

# Radicales libres y lesión cerebral

NICOLÁS GIL<sup>1</sup>  
JUAN CAMILO GÓMEZ<sup>1</sup>  
ALEJANDRO GÓMEZ<sup>2</sup>

## Resumen

Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la lesión cerebral llevan a buscar nuevas terapias para contrarrestar los efectos nocivos del estado hipóxico neuronal. Las lesiones secundarias de un evento nocivo en la célula nerviosa aumentan la presencia de sustancias potencialmente tóxicas, tanto en lugares de isquemia grave como en sitios de isquemia transitoria, todo en relación con el flujo sanguíneo cerebral. Este aumento se conoce como una producción anormal de radicales libres (estrés oxidativo). Estos compuestos, que suelen derivarse principalmente del oxígeno, son muy reactivos y llevan a la peroxidación de membranas, carboxilación de proteínas, daño del ADN y, eventualmente, a la apoptosis o necrosis del sitio involucrado.

Una opción terapéutica, la reperfusión, paradójicamente ha demostrado promover el estrés oxidativo, en el cual la producción de radicales libres es particularmente rápida; sin embargo, continúa siendo aceptada. En principio, el uso de agentes antioxidantes busca equilibrar su producción excesiva.

Este trabajo revisa el conocimiento actual de los mecanismos y efectos de los radicales libres en el trauma cerebral y plantea posibles opciones terapéuticas antioxidantes.

**Palabras clave:** trauma craneoencefálico, radicales libres, superóxido, peróxido de hidrógeno, antioxidantes.

---

1 Médico cirujano, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C.

2 Médico cirujano, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C.

Recibido:12-01-2007 Revisado:16-11-2007 Aceptado: 26-02-2008

**Title:**

Free radicals and brain injury

**Abstract**

Advances in the understanding of the physiopathology of cerebral injury move to find new therapies to counteract the damaging effects of neuronal hypoxia. Secondary lesions on the nervous cells caused by a damaging event increase the amount of potentially toxic substances, such as free radicals, in places that suffered severe ischemia but also in places with temporary ischemia (oxidative stress), with a distribution determined by the flow of cerebral blood. These highly reactive substances, usually oxygen derivatives, produce membrane peroxidation, protein carboxylation, DNA damage, and eventually apoptosis and necrosis of the affected place.

Therapies in use to mitigate the effects of hypoxia, such as reperfusion, have paradoxically demonstrated that they promote the oxidative stress, characterized by a particularly fast production of free radicals. The use of antioxidant agents seeks to balance the excessive productions of free radicals.

The paper reviews the current knowledge of the mechanisms and effects of free radicals in brain injury, and gives insights of possible antioxidant therapeutic options.

**Key words:** cranioccephalic trauma, free radicals, superoxide, hydrogen peroxide, antioxidants.

**Introducción**

A pesar de que el cerebro humano constituye el 2% del peso corporal, recibe, aproximadamente, el 15% del gasto cardíaco y los procesos que consumen energía para asegurar su funcionamiento dan cuenta del 25% del total de la glucosa utilizada en el cuer-

po y casi del 20% del consumo de O<sub>2</sub> de todo el organismo, del cual más del 90% es usado por la mitocondria para generar ATP. Además, recibe un flujo sanguíneo cerebral de 45 a 60 ml/100 g por minuto (aproximadamente, 25 ml/100 g por minuto para la sustancia blanca y 70 a 90 ml/100 g por minuto para la sustancia gris) y tiene una tasa metabólica cerebral de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>: *Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*), considerada como la función de la actividad mitocondrial, entre 1,3 y 1,8 μmol/g por minuto[1]. Esto hace que las neuronas sean más vulnerables a la hipoxia, por su dependencia del metabolismo oxidativo de la glucosa para obtener energía.

