

Rol neuroprotector de agentes anestésicos en la neurotoxicidad por glutamato

Neuroprotective role of anesthetic agents in glutamate neurotoxicity

Mauricio Galdamez Q.¹, Joel Marchant K.^{2,*} , Mariana Maltes P.³

¹ Anestesiólogo Hospital Guillermo Grant B. Concepción, Chile.

² Profesor Asociado de Anestesiología, Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Anestesiólogo Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³ Anestesiólogo Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Guillermo Grant B., Colaborador Docente Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Fecha de recepción: 04 de junio de 2025 / Fecha de aceptación: 10 de agosto de 2025

ABSTRACT

Glutamate is the most abundant excitatory neurotransmitter in the central nervous system (CNS) and acts primarily through NMDA receptors. This receptor regulates the flow of ions and is involved in motor, sensory, and cognitive functions as well as synaptic plasticity. Although essential for brain function, excessive levels of glutamate can cause neurotoxicity, contributing to acute and chronic pathologies, such as ischemia-reperfusion injury, head trauma, pain, and neurodevelopmental disorders. To prevent this damage, neuroprotective drugs are available, including NMDA receptor antagonists (such as ketamine, nitrous oxide, and xenon) as well as other drugs such as dexmedetomidine, propofol, remifentanil, and corticosteroids. Precise regulation of glutamate levels, especially in the extracellular space, is essential for preventing neuronal damage. This function is mediated by specific transporters (EAATs) present in neurons and glial cells.

Keywords: Glutamate, neurotransmitter, neurotoxicity, neuroprotection, anesthesia.

RESUMEN

El glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante del sistema nervioso central (SNC), actuando principalmente a través del receptor NMDA. Este receptor regula el paso de iones y está implicado en funciones motoras, sensoriales, cognitivas y en la plasticidad sináptica. Aunque esencial para la función cerebral, niveles excesivos de glutamato pueden causar neurotoxicidad, contribuyendo a patologías agudas y crónicas como isquemia-reperfusión, traumatismo encefalocraneano, dolor y alteraciones del neurodesarrollo. Para prevenir este daño, existen fármacos neuroprotectores, incluyendo antagonistas del receptor NMDA (como ketamina, óxido nitroso y xenón), así como otros como dexmedetomidina, propofol, remifentanilo y corticoides. La regulación precisa de los niveles de glutamato, especialmente en el espacio extracelular, es fundamental para evitar daño neuronal, siendo esta función realizada por transportadores específicos (EAAT) presentes en neuronas y células gliales.

Palabras clave: Glutamato, neurotransmisor, neurotoxicidad, neuroprotección, anestesia.

Introducción

Los neurotransmisores son sustancias químicas que se liberan en la sinapsis neuronal para transmitir señales entre neuronas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central (SNC) y participa en

aproximadamente el 70% de las sinapsis excitatorias. Además de su rol en la síntesis proteica, el glutamato es esencial para funciones motoras, sensoriales, cognitivas y para la plasticidad sináptica.

Se libera por exocitosis en respuesta a un aumento de calcio intracelular y alcanza concentraciones muy elevadas dentro

de las neuronas (hasta 60 mM en vesículas), mientras que su concentración extracelular se mantiene baja (10-100 nM) para evitar efectos tóxicos.

Niveles excesivos de glutamato en el espacio extracelular pueden causar neurotoxicidad y están relacionados con enfermedades neurológicas agudas y crónicas.

Receptores glutamatérgicos

Los receptores glutamatérgicos son proteínas y se ubican en las membranas celulares, especialmente en neuronas, las cuales son las encargadas de recibir y responder al neurotransmisor glutamato. Se dividen en dos grandes grupos según su mecanismo de acción (Tabla 1).

Neurotoxicidad

En la hendidura sináptica el exceso de glutamato puede deberse a varios mecanismos: aumento de la exocitosis por activación de receptores presinápticos o por apertura de canales por el edema celular, exocitosis no dependiente del potencial de acción, salida no exocitótica de glutamato neuronal y liberación del glutamato por las células gliales.

