

EDEMA ISQUÉMICO CEREBRAL: DE LO EXPERIMENTAL A LO CLÍNICO

Antonio Eblen-Zajjur

Lab. Neurofisiología, Dpto. De Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

Correo: aeblen@uc.edu.ve

Recibido: 12 Diciembre 2012. Aceptado: 25 Abril 2013

Resumen

En la presente revisión se describen aspectos relevantes del edema isquémico cerebral como son la epidemiología, fisiopatología, fundamento farmacológico de nuevas propuestas terapéuticas, así como las líneas y modelos experimentales usados para su comprensión. Se presentan resultados experimentales de los potenciales efectos antiedema cerebral de medicamentos de uso médico convencional aplicados en otras patologías pero que han demostrado tener una acción directa sobre el tejido cerebral isquémico, tal es el caso de la furosemida, magnesio, lidocaína y litio. Adicionalmente se describe experimentalmente el efecto deletéreo en el edema cerebral de medicamentos inhibidores de la Na^+, K^+ -ATPasa como la digoxina.

Palabras Clave: Edema Cerebral, Isquemia Cerebral, Edema Citotóxico, ATPasa, Furosemida, Litio, Lidocaína, Magnesio, Digoxina, Edema experimental.

Brain ischemic edema: from the experimental to the clinical

Abstract

Relevant aspects of the brain ischemic edema are described, i.e., epidemiology, physiopathology and pharmacological bases of new therapeutic proposals, as well as experimental lines and models used to their tests. Results are presented for potential antiedema effects in ischemic brain of drugs already in medical use for others illness but with experimental evidences of brain action during ischemia, i.e., furosemide, magnesium, lidocaine and lithium. Additionally, it is described experimental evidences for deleterious effect of Na^+, K^+ -ATPase inhibitor digoxine in brain ischemic edema.

Key Words: Brain Edema, Brain Ischemia, Citotoxic edema, Na, K -ATPase, Furosemide, Lithium, Lidocaine, Magnesium, Digoxine, Experimental Edema.

Epidemiología

Al evaluar las cifras de la morbimortalidad que directa o indirectamente se relaciona con la presencia de

edema cerebral y que oficialmente se encuentran disponibles en el Anuario de Estadísticas Vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela para el año 2010 (1), las enfermedades del corazón fueron la primera causa de muerte con 29.078 personas (21,0% del total de la mortalidad) de estos 18.752 personas (13,5%) fueron por infarto agudo del miocardio, 3.013 (2,2%) personas por enfermedad cardíaca hipertensiva y 2.947 (2,1%) personas por enfermedad isquémica crónica del corazón. Estrechamente vinculadas a estas cifras encontramos que 10.642 (7,7%) personas fallecieron por enfermedades cerebrovasculares (ECV). Por otro lado, los suicidios y homicidios fueron la causa de muerte de 9.817 (7,1%) personas en las que probablemente existió en un alto porcentaje la afectación craneoencefálica.

La diabetes es la siguiente causa de muerte con 9.537 (6,9%) personas seguida muy de cerca por los accidentes de todo tipo con 9.155 (6,6%) personas entre las cuales probablemente existió afectación craneoencefálica.

No podemos excluir a las afecciones que se presentan durante el período perinatal con 5.427 (3,9%) muertes donde la hipoxia/isquemia cerebral está generalmente presente. En el área abdominal, las enfermedades del hígado causan 2.692 (1,9%) fallecimientos en los que la encefalopatía es un proceso muy frecuente. Finalmente y sin ser esta lista exhaustiva, encontramos que 530 (0,38%) personas fallecieron debido a tumores del encéfalo y SNC en los que el signo cardinal es el edema cerebral.

La sumatoria de horas-hombre laborales (tanto del paciente como de los cuidadores), costo del manejo de las secuelas, costo personal, familiar, institucional y del Estado consecuencia del edema cerebral y de las patologías que lo originan, son un agravante de alto peso desde el punto de la salud pública, lo cual no solo justifica, sino que, obliga a la investigación de todos los factores relacionados con esta patología.

Líneas de investigación

Se requieren muchas estrategias para enfrentar las alarmantes cifras de morbimortalidad asociadas al edema cerebral, desde los mas simples y mas eficaces como la reducción de los factores de riesgo en la población, prevención, educación en salud, como el desarrollo de terapéuticas eficientes y eficaces para

los cuadros agudos y el mejoramiento de la calidad de vida de los sobrevivientes. Sin embargo, ninguna de estas necesarias líneas de trabajo podría ser exitosa si no se profundiza en el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia cerebral y del edema cerebral como su proceso acompañante. En este sentido, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que incluyan la generalización del uso de protocolos de consenso de manejo de los pacientes ajustados a sus características individuales, la investigación de nuevos medicamentos de comprobado efecto, la investigación de medicamentos ya conocidos usados en otras patologías pero con potencial efecto sobre el SNC y cuyo conocido perfil farmacológico, luego de muchos años de uso, podrían tener efectos cerebroprotectores en la isquemia/edema cerebral, acortando así considerablemente el largo tiempo requerido en el desarrollo de medicamentos nuevos.

Esta última y tentadora alternativa ha sido investigada intensamente en nuestro Laboratorio en los últimos años, probando, mediante modelos experimentales animales de isquemia/edema cerebral, medicamentos cuyo uso clínico supera las décadas, pero con acción sobre uno o mas factores del proceso fisiopatológico de la enfermedad y que adicionalmente poseen el atractivo de tener un muy bajo costo.

Fisiopatología del edema cerebral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es de 50 a 55 mL por minuto y por 100 gramos de tejido, si se reduce a valores iguales o menores a 10 mL.min.100g el aporte de oxígeno a las mitocondrias se ve seriamente afectada reduciendo o bloqueando la realización de la fosforilación oxidativa y la consecuente producción de ATP (2). La disminución de los fosfatos de alta energía detiene la actividad de las ubicuas ATPasas (3). En el SNC se han reportado varias isoenzimas con actividad ATPásica como las bombas de sodio, sodio/potasio, calcio y la protón/sodio las cuales están presentes en la membrana plasmática neuronal, manteniendo los gradientes iónicos transmembrana de Na^+ , K^+ y Ca^{+2} , permitiendo la generación de los potenciales de reposo y de acción así como del proceso de conducción del impulso nervioso. Adicionalmente, estas enzimas se encargan de la regulación del volumen celular, el proceso de liberación de los neurotransmisores (4,5,6,7) así como del intenso proceso de regulación de la excitabilidad neuronal (8,9,10).

