

FISIOLOGÍA CEREBRAL Y MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA Y DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

(Societat Catalana d'Anestesiologia. Curs BASES DE L'ANESTESIOLOGIA)

Dra Neus Fàbregas*, Dr. Ricard Valero**

*Consultor Senior, **Consultor

Servei d'Anestesiologia i Reanimació

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Professors Associats del Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgicas

Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

e-mail: fabregas@ub.edu

Octubre 2009

Introducción

El sistema nervioso central (SNC) comprende el cerebro y la médula espinal y está constituido por unos 10.000 millones de neuronas, rodeadas de células gliales. La complejidad del cerebro es enorme y nuestros conocimientos apenas abarcan una minúscula parte de su funcionamiento. No existe una relación directa entre el grado de lesión cerebral y sus manifestaciones clínicas, esta variabilidad interindividual apoya la existencia de la denominada “reserva cognitiva”. Existen dos hipótesis para explicar esta reserva cerebral: - la *anatómica* basada en el número de sinapsis y en el volumen cerebral y; - la *funcional* que sugiere que la plasticidad cerebral o la habilidad de reclutar nuevas zonas para sustituir a las lesionadas serían las responsables de las diferentes respuestas a la misma lesión macroscópica. Gracias a la resonancia magnética funcional y a la tomografía por emisión de positrones se están produciendo enormes progresos que nos permitirán avanzar en la comprensión de la fisiología cerebral.

La monitorización del sistema nervioso central comenzó un periodo de gran expansión desde la década de los 90. La neuromonitorización constituye la base de la prevención y de la identificación de los estados con riesgo de isquemia cerebral frecuentes, no solamente en neurocirugía, sino también en cirugía cardíaca, en neurorradiología intervencionista o en cirugía carotídea. Con los nuevos sistemas de monitorización podemos investigar el efecto cerebral de los distintos fármacos, incluyendo el grado de profundidad anestésica alcanzado; podemos también valorar la intensidad de la lesión cerebral y guiar el tratamiento de pacientes.

Los cambios observados en los parámetros recogidos en el monitor deben reflejar cambios en la función o en el aporte sanguíneo a esa zona del sistema nervioso central en riesgo durante la cirugía. El monitor ideal debe poder utilizarse de forma continua, el número de interferencias externas debe ser mínimo y debe haber alguna posibilidad de intervención para corregir el problema detectado.

A continuación resumimos algunos de los conceptos básicos de la neurofisiología.

1.- METABOLISMO CEREBRAL

Las neuronas son extremadamente dependientes del oxígeno y la glucosa. Las cetonas pueden ser metabolizadas, especialmente en períodos de ayuno, aunque de forma limitada y los lípidos no pueden ser utilizados. En el cerebro no existen depósitos de glucógeno. Por ello, el tejido neural depende de un continuo aporte de substratos. A los 20 segundos de ausencia del flujo sanguíneo cerebral (FSC) se pierde el conocimiento. La glucosa y el ATP son consumidos en 3-5 minutos. Y a los 5-8 minutos de paro cardíaco normotérmico la lesión neuronal es irreversible (datos obtenidos en pacientes en paro cardíaco no quirúrgico).

El metabolismo anaerobio provoca un rápido aumento de lactato, con una disminución del pH. La glucosa se transporta hacia el cerebro por difusión facilitada gracias a un transportador específico. Durante el descanso el cerebro extrae el 10% de la glucosa sanguínea, lo que representa una cierta reserva si decrece el flujo, aumentándose la extracción. De cada molécula de glucosa se obtienen teóricamente 38 moléculas de ATP siguiendo el metabolismo aerobio, el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial. Esta cadena requiere a su vez el continuo aporte de oxígeno ($40-70 \text{ mL O}_2 \text{ min}^{-1}$), que es, afortunadamente, mayor que la demanda (alrededor de 150 mL min^{-1}), por lo que en caso de una disminución del flujo, la extracción de oxígeno de la sangre (OEF) puede

aumentar. Además de la glicolisis y la fosforilación oxidativa, el cerebro tiene otros dos mecanismos para mantener concentraciones estables de ATP: Creatinfosfoquinasa y Adenilquinasa.

La energía en el cerebro es consumida para la actividad de transmisión sináptica (50%-60 %: liberación y recaptación de neurotransmisores) y para el metabolismo basal (40-50 %: mantener los gradientes eléctrico e iónico transmembrana, el soporte de la estructura de la membrana per se, dirigir el flujo axonal, síntesis y almacenamiento de neurotransmisores).

Se acepta que el aporte de sustratos (evidenciado por el flujo sanguíneo) es paralelo al gasto de energía. De una forma global, diríamos que el mayor flujo cerebral se verá durante una crisis epiléptica y el menor, durante el coma. Durante una crisis convulsiva se produce un aumento del FSC y de las demandas metabólicas de un 100 a 400 %. Más aún, este paralelismo se mantiene de forma regional según subunidades funcionales; p.ej. la estimulación táctil se relaciona con un aumento de la utilización de glucosa en la circunvolución postcentral.

Medición de la actividad metabólica cerebral: Considerando el acoplamiento entre el consumo de ATP y el aporte de oxígeno, la actividad metabólica cerebral se puede deducir del consumo de oxígeno. El parámetro más utilizado para determinar la actividad metabólica local es CMRO₂ (Consumo metabólico regional de oxígeno) (3,0-3,8 mL 100g⁻¹ min⁻¹; FSC/CMRO₂=14-18). Existen varias técnicas para su medición:

-Aclaramiento de gas inerte radioactivo;

- **Tomografía por emisión de positrones (PET)** es actualmente el único método para conocer el consumo regional cerebral de oxígeno, lo hace al medir el FSC, la OEF y el CMRO₂;

-**Resonancia magnética espectroscópica:** permite medición tisular del contenido de metabolitos del fósforo (ATP, ADP, AMP, PCr, fosfodiéster, fosfomonoéster).

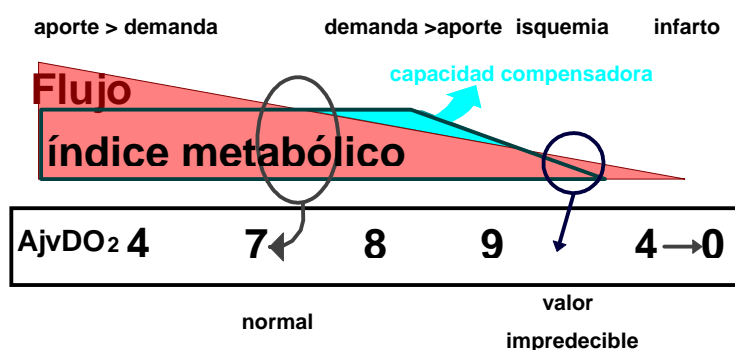
-**Diferencia contenido arteriovenoso de oxígeno** y Saturación de oxígeno venosa yugular:

$$CMRO_2 = FSC(CaO_2 - CvO_2). \text{ AjvDO}_2 \text{ (diferencia A-V del contenido de O}_2\text{)} = CMRO_2 / FSC$$

En esta fórmula la medida de AjvDO₂ es una medida del acoplamiento entre metabolismo y flujo. Permanecerá constante (7 mL O₂ / 100 mL sangre en adultos) en tanto la relación entre oferta y demanda no cambie. Los valores absolutos de los parámetros pueden variar (fiebre, hipotermia, fármacos anestésicos,...) pero se mantendrá la relación.

En ciertas ocasiones el acoplamiento puede abolirse (p.ej si existe una lesión cerebral aguda como un traumatismo craneoencefálico -TCE- o una hemorragia cerebral).