El mecanismo principal que parece mediar la neurotoxicidad aguda es el desequilibrio iónico relacionado con la entrada excesiva de Na^+ y Ca^{2+} , a través de canales iónicos. Para los receptores de glutamato, esto se ha llamado *excitotoxicidad*, y se ha demostrado como un mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de neurodegeneración tras traumatismos, isquemia y otras enfermedades neurológicas (Tabla 2).

Debido a que los GluRs son canales iónicos selectivos a Na^+ , K^+ Ca^{2+} , cualquier estimulación sostenida, resulta en daño y lisis osmótico, debido a la entrada excesiva de iones y agua. Los receptores NMDA, tienen una participación particularmente importante al conducir iones de Ca^{2+} , que son cruciales determinantes del daño. Es esta alta concentración de Ca^{2+} , que activa a varias cascadas enzimáticas que incluyen: a las fosfolipasas, proteínas cinasa C (PKC), proteasas, sintetasas de ácido nítrico y la generación de radicales libres. Tras la activación de la fosfolipasa A2, se genera ácido araquidónico, en conjunto con sus metabolitos y factores activadores de plaquetas. Los factores activadores de plaquetas incrementan los niveles de calcio neuronal, debido a que estimulan la liberación de glutamato. El ácido araquidónico, potencia las corrientes evocadas por NMDA e inhibe la reabsorción de glutamato por astrocitos y neuronas. Esto exacerba aún más la situación, creando un *feedback* positivo donde se forman radicales libres (durante el metabolismo del ácido araquidónico), que lleva a mayor activación de fosfolipasa A2. La consecuencia, es mayor glutamato extracelular, que contribuye a una activación sostenida de los GluR.

La concentración elevada de Ca^{2+} , eleva el óxido nítrico, por la vía de la activación de sintetasas de óxido nítrico por calmodulinas, lo cual genera radicales de oxígeno. En vista de que los receptores AMPA son permeables al Ca^{2+} , y el mecanismo de activación del óxido nítrico es Ca^{2+} dependiente, se ha postulado que la activación de este puede formar parte de mecanismos de lesión en todos los tejidos.

Uno de los mecanismos clave de la lesión celular neuronal inducida por glutamato, es la liberación de glutamato por las

Tabla 1. Clasificación de los receptores glutamatérgicos

Localización	Receptores ionotrópicos (iGluRs)	Receptores metabotrópicos (mGluRs)
Mecanismo	Principalmente postsináptica	Principalmente presináptica (también en otras regiones)
Estructura/Subtipos	Son canales iónicos que se abren al unirse glutamato, permitiendo el paso de Na^+ , K^+ y Ca^{2+}	No forman canales; están acoplados a proteínas G que activan segundos mensajeros
Características	NMDA, AMPA, Kainato	7 dominios transmembrana típicos de receptores acoplados a proteína G
	Activación rápida, desensibilización, participan en despolarización de membrana y transmisión sináptica rápida	Modulan excitabilidad neuronal, regulan liberación de neurotransmisores, efectos más lentos y prolongados

Ambos grupos presentan diversidad molecular con múltiples subunidades y variantes que permiten regulación específica en distintas regiones del sistema nervioso.

Tabla 2. Receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs)

Clasificación: existen 8 subtipos (mGluR1 a mGluR8) agrupados en tres grupos funcionales según su secuencia, acoplamiento a proteínas G y mecanismos de señalización

Grupo	Subtipos	Vía principal	Funciones
I	mGluR1, mGluR5	Activación de PLC (producción de DAG e IP3)	Aumento de Ca^{2+} intracelular y excitación neuronal (potencial excitotoxicidad)
II	mGluR2, mGluR3	Inhibición de adenilil ciclase	Disminución de AMPc y liberación de glutamato (efecto neuroprotector)
III	mGluR4, 6, 7, 8	Inhibición de adenilil ciclase	Similar al grupo II, efecto neuroprotector

Nota clínica: El grupo I se asocia a excitotoxicidad y muerte neuronal, mientras que los grupos II y III se consideran neuroprotectores.

células microgliales. Las células microgliales, son principalmente las células inmunes residentes del cerebro y el sistema nervioso. Esencialmente, cualquier tipo de molécula «no propia», es capaz de desencadenar la activación microglial en el cerebro y el tejido neuronal.