Mientras que la Na,K-ATPasa es inhibida por la ouabaina (11,12), la Na-ATPasa es insensible a ésta e independiente de las concentraciones de potasio, siendo inhibida por la furosemida, su función es contribuir con la regulación del sodio intracelular (13) y el volumen celular (14). La Ca-ATPasa que mantiene baja la concentración intracelular

de calcio (15) y la Protón-ATPasa que contribuye a la regulación del pH intracelular, expulsando equivalentes ácidos y alcalinizando el medio intracelular (16,17), completan la descripción de las isoenzimas mas relevantes cerebrales.

La despolarización neuronal incrementa el influjo de sodio aumentando su concentración intracelular la cual es uno de los mas potentes activadores de la Na,K-ATPasa y de la Na-ATPasa (12,13,18) destinados a restituir el gradiente iónico (19,20). Este mismo proceso evita los inbalances iónicos que ocurren durante las lesiones neuronales por excitotoxicidad (20). El influjo de sodio que despolariza la neurona además abre los canales de calcio dependientes del voltaje lo que genera un influjo de calcio con las consecuente activación de las proteínas fijadoras de calcio así como a las bombas de calcio presentes tanto en la membrana plasmática como en la membrana de muchos organelos (21). El incremento del calcio intracelular es capaz de activar el intercambiador Na/Ca el cual transporta calcio hacia afuera de la neurona intercambiándolo por sodio hacia el medio intracelular (21,22) lo que incrementa aún mas el sodio intracelular y en consecuencia se produce mayor activación de la Na,K-ATPasa y de la Na-ATPasa.

El hecho que la Ca-ATPasa tenga un menor Km que la Na,K-ATPasa y que la Na-ATPasa (23,24,25) significa una menor afinidad por el calcio que las otras isoenzimas. El edema neuronal y glial son consecuencias conocidas de una entrada sináptica excitatoria incrementada (8,26), siendo el incremento de volumen celular de hasta un 29% (22,27) con un incremento concomitante de la actividad de la Na-ATPasa (8,14). Adicionalmente, la bomba de sodio se considera importante en el control de las descargas neuronales en salvas (28). Es posible que uno de los efectos antiedema cerebral de los esteroides se deba a la acción estimulante de éstos sobre la actividad de la ATPasa (29).

La modificación del gradiente de Na^+ y K^+ produce la liberación de suficiente glutamato endógeno como para activar a los receptores AMPA y generar una activación neuronal dependiente del calcio (30). El bloqueo de la Na,K-ATPasa mediante ouabaina causa despolarización neuronal y liberación de aminoácidos excitatorios lo cual es atenuado por sus antagonistas (31).

Modelos experimentales en edema cerebral

Peso húmedo y peso seco

Es uno de los métodos mas sencillos y se basa en obtener muestras de tejido cerebral muy fresco, secarlo externamente con papel absorbente pesar de inmediato la muestra en una balanza analítica a la mayor resolución posible luego de lo cual se coloca la pieza en un horno a 50 a 100°C durante 24-48 horas

hasta que el peso seco se mantenga constante. La diferencia entre el peso fresco (húmedo) y el peso seco se expresa en porcentaje de agua tisular = $(1 - \text{peso seco} / \text{peso húmedo}) \times 100$ (32).

Gravimetría

La densidad tisular, al igual que la densidad de cualquier cuerpo depende de la relación entre el volumen del mismo y su peso. El contenido de agua de las células y tejidos es el principal factor determinante de la densidad, de manera que al incrementarse el contenido de agua aumenta el peso en una progresión mayor que el incremento del volumen, aumentando la densidad. Ésta se determina usando una columna líquida formada generalmente con dos soluciones lipofílicas no totalmente miscibles de densidades diferentes, una de alta y la otra de baja densidad que al verse cuidadosamente en la columna vertical de vidrio con escala milimetrada se forma un gradiente de densidades desde la mayor localizada en el fondo de la columna hasta la menor densidad en la superficie de la columna. La muestra de tejido se sumerge en la columna gravimétrica y descenderá hasta alcanzar un área de densidad igual a la propia. La distancia al fondo o a la superficie se mide y se calcula la densidad correspondiente. Este método simple debe ajustarse al contenido protéico de la muestra para reducir el error en las determinaciones (33).

Resonancia magnética

La energía emitida por los núcleos de hidrogeno (principalmente del agua) luego de ser sometidos a un intenso campo electromagnético es proporcional en intensidad al contenido de agua del cuerpo. Esta técnica de aplicación general en ciencias de la salud y en química analítica es conocida como resonancia magnética, siendo el fundamento de la generación de imágenes de alta resolución en medicina y especialmente en los estudios del sistema nervioso central. Esta técnica es también implementada como método analítico que sin generar imagen, cuantifica la intensidad de la señal ya descrita para determinar con precisión el contenido de agua del tejido estudiado (34).

Extravasación de marcador

Uno de los factores presentes en el edema cerebral es la ruptura de la barrera hematoencefálica y el aumento de la permeabilidad vascular cerebral por una disrupción del arreglo de las prolongaciones perivasculares de los astrocitos. Valiéndose de este proceso es posible usar un marcador previamente inyectado intravascularmente y luego medirlo en el tejido cerebral. La concentración tisular del marcador es proporcional al aumento de la permeabilidad vascular de cualquier origen. Este marcador puede ser un colorante como la el Azul de Evans (35) o un radiotrazador como el ^{99m}Tc (Fig.1) aplicando la técnica de la autorradiografía

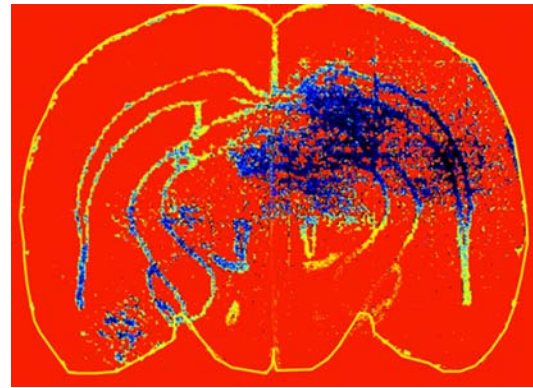


Fig.1. Fotografía procesada digitalmente con la técnica tricolor de un corte coronal del encéfalo de una rata sometida a hipertensión experimental inducida por hipervolemia y marcaje con Tecnecio99. Las áreas azules corresponden tanto a hemorragias intraparenquimatosas, edema y a zonas de ruptura de la barrera hematoencefálica, ambas de diversa intensidad.

