
MONOTEMÁTICO SOBRE TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO



Neuroprotección farmacológica en neurotrauma Pharmacological neuroprotection in traumatic brain injury

Daniela Gómez Herazo^{1,2*}
María Paula Maza^{1,2}
Lorraine Quintana Pájaro^{1,2}
Alfonso Pacheco Hernandez^{3,4}

¹ Investigador Junior. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

² Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

³ Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

⁴ Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar.

*E-mail para la correspondencia: dacrigoher@gmail.com

PUNTOS CLAVE

- La lesión traumática cerebral es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial con costos asociados que ascienden de manera progresiva.
- Se le llama neuroprotección al conjunto de medidas adoptadas para prevenir la lesión o reestablecer la actividad de las células con daño no reversible.
- La mayoría de los fármacos con efecto neuroprotector demostrado o no, necesitan de la realización de estudios de gran calibre que permitan su recomendación definitiva para tal propósito.
- Diversos fármacos tales como la fucoxantina se encuentran en fase investigativa al ser un probable neuroprotector con efecto antioxidante.

Recibido: 14/04/2018

Aprobado: 23/05/2018

INTRODUCCIÓN

La lesión traumática cerebral representa una de las causas principales de morbilidad en Norteamérica y Europa. Las estadísticas en los Estados Unidos, revelan

que los costos del manejo ascienden a más de 70 billones de dólares. A pesar de que los centros ejecuten de forma adecuada la conducta diagnóstica y terapéutica, hay posibilidades de secuelas neurológicas y

de otra naturaleza, que pueden afectar la calidad de vida de los individuos. En este orden de ideas, la lesión traumática involucra un abordaje integral tanto del evento agudo, como de las potenciales complicaciones posteriores al trauma.

Esta cascada de eventos fisiopatológicos propiciados por la lesión primaria (el trauma) abarcan desde muerte celular, neurotoxicidad mediada por alteración en la neurotransmisión, edema cerebral, vasoespamo, compromiso de la angiogénesis, entre otros eventos celulares, que pueden provocar la aparición de lesiones secundarias con potencial irreversibilidad y discapacidad neurológica. En este ámbito, la neuroprotección puede definirse como el conjunto de medidas que tienen como objetivo prevenir o detener la cascada de lesión celular y/o reestablecer la actividad de las células con daño no reversible. Respecto a esto, se han desarrollado estudios experimentales para encontrar moléculas que permitan cumplir con el objetivo de la neuroprotección, no obstante, los resultados son variables. A continuación, se presenta una revisión de los aspectos actuales de neuroprotección farmacológica.

MEDICAMENTOS CON EFECTO NEUROPROTECTOR DEMOSTRADO

Diversos medicamentos han demostrado ser eficientes neuroprotectores en pacientes que han sufrido lesión cerebral traumática (tabla 1), sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de estos fármacos necesitan más estudios para recomendar su uso para dicho propósito.

Múltiples investigaciones han demostrado el empleo de las estatinas en diversos aspectos de la salud humana, tales como la reducción de la producción de colesterol

mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, disminución de los niveles de lipoproteínas de baja densidad en sangre, entre otros, sin embargo, son pocos los estudios realizados en humanos que muestran el papel que estas desempeñan en la neuroprotección posterior a un trauma cerebral. Se ha encontrado que las estatinas cumplen un rol importante en la neurogénesis y angiogénesis, mejora la función cerebrovascular además de tener función antiinflamatoria y moduladora del sistema inmune. A pesar del potencial neuroprotector actualmente demostrado se requieren más evidencias para recomendar el uso de estos agentes para dicho propósito. La cerebrolisina es una sustancia imitadora de la acción de los factores neurotróficos la cual ha demostrado ser un importante estimulador de neurogénesis además de tener importantes propiedades antiapoptóticas y antioxidantes. Actualmente se ha estado relacionando con la recuperación de la funcionalidad neurológica en pacientes que han sufrido traumatismo craneoencefálico. En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un centro de trauma en Iran, se enrolaron 129 personas con discapacidad neurológica grave a las cuales se les administró cerebrolisina (n:65) o placebo (n:64) con el objetivo de determinar los efectos de la cerebrolisina en la recuperación funcional neurológica de pacientes que sufrieron traumatismo craneoencefálico en el mes posterior al estudio, se obtuvo como resultado que los pacientes a los que se les administró cerebrolisina tuvieron un resultado más favorable, disminuyó la tasa de mortalidad y mejoró la capacidad funcional neurológica en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 1. Medicamentos con efecto neuroprotector demostrado