Todo este proceso normal se puede ver alterado en algunos casos, en los que se incluye el trauma del sistema nervioso, en el cual que existe un conjunto de lesiones que incluyen las causadas por el evento traumático en sí, el daño axonal difuso, la toxicidad de la excitación y la isquemia-reperfusion, entre otras, que de una u otra manera llevan a la lesión secundaria generada a partir de agentes como los radicales libres liberados de forma anormal en dichos eventos[2]. Estos agentes son capaces de inducir la peroxidación lipídica y la desnaturalización de proteínas, carbohidratos y ADN, lo cual lleva a la muerte celular, ya sea mediada por necrosis o apoptosis[3,4].

Las lesiones traumáticas del sistema nervioso presentan un problema clínico importante debido a sus altas tasas de mortalidad y morbilidad, que más allá del impacto clínico, tiene consecuencias sociales y económicas. Esto ha llevado a múltiples investigaciones al respecto, incluso la creación de modelos animales de trauma neural, lo cual ha permitido buscar nuevas aproximaciones para evaluar los mecanismos mediante los cuales se produce este tipo de patología, así como nuevos tratamientos[5,6].

### **Mecanismos de lesión aguda en el sistema nervioso central**

Debido a que el trauma en el sistema nervioso incluye diversos mecanismos de lesión, es necesario comprender un poco acerca de ellos y cómo se relacionan entre sí para producir el daño secundario. Entre estos encontramos al evento cerebrovascular, el cual es una pérdida de la función que resulta de la interferencia del flujo sanguíneo al sistema nervioso central. La isquemia focal produce un núcleo de hipoperfusión grave cuando el flujo está por debajo de 15 a 18 ml/100 g por minuto; éste está rodeado de un tejido viable (penumbra) y la muerte celular sucede en pocas horas en la isquemia grave y en días en isquemias transitorias.

La lesión primaria en la isquemia resulta de una reducción importante en

el flujo sanguíneo cerebral que conlleva a una carencia en el aporte de oxígeno y glucosa, al igual que a un aumento de las sustancias potencialmente tóxicas, como los radicales libres. En la isquemia, según la prontitud con que se inicie nuevamente la perfusión, la homeostasis iónica puede restablecerse y, por lo tanto, puede mantenerse la supervivencia de la célula[2].

Generalmente, la lesión traumática resulta del impacto mecánico de la aceleración-desaceleración, lo que lleva a compresión tisular, al “desgarro” de la sustancia blanca y la gris, y a la hemorragia subsiguiente. Por lo tanto, la lesión primaria se relaciona con los procesos isquémicos, los cuales, a su vez, se relacionan con la reducción del flujo sanguíneo cerebral.

El trauma grave tiene como consecuencia la generación de una contusión hemorrágica. La lesión puede dañar tanto los vasos sanguíneos como las membranas neuronales. Las contusiones comúnmente se asocian con cambios hemodinámicos que incluyen reducciones focales en el flujo sanguíneo cerebral. La experimentación animal ha demostrado que esta reducción, en traumas leves a moderados, comúnmente es de 70 a 80% de lo normal; es decir, en traumas graves, los valores se acercan a los de la isquemia, los cuales sólo se observan en el daño cerebral irreversible.

Respecto a las lesiones secundarias en el trauma, se han presentado modelos experimentales en los que se ha visto atrofia de la sustancia gris y de la blanca. La vulnerabilidad de la sustancia blanca se observa tanto en la isquemia como en el trauma. El daño axonal difuso es una consecuencia común del trauma, el cual contribuye al pobre pronóstico del paciente y puede ocurrir por axotomía primaria o secundaria, anomalías de la permeabilidad, proteólisis, desnaturalización de proteínas o peroxidación lipídica, todas estas mediadas de una u otra manera por los radicales libres[8,10,12].

### **Radicales libres y estrés oxidativo**

Cuando una carga eléctrica se mueve genera un campo magnético. Desde este punto de vista, cuando un electrón gira, también se produce un momento magnético. Sin embargo, según la dirección del movimiento en relación con un eje axial, el polo magnético creado podrá dirigirse hacia arriba o hacia abajo en relación con su órbita; esta propiedad de los electrones que se conoce como el *spin*[7].