(36). Una vez extraído el encéfalo isquémico se corta según los planos de interés y se miden las áreas de extravasación del colorante o del radiotrazador en una placa radiológica colocada en su contacto (36).

Impedanciometría

Un pequeño pulso eléctrico aplicado a través de dos microelectrodos implantados en el tejido cerebral, viaja de un o al otro electrodo a través del espacio extracelular (Fig. 2). Este espacio se reduce durante el edema cerebral por el aumento de volumen neuronal y glial, lo cual aumenta proporcionalmente la resistencia eléctrica del tejido reduciendo la cantidad de corriente que logra llegar al segundo electrodo (Fig.2). Los cambios de amplitud del pulso eléctrico corresponden en tiempo real a los cambios en la

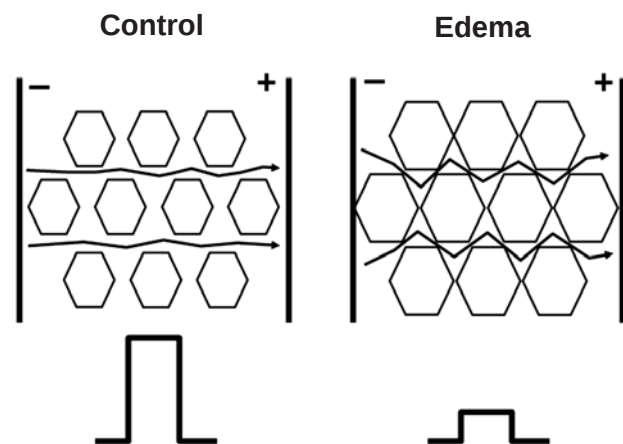


Fig.2. Fundamento del método impedanciométrico para la determinación en tiempo real de la intensidad del edema cerebral. Los hexágonos representan a las células cerebrales. Las líneas verticales con polarización representan a los electrodos de registro. Las flechas horizontales quebradas representa el flujo de electrones a través del espacio extracelular. Los pulsos medidos en condiciones controles o durante isquemia global muestran diferencias en amplitud.

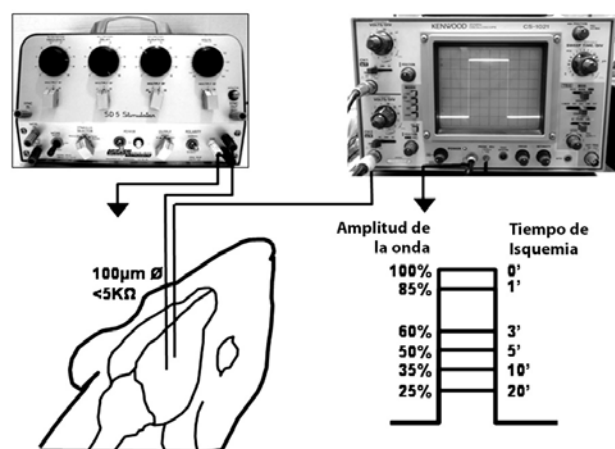


Fig.3. Arreglo experimental para impedanciometría cerebral en la rata. El estimulador neurológico aplica pulsos cuadrados de 100µA, 10ms y 0.1Hz al tejido cerebral mediante dos electrodos de tungsteno de 100µm de diámetro y <50KΩ de impedancia. El pulso que atraviesa el tejido es visualizado en un osciloscopio digital donde se cuantifica su amplitud como % de la amplitud previa a la isquemia versus el tiempo de la misma.

dinámica del agua tisular (Fig. 3) cerebral (37,38,39). El método impedanciométrico es capaz de detectar los cambios de agua entre los compartimientos intra y extracelular mucho más tempranamente que el método de resonancia magnética (40).

Evidencias experimentales

Efecto de la furosemida sobre el Intercambiador Na,K,2Cl en el cerebro

El cotransportador iónico Na,K,2Cl está presente en neuronas y glías (41) es inhibido por la furosemida (Fig. 4) teniendo ésta última la capacidad de bloquear la actividad epileptiforme (42,43), modificar la concentración de cloro intracelular e inducir cambios en la inhibición mediada por el receptor de GABA (43). Mas directamente los resultados del método impedanciométrico (en animales nefrectomizados para excluir su efecto diurético) indican una disminución en la impedancia cerebral en condiciones de normoxia y un efecto antiedema cerebral durante el período isquémico; muy probablemente debidos a la inhibición de la entrada del cloruro a las neuronas y glías además de confirmar la acción reguladora del cotransportador de Na,K,2Cl en el volumen neuronal y glial (39), sin embargo, el efecto directo antiedema cerebral de la furosemida, se ve sobrepasado por la liberación masiva del aminoácido excitador glutamato (Fig. 5) y la activación de sus receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA, Kainato) y metabotrópicos (mRGlú1 a 6) neuronales y gliales, todos relacionados con el proceso de excitotoxicidad que finalmente llevara a un mayor edema y muerte celular (44,38,45), lo cual explicaría los efectos antiedema significativos pero débiles de la furosemida (39).

