígeno al cerebro disminuye o se requieren aumentos del aporte de energía, la vía glucolítica solo puede producir 2 moléculas de ATP y

lactato por cada molécula de glucosa, por lo que resulta necesaria la activación funcional de esta vía.²

En condiciones de daño, el aporte metabólico efectivo al cerebro que garantiza la función neurológica indispensable, es mantenido a toda costa por la disminución del consumo de glucosa y oxígeno en tejidos periféricos.³ A nivel cerebral, se desencadena el catabolismo proteico y se consumen metabolitos valiosos para mantener sistemas enzimáticos que forman parte de las vías metabólicas de las células neuronales y gliales. Estos cambios producen daño consiguiente de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que origina lesión neurológica permanente y clínicamente identificable.⁴

La respuesta periférica al estrés metabólico durante el daño cerebral, desencadena una serie de procesos donde los sistemas nervioso y endocrino desempeñan un papel fundamental, con liberación aumentada de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento (GH), epinefrina y norepinefrina, así como de factor inhibidor de macrófagos (MIF).^{5,6} De esta forma se estimulan mecanismos que generan hiperglucemia, y en respuesta se produce liberación de insulina por el páncreas, captación y almacenamiento del exceso de glucosa en el hígado, músculos y tejido adiposo.

Se ha descrito que la hiperglucemia genera además un aumento en la producción de radicales tóxicos de oxígeno (RTO): el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete,⁷ cuya oxidación al nivel hístico, ocasiona una respuesta inflamatoria exacerbada que puede ser modulada por los sistemas anti-oxidantes intrínsecos (glutatión, coenzima Q, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, y cofactores como el cobre, zinc, manganeso, hierro, selenio).⁸

Un estudio realizado en voluntarios sanos observó que tras una ingestión de grandes cantidades de glucosa, se produjo un aumento de la producción de RTO por los leucocitos polimorfonucleares y monocitos, que fue asociado con la síntesis rápida de sub-unidades de NADPH-oxidasa.⁹

Estos hallazgos sugieren que, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diversos tipos de daño, el estímulo necesario para la producción aumentada de RTO, es expresión de la producción aumentada de NADPH, a través del ciclo de las pentosas, y de una disfunción mitocondrial, aunque se precisan nuevos estudios que permitan confirmar esta hipótesis.^{8,9} Estos datos apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia induce modificaciones intraleucocitarias y respuesta pro-inflamatoria exagerada.

Adicionalmente, la administración de dosis elevadas de glucosa tras episodios de hipoglucemia puede generar muerte neuronal secundaria al daño producido por los RTO, como ha sido demostrado en estudios *in vitro*.^{10,11} En voluntarios sanos, los "picos" de hiperglucemia inducen elevados niveles de citoquinas pro-inflamatorias, que pueden ser contrarrestados con la administración de anti-oxidantes.^{10,11}

La hiperglucemia que ocurre durante la fase aguda de un episodio de isquemia cerebral, ha sido identificada como un predictor de mortalidad, pero resultados de estudios recientes demuestran que el control estricto de la misma es perjudicial ya que puede conducir a episodios de hipoglucemia severa que agravaría el daño cerebral previo.¹²

Algunos autores^{13,14} han reportado los efectos deletéreos de la hiperglucemia en los pacientes afectados por un ictus: su persistencia agravó al 50 % o más de los pacientes en el estado posictus. En contraste, se propone el control "permisivo" de la glucemia, por encima de 10 mmol/L como un rango de seguridad para evitar la hipoglucemia.

En otros estudios^{15,16} se ha reportado la asociación entre las cifras alteradas de glucemia, tanto elevadas como disminuidas con un peor pronóstico de los pacientes afectados con hemorragia subaracnoidea (HSA) o ictus. Datos recientes corroboran que el cambio brusco de la glucemia puede ser más dañino en estas afecciones, por lo que se preconiza el control gradual de la misma hasta obtener cifras en el rango de la normalidad. ¹⁴ Un estudio conducido por *Naidech* y otros,¹⁷ encontró una asociación negativa entre la hipoglucemia con el vasospasmo cerebral, producción de infarto cerebral y mayor invalidez a los 3 meses en pacientes con HSA.