Los compuestos estables, sobre todo los que poseen un peso atómico bajo, suelen tener un número par de electrones organizados en parejas en cada órbita. Esto lleva a que el campo magnético que produce cada electrón

en una órbita sea cancelado por el otro, porque cada uno tendrá una polaridad opuesta que produce neutralidad y, con ésta, estabilidad. En los radicales libres, esta neutralidad no se logra debido a que tienen uno o más de sus electrones no apareados, ya sea un número impar de electrones en una órbita o un par de electrones con un mismo *spin* en una órbita separada, lo que hace que sean compuestos muy reactivos[7].

En el cuerpo humano, los radicales libres más comunes son el superóxido y el peróxido de hidrógeno que, en su mayoría, suelen ser derivados del oxígeno, debido a que se generan normalmente durante la respiración celular, aunque pueden provenir de ácidos grasos poliinsaturados, de compuestos de sulfhidrilo y de otros compuestos capaces de transferir electrones[7].

Sin embargo, en condiciones normales estas moléculas no presentan problemas ya que el cuerpo contiene agentes antioxidantes que son capaces de contrarrestar estos compuestos, como son, en el cerebro, la superóxido dismutasa, la catalasa y la peroxidasa de glutatión, así como otros llamados reductores de bajo peso molecular, como el glutatión, el ascorbato, que es la vitamina C reducida, y el alfa-tocoferol, que es la vitamina E reducida[8].

Además de lo planteado anteriormente, el oxígeno molecular es un aceptor débil de electrones y la mayoría de las moléculas orgánicas son débiles donantes. Esto explica porqué este elemento no oxida el ADN ni los ácidos nucleicos en condiciones normales. El problema se presenta cuando existe un exceso en la producción de moléculas de la reducción del oxígeno, las cuales entran en contacto con metales de transición y radicales orgánicos, lo que eventualmente lleva a la formación del radical hidroxilo ( $\text{HO}\cdot$ ) por medio de la reacción de Haber-Weiss/Fenton, molécula muy reactiva que puede llevar a daño del ADN y la consecuente apoptosis o necrosis[4,9].

El proceso mediante el cual esto ocurre es muy complejo y escapa a la razón de esta revisión. Sin embargo, existen ciertas bases que deben ser exploradas.

El estrés oxidativo se define como una tasa de producción de radicales libres mayor a la de su eliminación[7-9], por lo cual el grado de estrés que puede tener una célula es directamente proporcional a la tasa a la cual se produce el  $\text{O}_2^-$  y el  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Estas moléculas resultan de la reducción del oxígeno hasta formar  $\text{H}_2\text{O}$ ; la razón de la existencia de estas sustancias es que, por un lado, son intermediarios y, por otro, pueden usarse para la oxidación de sustratos.

Este proceso se lleva a cabo en la mitocondria, en la cadena respiratoria por medio de la citocromo oxidasa, y se basa en la transferencia de electrones al oxígeno molecular, cuando éste oxida unos tipos de enzimas redox, encargadas de transferir electrones a otros sustratos. El paso que sigue es la formación del  $\text{HO}\cdot$ , el cual se forma siguiendo la reacción de Fenton, la cual contempla el paso de un electrón de un hierro en estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) al  $\text{H}_2\text{O}_2$  y lleva a la formación de  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{OH}^-$  y  $\text{HO}\cdot$ ; es acá donde se encuentra la base del daño, ya que como el hidroxilo es muy reactivo y se encuentra en gran cantidad, lleva a la peroxidación de las membranas, a la carboxilación de las proteínas y al daño del ADN. Esto es muy importante en el trauma ya que, cuando existe una lesión celular por cualquier mecanismo, ésta tiene el potencial de acelerar las reacciones de los radicales libres, porque las células lesionadas, así como las que están en lisis, liberan el hierro a los alrededores, lo que promueve la formación de  $\text{OH}^-$  mediante los mecanismos ya mencionados[7,9,10].

Además, el superóxido también puede condensarse con el óxido nítrico (otro radical libre) y formar el anión peroxinitrito; posteriormente, éste puede ser formado por protonación a ácido peroxinitroso ( $\text{OONO}\cdot$ ) que, al descomponerse, genera también el radical hidroxilo[8].