Efecto del sulfato de magnesio sobre los receptores NMDA en el cerebro

El MgSO_4 es una sal usada en terapéutica humana desde

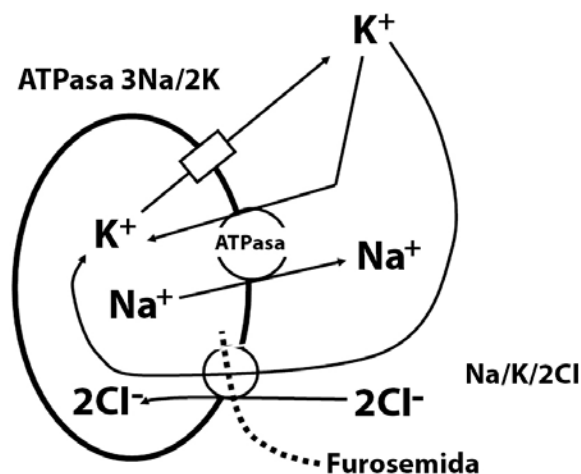


Fig.4. Mecanismo de acción de la furosemida en neuronas. La línea punteada indica inhibición.

hace décadas en casos de contracción prematura del útero grávido y especialmente en casos de convulsiones asociadas al embarazo (40).

El magnesio es capaz de ejercer una acción inhibitoria sobre los receptores ionotrópicos NMDA reduciendo los influjos neuronales de calcio y sodio con lo cual se reduce igualmente la entrada de agua a las células evitando o deteniendo así el aumento de volumen celular y tisular propio del edema cerebral (Fig. 5), sin embargo, este efecto ocurre en membranas neuronales normales, no despolarizadas dado el efecto inhibitor

Neurona Cortical

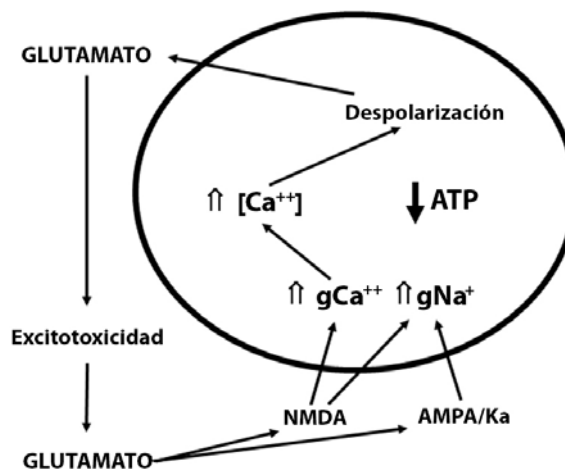


Fig.5. Proceso de excitotoxicidad del glutamato en el tejido cerebral.

del magnesio sobre el canal NMDA (40,46,47), siendo el magnesio un atenuador de la liberación basal (no isquémica) de glutamato (48).

El método impedanciométrico evidenció además la existencia de dos fases de lesión isquémica cerebral, la primera caracterizada por la liberación de glutamato de manera calcio dependiente y la segunda fase en la que predominan las corrientes aniónicas activadas por el aumento de volumen celular (40,49). De esta forma el magnesio podría tener una acción beneficiosa

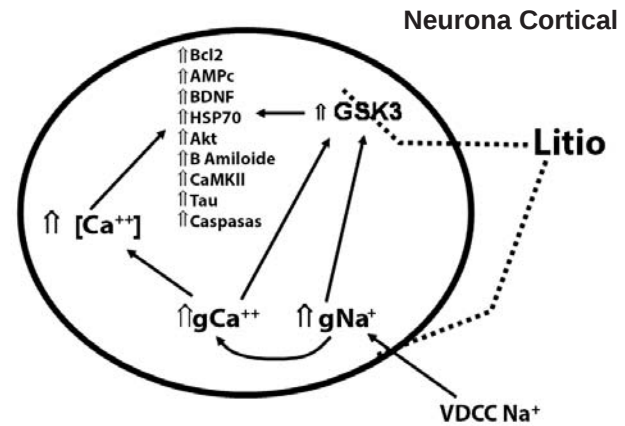
sobre las neuronas localizadas en el área de penumbra y perilesional donde es menor la despolarización (50). Sin embargo, el magnesio induce hiperglicemia (51) lo cual en condiciones isquémicas cerebrales tiene efectos deletéreos por el incremento del lactato y radicales libres que genera (52).

Efecto del litio sobre el edema cerebral

El litio y sus sales han sido usados desde hace muchas décadas en el tratamiento de pacientes con cuadros depresivos. Los resultados de las pruebas impedanciométricas sugieren fuertemente que el litio a dosis clínicas muestra un intenso efecto antiedema cerebral durante la isquemia. Los mecanismos de acción del litio para el logro de este efecto no están claros, sin embargo se ha propuesto la reducción de la concentración intracelular de sodio (53), cambios focales de osmolaridad tisular (54). La gran resolución temporal del método impedanciométrico detecta dos fases durante la isquemia cerebral, la primera (aproximadamente 10 minutos) es expresión de la disrupción del gradiente iónico transmembrana debido a la detención de las bombas iónicas (Na,K-ATPasa principalmente) por agotamiento del ATP y el incremento intracelular de sodio, calcio, cloro y agua (54,55,56,57).

El efecto antiedema cerebral del litio fue mas intenso durante esta primera fase de la isquemia (55) y podría deberse a un efecto estimulante de las ATPasas (58,59) o menos probablemente por incremento de su número en la membrana plasmática (60) sin incrementar el ATP (32), esto debido al corto tiempo disponible para la necesaria expresión genética. En este mismo sentido, el litio normaliza la elevada concentración intracelular de sodio en células tratadas con ouabaina, el inhibidor de la Na,K-ATPasa (53), y además el litio inhibe selectivamente la entrada de sodio y calcio a las células (Fig.6), así como la liberación de catecolaminas de forma independiente a su conocida acción inhibidora de la enzima glicógeno sintetasa 3 (GSK-3) (61). Durante la segunda fase del proceso isquémico se produce la masiva liberación sináptica de glutamato, la activación de los receptores NMDA completando el proceso de excitotoxicidad (54,57) al cual se añaden otros mecanismos como la activación de intercambiadores de sodio y calcio, así como la activación de canales iónicos no selectivos sensibles al pH y activados por el incremento de volumen celular y de cascadas de señalización intracelular con interacción cruzada (54,56,62).

