



## Revisión

# Despolarización cortical extendida: un nuevo mecanismo fisiopatológico en las enfermedades neurológicas

Renán Sánchez-Porras<sup>a</sup>, Adriana Robles-Cabrera<sup>b</sup> y Edgar Santos<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemania

<sup>b</sup> Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, México

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 28 de enero de 2013

Aceptado el 16 de mayo de 2013

On-line el 5 de agosto de 2013

## Palabras clave:

Cerebro  
Depresión cortical extendida  
Infarto cerebral  
Daño cerebral  
Hemorragia subaracnoidea  
Migraña

## Keywords:

Brain  
Cortical spreading depolarization  
Stroke  
Head injury  
Subarachnoid hemorrhage  
Migraine

## RESUMEN

La despolarización cortical extendida (*cortical spreading depolarization* en inglés) es una onda de despolarización casi completa de las células neuronales y de la glía acoplada a una respuesta de vasoconstricción y dilatación vascular que ocurre en la migraña con aura, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracerebral, el traumatismo craneoencefálico y el ictus isquémico. Estas ondas de despolarización se caracterizan por un cambio de potencial negativo con una amplitud de entre -10 a -30 mV, una duración de ~1 min y cambios en la homeostasis iónica cerebral intracelular y extracelular. Bajo situaciones patológicas de hipoperfusión estas ondas despolarizantes pueden conducir a estrés oxidativo, agravamiento de estados hipóxicos y muerte neuronal debido a vasoconstricción arterial intensa causada por una repuesta hemodinámica inversa, fenómeno denominado isquemia extendida (*spreading ischemia*). En los últimos años se ha podido confirmar electrofisiológicamente la presencia de estas ondas despolarizantes propagándose en el cerebro humano y se ha visto una asociación entre su incidencia y el deterioro neurológico. Actualmente se está recogiendo evidencia clínica que apoya no solo su coexistencia con el daño neuronal, sino su causalidad. Existen medidas terapéuticas probadas en laboratorio que podrían reducir los efectos de este elemento fisiopatológico en el daño cerebral.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Cortical spreading depolarization: A new pathophysiological mechanism in neurological diseases

## ABSTRACT

Cortical spreading depolarization is a wave of almost complete depolarization of the neuronal and glial cells that occurs in different neurological diseases such as migraine with aura, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, head trauma and stroke. These depolarization waves are characterized by a change in the negative potential with an amplitude between -10 and -30 mV, duration of ~1 min and changes in the ion homeostasis between the intra- and extracellular space. This results in neuronal edema and dendritic distortion. Under pathologic states of hypoperfusion, cortical spreading depolarization can produce oxidative stress, worsen hypoxia and induce neuronal death. This is due to intense arterial vasoconstriction produced by an inverse response called spreading ischemia. Only in the last years there has been an electrophysiological confirmation of cortical spreading depolarization in human brains. Occurrence of cortical spreading depolarization has been associated with worse outcome in patients. Currently, increased knowledge regarding the pathophysiological mechanisms supports the hypothetical correlation of cortical spreading depolarization with brain damage in humans. There are diverse therapeutic alternatives that promise inhibition of cortical spreading depolarization and subsequent better outcomes.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La despolarización cortical extendida (DCE) (*cortical spreading depolarization* en inglés) fue descubierta por el fisiólogo brasileño

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edgar.santos@med.uni-heidelberg.de (E. Santos).

Arístides Leão en 1944. Describió este fenómeno como una onda de supresión de la actividad eléctrica cerebral que se extiende a través de la corteza<sup>1</sup>. Esta onda se caracteriza por una despolarización rápida y casi completa de las células neuronales, así como de la glía<sup>2,3</sup>. Durante varias décadas se creyó que este fenómeno solo podía ser inducido bajo condiciones de laboratorio, sin que existiera correlación alguna con la enfermedad humana. El primer proceso del que se sospechó una posible asociación fue la migraña con aura (MA), ya que, en 1958, Milner notó la similitud entre las ondas de despolarización de Leão y los escotomas de migraña<sup>4</sup>. Sin embargo, en los años siguientes se le prestó poca importancia a esta hipótesis. No fue sino entre los años 1980 y 1990 cuando con ayuda de las técnicas de imagen se pudieron encontrar ondas con las características de las DCE en el desarrollo de la MA<sup>5</sup>. Actualmente existe suficiente evidencia que respalda la importancia que tiene la DCE en diversos padecimientos neurológicos, tales como la MA, la hemorragia subaracnoidea (HSA), la hemorragia intracerebral (HIC), el traumatismo craneoencefálico (TCE) y el ictus isquémico<sup>6</sup>, en los que se presentan despolarizaciones espontáneas registradas a través del electrocorticograma (ECoG), y las cuales se asocian con el empeoramiento del daño cerebral. La incidencia de la DCE en HSA se reporta en más del 70% y se relaciona con el desarrollo de isquemia cerebral retardada, que hace referencia a infartos cerebrales identificados en la tomografía computarizada (TC) o en la resonancia magnética (RM) después de la exclusión de un infarto inicial producido por la hemorragia, o por algún procedimiento terapéutico y/o diagnóstico en pacientes con HSA, infartos que anteriormente eran atribuidos solamente a la presencia de vasoespasmo<sup>7</sup>. En los pacientes con TCE, la DCE se observa en más de la mitad de los casos (50-60%) y suele incrementarse en función de la disminución de la presión arterial media y de la presión de perfusión cerebral<sup>8</sup>. En el ictus isquémico, un 86% de los pacientes desarrollan DCE y, al parecer, estas ondas son responsables del daño neurológico secundario, del aumento del área de infarto y de la zona de necrosis<sup>9</sup>. Toda esta evidencia demuestra que este fenómeno tiene un papel relevante en la clínica y que, por lo tanto, merece mayor atención por parte de la comunidad médica.