Trastornos del sodio y la osmolaridad

Los trastornos electrolíticos, en general, y los del sodio en particular, se encuentran entre las complicaciones más frecuentes que sufren los pacientes que padecen un daño cerebral agudo. En una larga serie de pacientes con trauma craneoencefálico esta complicación estuvo presente en el 59,3 % de los casos.¹⁸

Los trastornos del sodio en los pacientes neurocríticos pueden ser provocados por disfunción hipotalámica. El hipopituitarismo, por ejemplo, es una consecuencia común de la daño cerebral aguda como complicación de un traumatismo craneoencefálico (TCE) o de hemorragia subaracnoidea (HAS).^{19,20} Una revisión que incluyó a 1 137 pacientes de un total de 19 estudios mostró que la prevalencia de hipopituitarismo anterior después de TCE y HSA aneurismática es de 27,5 %.¹⁹ Otros autores²⁰ encontraron una prevalencia de diabetes insípida (DI) del 26 % en pacientes con TCE, establecida según el *test* estándar de supresión de agua. El infarto isquémico, la irradiación del cráneo o la cirugía por tumores no hipofisarios son también causas importantes, a menudo inadvertidas, que actúan como factores de riesgo para la disfunción hipotalámica.¹⁹

El hipopituitarismo puede ser producido por disfunción al nivel del hipotálamo, del pedículo o propiamente de la glándula hipofisaria. ¹⁹ El daño de la hipófisis anterior repercute negativamente en la producción y secreción de varios péptidos hormonales como la hormona adrenocorticotrópica, la hormona estimulante del tiroides, la hormona luteinizante, la hormona estimulante del folículo, la prolactina y la hormona del crecimiento. Por su parte, la hipófisis posterior almacena oxitocina y hormona antidiurética; su disfunción es causa de DI central y secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Esta afección se asocia a elevada morbilidad y mortalidad prematura,¹⁹⁻²² por lo que es necesario su diagnóstico y tratamiento oportunos.

Hiponatremia

La hiponatremia (sodio sérico <135 mmol/L) es el trastorno del sodio que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes neurocríticos. Aunque la incidencia reportada en los pacientes hospitalizados oscila entre 1-15 %, la mortalidad asociada se incrementa entre el 7-60 %.²³ En los pacientes portadores de TCE la incidencia de hiponatremia alcanza entre el 10-20 %.^{23,24}

La hiponatremia es más frecuente en los pacientes neurocríticos, especialmente en aquellos con HSA de causa aneurismática, TCE o meningitis de localización basal²⁵ como consecuencia de hipopituitarismo o déficit aislado de hormona adrenocorticotrópica.^{19,20,26}

En las unidades que atienden este tipo de paciente, la hiponatremia es frecuentemente relacionada con el SIADH o el síndrome de pérdida cerebral de sal (PCS).^{20,25} En la SIADH postraumática se produce una liberación incontrolada de arginina vasopresina, después de trauma del pedículo hipofisario o de la hipófisis posterior.^{20,27}

Otra causa importante es la administración de grandes volúmenes de soluciones hipotónicas aunque puede observarse igualmente en relación con la respuesta al estrés en pacientes que reciben solución salina como infusión de mantenimiento.

La hiponatremia puede estar presente, independientemente del estado de la volemia, por lo que este elemento debe tenerse en cuenta a la hora de determinar su causa. Algunos algoritmos publicados facilitan un mejor acercamiento y evaluación del problema.²⁵

Cuando la hiponatremia no es secundaria a sobrehidratación y la osmolalidad urinaria excede a la plasmática la existencia de SIADH puede ser planteada.^{18,25} Aunque este trastorno tiene un carácter básicamente transitorio, debe ser corregido tempranamente con un seguimiento estrecho de los niveles séricos de sodio para evitar el riesgo de convulsiones y edema cerebral.²⁰