El litio además es capaz de reducir la sensibilidad de los receptores neuronales ligados a la señal intracelular del inositol-3-fosfato (IP3) (63), de igual forma reduce las concentraciones intracelulares de AMPc y el GMPc, la actividad excitatoria del glutamato (60) al inhibir la fosforilación del receptor NMDA (64), aumentando la actividad de la Akt (65), la respuesta al AMPc de la proteína de enlace (CREB), las cinasas c-Jun-N-terminal (JNK) y p38 (66), rescata la vía enzimática Wnt



(67) y atenúa la interacción de los componentes Pyk2 y PSD-95 con el receptor NMDA (68) lo que finalmente resulta en una reducción en la expresión del receptor NMDA (69). La vía de inhibición de la GSK3 debida al litio requiere mas de 24 horas de tratamiento (60) por lo que en los cuadros agudos la contribución de esta vía enzimática se ve muy reducida (55).

Efecto de la lidocaína sobre el edema cerebral

La lidocaína usada desde hace muchos años en clínica, es un anestésico local que por la estructura tridimensional de su molécula es capaz de acoplarse a la porción extracelular del canal de sodio activado por voltaje inhibiendo su función. El uso de la lidocaína no se limita a la cirugía, se usa ampliamente como droga antiarrítmica cardiaca y ocasionalmente como anticonvulsivo.

La infusión de lidocaína en condiciones de normoxia cerebral no modifica la impedancia lo que confirma que los canales de sodio dependientes de voltaje no participan en la generación del potencial de reposo ni en las modificaciones del volumen celular, sin embargo, la lidocaína muestra un intenso efecto antiedema cerebral durante los primeros 8 minutos de la isquemia (70) lo cual probablemente se deba al bloqueo secuencial de los canales voltaje dependientes de sodio y potasio (71,72,73) con lo que se reduce el influjo celular de sodio y la despolarización (Fig.7), estos dos eventos

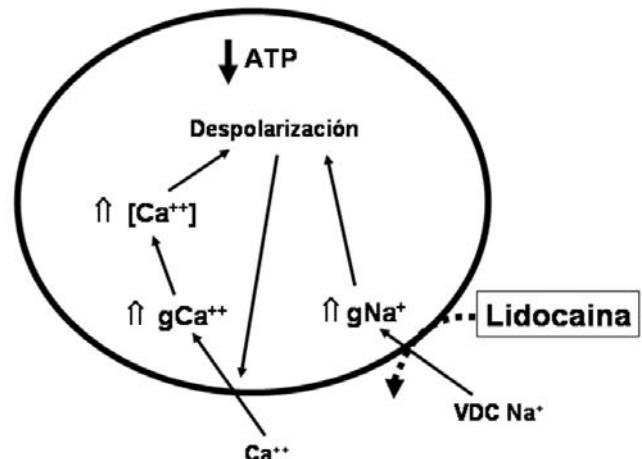


Fig.7. Mecanismo de acción de la lidocaína en neuronas. La línea punteada indica inhibición.

reducen adicionalmente la activación de los canales de calcio voltaje dependientes, el influjo de calcio a las células y la concentración intracelular de calcio (70,74), se reduce la actividad de la Na,Ca-ATPasa mitocondrial y el consumo de glucosa y oxígeno (62,74,75,76,77). La lidocaína es capaz de reducir la neurotransmisión excitatoria e incrementar la actividad inhibitoria lo cual reduce los efectos de la excitotoxicidad. Estos resultados han sido reproducidos tanto en estudios experimentales (76,78,79), neuropatológicos (75,80) y clínicos (81,82).

La activación de los canales NMDA, los cotransportadores sodio-calcio mitocondriales y la liberación sináptica masiva de glutamato (71,78,79,80) son procesos iniciales asociados a la formación del edema citotóxico (38,44) a lo cual se suma la activación de cascadas de señalización intracelular que finalmente provocan alteraciones de la expresión de genes de acción protectora (83).

El fallo de las bombas iónicas genera la depolarización neuronal y la activación de los canales de sodio y calcio voltaje dependientes los cuales al estar presentes en las sinapsis producen la liberación masiva de glutamato, proceso conocido como excitotoxicidad (54,56,57) el cual se caracteriza por generar altas frecuencias de descarga neuronal y agotamiento del remanente celular de ATP. En estas circunstancias la lidocaína muestra alta afinidad por los canales de sodio voltaje dependientes (84).

Es muy probable que existan múltiples y complejos mecanismos adicionales de desequilibrio hidroelectrolítico celular durante el edema cerebral tales como la participación de canales iónicos sensibles a ácido, canales regulados por volumen celular, canales ionotrópicos no selectivos, canales activados por potenciales generadores, hemicanales, mecanismos de activación intracelular, regulación hacia arriba o hacia abajo de diversas vías enzimáticas y comunicaciones cruzadas entre cascadas de señalización intracelular (54,56,62). Este complejo y escalonado proceso de desarrollo del edema cerebral se inicia con el edema citotóxico glial seguido por el desarrollo del edema neuronal no así por el edema vasogénico por cuanto no existe la reperusión (54,57). La ausencia de reperusión y el corto tiempo de monitoreo de los modelos experimentales impedanciométricos probablemente excluyen la observación de la capacidad de la lidocaína de acelerar la recuperación del contenido de fosfato de alta energía cerebral y de reducir el número de neuronas cerebrales isquémicas tal como ha sido reportado en modelos de reperusión cerebral (75,76,80).

Efectividad relativa antiedema cerebral de los nuevos fármacos propuestos

En la Figura 7 se presentan las potencias antiedema cerebral relativas de la furosemida, sulfato de magnesio, litio y lidocaína que han sido publicadas hasta la fecha con el método impedanciométrico (39,40,55,70) en el modelo experimental animal de

isquemia cerebral global inducida por paro respiratorio. El análisis estadístico no paramétrico de Mann-Whitney revela que la administración de litio o lidocaína fue capaz de reducir el edema cerebral en cerca del 30% ($P < 0,01$) sin diferenciarse entre sí. Por su parte la furosemida (en animales nefrectomizados para excluir su efecto diurético) logró reducir solo un 4% el edema cerebral, siendo el magnesio similar a los controles sin medicación.