Por otro lado, también existe el sistema NAD(P)H oxidasa (superóxido sintetasa)/mieloperoxidasa, el cual se encuentra en la membrana de las células inflamatorias; en el trauma, presenta una gran activación y produce cantidades importantes de  $O_2^-$ , así como otros radicales libres[7].

Aparte de los mecanismos ya mencionados, los radicales libres también pueden funcionar como mensajeros intracelulares e iniciar un círculo vicioso que potenciaría el daño y la producción de radicales a través de complejos de transducción de señales[10].

## Reperusión

A partir de los modelos animales y de los estudios en humanos, se ha podido determinar que la lesión por reperusión es el principal factor promotor del estrés oxidativo en las zonas de penumbra de las lesiones isquémicas, donde se encuentra tejido cerebral viable. Sin embargo, actualmente la reperusión temprana se acepta como una opción terapéutica. Durante cierto tiempo, conocido como “ventana terapéutica”, la restauración del flujo sanguíneo cerebral puede disminuir el volumen final del área infartada. En modelos de roedores, el inicio de la reperusión dentro de la primera o la segunda hora disminuye

el volumen del infarto, en comparación con los casos en los que la reperusión se inicia días después de la isquemia focal[13]. Con la lesión por reperusión, el daño de los vasos sanguíneos cerebrales y la activación del proceso inflamatorio pueden producir transformación hemorrágica del tejido infartado y edema cerebral grave[12].

El daño inducido por la reperusión se basa en la alteración celular provocada por el periodo isquémico, aprovechando cambios enzimáticos y metabólicos que facilitan los mecanismos fisiopatológicos de la lesión. La producción de radicales libres, particularmente superóxido ( $O_2^-$ ), después de la reperusión es muy rápida. Como se ha mencionado, están descritos diversos mecanismos de acción dañina: la peroxidación lipídica, la reacción con nucleótidos, la acción sobre las enzimas reparadoras del ADN, la reducción de NO y la activación de enzimas relacionadas con estos mecanismos de lesión[8,9]. Dentro de la mitocondria, la pérdida de la función de la citocromo oxidasa altera el mecanismo de fosforilación oxidativa de los ácidos grasos (que aumentan con la reperusión), ya que se pierde el receptor de electrones, lo cual incrementa la producción de radicales libres al no presentarse un efectivo proceso de oxidación en ellos por parte de la mitocondria[14].

## **Avances terapéuticos: antioxidantes**

Las lesiones isquémicas y traumáticas presentan muchos de los mismos procesos que se consideran importantes en los mecanismos de muerte celular. Aunque la localización y la seriedad de la lesión primaria son factores importantes que determinan el impacto del proceso de lesión individual, la toxicidad de la excitación, los eventos mediados por calcio, los radicales libres, el daño mitocondrial, la inflamación y la apoptosis, comúnmente se discuten como posibles blancos para las intervenciones terapéuticas[12].

Muchas lesiones isquémicas cerebrales llevan a estrés metabólico, alteraciones iónicas y a cascadas complejas de eventos bioquímicos y moleculares que causan la muerte neuronal. Las similitudes en la patogénesis de estas lesiones cerebrales pueden indicar que las estrategias terapéuticas protectoras pueden ser beneficiosas luego del trauma.

El sistema natural de antioxidantes puede clasificarse en dos grupos mayores: enzimas y antioxidantes de bajo peso molecular. Las enzimas incluyen superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa y algunas enzimas de soporte. Los antioxidantes de bajo peso molecular pueden clasificarse, a su vez, en antioxidantes de acción direc-

ta y antioxidantes de acción indirecta. Recordemos que la célula por sí misma sintetiza una minoría de estas moléculas, como el glutatión y el NADPH[15].

La distribución de antioxidantes protectores en el cuerpo tiene hallazgos interesantes. Respecto a esto, existe una concentración relativamente grande de antioxidantes hidrosolubles, como la vitamina C en el cerebro. Las concentraciones de antioxidantes también varían en las diferentes regiones del cerebro; por ejemplo, la más baja concentración de vitamina E se encuentra en el cerebelo. También se ha visto que antioxidantes enzimáticos, como la catalasa, tienen una menor concentración en el cerebro que en otros tejidos.