Sin embargo, durante la PCS, la hiponatremia cursa con hipovolemia como resultado de la poliuria y la natriuresis.²⁵ Se considera que estos estados cursan con altos niveles de péptidos natriuréticos cerebral y auricular (BNP y ANP, respectivamente). Estos péptidos están involucrados en los mecanismos patogénicos responsables de la natriuresis y la hiponatremia que se desarrollan tras un daño cerebral agudo, en especial TCE y HSA, pero también en relación con tumores cerebrales y meningitis tuberculosa o carcinomatosa.²⁵

Por otra parte, el déficit aislado de hormona adrenocorticotrópica como consecuencia de un TCE, puede constituirse en causa inadvertida y peligrosa de hiponatremia aguda, trastorno fácil de tratar cuyo reconocimiento requiere de un alto nivel de sospecha por parte del médico actuante.²⁰

Aunque la hiponatremia es a menudo la consecuencia del daño cerebral, en sí misma constituye un nuevo insulto que agrava el daño preexistente, y cuya magnitud guarda relación con la cifra de sodio sérico. Según algunos autores, la presencia de hiponatremia contribuyó al empeoramiento del daño cerebral y del pronóstico en pacientes con TCE agudo.^{28,29}

Los efectos de la hiponatremia al nivel intracraneal son deletéreos. El gradiente osmótico creado determina un aumento de la entrada de agua al interior del parénquima cerebral lo que incrementa el edema cerebral y empeora la presión intracraneal.³⁰ En estas circunstancias puede desarrollarse una hernia transtentorial, en especial en aquellos casos donde la hiponatremia ocurre de forma inadvertida^{30,31} y el pronóstico es fatal.

Los síntomas tempranos de hiponatremia incluyen apatía, debilidad, náuseas y vómitos, seguidos por síntomas asociados al edema cerebral como convulsiones y toma progresiva del sensorio hasta llegar al coma,^{20,25, 29, 31, 32} este estado es conocido como encefalopatía hiponatrémica.³² Otras manifestaciones clínicas como

la hipoxia, el edema pulmonar y parálisis musculares pueden también estar presentes.³¹

A pesar de la gravedad de este cuadro, la corrección de la hiponatremia no debe realizarse rápidamente por el riesgo de mielinolisis centropontina, si bien la mielinolisis puede afectar otras estructuras.²⁵ Esta complicación fatal debe sospecharse en el paciente que desarrolla disartria, mutismo y una súbita cuadriparesia tras la corrección rápida de la hiponatremia.^{25,31,33-35} Como mecanismos patogénicos se sugieren la deshidratación y la apoptosis de las células de la sustancia blanca y la desmielinización secundaria a activación de la microglia.³³ La entrada rápida de sodio y agua al oligodendrocito da inicio al colapso de la mielina. Algunos factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de mielinolisis son la malnutrición, el alcoholismo y la enfermedad hepática.^{25,34}

El riesgo de mielinolisis puede ser minimizado si la hiponatremia es corregida gradualmente sin incrementos diarios superiores a 10 mmol/L, bajo monitorización estrecha del sodio sérico, especialmente en los niños.^{25,31}

Hipernatremia

La hipernatremia (sodio sérico mayor que 145 mmol/L) es un trastorno poco frecuente entre la población hospitalaria en general. Se presenta aproximadamente en el 1 % de los pacientes hospitalizados, sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos polivalentes y de cuidados neurocríticos es una complicación relativamente frecuente (9%).²⁵

Este trastorno se relaciona comúnmente con deshidratación, por aporte insuficiente o pérdidas aumentadas de agua; raramente se asocia a exceso de aporte de sal (infusión de solución salina hipertónica) sobre todo en pacientes con trastornos mentales, toma del nivel de conciencia, en el anciano frágil, etc. que tienen alterado el mecanismo de la sed. *Tisdal*²⁵ y *Black*³⁵ ofrecen una revisión actualizada sobre las causas de hipernatremia.