En esta situación de falta de acoplamiento la relación variará y la diferencia del contenido arterio-venoso de oxígeno nos reflejará si existe adecuación del aporte de oxígeno ante una demanda determinada. Por ejemplo si AjvDO₂ es menor de 4, puede asumirse un exceso relativo del aporte respecto la demanda (estado hiperhémico). A



la inversa, valores superiores a 8-9 indica que el cerebro está extrayendo más oxígeno de la sangre, probablemente debido a que el aporte es demasiado bajo para los requerimientos metabólicos. Valores superiores a 9 pueden indicar isquemia. Si el aporte sigue disminuyendo, la capacidad compensadora del cerebro se pierde y decrece el índice metabólico, siendo entonces la relación entre flujo y diferencia AV impredecible. Finalmente al aparecer el infarto cerebral la $AjvDO_2$ decrece dado que el tejido infartado no consume energía.

El contenido de oxígeno depende de la concentración de hemoglobina, la cantidad de oxígeno que se combinará con 1g de hemoglobina, el porcentaje de la saturación de oxígeno de la hemoglobina y la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma. $Contenido\ O_2 = (Hb \times 1,39 \times SatO_2) + (0,003 \times pO_2)$. Suponiendo que la concentración de hemoglobina no cambie, la saturación arterial de O_2 permanezca estable alrededor del 100 % y que el contenido de oxígeno disuelto en plasma es despreciable, se puede extrapolar que la $AjvDO_2$ viene determinada primariamente por la **saturación de oxígeno de la sangre venosa yugular** (SjO_2):

$$AjvDO_2 = (1 - SjVO_2) \cdot FSC / CMRO_2$$

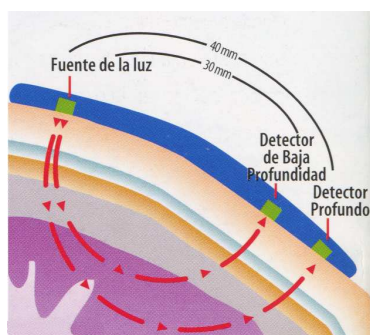
De esta deriva que: $SjO_2 = FSC / CMRO_2$

Este parámetro es hoy en día calculable en clínica tras la inserción de catéter de fibra óptica en el golfo de la vena yugular (valores normales 69 - 70 %). Si valor > 75% puede indicar bien un exceso de aporte respecto los requerimientos energéticos o bien una isquemia cerebral global. Un descenso < 54% puede indicar una hipoperfusión cerebral compensada. Por debajo de 40% se asocia a isquemia cerebral global, que puede caracterizarse por la medida de la concentración de ácido láctico en sangre venosa yugular y el cálculo del índice oxígeno-lactato ($LOI = AjvDL / AjvDO_2$).

Cambios en la oxigenación sistémica influenciarán en la saturación venosa de oxígeno. La monitorización de la SaO_2 permite el cálculo de la $AjvDO_2$ y la relación de extracción de oxígeno (oxygen extraction ratio $OER = SaO_2 - SjVO_2 / SaO_2$).

La determinación de la **presión tisular de oxígeno en la sustancia blanca cerebral** ($PtiO_2$) es posible gracias a la inserción (realizada de forma parecida a la colocación de un sensor de presión intracraneal) de un catéter en el parénquima cerebral que integra un electrodo polarográfico tipo Clark. El valor de la presión de oxígeno detectada corresponde a una zona de pequeño volumen pero es muy útil, p.ej, durante la cirugía vascular cerebral (colocando el catéter en la zona de riesgo de isquemia durante el clipaje temporal) o en caso de traumatismo craneal. Se ha comprobado que la presencia de valores inferiores a 15 mmHg indican hipoxia tisular.

-Espectroscopia cercana al infrarrojo (oximetría cerebral):



El espectro cercano al infrarrojo permite la penetración de la luz hasta 8 cm en el tejido obteniendo información de la oxihemoglobina, la deoxihemoglobina y el citocromo aa_3 oxidado. Esto permitirá la medición de la saturación regional



de hemoglobina (mezcla de la arterial, venosa y microcirculatoria) reflejando el balance entre el aporte de oxígeno y

su consumo. Nos informa de la tendencia de la oxigenación cerebral y compara ambos hemisferios, por lo que puede ser útil en cualquier situación que conlleve riesgo de isquemia cerebral.

2.- FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL.

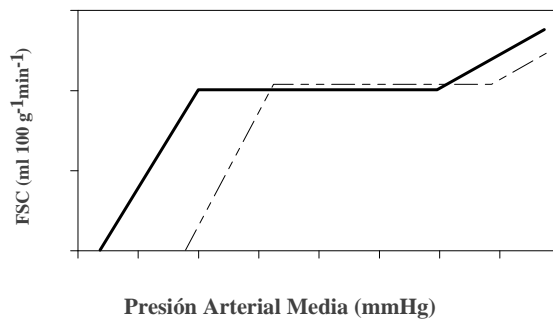
En el adulto la masa cerebral es de 1,5 Kg y recibe un flujo sanguíneo de 750 mL min^{-1} (15-20 % del gasto cardíaco; $45\text{-}65 \text{ mL } 100\text{g}^{-1} \text{ min}^{-1}$). El FSC es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC) e inversamente proporcional a las resistencias vasculares cerebrales (RVC).

Factores que regulan el FSC:

1.-HEMODINÁMICOS:

Autorregulación:

La autorregulación de la circulación cerebral permite mantener un FSC constante a pesar de cambios de la presión arterial sistémica, entre 50-150 mmHg presión arterial media (PAM). Por debajo de este límite se produce un descenso del FSC, y por encima, el FSC queda dependiente de la PAM, con el riesgo de rotura capilar, edema y hemorragia.



En pacientes con hipertensión crónica la curva de autorregulación se desplaza a la derecha. Asimismo, lo hace el límite inferior de autorregulación. Por ello la presión sanguínea a la cual puede desarrollarse isquemia cerebral también varía, apareciendo manifestaciones clínicas con presiones de perfusión que serían normales y bien toleradas por pacientes normotensos. En pacientes con tratamiento anti-HTA a largo plazo, la curva retorna a su posición normal.

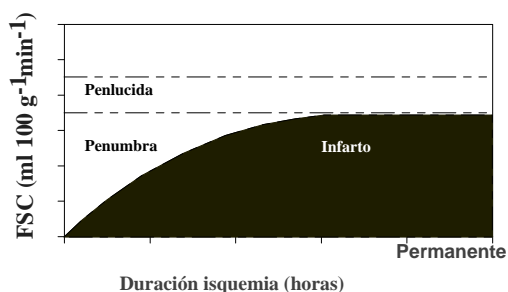
En caso de hipotensión, cuando es secundaria a fármacos vasodilatadores, la curva se desplaza hacia la izquierda. El efecto contrario ocurre cuando la causa es hipovolemia, donde la curva se desplaza a la derecha debido al incremento generalizado del tono simpático.

En presencia de acidosis del tejido cerebral la autorregulación se pierde (trauma, hematoma, tumor, infección,...). Cuando sucede en pacientes con presión intracraneal (PIC) crítica, el aumento del FSC causará más edema, provocando isquemia, mayor incremento de la PIC y mayor acidosis tisular.

Existen diversas teorías sobre su mecanismo de acción: La *teoría miogénica* defiende la regulación a través de la contracción de los propios vasos al sentir el flujo a través de ellos; la *teoría neurogénica* defiende una regulación central del flujo basándose en la presencia de terminaciones nerviosas en los vasos piales (la estimulación eléctrica de la sustancia reticular mesencefálica provoca incrementos del FSC); teoría metabólica: se ha demostrado un aumento del FSC en áreas de actividad aumentada.

Fallo en la autorregulación: -Cuando la PPC disminuye, se dilatan las arteriolas y aumenta el volumen sanguíneo cerebral (VSC). Al llegar al límite de la autorregulación se agota la capacidad de vasodilatación (VD) y el FSC decrece pasivamente al descenso de la PPC. Inicialmente se produce un ascenso de la extracción de oxígeno hasta un

límite en el que el metabolismo cerebral inicia su descenso. La transmisión sináptica se altera (manifestaciones en el electroencefalograma –EEG-). Más adelante aparece un fallo de la membrana neuronal que conducirá a la muerte celular y el consiguiente infarto cerebral.