Por otra parte, el aumento de radicales libres, puede presentarse en situaciones de elevación aguda o crónica del glutamato extracelular. La producción de radicales libres, puede darse por la convergencia de al menos dos vías diferentes: entrada de calcio a través de receptores NMDA, y su liberación desde el retículo endoplásmico. Esto induce, la activación de diversas enzimas, como la calcio-calmodulina-kinasa (CaMK), entre cuyos sustratos se cuentan dos tipos de óxido nítrico (NO) sintasa:

NOS (neuronal) y e NOS (endotelial).

La actividad prolongada de estas enzimas lleva a la deplección del sustrato L-Arginina y la producción de NO, es reemplazada por la producción de radicales libres peroxinitrito (ONOO-) y anión superóxido(O₂⁻).

Simultaneamente, el aumento de la concentración de glutamato en el espacio extracelular modifica la función de antiportador cisteína-glutamato, el cual exporta ácido glutámico al exterior de la célula a cambio de cisteína necesaria para síntesis de glutatión, el principal antioxidante de la célula, encargado de neutralizar los radicales libres.

Los efectos celulares de estos radicales incluyen: alteración de la fluidez de las membranas, de los sistemas de transporte mitocondrial y de la membrana plasmática, e inhibición de la enzima glutamina sintasa, a fin de impedir la conversión del glutamato en glutamina, y permitir una mayor liberación al espacio extracelular, lo cual, exacerbía el fenómeno excitotóxico. 1, NR2A y NR2B, evidenciada mediante PCR en procesos inflamatorios (Tabla 3).

Rol de los transportadores de glutamato en estados patológicos y neurodesarrollo

Isquemia cerebral

La isquemia cerebral interrumpe el suministro de oxígeno y glucosa al cerebro, reduciendo drásticamente la producción

de ATP. Esto paraliza la Na⁺K⁺-ATPasa, colapsa los gradientes de Na⁺ y K⁺ y detiene el funcionamiento de los transportadores de glutamato, provocando un aumento rápido de glutamato extracelular. Este incremento masivo desencadena cascadas de apoptosis, necrosis e inflamación. Los transportadores GLAST (EAAT1), GLT-1 (EAAT2) y EAAT3 están implicados, siendo GLT-1 clave en astrocitos. La isquemia prolongada también altera la expresión de estos transportadores.

Traumatismo encefalocraneano (TEC)

La lesión primaria incluye contusión, hematomas y daño celular irreversible, por otra parte, la secundaria es potencialmente reversible e implica liberación excesiva de glutamato, daño oxidativo, entrada masiva de Ca²⁺ y necrosis/apoptosis. Análisis utilizando microdiálisis cerebral revela que altos niveles de glutamato predicen peor pronóstico y mayor mortalidad.

Dolor crónico

La activación constante de receptores NMDA agota Mg²⁺ bloqueante y produce hiperexcitabilidad espinal, remodelación neuronal y resistencia a mecanismos antinociceptivos. Los cambios en glutamato y receptores NMDA contribuyen a la cronificación del dolor y posible degeneración neuronal.

Neurodesarrollo

El glutamato y el GABA modulan procesos tempranos de proliferación y migración neuronal. El bloqueo de receptores NMDA o la estimulación GABAérgica incrementa la apoptosis en cerebros en desarrollo. Estudios en animales sugieren posible neurotoxicidad de anestésicos en niños pequeños, pero datos clínicos no confirman deterioro cognitivo significativo. Nuevas técnicas enzimáticas, como matriz de microelectrodos (MEA) en lechones, buscan dilucidar estos mecanismos.