En las unidades de cuidados intensivos, la DI central es una causa frecuente de hipernatremia. El rango reportado de incidencia varía desde el 3,7 % en unidades neuroquirúrgicas³⁶ hasta el 26 % en pacientes con TCE.²⁵ El hipopituitarismo posterior puede conducir a hipernatremia grave después de un TCE, cirugía hipofisaria o HSA al producir DI en un paciente con afectación del mecanismo de la sed o deficiente ingestión de líquido.^{19,25} Esta complicación es de gran interés en el mantenimiento de los donantes potenciales de órganos ya que la poliuria desencadenada por la diabetes insípida y la hipernatremia afectan seriamente la estabilidad del paciente.²⁵

La patogenia de la DI es compleja y la topografía de la lesión puede variar. Se invocan varios mecanismos: el edema inflamatorio alrededor del hipotálamo o de la neurohipófisis o el daño directo de las células de los núcleos supraóptico y paraventricular, el tallo hipofisario o al nivel de los axones terminales.^{20,37} Si, evolutivamente, el edema logra desaparecer, la recuperación será completa, pero si la respuesta hística al edema es la gliosis, la DI se establecerá de forma permanente.³⁷

Desde el punto de vista clínico, el síntoma más prominente en los pacientes con DI es la poliuria (gasto urinario mayor de 200 mL/h), nocturna y polidipsia. La diuresis total excede los 3 L/24 h, y no responde a la restricción de líquidos,^{18,20} la osmolalidad urinaria es menor que la mitad de la plasmática (<350 mmol/kg) y la

densidad $< 1,005^{18}$ en asociación con sodio sérico elevado (mayor de 145 mmol/L) y baja osmolalidad sérica (>305 mmol/kg).²⁵

En el paciente neurocrítico, el diagnóstico diferencial deberá hacerse excluyendo otras posibilidades de diuresis acuosa como la reanimación generosa con fluidos endovenosos, y la diuresis osmótica secundaria al uso de manitol o solución salina hipertónica o la hiperglicemia.

La DI que se presenta como complicación de un TCE agudo puede ser transitoria o persistente.²⁰ En este último caso, la deficiencia parcial de vasopresina puede pasar inadvertida y complicar la evolución de los pacientes con secuelas neurológicas adicionales incluso cognitivas. La hipodipsia o adipsia constituye un factor agravante y de mal pronóstico, que conduce a la deshidratación hipernatrémica en asociación con la poliuria, especialmente en el período que sigue al TCE.²⁰

Resulta muy importante el reconocimiento temprano y la conducta adecuada ante el paciente hipernatrémico y con desbalance hídrico. Existen evidencias recientes que apoyan el planteamiento de que las anomalías del equilibrio hidro-electrolítico aumentan considerablemente la mortalidad en el paciente con daño cerebral. La hipernatremia es reconocida como un factor de riesgo independiente para la mortalidad.²⁹

En condiciones normales, la hipernatremia produce un gradiente osmótico al nivel de la BHE, que es impermeable al sodio y condiciona la transferencia de agua del espacio intracelular al extravascular con deshidratación celular. Este es el mecanismo que interviene en la disminución de la presión intracraneal tratada con soluciones hipertónicas. Por otra parte, en el cerebro sano, los mecanismos de osmoregulación permiten almacenar moléculas osmóticamente activas y restablecer el volumen inicial.³⁸

En el paciente con daño cerebral, la hipernatremia es causa de deshidratación en el hemisferio no dañado y contribuye a aumentar el edema en el hemisferio dañado cuando la BHE no está intacta. Estas circunstancias, de importancia máxima durante el tratamiento de la hipertensión intracraneal, explican la necesidad de monitorizar estrechamente los niveles de sodio sérico.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Inflamación

Tras una agresión de cualquier causa, se inicia un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares que intenta limitar y reparar la lesión producida. Frecuentemente, ya sea por la magnitud de la lesión o por las condiciones específicas del paciente, esta respuesta no se limita al sitio originalmente lesionado y da lugar a manifestaciones que se engloban dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Este síndrome extremadamente complejo se caracteriza por una liberación masiva y descontrolada de mediadores pro-inflamatorios, anti-inflamatorios, activación de la coagulación, todo ello generado por una "disregulación" de la respuesta inflamatoria normal, lo cual crea una cadena de eventos que incrementa y generaliza el daño hístico, con hipoperfusión generalizada, pudiendo causar insuficiencia múltiple de órganos y gran mortalidad.³⁹⁻⁴²