En circunstancias normales, la producción basal de radicales libres es equilibrada por vitaminas (E y C) y por enzimas intracelulares, como la superóxido dismutasa y las catalasas; además, se ha reportado que, luego del trauma, de la hemorragia subaracnoidea o la isquemia, la generación masiva de radicales libres, así como la peroxidación de lípidos, se reducen por la hipotermia producida terapéuticamente[1].

Las especies reactivas de oxígeno pueden producir sus daños al actuar como iniciadores de la lesión o como mensajeros intracelulares. Lo que sí

está claro es que la presencia temporal de estas moléculas es evidente y esto lleva a que existe una oportunidad para tratar de removerlas y, así, prevenir una lesión más grave[10].

### **Tratamientos clínicos y experimentales de la lesión aguda del sistema nervioso**

Debido a que los radicales libres han estado presentes durante la evolución, como ya se mencionó, el cuerpo ha creado mecanismos de defensa en contra de ellos, en los que se pueden anotar como de gran importancia la superóxido dismutasa y la catalasa, las cuales contrarrestan la acción del superóxido y del peróxido de hidrógeno, respectivamente. Sin embargo, muchas de estas moléculas actúan como reductores y, por esta razón, las moléculas se pueden reducir a estados más deletéreos[7].

**Vitaminas.** Actúan como potentes antioxidantes. Se ha observado la disminución del riesgo de eventos cerebrales isquémicos en los estudios epidemiológicos de individuos con un adecuado consumo de frutas y vegetales. Forman parte de este grupo, principalmente, la vitamina A, la vitamina C y los carotenoides (â-caroteno). Generalmente, los estudios clínicos presentan resultados conflictivos, por lo cual no se ha podido demostrar su efectividad. Al parecer, sólo logran el

efecto deseado al administrarse a una dosis específica y en el tiempo adecuado. Sólo en ratas se ha demostrado un beneficio parcial[15]. Los estudios en ratas demuestran que el âtocopherol (vitamina E) tiene un efecto contra la peroxidación de los lípidos mediada por radicales libres, además de estabilizar membranas y de disminuir el edema vasogénico en las lesiones cerebrales[16].

**Coenzima Q10.** Funciona como antioxidante en los lípidos de membrana. No se ha demostrado su eficacia en la lesión aguda del sistema nervioso central, pero los estudios en ratas y conejos parecen favorecer la supervivencia[15].

**Melatonina.** Es muy lipofílica, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y entra a los compartimentos citoplasmáticos y nucleares de la célula. Se usa para estabilizar el hidroxilo y el peroxilo que son producidos durante la oxidación de los ácidos poliinsaturados.

En los estudios con ratas, se ha encontrado que disminuye el área total de la lesión isquémica (disminución del volumen de la contusión) mediante procesos de transcripción genética, por lo cual se presume que actúa inhibiendo la señalización para la apoptosis[15] y otorgando un efecto neuroprotector (administración antes del trauma)[16]; también, se ha mos-

trado que su administración dentro de las dos primeras horas después del trauma disminuye la cantidad de radicales libres. Se dice que induce neuroprotección, no sólo por actuar como antioxidante por sí misma, sino también, por potenciar otros antioxidantes cerebrales[16].

**Ácido alfa-lipoico.** Se conoce como reciclador de radicales hidroxilo y óxido nítrico, principalmente; además, produce quelación de los metales de transición, recicla otros antioxidantes, aumenta los niveles intracelulares de glutatión y modula las actividades de los factores de transcripción. A pesar de esto, se necesitan estudios clínicos controlados para evaluar su efectividad en la lesión aguda del sistema nervioso central[15].

**Ebselen (glutatión peroxidasa).** Es una de las principales enzimas responsables de la degradación del peróxido de hidrógeno y de los peróxidos de orgánicos en el cerebro. Se encuentra en fase tres de investigación y sus resultados son muy promisorios, especialmente, en pacientes en quienes se inicia de una manera precoz[15].