Fármacos	Mecanismo neuroprotector
Estatinas	Promueve la neurogénesis y angiogénesis, disminuyen la apoptosis neuronal, disminuyen la actividad de la óxido nítrico sintetasa. Además, reduce los mediadores proinflamatorios y modula la actividad inmunitaria.
Cerebrolisina	Sustancia imitadora de la acción de los factores neurotróficos, estimula la neurogénesis, actúa como agente antiapoptóticos, antioxidante y mejora la función cognitiva.
Análogos cannabinoides	Disminuyen la inflamación, los radicales libres y la neurotoxicidad por glutamato.
β -Bloqueantes	Regulación baja de la “Tormenta simpática paroxística” que aparece posterior a un TEC.
N-Acetil-L-Cisteína	Potencial efecto antiinflamatorio y antioxidante
Enzogenol	Efecto antiinflamatorio y antioxidante. Estudio
Inhibidor de la óxido nítrico sintetasa	Disminuye la presión intracraneana al inhibir la cascada dependiente de óxido nítrico (evita la vasodilatación cerebral y la producción de radicales libres de nitrógeno).
Hormona de crecimiento	Promueve la neurogénesis, diferenciación y viabilidad neuronal

MEDICAMENTOS CON POSIBLE EFECTO NEUROPROTECTOR

Se ha encontrado que ciertos medicamentos pueden tener un potencial efecto benéfico en el tratamiento de la lesión traumática cerebral (tabla 2). El papel del glutamato genera gran interés ya que se ha de-

mostrado que tanto los captadores y agonistas conceden neuroprotección en el tratamiento de la lesión cerebral traumática. En el caso de los agonistas de glutamato que inhiben la apoptosis, y atenúan la inhibición de la NADPH oxidasa, su tratamiento oportuno ha mostrado resultados favorables.

Los captadores por su parte, consiguen mejoría en la gravedad neurológica, redu-

cen el edema cerebral y disminuyen la pérdida neuronal. A pesar de lo anterior, se necesitan más estudios para ser considerados una estrategia neuroprotectora.

Es conocido que la progesterona tiene varios mecanismos por los cuales mejora la reparación neuronal ocasionada por una lesión cerebral traumática. Sus propiedades, incluyen reducción del edema cerebral, de la apoptosis, de la peroxidación lipídica de la membrana y de la respuesta inflamatoria.

En el estudio Progesterona para el tratamiento de la lesión cerebral traumática (ProTECT), se realizó un ensayo clínico

aleatorizado, controlado; compuesto por 100 personas, para recibir progesterona intravenosa o placebo. Las personas en el grupo que se le administró progesterona tuvo una mortalidad menor a los 30 días que los controles, y para aquellos con lesiones moderadas, el grupo de progesterona tuvo más probabilidades de obtener mejores resultados en comparación con el grupo placebo. El panorama del papel de la progesterona como agente neuroprotector es alentador; sin embargo, se hace necesario completar estudios con mayor población, especificar las dosis y el tiempo de administración.

Tabla 2. Medicamentos con posible efecto en neuroprotección

Medicamentos	Posible efecto neuroprotector
Flavopiridol	Bloquea la activación del ciclo celular en neuronas, astrocitos y microglia.
Roscovitina	Reduce la activación microglial, neuroinflamación y neurodegeneración, semanas después de la lesión.
Eritropoyetina	Eficacia neuroprotector en modelos preclínicos en animales, existe incertidumbre sobre si es o no una estrategia útil en el entorno clínico.
Progesterona	Atenúa la excitotoxicidad del glutamato, modula las vías apoptóticas, reduce la peroxidación lipídica de la membrana y limita la inflamación después de una lesión cerebral traumática.
Células madre	Actúan como neurorestaurador, potenciando el restablecimiento de la función cerebral a personas con lesión.
Agonistas de Glutamato: -Agonista mGluR5 -(RS)-2-cloro-5-hidroxi-fenilglicina (CHPG)	Inhiben la apoptosis, atenúan la inhibición microglial de la NADPH oxidasa. Han demostrado neuroprotección en modelos animales, y ensayos clínicos.
Scavengers (captadores) de Glutamato: -Piruvato -Oxalacetato	Reducción de la pérdida de neuronas en el hipocampo y mejoría neurológica en ratas.