Cuando los enfermos presentan una respuesta inflamatoria magnificada, en un intento de regularla, se desencadenará la respuesta antiinflamatoria, también denominado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (SRAC), la cual va a modular la expresión de las diferentes moléculas inflamatorias, limitando su expresión y el efecto que producen. De esta manera, el balance entre las

respuestas pro-inflamatoria y antiinflamatoria es lo que determina la evolución favorable o fatal de un paciente.⁴⁰⁻⁴³

El sistema nervioso central en el contexto de la inflamación

El sistema nervioso central (SNC) es considerado un órgano privilegiado desde el punto de vista inmunológico. Diversos mecanismos intervienen para otorgarle esta propiedad al SNC: 1. La presencia de la BHE que limita el tráfico de linfocitos y permite solo el paso de aquellos que están activados; 2. Pocas células residentes expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en estado normal; 3. La existencia de mecanismos locales de tolerancia inmunológica.⁴⁴ Algunos autores señalan que esta capacidad del SNC pudiera no ser del todo efectiva, pues existen evidencias que indican que cuando se altera mínimamente la estabilidad del SNC, los Linfocitos T pueden migrar y desarrollar una respuesta inmune.⁴⁵

En el SNC existen células inflamatorias propias que están involucradas en la recepción y propagación del estímulo inflamatorio. En los últimos años se ha descrito que su propio sistema inmune y el proceso inflamatorio local participan de forma activa en la pérdida neuronal descrita en algunas enfermedades agudas y crónicas del SNC.⁴⁶

La respuesta inflamatoria estaría dada fundamentalmente por la activación de las células de la microglía y astrocitos, a través de mediadores inflamatorios (citoquinas,⁴⁶⁻⁴⁸ quimiocinas,⁴⁹ derivados de ácido araquidónico⁵⁰ y óxido nítrico,⁴⁸ entre otros) y la invasión controlada de células inflamatorias periféricas. Este proceso podría estar facilitado por la rápida síntesis y liberación de citoquinas y prostaglandinas que regulan las moléculas de adhesión y aumentan la permeabilidad de la BHE y promueven el paso de células inflamatorias periféricas, con la consecuente liberación de moléculas potencialmente neurotóxicas.⁴⁶

En el cerebro adulto, la microglía (5-15 % de la población celular cerebral) se encuentra en reposo y posee una morfología ramificada que le permite realizar una "vigilancia inmune" capaz de monitorizar el ambiente cerebral.⁴⁷ En presencia de un estímulo inmune la microglía se activa, asume funciones de fagocitosis, producción de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias, liberación de factores tróficos y presentación de antígenos que contribuyen a exacerbar el daño celular.⁴⁸ Algunos autores han observado que pacientes con infarto cerebral agudo muestran una evolución más favorable mediante el tratamiento con fármacos inhibidores de la activación de la microglía, como la minociclina, un antimicrobiano derivado de las tetraciclinas.^{51,52}

Los astrocitos participan en la inflamación expresando moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas estimuladoras. Estas células pueden secretar moléculas inflamatorias, como citoquinas y quimioquinas y expresar proteínas como la óxido nítrico sintasa inducible (inducible nitric oxide synthase [iNOS]). La actividad de esta enzima intensifica el daño cerebral tras la isquemia. En el cerebro isquémico la inflamación se caracteriza por la acumulación de células y mediadores.