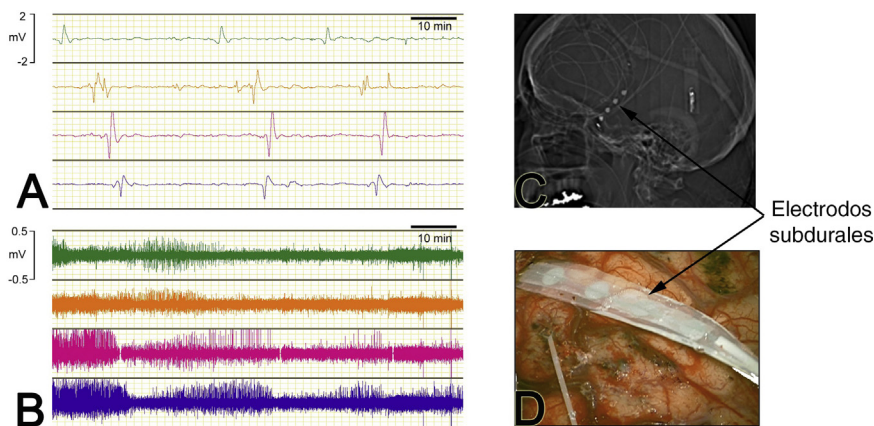
### Aspectos fisiológicos relevantes de la despolarización cortical extendida

Las DCE son exclusivas del sistema nervioso central, donde participan tanto neuronas como células de la glía. Estas despolarizaciones pueden ser inducidas mediante estímulos mecánicos,

eléctricos o químicos en el córtex de modelos animales<sup>10</sup>. Posteriormente a su inducción estas ondas se expanden a una velocidad de entre 2 a 5 mm/min por un período de tiempo de entre 5 y 15 min<sup>2,6</sup>. Esta despolarización se caracteriza por un cambio de potencial negativo con una amplitud de entre -10 a -30 mV y una duración de ~1 min<sup>10,11</sup>. La DCE representa cambios en la homeostasis iónica cerebral entre los espacios intracelulares y extracelulares. Estos cambios corresponden a incrementos en la concentración de  $K^+$  acompañados por disminuciones drásticas de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Cl^-$ <sup>6</sup>, lo que resulta en edematización neuronal y distorsión de las dendritas<sup>12</sup>. Simultáneamente durante la misma, el pH extracelular se torna ácido (~6,9)<sup>2</sup> debido a una pronunciada utilización de glucosa y a un alto consumo de  $O_2$  con una producción excesiva de  $CO_2$  y ácido láctico<sup>11</sup>. Estas ondas despolarizantes también inducen la liberación al espacio extracelular de diversos neurotransmisores como el glutamato<sup>13</sup>, el cual puede generar excitotoxicidad conduciendo a muerte celular<sup>14</sup>.

Las DCE pueden registrarse en cerebros humanos a través de electrodos subdurales mediante el empleo de ECoG, donde se visualiza una disminución o depresión de la actividad eléctrica cerebral, así como su tránsito a través de los canales adyacentes. La depresión de la actividad eléctrica en la corteza cerebral es solamente un signo secundario de la despolarización de grupos de neuronas y se observa como una supresión de los potenciales rápidos (fig. 1). Hasta el momento se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto de la propagación de la DCE. La hipótesis más aceptada señala la posible liberación y difusión de mediadores químicos, principalmente  $K^+$  y glutamato, al espacio intersticial. Sin embargo, también se ha propuesto que las ondas de incrementos transitorios de  $Ca^{2+}$ , inducidas por el glutamato, ayudan a la propagación de la DCE a través de las células de la neuroglía<sup>10,12</sup>.

La DCE genera cambios importantes en la perfusión cerebral (fig. 2). Se observan incrementos de más del 100% del flujo sanguíneo en su respuesta por períodos de ~2 min, denominado hiperemia expandida (*spreading hyperemia*)<sup>2</sup>, seguidos por una reducción del flujo sanguíneo de ~30% por cerca de 2 h llamada oligemia extendida (*spreading oligemia*). Al parecer, esta serie de cambios en cerebros sanos busca el restablecimiento y repolarización de las neuronas, sin representar agresión alguna a las mismas ni a su entorno. Sin embargo, bajo situaciones patológicas o estados de hipoperfusión estas ondas despolarizantes pueden resultar perjudiciales, conduciendo a estrés oxidativo y agravamiento de estados hipóxicos debido a una vasoconstricción arterial intensa causada por una respuesta hemodinámica inversa,



**Figura 1.** Se muestra la medición de despolarizaciones corticales extendidas (DCE) en un paciente con hemorragia subaracnoidea utilizando una configuración bipolar. A. Ejemplo de DCE usando un filtro de paso bajo donde se observa el cambio de polaridad (negativa y positiva) de la corriente directa y el movimiento de un canal a otro. B. Las mismas DCE filtradas con paso alto donde se ve la depresión de la actividad eléctrica de las neuronas. C. Localización de los electrodos subdurales en una radiografía. D. Se muestran los electrodos subdurales durante la colocación intraoperatoria en un paciente; se aprecia, además, al lado, una sonda de microdialisis.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798697>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798697>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)