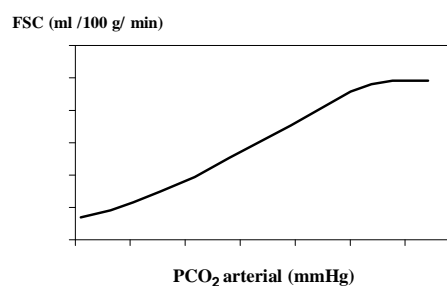
El desarrollo del infarto depende del grado y la duración de la reducción del flujo. Hasta un cierto nivel de FSC la función neuronal puede recuperarse independientemente del tiempo de duración de la reducción del mismo (**área penlúcida**). A niveles inferiores de flujo, la recuperación es posible si la duración de la isquemia es limitada (**área de penumbra**).

-Otro ejemplo de afectación de la autorregulación es la denominada "**ruptura a presión de perfusión normal**" tras la cirugía de la malformación arterio-venosa (MAV) cerebral que parece estar relacionada con la isquemia relativa de los tejidos circundantes. Mientras la MAV existe, se mantiene un cortocircuito de baja resistencia por lo que los tejidos circundantes se "acostumbran" a cierta hipotensión arterial manteniendo el FSC por VD. Este estado permanente provocaría parálisis vasomotora. Al interrumpirse la MAV y "normalizarse" la presión, la parálisis vasomotora impide el aumento necesario de las resistencias vasculares para mantener el flujo, provocando hiperhemia cerebral, edema y hemorragia difusa.

2.-METABÓLICOS Y QUÍMICOS:

2.1.- PaCO₂: Los cambios en la PaCO₂ provocan profundos cambios en el FSC. La hipocapnia produce vasoconstricción (VC) y la hipercapnia VD. Existe una relación lineal entre 22 y 75 mmHg de PaCO₂. Incremento de 1mmHg CO₂ =2 mL 100g⁻¹min⁻¹ FSC).

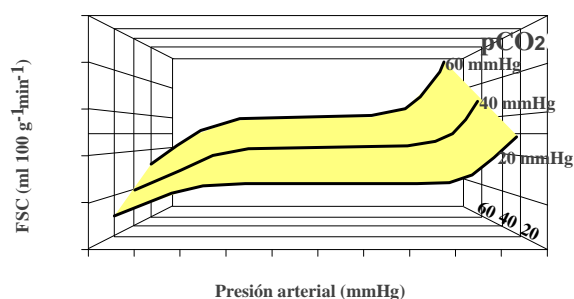
Probablemente la VC y VD están mediadas por los cambios de pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del espacio extracelular. Inicialmente el bicarbonato no cruza la BHE, haciéndolo sin embargo el CO₂ provocando un descenso del pH y VD. El pH se normalizará tras intercambio activo de bicarbonato.



Este proceso tiene una vida media de 6 horas y finaliza aproximadamente a las 30 horas. Esta adaptación limita la utilidad de la hiperventilación para tratar aumentos de la PIC a partir de las 24-36 horas. La hipocapnia reduce el FSC con una respuesta que se hace patente a los pocos minutos de inducir la hiperventilación. Esta reducción puede ir seguida de un efecto rebote si la PaCO₂ vuelve a sus niveles normales de forma rápida. Parece ser que la vasoconstricción, secundaria a la hipocapnia, afectaría a los vasos sanos, aumentando el flujo de las áreas enfermas, provocando un fenómeno de "robo inverso", su significado clínico está poco claro. Por el contrario en hipercapnia los vasos sanos dilatados provocarían un "robo" al incrementar su flujo a expensas de las áreas patológicas. Esto podría suceder durante el vasoespasmo secundario a una hemorragia subaracnoidea (HSA). Si la hipocapnia es severa (<20 mmHg) se reduce el consumo de O₂ y aumenta el metabolismo anaerobio probablemente de forma

secundaria a una reducción crítica del FSC, pudiendo llevar a la isquemia cerebral. Se debe ser todavía más cuidadoso en presencia de enfermedad cerebrovascular oclusiva, vasoespasmo o hipotensión controlada.

El tono arteriolar dependiente de la presión arterial sistémica modula el efecto del CO₂ sobre el FSC. La hipotensión



moderada reduce la respuesta a los cambios de CO₂ y la hipotensión severa provoca una abolición completa de la respuesta. A su vez, la PaCO₂ modifica la autorregulación, presentándose entre la hipercapnia y la hipocapnia un amplio espectro de mesetas de autorregulación.

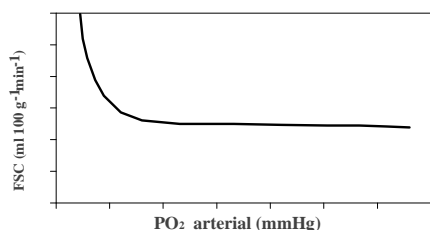
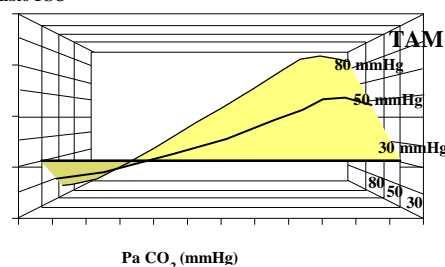
La sensibilidad a la PCO₂ varía según distintas

partes

del

SNC (1 cerebro = 0,06 cerebelo = 0,5 médula) y puede ser debido a distintos requerimientos metabólicos. Un descenso de la reactividad local al CO₂ puede deberse a un descenso local de la PPC distal a un vaso estenótico o espástico. Además puede reflejar un daño estructural o un deterioro metabólico en un número de patologías: traumatismo, hemorragia subaracnoidea, enfermedad isquémica cerebrovascular.

% cambio FSC



2.2.- Oxígeno: Su efecto sobre el FSC ocurre ante hipoxemia marcada (<50mmHg).

2.3.- Hipotermia: La hipotermia reduce CMRO₂ (5-7% por cada °C de descenso) y este, a su vez, el FSC. Desde la década de los 50 se

conoce el efecto protector cerebral de la hipotermia profunda, y se utiliza en situaciones de para circulatoria total en intervenciones cardiovasculares. La disminución del CMRO₂ es la principal causa de esta protección.

Al reducir la temperatura a 15-20°C el cerebro humano tolera una hora de isquemia cerebral completa (parada circulatoria total en cirugía cardiovascular infantil). A estas temperaturas el CMRO₂ es una décima parte del basal. Los efectos de la temperatura en el metabolismo intrasquémico anaerobio, no los del aerobio, parecen importantes en determinar la lesión neurológica isquémica. Al disminuir la temperatura el cerebro isquémico disminuye el consumo de substratos, preserva mejor su aporte de fosfatos de alta energía y disminuyen los metabolitos tóxicos. La utilización de hipotermia durante el bypass cardiopulmonar es un tema de continuo debate e investigación. En un estudio prospectivo randomizado incluyendo 300 pacientes, Gregory et al, compararon bypass normotérmico (35,5°C a 36°C) frente a bypass hipotérmico (28-30°C) y encontraron que el

bypass hipotérmico no proporcionó protección al sistema nervioso central durante la cirugía cardíaca. En cambio, en otro estudio del mismo grupo, el recalentamiento lento (mantener menos de 2°C de diferencia entre la temperatura nasofaríngea y la de perfusión) se asoció a un mejor comportamiento cognitivo a las 6 semanas del postoperatorio comparado con el recalentamiento rápido (con mayores gradientes de temperatura) en pacientes sometidos a bypass hipotérmico (28-32°C). Queda claro que debe evitarse a toda costa la aparición de hipertermia en el postoperatorio de cirugía cardíaca, ya que va asociado a un aumento de la disfunción cognitiva postoperatoria.