Los fagocitos periféricos, los linfocitos T, las células *natural killer* (NK) y los leucocitos polimorfonucleares también secretan citoquinas y pueden contribuir a la inflamación en el cerebro tras la isquemia cerebral sobre todo si se lesiona la BHE. Junto con la microglía, los leucocitos procedentes de la sangre periférica son las células inflamatorias más activas, que se acumulan en el tejido cerebral tras la isquemia y conducen al daño por inflamación.^{46,48}

Los leucocitos se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos 4 a 6 h después de la isquemia cerebral aguda. Se describen varios pasos: activación endotelial, rodamiento, adhesión y migración transendotelial, que conduce a la acumulación celular en el tejido cerebral isquémico y a la liberación de mediadores proinflamatorios. La unión de la molécula de adhesión en los leucocitos, con sus respectivos ligandos en las células endoteliales, puede activar vías de señalización en ambas células. Esto produce una amplificación de la respuesta inflamatoria.^{46,48}

En general, las primeras células en entrar al tejido isquémico son los neutrófilos, el reclutamiento ocurre entre 6 a 12 h después del inicio de los síntomas, progresa hasta las 24 h y a continuación se reduce. Los monocitos se acumulan en esta área transformándose en macrófagos capaces de fagocitar los desechos. En períodos más tardíos, otras células inflamatorias/inmunes, como linfocitos, llegan al parénquima cerebral. Quizás la entrada de leucocitos varíe en función del tipo celular y del momento en el que accedan al parénquima. Además, la presencia de leucocitos en los capilares distales a la zona de oclusión podría contribuir a la disminución del flujo sanguíneo. Los leucocitos también liberan mediadores como RTO, proteasas y citoquinas que participan del daño neuronal.^{46,48}

Por otra parte, ante episodios hemorrágicos, el cerebro sufre daño mecánico en el sitio del hematoma, a partir de aquí se desarrollan procesos que provocan daño celular directo y cascadas inflamatorias. Estas promueven la infiltración de granulocitos y monocitos, la activación de la microglía y la disrupción de la BHE, lo cual conlleva edema cerebral. La cascada del complemento podría desempeñar un rol central en la patogénesis del daño secundario en la hemorragia intracerebral. El daño cerebral que sigue al clivaje del componente 3 del complemento ocurre simultáneamente, pero con mecanismos relacionados a la inflamación mediada por anafilotoxina y mediante la toxicidad directa dada por la lisis eritrocitaria.⁵³

Efecto de la sepsis en la BHE y el endotelio vascular

En la sepsis, las células endoteliales del cerebro son activadas por el lipopolisacárido (LPS) y citoquinas proinflamatorias, entre las que se incluyen la bradiquinina, IL-1 β , y TNF- α ; el TNF- α también activa la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). Estos cambios en la microcirculación cerebral están asociados con un alza en la regulación del RNA mensajero para la producción local de IL-1 β , TNF- α , IL-6, y ON por inducción de la iNOS. Todos estos factores pueden producir disfunción endotelial y ruptura de la BHE, lo que conduce a un incremento de la permeabilidad vascular y a edema. El incremento de la diapédesis de los leucocitos y el edema perivascular hace que disminuya el flujo de la microcirculación.⁵⁴

El ON, producido por las células endoteliales, desempeña una función muy importante en el control del tono vascular, no solo mediando la resistencia vascular sistémica, la hipotensión y la depresión cardíaca, sino también la vasodilatación cerebral durante la sepsis. Sin embargo, en un modelo animal de sepsis, *Booke* y otros demostraron que la inhibición de ON sintetasa no alteró el flujo sanguíneo cerebral.⁵⁵

Otro mecanismo que afecta al cerebro durante la sepsis es el de los RTO. La membrana de los eritrocitos se torna menos deformable, lo cual puede ocluir la microcirculación y agravar la hipoperfusión cerebral.⁵⁶ El elevado consumo de oxígeno y las bajas defensas antioxidantes del cerebro, lo hacen muy susceptible al daño por estas moléculas. La generación de RTO puede alterar la fosforilación y la actividad citocroma en la mitocondria, así como la producción de energía.