A pesar de lo ya conocido sobre el edema cerebral, aún se requieren intensas investigaciones de carácter multidisciplinario para tratar de reducir su impacto y secuelas.

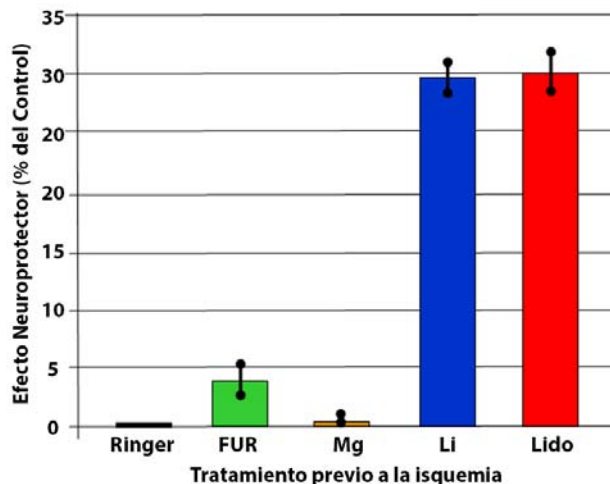


Fig.7. Acción neuroprotectora en isquemia cerebral global de la administración intravenosa previa (20 minutos) a la isquemia de Furosemida (FUR) 40mg.Kg⁻¹, Sulfato de Magnesio (Mg) 1 mmol.Kg⁻¹, Litio (Li) 10 mg.Kg⁻¹ o Lidocaína (Lido) 1,5 mg.Kg⁻¹ en ratas.

AGRADECIMIENTO

El autor expresa su agradecimiento a la Dirección de Investigación y Producción Intelectual de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo por aportar los animales de experimentación para las investigaciones de nuestro laboratorio citadas en la presente revisión. Se agradece al Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) por aportar parte de la literatura utilizada en los trabajos de nuestro laboratorio. Se reconoce el excelente apoyo técnico y laboratorial de la Lic. María Pinto.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara la inexistencia de conflictos de interés.

BIOÉTICA

Los estudios reportados en la presente revisión cumplen con las normativas internacionales de Bioética contempladas por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y la Ley de Protección de la Fauna Silvestre y en Cautiverio de la República Bolivariana de Venezuela.

REFERENCIAS

1. Anuario de Estadísticas Vitales (2010). Ministerio del Poder Popular para la Salud, República Bolivariana de Venezuela.
2. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:171-82.
3. McGrail KM, Phillips JM, Sweadner KJ. Immunofluorescent localization of three Na,K-ATPase isozymes in the rat central nervous system: both neurons and glia can express more than one Na,K-ATPase. *J Neurosci.* 1991;11:381-391.
4. Jørgensen PL. Structure, function and regulation of Na,K-ATPase in the kidney. *Kidney Internatl.* 1986;29:10-20.
5. Doucet A. Function and control of Na-K-ATPase in single nephron segments of the mammalian kidney. *Kidney Intern.* 1988;34: 749-760.
6. Senatorov VV, Stys PK, Hu B. Regulation of Na⁺, K⁺-ATPase by persistent sodium accumulation in adult rat thalamic neurones. *J Physiol.* 2000;525:343-353.
7. Li K-C, Zhang F-X, Li C-L, Wang F, Yu M-Y, Zhong Y-Q, Zhang K-H, Lu Y-J, Wang Q, Ma X-L, Yao J-R, Wang J-Y, Lin L-B, Han M, Zhang Y-Q, Kuner R, Xiao H-S, Bao L, Gao X, Zhang X. Follistatin-like 1 Suppresses Sensory Afferent Transmission by Activating Na⁺,K⁺-ATPase. *Neuron* 2011; 69: 974-987.
8. Czaplinski M, Abad C, Eblen-Zajjur A. Normal expression and inflammation-induced changes of Na and Na/K ATPase activity in spinal dorsal horn of the rat. *Neurosci. Letters.* 2005;374(2):147-51.
9. Del Giaccio A, Eblen-Zajjur A. Medicamentos cardiovasculares en la nocicepción mecánica humana: digoxina, amlodipina, propranolol, pindolol y atenolol. *Invest Clín.* 2010; 51:77-86.
10. Castellanos J, Eblen-Zajjur A. Digoxine reduces thermal pain threshold and neuromuscular coordination in rats. *Arch Venez Farmacol Terap.* 2013, En prensa.
11. Marín R, Proverbio T, Proverbio F. Inside-out basolateral plasma membrane vesicles from rat kidney proximal tubular cells. *Biochim Biophys Acta.* 1986;858:195-201.
12. Proverbio F, Proverbio T, Marín R. Na⁺-ATPase is a different entity from the (Na⁺,K⁺)-ATPase in rat kidney basolateral plasma membranes. *Biochim Biophys Acta.* 1986;858: 202-205.
13. Del Castillo JR, Marín R, Proverbio T, Proverbio F. Partial characterization of the ouabain-insensitive, Na⁺-stimulated ATPase activity of kidney basal-lateral plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1982;692:61-68
14. Moretti R, Martin M, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Ouabain-insensitive, Na-ATPase activity in homogenates from different animal tissues. *Comp Biochem Physiol B* 1991;98:623-626.
15. Kocsis I, Vasarhelyi B, Hininger E, Ver A, Tulassay T. Expression and activity of the Ca²⁺-ATPase enzyme in human neonatal erythrocytes. *Biol Neonate* 2001;80:215-218.
16. Volk C, Albert T, Kempinski OS. A Proton-translocating H⁺-ATPase is involved in C6 glial pH regulation. *Biochim Biophys Acta* 1998;1372:28-36.
17. Miura K, Miyazawa S, Furuta S, Mitsushita J, Kamijo K, Ishida H, Miki T, Suzukawa K, Resau J, Copeland TD, Kamata T. The Sos1-Rac1 signaling: possible involvement of a vacuolar H⁺-ATPase E subunit. *J Biol Chem.* 2001;276: 46276-46283.
18. Jahr CE, Jessell TM. ATP excites a subpopulation of rat dorsal horn neurones. *Nature* 1983;304:730-733.
19. Di Campo V, Henríquez LM, Proverbio T, Marín R, Proverbio F. Effect of a high Na⁺ diet on cell volume and Na⁺-stimulated ATPase activities of rat kidney membranes. *FEBS Letters.* 1990;274:96-98.
20. Lees GJ. Inhibition of sodium-potassium-ATPase: a potentially ubiquitous mechanism contributing to central nervous system neuropathology. *Brain Res Rev.* 1991;16:283-300.
21. Dyck C, Omelchenko A, Elias CL, Quednau BD, Philipson KD, Hnatowich M, Hryshko LV. Ionic regulatory properties of brain and kidney splice variants of the NCX1 Na⁺-Ca²⁺ exchanger. *J Gen Physiol.* 1999;114:701-711.
22. Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na⁺, Na⁺-K⁺-ATPase, the Na⁺-H⁺ exchanger, and the Na⁺-Ca²⁺ exchanger. *J Neurosci.* 1996;16:545-552.
23. Plesner L, Plesner IW. Distinction between the intermediates in Na⁺-ATPase and Na⁺,K⁺-ATPase reactions. I. Exchange and hydrolysis kinetics at millimolar nucleotide concentrations. *Biochim Biophys Acta* 1988;937:51-62.
24. Whitehart DR, Montgomery B, Hafer LM. Sodium and potassium saturation kinetics of Na⁺K⁺-ATPase in plasma membranes from corneal endothelium: fresh tissue vs. tissue culture. *Curr Eye Res.* 1987;6:709-717.
25. Takaya J, Lasker N, Bamforth R, Gutkin M, Byrd LH, Aviv A. Kinetics of Ca²⁺-ATPase activation in platelet membranes of essential hypertensives and normotensives. *Am J Physiol.* 1990;258:C988-C994.
26. Andrew RD, MacVicar BA. Imaging cell volume changes and neuronal excitation in the hippocampal slice. *Neurosci.* 1994;62:371-383.
27. Gimaizumi M, Oguma Y, Kawatani M. Optical imaging of the spontaneous neuronal activities in the male rat major pelvic ganglion following denervation of the pelvic nerve. *Neurosci Lett.* 1998;258:159-162.