No se ha podido demostrar que la hipotermia moderada mejore el pronóstico tras cirugía vascular cerebral, pero si se ha comprobado que mejora el pronóstico tras paro cardíaco recuperado. En 2002 el ILCOR incluyó en las recomendaciones de la RCP que los pacientes adultos inconscientes tras recuperar la circulación espontánea, tras un paro cardíaco extrahospitalario, deberán enfriarse a 32-34 °C durante 12-24 horas siempre que el ritmo inicial hubiera sido fibrilación ventricular.

2.4.- Calcio: Su acción sobre el FSC está actualmente en estudio, siguiendo su papel activo sobre la contracción muscular. Podría jugar un papel en el metabolismo neuronal, en particular en la modulación sináptica y la epileptogénesis. Está involucrado en la lesión neuronal.

Como norma general, en un cerebro sano, el metabolismo cerebral y el FSC están emparejados, y sus aumentos o descensos se producen de forma pareja.

Con la edad aparece una disminución del FSC especialmente en áreas frontales (¿disminución demandas metabólicas de función neuronal no eléctrica?) y disminución de la respuesta al CO₂.

3.-NEUROGÉNICOS:

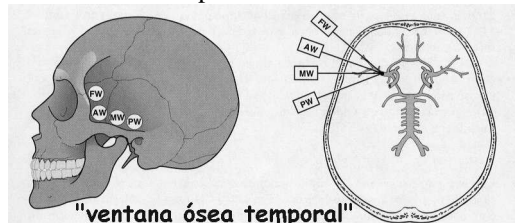
Debido a la inervación simpática (originada en el ganglio cervical superior) y parasimpática (nervio facial). Afecta tan solo a los grandes vasos de resistencia. Ello conduce a un discreto control autonómico del tono. Un estímulo simpático máximo produce un descenso del 5-10% del FSC y también un desplazamiento hacia la derecha de la curva de autorregulación como protección.

4.-REOLÓGICOS:

Viscosidad sanguínea: Sin cambios en un rango de hematocrito entre 30-50%. FSC baja si el hematocrito aumenta, o se incrementa el flujo si el hematocrito baja.

DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC):

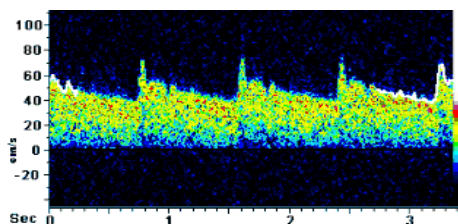
El ultrasonido se aplica a través de una “ventana” craneal determinada, un área de hueso de poco espesor. Para



medir el flujo de la arteria cerebral media, por ejemplo, se utiliza la ventana temporal. La velocidad de la sangre aumenta durante la sístole y disminuye durante la diástole produciendo un espectro de velocidades de flujo, éste espectro se parece a la onda producida por un transductor de

presión arterial, por lo que hace posible monitorizar la fisiología dinámica. El DTC mide velocidades y refleja la presión de perfusión cerebral, la velocidad diastólica disminuye a medida que la PPC disminuye. Se utiliza durante cirugía carotídea y en neurocirugía, para el control evolutivo de las hemorragias subaracnoideas

(diagnóstico del vasoespasma), y en el seguimiento de los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE).



Hay que tener en cuenta que cualquier causa que disminuya el diámetro de la arteria (vasoconstricción) aumentará la velocidad del flujo sanguíneo medido por DTC; es decir podemos tener un aumento de la velocidad debido a vasoconstricción o debido a hiperhemia (la primera sería un falso aumento del FSC y la hiperhemia en cambio sería un aumento real del FSC).

Se acepta como exploración diagnóstica de la muerte cerebral.

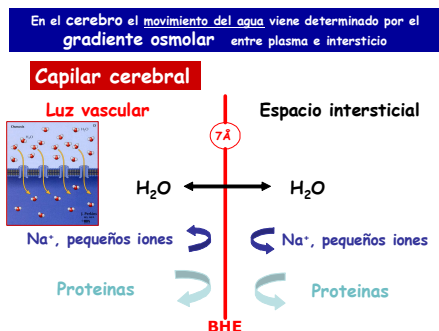
FLUJO SANGUÍNEO DE LA MÉDULA ESPINAL

Su valoración es más complicada. Al igual que el FSC presenta variaciones regionales: cervical y lumbar >40% que el torácico, probablemente debido a la menor cantidad de sustancia gris. Asimismo presenta autorregulación de la presión de perfusión, respuesta a los cambios de la PCO₂ y de la temperatura.

3.- LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se forma en las células secretoras de los plexos coroides del III ventrículo y ventrículos laterales. Volumen 150 mL. Producción 0,3-0,5 mL min⁻¹. Recambio 3 veces al día. Esta producción aumenta en caso de hipertermia, disminución de la osmolalidad plasmática, aumento de la osmolalidad del LCR; disminuye en los supuestos contrarios, tras un descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC), o tras el aumento de la presión hidrostática de los ventrículos. La absorción es presión dependiente. Función: 1. - amortiguadora. 2. - Transporte de factores liberadores de neurohormonas del hipotálamo a la eminencia media. 3. -Aclaramiento de sustancias nocivas que entran o se sintetizan en el tejido neural (inulina, manitol, urea, albúmina, globulina, dopamina, ac. homovalínico, serotonina, NE). 4. -Nutritiva: parece mediar el transporte de ciertas vitaminas como el ácido ascórbico. 5. -Control del ambiente químico: pH del LCR influye sobre la respiración, autorregulación del FSC y metabolismo cerebral; Ca, K, Mg influencia la frecuencia cardíaca y tensión arterial, algunos reflejos autonómicos, respiración tono muscular y estado emocional.

4.- BARRERA HEMATOENCEFÁLICA



La Barrera hematoencefálica (BHE) está formada por la estrecha unión de las células endoteliales capilares, rodeadas de pies astrocíticos. Restringe el paso de moléculas hidrosolubles y proteínas permitiendo el paso a las liposolubles. Actúa como una membrana semipermeable en la que el movimiento de fluidos es gobernado por la presión osmótica. Existen sistemas de transporte activo mediado por transportadores (D-glucosa, cuerpos cetónicos, aminoácidos).

5.- PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL E ISQUEMIA

La presión de perfusión cerebral (PPC) es la resultante de la diferencia entre la presión arterial media y las presiones contrapuestas: presión intracraneal y presión venosa. Como la presión del golfo venoso yugular tiende a cero, se suele despreciar y se considera: $PPC = PAM - PIC$ ($PPC = 100 - 10 = 90$ mmHg).

La “presión de flujo cero” (ZFP), es aquella presión de perfusión que no es capaz de generar flujo sanguíneo. Las venas del cerebro se colapsan cuando la cabeza se eleva por encima del nivel del corazón, esto se debe a que la presión alrededor es mayor que la presión en el interior de las venas. Esto crea un efecto resistor de Starling definido como un segmento vascular fácilmente colapsable sometido a una presión externa; el flujo sanguíneo comenzará cuando la presión “por encima” sea suficientemente grande como para que la presión en el interior del segmento colapsado (presión intravascular) sea superior a la presión externa (presión extravascular) y entonces se abra el vaso. La presión por encima del nivel del resistor de Starling a la que el vaso se colapsa se denomina presión crítica de cierre.