Los mediadores de la inflamación son capaces de alterar el metabolismo celular a través del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, esto resulta en alteración de los mecanismos de neurotransmisión y de la apoptosis celular. Se ha demostrado en modelos experimentales de sepsis, la presencia de señales colinérgicas, beta-adrenérgicas, de ácido gamma-aminobutírico y serotoninérgicas predominantemente en la neocorteza,⁵⁷ lo que concuerda con disturbios electroencefalográficos hallados en pacientes sépticos.⁵⁸

Trastornos de la perfusión y disfunción cerebral en la sepsis

La hipotensión, especialmente en presencia de enfermedad cerebrovascular y la falla de la autorregulación cerebral permiten explicar el proceso de isquemia que puede presentarse en el curso de la sepsis. El hematocrito elevado y el incremento de la viscosidad de la sangre durante la sepsis desencadenan mecanismos tromboticos que pueden conducir a infarto cerebral.

Aunque durante la sepsis severa ocurre comúnmente disfunción cerebral, su fisiopatología permanece pobremente conocida. En autopsias realizadas a pacientes que murieron en *shock* séptico refractario, se describen lesiones isquémicas cerebrales difusas, lo que sugiere que la limitada entrega de oxígeno al cerebro, podría estar involucrada en el desarrollo de encefalopatía asociada a sepsis. En un modelo experimental de peritonitis desarrollado en ovejas hembras, *Taccone* y otros encontraron que la microcirculación cerebral estuvo dañada durante la sepsis, con reducción significativa de la perfusión capilar cuando los animales evolucionaron al *shock* séptico.⁵⁹

Se concluye que las alteraciones bioquímicas y moleculares que siguen al daño cerebral tienen un interés creciente por su repercusión negativa sobre el pronóstico de estos enfermos, determinando daño cerebral secundario y complicaciones sistémicas muy graves. Su carácter diverso hace difícil manejar adecuadamente su amplio espectro clínico y sus múltiples interacciones. Solo un elevado índice de sospecha, el reconocimiento precoz de dichas alteraciones y el tratamiento oportuno pueden marcar la diferencia en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton A, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Cap. 61. Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism. 11a ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. pp. 761-8.
2. Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Critical Care*. 2010;14:231.
3. Chih CP, Lipton P, Roberts EL. Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose? *Trends Neurosci*. 2001;24:573-8.
4. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2007;38:1655-711.
5. Leng L, Metz CN, Fang Y, Xu J, Donnelly S, Baugh J, et al. MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J Exp Med*. 2003;197:1467-76.

6. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:533-551.
7. Halliwelli B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* Oxford: Clarendon Press; 1989. p. 142.
8. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med.* 2003;29:511-4.
9. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117:910-8.
10. Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappa B in mononuclear cells. *Metabolism.* 2004;53:330-4.
11. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106:2067-72.
12. Mazighi M, Labreuche J, Amarenco P. Glucose level and brain infarction: a prospective case-control study and prospective study. *J Stroke.* 2009 Oct; 4(5):346-51.
13. Allport LE, Baird TA, Davis SM. Hyperglycaemia and the ischaemic brain: continuous glucose monitoring and implications for therapy. *Curr Diabetes Rev.* 2008 Aug; 4(3):245-57.
14. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38:838-42.
15. Helbo R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernández L, Stuart RM, et al. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;12:317-23.
16. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40:1644-52.
17. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S. Moderate hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;12:181-7.
18. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg.* 1992;77:901-7.
19. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahar I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2007;298:1429-38.

20. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:371-7.
21. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357(9254):425-31.
22. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007;369(9571):1461-70.
23. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol.* 2007;68(4):387-93.
24. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J.* 2009;85(1002):171-5.
25. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of Sodium in Critically Ill Adult Neurologic Patients. A Clinical Review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18:57-63.
26. Cohan P, Wang C, McArthur DL. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2358-66.
27. Verbalis JG. Inappropriate antidiuresis and other hypoosmolar states. En: Becker KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* 3 ed. Cap. 27. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. Pp. 293-305.
28. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2007;6(2):104-12.
29. Dhar R, Murphy-Human T. A Bolus of Conivaptan Lowers Intracranial Pressure in a Patient with Hyponatremia after Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2011;14:97-102.
30. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypoosmolality and its correction. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1): S12-6.
31. Carpenter J, Weinstein S, Myseros J, Vezina G, Bell MJ. Inadvertent hyponatremia leading to acute cerebral edema and early evidence of herniation. *Neurocrit Care.* 2007;6:195-9.
32. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med.* 1997;102(1):67-77.
33. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res.* 2006;28(3):360-6.
34. Maggiore U, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M, et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care.* 2009;13:R110 (doi:10.1186/cc7953)