Implicaciones terapéuticas

El glutamato participa en patologías como Huntington, Parkinson, epilepsia, esquizofrenia y gliomas. Antagonistas NMDA han mostrado limitaciones clínicas por efectos adversos. Nuevas investigaciones apuntan a modular diferencialmente el recep-

Tabla 3. Receptores ionotrópicos de tipo NMDA

Características generales			
Activación requiere glutamato + glicina (coagonista) y despolarización para liberar bloqueo por Mg ²⁺			
Permiten entrada de Na ⁺ y Ca ²⁺ , salida de K ⁺			
Alta permeabilidad a Ca ²⁺ , relevante para plasticidad sináptica y memoria			
Composición estructural	Isoformas	Funciones	
Subunidad	NR1	8 isoformas (un gen)	Esencial para el canal funcional
NR2	A, B, C, D (genes distintos)	Modula propiedades cinéticas y farmacológicas	
NR3	A, B (genes distintos)	Reduce permeabilidad a Ca ²⁺ , forma receptores activados por glicina	
Distribución y función			
NR1 se expresa en todo el SNC desde etapas embrionarias			
NR1/NR2A es el heterómero más abundante			
Participan en plasticidad sináptica, desarrollo del SNC, dolor crónico y excitotoxicidad			

Nota: En condiciones de hiperexcitabilidad neuronal se observa sobreexpresión de subunidades NRGlutamato endógeno y neurotoxicidad aguda.

tor para prevenir excitotoxicidad sin alterar la neurotransmisión normal.

Agentes anestésicos con acción sobre receptores NMDA

Ketamina

La ketamina, al actuar como un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, presenta propiedades distintivas frente a otros agentes anestésicos. Induce una anestesia disociativa al activar el sistema límbico y desconectar las vías talamoneocorticales. En años recientes, sus efectos neurológicos han sido profundamente reevaluados. En pacientes ventilados y en combinación con dosis moderadas de agentes GABAérgicos, se ha observado que la ketamina disminuye la presión intracranal, al mismo tiempo que preserva la presión de perfusión cerebral. Asimismo, posee propiedades antiepilépticas y, de forma experimental, neuroprotectoras.

Se ha documentado ampliamente su potencial neuroprotector frente a lesiones isquémicas cerebrales y daño inducido por glutamato. Evidencias iniciales, derivadas de estudios en cultivos celulares, han demostrado que la ketamina: (i) incrementa la viabilidad de neuronas y astrocitos; (ii) preserva la morfología celular; (iii) reduce la inflamación asociada a anoxia, hipoxia o excitotoxicidad por glutamato; (iv) mantiene las fuentes energéticas celulares tras una lesión isquémica; y (v) conserva la producción de ATP.

Protección cerebral

Durante las horas posteriores a una lesión cerebral, los antagonistas NMDA pueden limitar experimentalmente la apoptosis neuronal o el daño inducido por hipoxia, isquemia o traumatismo craneal. Sin embargo, la potencia de estos antagonistas se relaciona directamente con su toxicidad: a dosis elevadas, la ketamina puede inducir vacuolización neuronal y procesos apoptóticos en el cerebro en desarrollo.

Estudios en cultivos celulares (olfativos, corticales y cerebelosos) han evaluado el efecto dosis-dependiente de la ketamina en modelos de toxicidad glutamatérgica. Aunque actúa como antagonista NMDA, a concentraciones elevadas la ketamina aumenta la toxicidad y reduce la viabilidad celular. Por ello, su uso en eventos neurológicos con niveles elevados de glutamato debe evitarse.

Otras investigaciones han evidenciado que la exposición a ketamina durante etapas del desarrollo puede inducir neurodegeneración y muerte neuronal. Wang et al., demostraron que la administración de ketamina en cultivos de prosencéfalo produjo una regulación positiva de la subunidad NR1 del receptor NMDA, lo que se asoció con un aumento en la apoptosis. Esta regulación conlleva un incremento en los niveles citosólicos de calcio, haciendo a las neuronas más vulnerables a la excitotoxicidad glutamatérgica incluso tras la suspensión de la ketamina.