**Superóxido dismutasa humana.** Convierte el superóxido en peróxido de hidrógeno y representa la primera línea de defensa contra la toxicidad por el oxígeno. En experimentos aleatorios y controlados, no se demostró mejoría del pronóstico de pacien-

tes con trauma craneoencefálico grave a quienes se les administró polietilenglicol superóxido dismutasa conjugada en las primeras 8 horas después del trauma[15]. Actualmente, no se recomienda su utilidad práctica.

**N-acetilcisteína.** Se ha demostrado que reduce efectivamente las especies de radicales libres y otros oxidantes, especialmente, hidroxilo y peróxido de hidrógeno. En ratas, protege principalmente la corteza prefrontal y temporal, pero su eficacia es inversamente proporcional al tiempo de isquemia. La principal dificultad para el uso de este medicamento está en la poca permeabilidad de la barrera hematoencefálica al mismo. Debido a esto, las investigaciones se enfocan en el desarrollo de fármacos que faciliten el paso a través de la barrera hematoencefálica.

**Lazaroides.** Son moléculas derivadas de los corticoesteroides, capaces de inhibir la lipooxigenasa. Reciclan radicales de la peroxidación de los lípidos e inhiben la peroxidación de los lípidos dependientes de hierro. En estudios en animales, su administración produce una mejoría significativa en el estado neurológico una hora después de ser administrada, reduce la ruptura de la barrera hematoencefálica y atenúa la mortalidad postraumática y el edema cerebral[16]. Los estudios clínicos se han enfocado principalmente en tirilazad mesilato; en

los estudios realizados en pacientes con trauma craneoencefálico cerrado, no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado y el grupo con placebo, por lo cual se necesitan más experimentos y datos clínicos[15]. Aparte de esto, existe un metanálisis realizado en 2006 que concluye que no existe evidencia suficiente para usar de rutina estos medicamentos[17].

**Glutación.** Formado por tres aminoácidos (glutamato, glicina y cisteína), su principal función es como antioxidante intracelular. El mecanismo de acción es la desintoxicación de los peróxidos y de las toxinas electrofílicas. Los estudios en animales han demostrado buenos resultados con ventanas terapéuticas bastante cortas, lo cual dificulta su aplicación en los experimentos clínicos controlados[15].

**Queladores de iones metálicos.** Incluyen la transferrina, la ceruloplasmina y la hemopexina. Poseen una importante función en muchas actividades enzimáticas, por lo que su intervención puede ser tóxica y su aplicación clínica es limitada[15].

**Ácido úrico.** Es producido por la xantina oxidasa. Representa más del 60% de la actividad enzimática plasmática. Su utilización es limitada

debido a su corta ventana terapéutica[15].

**Creatina.** Es producida a partir de la glicina, la metionina y la arginina en el hígado, el riñón y el páncreas. Su principal función se desarrolla en la mitocondria. Es una de las moléculas de las que menos se conoce, por lo cual debe estudiarse exhaustivamente antes de realizar estudios clínicos con ella[15].

**Nicaraveno.** Es un reciclador de radicales hidroxilo; además, presenta acción como regulador del vasoespasmio. En un estudio prospectivo, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico para la evaluación del vasoespasmio, el nicaraveno demostró una clara mejoría en el pronóstico según la escala de Glasgow, un mes después del evento de hemorragia subaracnoidea. A los tres meses, el pronóstico por Glasgow se igualó en el grupo control y el grupo tratado. A pesar de esto, el porcentaje de buen pronóstico y la incidencia de muerte continuaban siendo mejores en el grupo tratado en comparación con el grupo control[13,15].

**Gingko biloba.** En un estudio *in vitro* fue capaz de reducir la cantidad de apoptosis neuronal inducida por radicales libres tóxicos en una situación de estrés oxidativo semejante a la posterior al trauma de cerebro[16].