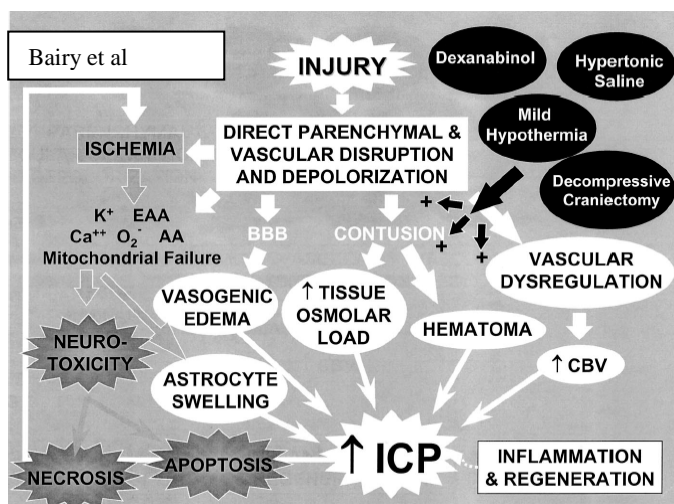
La isquemia sucede cuando el descenso de la perfusión tisular excede la capacidad de incrementar la extracción de oxígeno de la sangre. Se traduce en un inadecuado aporte de oxígeno y eliminación de CO₂, incremento de la producción de ácido láctico, descenso de los almacenes de energía (fosfocreatina y ATP), descenso de la producción de ATP y rotura de la BHE. La falta de ATP provoca un fallo de las bombas iónicas de membrana, con la consiguiente entrada de sodio, cloro y calcio en la célula y la salida de potasio. La entrada de sodio y cloro es acompañada de agua provocando edema celular. Como resultado de la depleción de ATP y aumento de Ca, se inician reacciones lipolíticas y proteolíticas y liberación de neurotransmisores aminoácidos excitatorios (NAE) con aumento del glutamato y aspartato. El aumento de la concentración extracelular de glutamato es neurotóxica. Este estimula los receptores postsinápticos (NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA, kainato) ligados a los canales iónicos de membrana, provocando su apertura. Las concentraciones de este receptor parecen ser mayores en zonas cerebrales que demuestran ser más susceptibles a la lesión isquémica (sistema límbico, células de Purkinje del cerebelo, neuronas pequeñas y medianas del cuerpo estriado y las capas 3, 5 y 6 de la corteza). La liberación de NAE y de potasio provoca la apertura de los canales de calcio incrementando aún más el calcio intracelular. Las fosfolipasas y proteasas activadas por el calcio destruyen los fosfolípidos y proteínas de membranas celular y mitocondrial. La hidrólisis de fosfolípidos de membrana libera ácidos grasos (ac. araquidónico) que se metabolizan a radicales libres, prostaglandinas (especialmente tromboxano A₂), leucotrienos y ac.peróxido y hidroperóxido.

La **hiperglicemia** produce un empeoramiento de la lesión isquémica cerebral, atribuido a un aumento de la producción de lactato; por otro lado atenúa el incremento de los niveles de adenosina cerebral y del LCR durante la isquemia, impidiendo su efecto vasodilatador e inhibidor de la liberación de NAE.

La isquemia puede ser global (parada cardiaca) o focal, en este caso aparece un gradiente topográfico en el que una zona central de isquemia completa está rodeada de áreas de niveles de perfusión variables. Estas áreas son potencialmente viables si el flujo sanguíneo puede ser recuperado.

Posteriormente a la isquemia, cuando se recupera el flujo, aparecen una serie de alteraciones secundarias denominadas **lesiones por reperfusión**. Inicialmente aparece un período de hiperhemia (15-20 min) debido a un descenso de la viscosidad y disminución del tono vascular. Tras ello sucede un período de hipoperfusión postisquémica. Incluyen edema tisular, vasoespasmo, y sedimentación de hematíes que reducirán el flujo sanguíneo; acidosis intracelular; liberación de NAE; liberación de catecolaminas; hipermetabolismo; depresión secundaria del metabolismo recuperado; exceso de calcio intracelular con la liberación de la cascada de procesos mediados por el calcio; cambios en la compartimentalización y quelación de metales libres; y alteración del metabolismo del oxígeno con producción de radicales libres. Es probable que estas alteraciones postisquémicas sean debidas a la vasoconstricción provocada por el aumento del calcio en las células endoteliales y al aumento de tromboxano A₂.

Sobre este proceso de isquemia-reperfusión podemos actuar bloqueando los canales del calcio (nimodipina),



bloqueando los receptores postsinápticos de los NEA, especialmente NMDA (ión magnesio o ketamina), inhibiendo la cascada del ac. araquidónico (indometacina, ibuprofeno) o administrando barrenderos de radicales libres (superóxido dismutasa, catalasa, vit E, alopurinol). La **hipotermia**, al reducir el metabolismo cerebral, puede producir cierta protección cerebral sobre la lesión isquémica. Este efecto protector de la hipotermia también ha sido atribuido a un efecto sobre la homeostasis iónica, descenso de la neurotransmisión excitatoria y del flujo de calcio, prevención de la peroxidación lipídica y mantenimiento de la BHE.

Otro aspecto a considerar es el **mantenimiento de una PPC** apropiada, especialmente durante el período de hipoperfusión postisquémica. Durante este período, son especialmente vulnerables los pacientes afectados de TCE, hemorragia subaracnoidea (HSA) o isquemia focal aguda. El aumento de la PPC permitirá la obertura de vasos colaterales, mejorando el flujo sanguíneo en las áreas isquémicas. La posibilidad de aumentar el edema cerebral o de provocar resangrado han impedido el uso rutinario de estas técnicas en la práctica clínica a pesar de los datos que evidencian su utilidad en pacientes con isquemia vasoespástica.

En pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva que hayan sufrido un ictus, se requieren entre 4 y 6 semanas para estabilizar las alteraciones del FSC que se producen (áreas con FSC alto o bajo, pérdida de las respuestas vasomotoras). Durante este período existe un alto riesgo de presentar otro ictus si son sometidos a anestesia.

El riesgo de isquemia se puede definir mediante PET: cuando la OEF $> 0,75$; o mediante microdiálisis del tejido intersticial cerebral, cuando la relación lactato/piruvato (LPR) > 40 . Una forma de controlar la aparición de isquemia es mediante la **monitorización electrofisiológica**. El EEG es un buen detector de isquemia. Su interpretación es compleja y por ello se han creado los parámetros procesados derivados del EEG (“compressed pectral array”, “density spectral array”). La aparición de “salvas de supresión” (períodos del trazado EEG en los que no se observa actividad eléctrica cerebral) nos indica isquemia cerebral; siempre que hayamos descartado otras causas que expliquen su aparición, como p.ej. una dosis elevada de hipnóticos. Como veremos más adelante, cualquiera de los actuales monitores utilizados en quirófano para conocer el estado de profundidad de la hipnosis (Entropía, BIS, IOC, etc.) nos miden el porcentaje de trazado analizado en el que se obtienen frecuencias. Un 0% de salvas de supresión (burst suppression) implica que todo el trazado presenta frecuencias analizables; un 100% de salvas de supresión significa que no hay actividad eléctrica analizable en el trazado estudiado. Esta ausencia de actividad puede ser provocada (coma farmacológico con barbitúricos, por ejemplo) o nos puede traducir la existencia de muerte cerebral.

6.- EDEMA CEREBRAL

Debido a incremento del contenido de agua cerebral en suficiente magnitud para producir síntomas.

Tipos de edema cerebral :

Vasogénico: De origen principalmente hidrostático, como consecuencia del aumento de presión se extravasa un



exudado, a través de una barrera hematoencefálica con la permeabilidad alterada, de proteínas plasmáticas desde el plasma hacia el parénquima cerebral que, arrastrando agua, producen un aumento local del líquido extracelular. Aparece en traumas, tumores, enfermedades inflamatorias, infecciosas.

Citotóxico: Es un edema celular asociado a una disminución del líquido extracelular y una barrera hematoencefálica íntegra. El agua fluye desde el interior de los vasos al compartimiento intracelular cerebral cuando falla la bomba sodio-potasio celular o extravascular. Se produce en la fase temprana de la isquemia cerebral, en hipoxia y

con hiponatremia.

Intersticial o hidrocefálico: Paso de LCR hacia el espacio extracelular periventricular (por hiperpresión ventricular en la hidrocefalia), incrementando el sodio y el agua en la sustancia blanca.