Medicamentos en etapa de investigación

Varios estudios en modelos de roedores han buscado determinar el papel de ciertos medicamentos en distintos puntos de la

cascada fisiopatológica de las lesiones secundarias a trauma (tabla 3).

Tabla 3. Fármacos para neuroprotección en modelos experimentales

Autores	Año	Fármaco	Mecanismo	Resultados
Sen T & Sen N(1)	2016	DMOG	Incrementa la expresión del HIF-1 α	El tratamiento con DMGO produjo la activación de la proteína Akt con reducción en las tasas de muerte celular, volumen de lesión y aumento en la angiogénesis.
Zhang et al(10)	2018	DAPT	Inhibidor específico de la γ -secretasa.	El tratamiento redujo la apoptosis celular, el estrés oxidativo y mejoró la función cognitiva, inhibe la señalización intracelular NOTCH, Hes 1 y 5.
Qi Liu et al(9)	2018	Neurotin	Regula el crecimiento y desarrollo neuronal	Protección de la apoptosis neuronal por la inhibición de la caspasa-3
Li Zhang et al(8)	2017	Fucoxantina	Antioxidante con mecanismo poco claro	Redujo el estrés celular mediante la disminución en la actividad de enzimas pro-oxidativas y mejoría de la supervivencia celular, relacionando estos resultados con la activación del Nrf2.

DMOG: dimethylxaloylglycine; DAPT: N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester

La mayoría de estos fármacos disminuye la progresión del estrés oxidativo neuronal mediante la activación o inhibición de de-

terminadas vías de señalización intracelular. Este es el caso de la Fucoxantina, con un mecanismo que no está claramente elucidado, pero se conoce su potente efecto

antioxidante. Respecto a esto, un estudio realizado en 2017 encontró un efecto neuroprotector relacionado con la trans-localización del factor nuclear eritroide 2, ubicado normalmente en el citoplasma. Cuando el organismo se enfrenta a un estado de estrés oxidativo este factor se transloca al núcleo con el objetivo de favorecer la expresión de enzimas con función antioxidante. Además, otros potencian la expresión de factores neuro-tróficos asociados

al crecimiento neuronal o factores liberados durante la hipoxia.

Debido a que la isquemia desencadena daños por alteración en el transporte celular y activación intracelular de enzimas.

En resumen, existen algunas propuestas promisorias y fármacos en investigación pero hasta nuestros días, se necesitan estudios robustos para poder realizar recomendaciones con evidencias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bergman K, Beekmans V, Stromswold J. Considerations for Neuroprotection in the Traumatic Brain Injury Population. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2015;27:225-33.
- Chakraborty S, Skolnick B, Narayan RK. Neuroprotection Trials in Traumatic Brain Injury. 2016;1-8.
- Gruenbaum SE, Zlotnik A, Gruenbaum BF, Hersey D, Bilotta F, Haven N, et al. Pharmacologic Neuroprotection for Functional Outcomes After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Clinical Literature. 2017;30(9):791-806.
- Khalili H, Niakan A, Ghaffarpasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury : A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017;152:34-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>.
- Liu Q, Zhang H, Xu J, Zhao D. Neuritin Provides Neuroprotection Against Experimental Traumatic Brain Injury in Rats. 2018;7454. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1424155>.
- Sen T, Sen N. Treatment with an activator of hypoxia-inducible factor 1, DMOG provides neuroprotection after traumatic brain injury. *Neuropharmacology.* 2017;107:79-88.
- Zhang HM, Liu P, Jiang C, Jin XQ, Liu RN, Li SQ, et al. Notch signaling inhibitor DAPT provides protection against acute craniocerebral injury. *PLoS One.* 2018;13(2):1-14.
- Zhang L, Wang H, Fan Y, Gao Y, Li X, Hu Z, et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. *Sci Rep.* 2017;7(April):1-15.
- Zhang M, Wu J, Ding H, Wu W, Xiao G. Progesterone Provides the Pleiotropic Neuroprotective Effect on Traumatic Brain Injury Through the Nrf2 / ARE Signaling Pathway. 2017;292-300.
- Zoerle T, Carbonara M, Zanier ER, Ortolano F, Bertani G, Magnoni S, et al. Rethinking neuroprotection in severe traumatic brain injury: Toward bedside neuroprotection. *Front Neurol.* 2017;8(JUL).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El contenido de los artículos publicados, son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la opinión del Comité Editorial de Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.

Copyright. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Revista Electrónica. Sus artículos están bajo una **licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial**, los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.