28. Rozzo A, Ballerini L, Abbate G, Nistri A. Experimental and modeling studies of novel bursts induced by blocking Na⁺ pump and synaptic inhibition in the rat spinal cord. *J Neurophysiol.* 2002;88:676-691.
29. González S, Grillo C, De Nicola AG, Piroli G, Angulo J, McEwen BS, De Nicola AF. Dexamethasone increases adrenalectomydepressed Na⁺,K⁺-ATPase mRNA and ouabain binding in spinal cord ventral horn. *J Neurochem.* 1994;63:962-970.
30. Li S, Stys PK. Na⁺-K⁺-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na⁺-dependent transport in spinal cord white matter. *Neuroscience.* 2001;107:675-683.
31. Rosen AS, Morris ME. Depolarizing effects of anoxia on pyramidal cells of rat neocortex. *Neurosci Lett.* 1991;124: 169-173.
32. Lin T-N, He YY, Wu G, Khan M, Hsu Ch Y. Effect of Brain Edema on Infarct Volume in a Focal Cerebral Ischemia Model in Rats. *Stroke* 1993;24:117-121.
33. Marmarou A, Tanaka K, Shulman K. An improved gravimetric measure of cerebral edema. *J Neurosurg.* 1982; 56: 246-253
34. Fatouros PP, Marmarou A. Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *J Neurosurg* 1999; 90:109-115
35. Sharma HS. Methods to produce hyperthermia-induced brain dysfunction, In *Neurobiology of hyperthermia.* HS Sharma (Ed.). Prog. Brain Res 2007;162:173-200.
36. Malpica O, Eblen-Zajjur A. Autorradiografía de las áreas de ruptura de la barrera hematoencefálica en la rata mediante el uso de Pertecnetato (99mTcO₄⁻) como radiotrazador. *Rev. Neurol.* 2001;33:7-16.
37. Itkis M, Ghajar J, Hariri R. The Square-wave approach to impedance measurement of brain tissue water dynamics. *J Neurosci Methods* 1995; 59:237-244.
38. Demirci M, Ayata C, Dalkara T, Erdemli G, Onur R. Monitoring cellular edema at single-neuron level by electrical resistance measurements. *J Neurosci Methods* 1997; 72: 175-81.
39. Oria de Suárez C, Eblen-Zajjur A. Efectos extrarrenales de la furosemida en el tejido cerebral normal e isquémico de la rata. *Rev. Neurol.* 2001;32:414-416.
40. Chacón A, Lisott E, Eblen-Zajjur A. Magnesium sulfate reduces cell volume in physiological conditions but not in the cytotoxic edema during global brain ischemia. *Brain Injury,* 2006; 20:1087-91.
41. Jackson E. Diuretics. In Hardman J, Lombird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A, eds. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics.* 9 ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 685-713.
42. Hochman DW, Scott B, Owens JWM, Scharzkroin PA. Dissociation of synchronization and excitability in furosemide blockade of epileptiform activity. *Science* 1995; 270: 99-101
43. Sinha SR, Saggau P. Effects of furosemide on normal and epileptiform evoked activity in area CA1 of guinea pig hippocampal slice. *Abst Soc Neurosci* 1997; 23: 2425.
44. Farooqui A, Haun S, Horrocks L. Ischemia and hipoxia. In Siegel, ed. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects.* 5 ed. New York; McGraw-Hill 1994. p. 871-2.
45. Kato H. Inflammatory markers in stroke. In PL Wood, ed. *Neuroinflammation: Mechanisms and management.* New Jersey: Humana Press; 1998
46. Harrison NL, Simmonds MA. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. *British J Pharmacol.* 1985; 84: 381-391.
47. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ et al. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg,* 1996;85: 117-124.
48. Lin JY, Chung SY, Lin MC et al. Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. *Life Sci,* 2002;71: 803-811.
49. Nelson RM, Lambert DG, Richard GA et al. Pharmacology of ischemia-induced glutamate efflux from rat cerebral cortex in vitro. *Brain Res,* 2003;964:1-8.
50. Kinoshita Y, Ueyama T, Senba E et al. Expression of c-fos, heat shock protein 70, neurotrophins, and cyclooxygenase-2 mRNA in response to focal cerebral ischemia/ reperfusion in rats and their modification by magnesium sulfate. *J Neurotrauma.* 2001;18: 435-445.
51. Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 939: 271-282.
52. Zivin JA, Choi DW. Stroke therapy. *Sci Am,* 1991;265: 56-63.
53. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord,* 2007;9: 298-300.
54. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology.* 2009; 24:257-265.
55. Wix-Ramos R, Eblen-Zajjur, A. Time course of acute neuroprotective effects of lithium carbonate evaluated by brain impedanciometry in the global ischemia model. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 2011a; 89:1-6.
56. Martínez-Sánchez M, Strigrow F, Schröder UH,