Liu et al., sugieren que la neurotoxicidad inducida por ketamina implica una regulación compensatoria al alza de los receptores NMDA, una disrupción en el influxo de calcio extracelular y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Varios estudios sostienen que la exposición prolongada a ketamina en altas concentraciones durante el desarrollo genera una sobreexpresión de receptores NMDA incluso después de retirado el fármaco. La evidencia indica que la neurotoxicidad

de anestésicos como la ketamina no depende solo de la dosis, sino también del tiempo de exposición, estimándose un periodo crítico de entre 6 y 24 h para la inducción de muerte celular.

Además, se ha comprobado que la ketamina altera la homeostasis del calcio citosólico en cultivos hipocampales, lo que afecta procesos esenciales como la expresión génica, la diferenciación neuronal y la sinaptogénesis. El exceso de glutamato puede provocar efectos deletéreos al sobreactivar los receptores NMDA, llevando finalmente a la muerte neuronal.

Óxido nitroso

El óxido nitroso, al igual que otros antagonistas del receptor NMDA, presenta propiedades tanto neuroprotectoras como neurotóxicas. Se ha propuesto que las vías del óxido nítrico podrían desempeñar un papel en la neurotoxicidad mediada por la apoptosis inducida por glutamato. Algunos hallazgos sugieren que la modulación de estas vías podría prevenir el daño oxidativo neuronal al inhibir la apoptosis. Sin embargo, a pesar del potencial neuroprotector que puedan revelar futuros estudios, el uso clínico del óxido nitroso en neuroanestesia es prácticamente nulo en la actualidad.

Xenón

El xenón es un gas noble raro que fue introducido en la práctica clínica hace más de 70 años. Su capacidad para actuar como agente neuroprotector ha sido demostrada en diversos modelos experimentales de lesión neuronal. *In vitro*, el xenón ha reducido la lesión cortical inducida por NMDA, glutamato o hipoxia en ratones. Otro estudio demostró que al 50%, el xenón puede atenuar la muerte celular neuronal inducida por hipoxia, un efecto que podría ser parcialmente revertido por el calcio.

En la práctica clínica, el xenón suele administrarse en combinación con otros agentes anestésicos. Existen estudios que demuestran que su coadministración con isoflurano potencia de manera sinérgica su efecto neuroprotector. Esto reviste importancia clínica, ya que por sí solo, el xenón no es lo suficientemente potente para inducir anestesia, debido a su alto valor de CAM (63%-71%), además de su elevado costo.

El xenón también ha demostrado reducir el daño neuronal inducido por NMDA en modelos animales. En un modelo de isquemia focal, Homi et al., observaron que la administración de xenón al 70% durante la oclusión de la arteria cerebral media redujo significativamente el volumen del infarto (total, cortical y subcortical), en comparación con el óxido nitroso. Además, el xenón proporcionó una mejor protección neurocognitiva, evidenciada en dos de tres pruebas cognitivas realizadas 24 h después del evento isquémico.

A diferencia de otros antagonistas NMDA, el xenón no produce daño en estructuras como el cíngulo posterior ni la corteza retroesplénica. Nagata y colaboradores, han demostrado que el xenón puede incluso mitigar la neurotoxicidad de otros antagonistas NMDA. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para encajar en cavidades preformadas de macromoléculas, alterando sus funciones biológicas, entre ellas, la inhibición de los receptores NMDA.

Debido a su perfil de seguridad, su carácter químicamente inerte y la ausencia de alternativas clínicas eficaces en neuro-

protección, el xenón ha sido incluido en ensayos clínicos de fase 2 con resultados prometedores. En la actualidad, se está desarrollando un ensayo clínico aleatorizado y multinacional (XePO-HCAS) para evaluar la eficacia del xenón en pacientes en coma tras resucitación por paro cardíaco extrahospitalario, condición que refleja una lesión neurológica isquémica en curso. De tener éxito, este ensayo podría abrir nuevas vías terapéuticas para condiciones hasta ahora intratables, como el trauma cerebral, el accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico), y la neurotoxicidad del desarrollo inducida por anestésicos.