35. Black RM. Disorders of plasma sodium and plasma potassium. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. Intensive Care Medicine. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 864-88.
36. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5987-92.
37. Yaun X-Q, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. Frontiers in Neuroendocrinology. 1991;12:209-30.
38. Petit L, Masson F, Cottenceau V, Sztark F. Hypernatrémie contrôlée. Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation. 2006;25:828-37.
39. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Critica lCare [revista en la Internet]. 2010 Ene [citado 4 nov 2011];14(R15): [aprox18p.]. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/1/R15>
40. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74.
41. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Crit Care Med. 2003;31:1250-6.
42. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Medicine. [revista en la Internet]. 2013 Feb [citado 24 abr 2013];41(2):[aprox 58 p.]. Disponible en: [http:// www.ccmjournal.org](http://www.ccmjournal.org)
43. Perry VH. A revised view of the central nervous system microenvironment and major histocompatibility complex class II antigen presentation. J Neuroimmunol. 1998; 90:113-21.
44. Rojas J, González S, Patrucco L, Cristiano E. Rol de las Celulas T reguladoras en la Esclerosis Múltiple. Medicina (Buenos Aires). 2010; 70: 79-86
45. Cassan C, Liblau RS. Immune tolerance and control of CNS autoimmunity: from animal models to MS patients. J Neurochem. 2007;100:883-92.
46. Romano M. Mecanismos inflamatorios involucrados en el daño cerebral isquémico agudo. Posibles blancos terapéuticos. Factores pronósticos. Neurol Arg. 2011;3(03):176-81.
47. Aloisi F. Immune function of microglia. Glia. 2001;36:165-79.
48. Cuenca-López MD, Brea D, Segura T, Galindo MF, Anton-Martinez D, Águila J, et-al. La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. Rev Neurol. 2010; 0:349-59.
49. Garau A, Bertini R, Colotta F, Casilli F, Bigini P, Cagnotto A, et-al. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia. Cytokine. 2005;30:125-31.

50. Smith WL, Marnett LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1083:1-17.
51. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et-al. Minocycline treatment in acute stroke: an open label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007;69:1404-10.
52. Melero-Fernández de Mera RM, García-Martínez E, Fernandez-Gomez FJ, Hernández-Guijo JM, Aguirre N, Galindo MF, et-al. ¿Es la vieja minociclina un nuevo fármaco neuroprotector? *Rev Neurol*. 2008;47:31-8.
53. Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, Yeh ML, Sosunov SA, et-al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol*. 2009;219:398-403.
54. Burkhart CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit Care [revista en la Internet]*. 2010 Feb [citado 04 nov 2011];14(215):[aprox 5p.]. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/2/215>
55. Booke M, Westphal M, Hinder F, Traber LD, Traber DL. Cerebral blood flow is not altered in sheep with *Pseudomonas aeruginosa* sepsis treated with norepinephrine or nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg*. 2003;96:1122-8.
56. Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic-associated encephalopathy - everything starts at a microlevel. *Critical Care [revista en la Internet]*. 2010 May [citado 4 nov 2011];14(199):[aprox 2p.]. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/5/199>
57. Pfister D, Schmidt B, Smielewski P, et al.: Intracranial pressure in patients with sepsis. *Acta Neurochir. Suppl* 2008;102:71-5.
58. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit CareMed*. 2009;37:2051-6.
59. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Critical Care [revista en la Internet]*. 2010 Abril [4 nov 2011]; 14(140): [aprox 10p.]. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/4/R140>

Recibido: 10 de diciembre de 2013.
Aprobado: 5 de enero de 2014.

Dra. *Caridad de Dios Soler Morejón*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. csoler@infomed.sld.cu