## Conclusiones

A pesar de todos los avances en la comprensión de la fisiopatología que hay detrás del daño secundario en el trauma del sistema nervioso, son pocas las terapias basadas en este conocimiento que han podido demostrar alguna mejoría en la morbimortalidad de estos pacientes. Se aducen varias razones para la falla de los ensayos clínicos basados en datos sólidos preclínicos que incluyen consideraciones de la ventana terapéutica, dosis y biodisponibilidad de los medicamentos, propiedades de los sitios de acción de la terapia farmacológica y defectos de la asignación de los estudios clínicos[12].

Sin embargo, las terapias antioxidantes han demostrado numerosos beneficios y efectos protectores después de las lesiones en los modelos animales, pero estos resultados no se han podido reproducir de manera satisfactoria en ensayos humanos [8,10,17].

Esto no deja de ser preocupante pero, a la vez, permite reconocer que existe todavía mucho que no se conoce al respecto y que el principal proceso fisiopatológico en la lesión del sistema nervioso es extremadamente complejo e involucra la permeabilidad patológica de la barrera hematoencefálica, la falla energética, la pérdida de la homeostasis iónica celular, la aci-

dosis, el aumento del calcio intracelular, la toxicidad por la excitación y la toxicidad mediada por radicales libres; todo esto puede llevar a la necrosis isquémica o a la apoptosis/necrosis, la cual es más propensa a ocurrir en las regiones moderadamente isquémicas (penumbra), que se comprometen más lentamente y dependen de la activación de una secuencia de genes, lo que ahonda más en un proceso complejo, el cual incluye numerosas vías de señalización. Esto indica que, si se ha de generar un tratamiento exitoso, éste debe incluir diversas estrategias y no estar mediado por una sola aproximación[4,13,15].

## Bibliografía

1. Zauner A, Daugherty W, Bullock MR. *Brain oxygenation and energy metabolism*. Part I- Biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*. 2002; 51:289-302.
2. Stelmasiak Z, Dudkowska-Konopa A, Rejdak K. *Head trauma and neuroprotection*. *Med Sci Monit*. 2000; 6:426-32.
3. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. *Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review*. *Ann Bot (Lond)*. 2003;91:179-94.
4. Raghupathi R. *Cell death mechanisms following traumatic brain injury*. *Brain Pathol*. 2004;14:215-22.
5. Stelmasiak Z, Dudkowska-Konopa A, Rejdak K. *Head trauma and neuroprotection*. *Med Sci Monit*. 2000;6:426-32.

6. Cernak I. *Animal models of head trauma*. NeuroRx. 2005;2:410-22.
7. Proctor P, Reynolds E. *Free radicals and disease in man*. Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR. 1984;16:175-95.
8. Wilson JX, Gelb AW. *Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics*. J Neurosurg Anesthesiol. 2002;14: 66-79.
9. Imlay J. *Pathways of oxidative damage*. Annu Rev Microbiol. 2003;57:395-418.
10. Liu D, Liu J, Sun D, Wen J. *The time course of hydroxyl radical formation following spinal cord injury: the possible role of the iron-catalyzed Haber-Weiss reaction*. J Neurotrauma. 2004; 21;6:805-16.
11. Martínez G. *Especies reactivas del oxígeno y balance redox*. Parte I: Aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. Rev Cub Farm. [online].2005, vol. 39, no. 3. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00034-75152005000300009&Ing=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00034-75152005000300009&Ing=es&nrm=iso).
12. Bramlett HM, Dietrich D. *Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences*. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24: 133-50.
13. Schaller B, Graf R. *Cerebral Ischemia and reperfusion: The pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy*. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24: 351-71.
14. Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, Wieloch T, McIntosh TK. *Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury*. Mitochondrion. 2004;4:705-13.
15. Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. *Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state*. Pharmacol Rev. 2002;54:271-84.
16. Rigg JL, Elovic EP, Greenwald BD. *A review of the effectiveness of antioxidant therapy to reduce neuronal damage in acute traumatic brain injury*. J Head Trauma Rehab. 2005;20:389-91.
17. Roberts I. *Aminosteroids for acute traumatic brain injury* (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.