Propofol

El propofol ha demostrado poseer propiedades neuroprotectoras *in vivo* en modelos de isquemia cerebral tanto focal como global. Se cree que esta neuroprotección se debe, en parte, a sus efectos antioxidantes mediados por la activación de su grupo hidroxil-fenólico. Sin embargo, no se descarta que también intervengan otros mecanismos, como la modulación en la captación de glutamato, la liberación de dopamina o la activación de los receptores GABA.

Diversos estudios han demostrado que el propofol atenúa el aumento de la concentración de glutamato durante la isquemia cerebral. Este anestésico puede prevenir la liberación de glutamato desde los sinaptosomas a concentraciones clínicas, lo que se atribuye a la inhibición de los canales de sodio (Na^+) presinápticos dependientes del voltaje. Además, su acción neuroprotectora podría deberse a que, al reducir el estrés oxidativo, mejora el aclaramiento de glutamato y aumenta la actividad del transportador 3 de aminoácidos excitadores (EAAT3).

A concentraciones elevadas, el propofol inhibe significativamente el aumento de calcio intracelular mediado por los receptores NMDA, atenuando así la neurotoxicidad inducida por glutamato *in vitro*. También, puede inhibir la activación de receptores de glutamato, probablemente a través de la reducción en la fosforilación de los receptores ionotrópicos de glutamato. Wang et al., encontraron que la inhibición de la internalización de la subunidad GluR2 del receptor AMPA podría contribuir a la neuroprotección a largo plazo inducida por el poscondicionamiento con propofol frente a la lesión cerebral isquémica por reperfusión.

Dexmedetomidina

Se ha informado que la dexmedetomidina (DEX) posee propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Zhang et al., investigaron sus efectos sobre la neurotoxicidad inducida por glutamato en células PC12 (células derivadas de feocromocitoma de la médula suprarrenal en ratas). La exposición de estas células al glutamato redujo su viabilidad y aumentó las tasas de apoptosis, efectos que fueron atenuados por el pretratamiento con dexmedetomidina.

DEX incrementó significativamente la actividad de la enzima superóxido dismutasa y redujo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, disminuyó los niveles intracelulares de calcio (Ca^{2+}), previno la pérdida del potencial de membrana mitocondrial y redujo notablemente la expresión de proteínas proapoptóticas como caspasa-3, caspasa-9, citocromo C y Bax, al tiempo que aumentó la expresión de la proteína

antiapoptótica Bcl-2. Estos hallazgos sugieren que DEX puede proteger a las células PC12 frente a la citotoxicidad inducida por glutamato, mediante mecanismos antioxidantes, reducción de la sobrecarga de calcio intracelular e inhibición de la vía apoptótica mitocondrial.

Estudios en ratas neonatales han demostrado que la dexmedetomidina protege el cerebro frente al uso de isoflurano, posiblemente mediante la regulación de receptores. Sin embargo, la magnitud de la neuroprotección no parece estar directamente relacionada con la dosis de dexmedetomidina utilizada. Se requieren más estudios para recomendar su uso rutinario como neuroprotector en la práctica clínica diaria.

Remifentanilo

El remifentanilo es un opioide de acción ultracorta, agonista de los receptores μ , ampliamente utilizado como analgésico en el contexto quirúrgico y en patologías neurológicas. Se ha demostrado que los agonistas μ pueden aumentar la hiperalgesia posoperatoria al modular la actividad de los receptores NMDA mediados por glutamato.

Aunque el remifentanilo no actúa directamente sobre los receptores NMDA, se ha observado que su activación de receptores μ puede aumentar la corriente NMDA mediante vías intracelulares, lo que reduce el umbral del potencial de acción y puede inducir toxicidad neuronal. Esta interacción incrementa la susceptibilidad a la neurotoxicidad por glutamato, pudiendo contribuir a degeneración neuronal y epilepsia.