Hiperhémico: Por incremento del volumen intravascular, bien sea por dilatación arterial (HTA maligna, isquemia global, hipercapnia prolongada, fiebre, convulsiones, uremia) o obstrucción venosa .

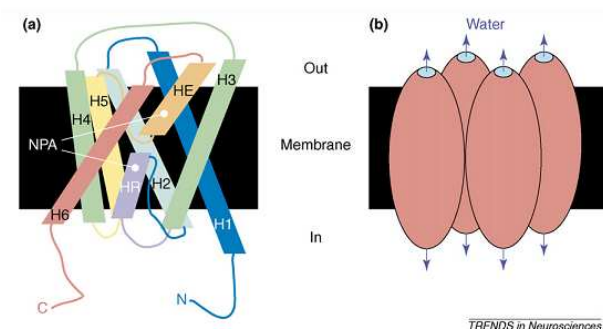
Osmótico: Por el establecimiento de gradientes osmóticos desfavorables entre el plasma y el cerebro, con integridad de la BHE (intoxicación acuosa, síndrome de



secreción inapropiada de hormona antidiurética –SIADH-, hemodiálisis excesiva).

Compresivo: ocasionado por la obstrucción del flujo del fluido intersticial, es una complicación común de tumores que no afecten la BHE (meningioma).

Desde que Peter Agre descubrió en 1988 las proteínas de los canales del agua: las **aquaporinas (AQPs)** se ha



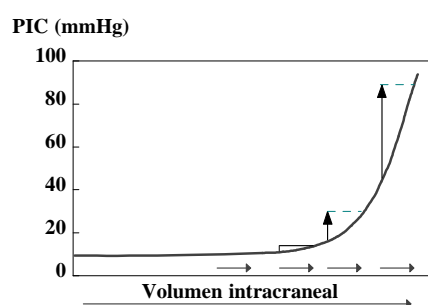
avanzado mucho en el conocimiento de la fisiología del agua cerebral. En general las AQPs (hay más de 13 formas distintas en los mamíferos y más de 300 en organismos inferiores) aumentan la permeabilidad del agua a través de los epitelios, permitiendo el flujo rápido de agua acompañando al transporte activo de sodio. La AQP₄ es la principal en el cerebro de los mamíferos, se encuentra en la células de soporte:

astrocitos y epéndimo) y se asume que controla los movimientos del agua hacia dentro y fuera del cerebro. En experimentación animal se ha encontrado que el déficit de la AQP₄ se asocia con una disminución del edema citotóxico. Por el contrario, este déficit de AQP₄ produce mayor edema en los modelos de edema vasogénico. Hay evidencia de que la AQP₁ interviene en la secreción de LCR a nivel del plexo coroideo. Estos conocimientos nos llevan a sugerir que la modulación de los niveles de las diferentes AQPs van a tener un papel muy importante en el futuro tratamiento del edema cerebral, totalmente distinto a lo que estamos realizando actualmente.

7.- PRESION INTRACRANEAL (PIC)

El cráneo del adulto forma un compartimiento rígido conectado al canal vertebral. La presión normal es de 5-15 mmHg con pequeñas fluctuaciones según el latido arterial y la respiración.

Las variaciones de la PIC dependen de la dinámica del LCR, la circulación cerebral y anomalías intracraneales. Cualquier incremento en el volumen de un constituyente debe resultar en una reducción similar en el volumen de otro o en un aumento de presión.

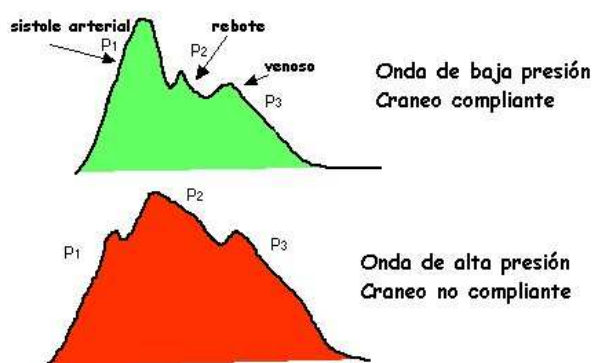


	VOLUMEN (mL)	%	Causas incremento PIC
Glia	700-900	70-85	tumor, hematoma, absceso
Neuronas	500-700		edema
LCR	130-150	10-12 (5-15)	hidrocefalia, HIC benigna

Sangre	100-150	5-10 (3-6)	aumento flujo cerebral arterial: hipoxia, hipercapnia, halogenados venoso: tos, aumento presión. intratorácica o abdominal, obstrucción flujo venoso cuello, cabeza descendida.
Líquido extracelular	< 100		

Cuando el incremento es lento los cambios en el volumen de LCR son los más importantes (translocación del LCR hacia el saco medular lumbar, aumento absorción). Si por el contrario, el incremento es rápido, los cambios de volumen sanguíneo cerebral juegan el papel principal.

Una hipertensión intracraneal marcada reducirá el FSC. A la inversa, una vasodilatación cerebral provocará un aumento del VSC y, por ende, un aumento de la PIC. En una primera fase, los aumentos de volumen se traducen en

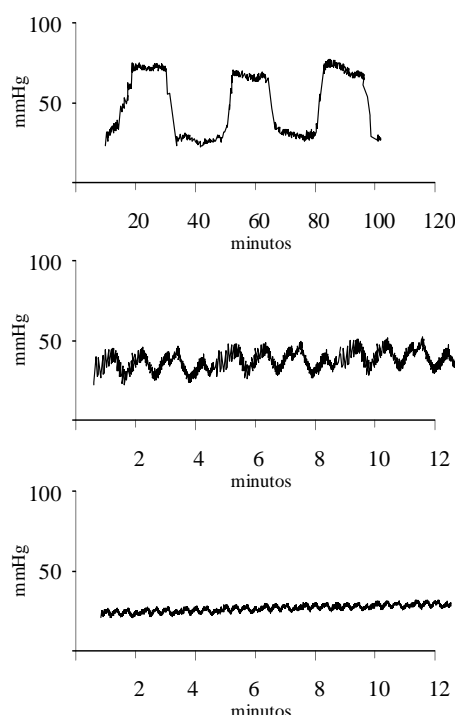


ligeros incrementos de la PIC, aunque con una progresiva disminución de la compliancia. Entendemos por **compliancia** (o distensibilidad) craneal el cambio en el volumen intracraneal por unidad de cambio de la presión intracraneal. La curva exponencial presión/volumen indica que a un incremento similar de volumen en distintos puntos de la curva, la respuesta de la presión será distinta. Así, ante un aumento

puntual del volumen cerebral (tos), se corresponde con un aumento simultáneo de la PIC. Estos aumentos de la PIC serán tanto mayores cuanto más hacia la derecha de la curva se encuentre la situación del paciente. Como la respuesta presión/volumen varía según el nivel de presión, la compliancia es presión dependiente. La forma de la curva de distensibilidad varía de unos individuos a otros, dependiendo de factores como el tamaño, localización y velocidad de expansión de la lesión que condicione el incremento de la PIC.

Ondas de Lundberg (1960): Patrones de fluctuación de la PIC en estados patológicos.

"A": Aparecen cada 5-20 minutos en forma de grandes mesetas cuando la PIC está ya elevada, alcanzando los 50-100 mmHg. Se observan en pacientes con grandes lesiones ocupantes de espacio y se asocian a síntomas neurológicos cuya severidad se relaciona con la

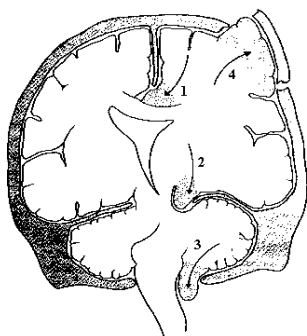


altura de la onda de presión. Estas ondas pueden desaparecer si disminuimos la PIC de base, p.ej. con una infusión de manitol. Están relacionadas con el control vasomotor intrínseco de la circulación cerebral: cualquier evento tal como un aumento de la PaCO₂, un valsalva o una crisis epiléptica puede provocar vasodilatación con aumento del volumen cerebral, aumentando la PIC en un paciente con una compliancia intracraneal ya reducida. Ello se sigue de un período de VC durante el cual, la PIC puede reducirse por debajo de la línea basal previa. Estas ondas son particularmente siniestras e indican que los mecanismos compensatorios están agotados.