- Kahlert S, Reymann KG, Reiser G. Na(+) and Ca(2+) homeostasis pathways, cell death and protection after oxygen-glucose-deprivation in organotypic hippocampal slice cultures. *Neuroscience*. 2004; 128:729-740.
57. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007; 6:258-268.
58. Wood AJ, Elphick M, Grahame-Smith DG. Effect of lithium and of other drugs used in the treatment of manic illness on the cation-transporting properties of Na⁺K⁺-ATPase in mouse brain synaptosomes. *J Neurochem*. 1989a;52: 1042-1049.
59. Wood AJ, Viswalingam A, Glue P, Aronson JK, Grahame-Smith DG. Measurement of cation transport in vivo in healthy volunteers after the oral administration of lithium carbonate. *Clin Sci. (Lond)*. 1989b;76: 397-402.
60. Young W. Review of Lithium Effects on Brain and Blood. *Cell Transplantation*. 2009;18: 951-975.
61. Yanagita T, Maruta T, Uezono Y, Satoh S, Yoshikawa N, Nemoto T, Kobayashi H, Wada A. Lithium inhibits function of voltage-dependent sodium channels and catecholamine secretion independent of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells. *Neuropharmacology*. 2007;53: 881-889.
62. Besancon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trend Pharmacol Sci*. 2008;29: 268-275.
63. Yoshida S, Kirino T, Tamura A, Basugi N, Sano K. Li ion does not protect brain against transient ischemia in gerbils. *Stroke*. 1991;22: 84-89.
64. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1053: 195-204.
65. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Li activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96: 8745-8750.
66. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord*. 2002;4: 129-136.
67. Cappuccio I, Calderone A, Busceti CL, Biagioni F, Pontarelli F, Bruno V, Storto M, Terstappen GT, Gaviraghi G, Fornai F, Battaglia G, Melchiorri D, Zukin RS, Nicoletti F, Caricasole A. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is required for the development of ischemic neuronal death. *J Neurosci*. 2005;25: 2647-2657.
68. Ma J, Zhang GY, Liu Y, Yan JZ, Hao ZB. Li suppressed Tyr-402 phosphorylation of proline-rich tyrosine kinase (Pyk2) and interactions of Pyk2 and PSD-95 with NR2A in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Res*. 2004;49: 357-362.
69. Ma J, Zhang GY. Li reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2003;348: 185-189.
70. Wix-Ramos R, Eblen-Zajjur, A. Time Course of Acute Neuroprotective Effects of Lidocaine Evaluated by Brain Impedanciometry in the Global Ischemia Model. *Pharmacology*, 2011b; 88: 316-321.
71. LoPachin RM, Gaughan CL, Lehning EJ, Weber ML, Taylor CP. Effect of ion channel blockade on the distribution of Na, K, Ca and others elements in oxygen-glucose deprived CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2001; 103:971-983.
72. Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR. Inhibition of cerebral oxygen glucose consumption in the dog by hypothermic, pentobarbital and lidocaine. *Anesthesiology*. 1981; 55:263-268.
73. Astrup J, Sorensen HR. Inhibition of cerebral metabolism by lidocaine. *Eur Neurol*. 1981; 20:221-224.
74. Zhang Y, Lipton P. Cytosolic Ca²⁺ changes during in vitro ischemia in rat hippocampal slices: major roles for glutamate and Na⁺ dependent Ca²⁺ release from mitochondria. *Neurosci* 1999; 19:3307-3315.
75. Wang D, Wu X, Zhong Y, Zhou Y, Shan G, Hu X, Li J, Liu Y, Qin X, Xia Z. Effect of lidocaine on improving cerebral protection provided by retrograde cerebral perfusion: a neuropathologic study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999a; 13:176-180.
76. Wang D, Wu X, Zhou Y, Shan G, Hu X, Li J, Liu Y, Qin X, Wang G, Xia Z. Lidocaine improving the cerebral protection by retrograde cerebral perfusion. *Chin Med J (Engl)*. 1998; 111:885-890.
77. Hall R, Murdoch J. Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part II: The pharmacology of brain protection. *Can J Anaesth*. 1990; 37:762-777.
78. Terada H, Ohta S, Nishikawa T, Mizunuma T, Iwasaki Y, Masaki Y. The effect of intravenous or Subarachnoid lidocaine on glutamate accumulation during transient forebrain ischemia in rats. *Anesth Analg* 1999; 89:957-961.
79. Lantos J, Roth E, Temes G. Effects of lidocaine on cerebral lipid peroxidation and neutrophil activation following complete compression ischemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1996; 331:179-188.
80. Fujitani T, Naoto Adachi N, Miyazaki H, Liu K, Nakamura Y, Kataoka K, Arai T. Lidocaine protects hippocampal neurons against ischemic damage by preventing increase of extracellular excitatory amino acids: a microdialysis study in Mongolian gerbils. *Neurosci Lett*. 1994; 179:91-94.

81. Canavero S, Bonicalzi V, Narcisi P. Safety of magnesium-lidocaine combination for severe head injury: the Turin lidomag pilot study. *Surg Neurol.* 2003; 60:165-169.
82. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, Blumenthal JA, Newman MF. Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke.* 2009; 40:880-887.
83. Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006; 19:481-486.
84. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of Local Anesthetic Drug Action on Voltage-Gated Sodium Channels. *Curr Pharmaceutical Design.* 2005; 11:2671-2686.