Modelos de dolor neuropático han mostrado que la activación de NMDA mediante especies reactivas de oxígeno también contribuye a este efecto. A pesar de esto, estudios *in vitro* han demostrado que el remifentanilo puede prevenir la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno, y en modelos animales ha mostrado efectos neuroprotectores leves, especialmente tras la exposición a isoflurano, reduciendo la apoptosis en la corteza y el tálamo.

Muhammet et al., concluyeron que el remifentanilo puede reducir la toxicidad por glutamato y aumentar la viabilidad celular en neuronas del bulbo olfatorio de rata, observándose mejores resultados a dosis bajas. Se necesitan más investigaciones para dilucidar el rol de los transportadores y vías enzimáticas del glutamato en la neuroprotección mediada por remifentanilo.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas esteroides que actúan a través de receptores específicos, regulando numerosos procesos biológicos. Se han usado tanto corticosterona (endógena) como dexametasona (sintética) para evaluar sus efectos sobre la señalización del calcio en cocultivos de neuronas y astrocitos corticales. Ambas sustancias redujeron la concentración de calcio citosólico, siendo la dexametasona la más eficaz.

El tratamiento con glucocorticoides protege contra la desregulación del calcio inducida por glutamato, disminuyendo así la señalización nociva y la muerte celular. No se observaron efectos citotóxicos propios, lo que sugiere un potencial terapéutico en la prevención de sobrecarga de calcio neuronal.

Conclusión

El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, actúa predominantemente sobre los receptores NMDA, implicados en la neurotoxicidad en múltiples condiciones patológicas. Diversos agentes anestésicos y adyuvantes como el propofol, la dexmedetomidina, el remifentanilo y los glucocorticoides han mostrado efectos neuroprotectores al reducir la toxicidad inducida por glutamato.

No obstante, aunque los resultados de numerosos estudios experimentales son prometedores, aún se requiere más evidencia clínica que respalde su uso rutinario con fines neuroprotectores en la práctica anestésica diaria.