"B y C": Ondas más pequeñas y agudas. Estas ondas se asocian a respiración periódica y descenso del nivel de conciencia. Son debidas a cambios en la presión sanguínea del lecho vascular cerebral y clínicamente indican la presencia de alteraciones funcionales en el tronco. También indican fracaso de los mecanismos compensatorios. Menor significación clínica.

Cuando la PIC aumenta y aparecen gradientes de presión entre los distintos compartimentos, puede producirse un desplazamiento o herniación del contenido intracraneal de un compartimento a otro. Esta herniación puede ocurrir a varios niveles:

1. -*Cingulada*: desplazamiento de la circunvolución del cuerpo calloso (giras cinguli) por debajo de la hoz.
2. -*Subtentorial o temporal*: la cara medial del lóbulo temporal (uncus) se hernia a través del tentorio y comprime el tronco cerebral (comprime el III par craneal provoca midriasis homolateral; presión sobre el pedúnculo. Causa inicialmente hemiparesia contralateral, que puede convertirse en bilateral si la presión aumenta). La compresión del tronco provocará fluctuaciones y deterioro del nivel de conciencia. Aparece hipertensión arterial y bradicardia.
3. -*Amigdalal o cerebelar*: puede producirse en el estadio final de un aumento de volumen supratentorial o a consecuencia de una masa de fosa posterior. La herniación provocará un aumento de presión bulbar, apareciendo cambios respiratorios (Cheyne-Stokes), y apnea.



1.-Cingulada
2.-Subtentorial
3.-Amigdalal
4.-Transcraneal

provocará un aumento de presión bulbar, apareciendo cambios respiratorios (Cheyne-Stokes), y apnea.

4. -*Transcraneal*: postoperatoriamente a través de una craneotomía o tras un traumatismo craneal.

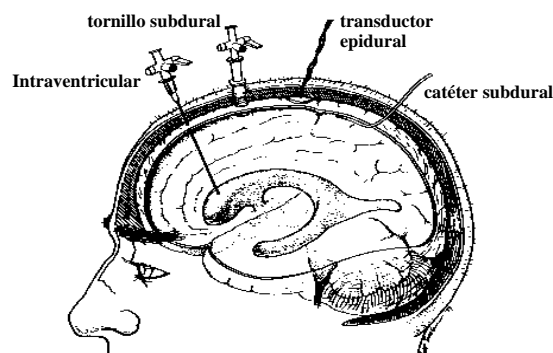
Cuando debido al edema o la herniación se impide el libre flujo de LCR se crean gradientes de presión entre los distintos compartimentos. La medición de la presión a nivel

lumbar, a parte de que pueda darnos información confusa, puede precipitar el enclavamiento.

Monitorización de la PIC: A pesar de que las indicaciones varían mucho de un centro a otro, las más comunes son: TCE graves, con pérdida de conciencia, respuestas inadecuadas a los estímulos dolorosos y/o presencia de edema difuso en la tomografía computarizada (TC) cerebral; postoperatorio de intervenciones neuroquirúrgicas en los que pueda aparecer edema cerebral, hidrocefalia obstructiva o hematomas postoperatorios, especialmente cuando no se puede proceder a despertar al paciente; persistencia de síntomas tras tratamiento de hidrocefalia; encefalopatías metabólicas; encefalopatía hepática; coma barbitúrico por otras causas como estatus epiléptico.

Métodos:

Intraventricular: colocación de un catéter ventricular. Registros de buena calidad. Calibración posible en todo momento. Permite valorar la distensibilidad craneal y la evacuación de LCR si es necesario. Riesgo de hemorragia e infección (especialmente a partir del 5º día). La colocación de un drenaje ventricular en pacientes con hidrocefalia obstructiva (p.ej. tumor de fosa posterior) puede provocar una herniación transtentorial inversa.



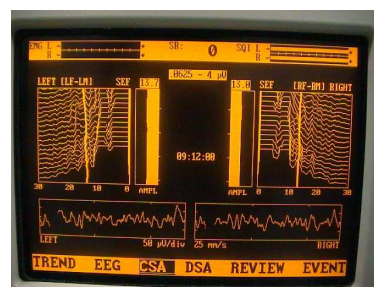
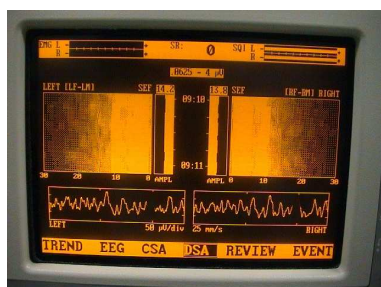
Extradural: colocación de un catéter extradural. Menor riesgo de infección. Posibles errores de medición a causa de la dura interpuesta.

Subdural: colocación de un catéter subdural. Aunque el registro es mejor, el riesgo de infección es mayor.

Intraparenquimatoso: Cable de fibra óptica con un pequeño transductor en la punta que requiere calibración antes de colocarlo.

8.- DETERMINACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

Durante muchos años se han estado realizando investigaciones para conseguir un método capaz de analizar de forma continua y en tiempo real el electroencefalograma (EEG) perioperatorio de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Inicialmente se pretendía conseguir un monitor capaz de detectar la aparición de isquemia o hipoxia cerebral, ya que el EEG se altera de forma inmediata en estos casos. En consecuencia, los primeros monitores incluían la monitorización de los dos hemisferios cerebrales y se utilizaban en cirugía carotídea, en neurocirugía o en cirugía cardíaca. Estos aparatos realizaban un análisis espectral del EEG y presentaban en la pantalla representaciones gráficas en las que se observaba a simple vista la aparición de asimetría en el trazado del monitor. Se presentaban las frecuencias agrupadas o por densidades (density spectral array -DSA-) o por “acúmulos” (compressed spectral array –CSA-)



En la década de los 90 se desarrolló mucho más la investigación para conseguir conocer el grado de profundidad de la hipnosis de los pacientes. Se quiere adaptar la administración de hipnóticos a las necesidades de cada

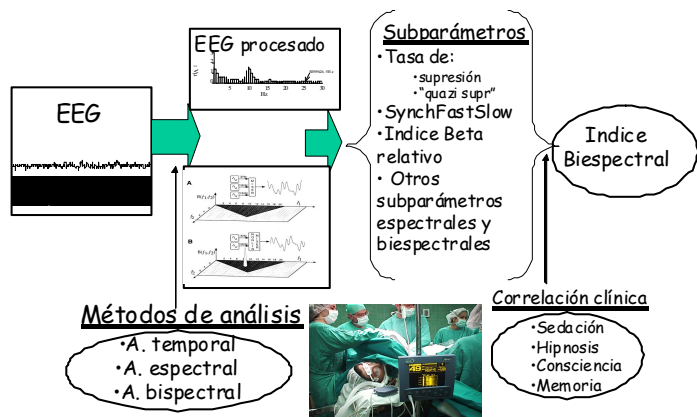
paciente a la vez que se pretende evitar el despertar intraoperatorio (“awake”), entidad que puede llevar al desarrollo de un síndrome de estrés posttraumático.

- Existen diferentes estadios de profundidad anestésica:
1. Percepción consciente con memoria explícita;
 2. Percepción consciente sin memoria explícita;
 3. Percepción subconsciente con memoria implícita y
 4. Sin percepción y sin memoria implícita.

De forma muy resumida citamos diferentes métodos para conocer la profundidad anestésica:

1. Signos clínicos;
2. Experiencia clínica;
3. Determinación de la contractilidad del esfínter esofágico inferior;
4. Electromiografía frontal;
5. Valoración de la arritmia respiratoria sinusal;
6. Electroencefalograma: trazado convencional, trazado procesado, límite de frecuencia espectral 90%-95%, índice bispectral (BIS); Entropía; IOC; y muchos otros sistemas de proceso de las ondas del EEG.
7. Potenciales evocados auditivos;
8. Concentración de gases anestésicos espirados (Concentración Alveolar Mínima –CAM- entre 0,7 y 1,3).

Del EEG al Índice Biespectral



Actualmente están adquiriendo una gran implantación en nuestro medio los diferentes sistemas de análisis procesado del EEG. Uno de los más difundidos es el sistema BIS (bispectral index) que traduce la actividad



electroencefalográfica en una escala numérica que va desde el 0 (EEG isoelectrico) hasta el 100 (paciente totalmente despierto). Los valores entre 40 y 60 indican un grado adecuado de hipnosis quirúrgica. Este dígito se determina aplicando un complejo sistema de análisis que integra frecuencia, amplitud, y fase de las ondas del EEG, permitiendo además valorar la coherencia entretrenes de ondas (biocoherencia) a través de las posibles interacciones

entre las diferentes ondas sinusoidales. Integrando también dentro del análisis los períodos del EEG con ausencia de actividad eléctrica (salvas de supresión).

Con este monitor podemos conocer el grado de profundidad de la hipnosis conseguido con agentes anestésicos como el tiopental, el propofol, o los halogenados. Sin embargo ni este monitor ni los demás que se basan en analizar el espectro de las ondas del EEG nos son útiles si empleamos protóxido (N_2O), ketamina o Xenon. Estos tres agentes anestésicos producen hipnosis de forma que mantienen una actividad de elevada frecuencia en el córtex cerebral, por tanto los monitores de los que actualmente disponemos nos daran “falsas lecturas”. Nos indicarán que el paciente está “despierto” cuando el paciente está inconsciente.

Tampoco nos pueden “avisar” de cuando el paciente se va a despertar. Es decir, el fenómeno del despertar (que podemos considerar “on-off”) puede suceder de forma brusca, siempre que disminuya lo suficiente la dosis de fármaco administrado con respecto al estímulo quirúrgico aplicado.

Los monitores que analizan los potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM) (como elA-line®) también se pueden utilizar para conocer la profundidad de la hipnosis en el quirófano. Estos potenciales evocados se generan entre los 10 y 100 ms posteriores al estímulo acústico y tienen su origen en el área auditiva de la corteza cerebral. Se componen de distintas ondas que toman su nombre de acuerdo con la polaridad. Varios estudios demuestran la existencia de una correlación entre los cambios de la morfología de los PEALM y la profundidad de la hipnosis: disminuye la amplitud de las ondas negativas y positivas y aumenta la latencia. Unos de los índices utilizados (IPH) se calcula en la ventana de 20 a 80 ms de los PEA, mediante diversas fórmulas se puede discriminar entre paciente despierto ($IPH > 60$) y paciente anestesiado ($IPH < 38$). En el rango de valores entre 60 y 38 el paciente se halla con distintos grados de sedación. Parece que éste índice presenta una respuesta más rápida e identifica mejor que el BIS los cambios de la fase despierto a dormido y viceversa.

Es importante entender que los monitores de profundidad de la hipnosis no están diseñados para proporcionarnos información acerca de la analgesia conseguida. Estos monitores obtienen información del córtex cerebral y los agentes anestésicos actúan tanto a nivel cortical como subcortical. Los movimientos en respuesta a un estímulo doloroso se originan a nivel subcortical y estas estructuras no son monitorizadas con el EEG. Probablemente, la búsqueda de un índice robusto que nos informe sobre la profundidad de la anestesia deba reconvertirse en la búsqueda de índices separados para cada uno de los componentes de la anestesia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

1. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA et al. Anesthesia awareness and the Bispectral Index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
2. Bayir H, Clark RS, Kochanek PM. Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma. *Crit Care Med*. 2003 Jan;31(1 Suppl):S112-7
3. Brian J. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998;88(5):1365-86
4. Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, Johnsrude IS, Menon DK, Pickard JD, Owen AM. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain*. 2007 Oct;130:2494-507.
5. JP Coles, T D Fryer, P Smielewski, DA Chatfield, LA Steiner, AJ Johnston, SPM Downey, GB Williams, F Aigbirghio, PJ Hutchinson, K Rice, A Carpenter, JC Clark, JD Pickard, DK Menon. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:202-211

6. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, Aigbirhio, F, Chatfield DA, Williams GB, Boniface S, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med.* 2007 Feb;35(2):568-78.
7. Fábregas N, Valero R, Carrero E. Fisiología del sistema nervioso. En: Tratado de Anestesia y Reanimación. JL Aguilar, JA de Andrés, O de León, A Gómez-Luque, A Montero, LM Torres. ed. Arán . Madrid 2001; 425-459
8. Gregory AM, Mathew J, Grocott HP et al. prospective randomised trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95:1110-9
9. Gregory AM, Grocott HP, Mathew Jp et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;94:4-10
10. Grocott et al Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2002;33:537-541
11. Hayashida M, Kin N, Yamoka T et al. Cerebral ischemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring BIS and near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2004;92:662-669.
12. Hindman BJ. Improving neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1243-7
13. John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade. A theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* 2005;102:447-71.
14. Kin N, Konstadt S, Soto K et al. Reduction of bispectral index value associated with clinically significant cerebral air embolism. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2004;18:82-84
15. Lugli AK, Lost CS, Kindler CH. Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(10):807-820.
16. Mourisse J, Booy L. Bispectral index detects periods of cerebral hypoperfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2003;17:76-78.
17. Newfield P, Cottrel JE . *Handbook of Neuroanesthesia* 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2007
18. Nola JP, Morley PT, Vanden Hock TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee of Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231-235.
19. Nortje J, Coles JP, Timofeev I, Fryer TD, Aigbirhio FI, Smielewski P, Outtrim JG, Chatfield DA, Pickard JD, Hutchinson PJ, Gupta AK, Menon DK. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):273-81.
20. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Riveiro M. Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopia por infrarrojos. *Neurocirugía* 2005;16:385-410
21. Poca MA, Sahuquillo J, Monforte R, Vilalta A. Métodos globales de monitorización de la hemodinámica cerebral en el paciente neurocrítico: fundamentos, controversias y actualizaciones en las técnicas de oximetría yugular. *Neurocirugía* 2005;16:301-22
22. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:8-17.
23. Simpson JJ, Eide TR, Schiff GA, Clagnaz JF, Hossain H, Tverskoy A, Koski G. Intrathecal magnesium sulfate protects the spinal cord from ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. *Anesthesiology*;1994;81:1493-9
24. Roach et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Anesthesiology* 1999;90:1255-64
25. Schnider G, Kochs EF. The search for structures and mechanisms controlling anesthesia-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2007;107:195-8.
26. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clement IC et al. Brain structure and functional related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30(7):1114-24
27. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos C. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci.* 2007;31:37-43.
28. Tonner PH, Scholz J. The sinking brain: how to measure consciousness in anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:1-9

29. Toung TJK, H Aizawa, RJ Traystman. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on cerebral venous pressure with head elevation in dogs. *J Appl Physiol* 2000;88:655-61
30. Velly IJ, Rey MF, Bruder NJ, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107:202-12.
31. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:763-774.
32. Voss LG, Sleigh JW, Barnard JP, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2008;107:1689-1703.
33. Weyland A, Buhre W, Grund S, Ludwig H, Kazmaier S, Weyland W, et al.. Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determine the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2000;12:210-6
34. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A et al. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999;30:514-522