Referencias

1. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. [Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits]. Neurologia. 2012 Jun;27(5):301–10. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014> PMID:22217527
2. El Mestikawy S, Wallén-Mackenzie M, Fortin GM, Descarries L, Trudeau LE. From glutamate co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters. Nat Rev. 2006 Dec;6(12):491–504. <https://doi.org/10.33588/rn.6712.2018067> PMID:30536363
3. Giménez C, Zafra F, Aragón C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas. Rev Neurol. 2018 Dec;67(12):491–504. <https://doi.org/10.33588/rn.6712.2018067> PMID:30536363
4. Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev. 2013 Oct;93(4):1621–57. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2013> PMID:24137018
5. Paolletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. Eur J Neurosci. 2011 Apr;33(8):1351–65. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07628.x> PMID:21395862
6. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Seizures and Stroke. Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience. NY: McGraw-Hill; 2000. pp. 479–503.
7. Pinyavat T, Warner DO, Flick RP, McCann ME, Andropoulos DB, Hu D, et al. Summary of the update session on clinical neurotoxicity studies. J Neurosurg Anesthesiol. 2016 Oct;28(4):356–60. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000347> PMID:27768673
8. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. Anesthetic neurotoxicity—clinical implications of animal models. N Engl J Med. 2015 Feb;372(9):796–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1414786> PMID:25714157
9. Rats Through the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT) Pathway. Anesth Analg. 2016 Jul;123(1):93–102. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001238> PMID:27003918
10. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. Br J Anaesth. 2013 Jun;110(Suppl 1 Suppl 1):i53–72. <https://doi.org/10.1093/bja/aet054> PMID:23542078
11. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al.; GAS consortium. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Jan;387(10015):239–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00608-X) PMID:26507180
12. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. JAMA. 2016 Jun;315(21):2312–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967> PMID:27272582
13. Geyer ED, Shetty PA, Suozzi CJ, Allen DZ, Benavidez PP, Liu J, et al. Adaptation of Microelectrode Array Technology for the Study of Anesthesia-induced Neurotoxicity in the Intact Piglet Brain. J Vis Exp. 2018 May;(135):57391. <https://doi.org/10.29806825> PMID:29806825
14. Ji YF, Zhou L, Xie YJ, Xu SM, Zhu J, Teng P, et al. Upregulation of glutamate transporter GLT-1 by mTOR-Akt-NF- κ B cascade in astrocytic oxygen-glucose deprivation. Glia. 2013 Dec;61(12):1959–75. <https://doi.org/10.1002/glia.22566> PMID:24108520
15. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. Physiol Res. 2014;63 Suppl 1:S191–203. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932678> PMID:24564659
16. Taghizadehghalehjoughi A, Naldan ME. Is Ketamine Suitable for Use in Glutamate Toxicity Conditions?: An In Vitro Study. J Invest Surg. 2021 Feb;34(2):121–8. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1582739> PMID:30885019
17. Liu, J.R., Liu, Q., Baek, C., Han, X.H., Athiraman, U., Soriano, S.G., 2012. Noxious stimulation attenuates ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825ae693>.
18. Liu F, Patterson TA, Sadovova N, Zhang X, Liu S, Zou X, et al. Ketamine-induced neuronal damage and altered N-methyl-D-aspartate receptor function in rat primary forebrain culture. Toxicol Sci. 2013 Feb;131(2):548–57. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs296> PMID:23065140
19. Sinner B, Friedrich O, Zausig Y, Bein T, Graf BM. Toxic effects of midazolam on differentiating neurons in vitro as a consequence of suppressed neuronal Ca²⁺-oscillations. Toxicology. 2011 Nov;290(1):96–101. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.08.022> PMID:21920406
20. Shibuta S, Morita T, Kosaka J, Kamibayashi T, Fujino Y. Only extra-high dose of ketamine affects L-glutamate-induced intracellular Ca(2+) elevation and neurotoxicity. Neurosci Res. 2015 Sep;98:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.04.005> PMID:25933549
21. Manucha W. Mitochondrial dysfunction associated with nitric oxide pathways in glutamate neurotoxicity [English, Spanish.]. Clin Investig Arterioscler. 2017;29(2):92–7. <https://doi.org/10.27240721> PMID:27240721
22. Ma D, Wilhelm S, Maze M, Franks NP. Neuroprotective and neurotoxic properties of the ‘inert’ gas, xenon. Br J Anaesth. 2002 Nov;89(5):739–46. <https://doi.org/10.1093/bja/89.5.739> PMID:12393773
23. Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. Mol Neurobiol. 2020 Jan;57(1):118–24. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01761-z> PMID:31758401
24. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H, Takata K, Aoe H, Morita K. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol, and halothane on brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate concentration. J Neurosurg Anesthesiol. 2007 Jul;19(3):171–8. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e318051743d> PMID:17592348

25. Engelhard K, Werner C, Hoffman WE, Matthes B, Blobner M, Kochs E. The effect of sevoflurane and propofol on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg.* 2003 Oct;97(4):1155–61. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000078576.93190.6F> PMID:14500174
26. Cai J, Hu Y, Li W, Li L, Li S, Zhang M, et al. The neuroprotective effect of propofol against brain ischemia mediated by the glutamatergic signaling pathway in rats. *Neurochem Res.* 2011 Oct;36(10):1724–31. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0487-1> PMID:21556843
27. Grasshoff C, Gillessen T. Effects of propofol on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Jun;22(6):467–70. <https://doi.org/10.1017/S0265021505000803> PMID:15991512
28. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP, Hemmings HC Jr. General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation in vivo. *Neuropharmacology.* 2007 Oct;53(5):619–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.07.008> PMID:17826804
29. Wang H, Luo M, Li C, Wang G. Propofol post-conditioning induced long-term neuroprotection and reduced internalization of AMPAR GluR2 subunit in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Neurochem.* 2011 Oct;119(1):210–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07400.x> PMID:21790606
30. Wang H, Wang G, Wang C, Wei Y, Wen Z, Wang C, et al. The early stage formation of PI3K-AMPAR GluR2 subunit complex facilitates the long term neuroprotection induced by propofol post-conditioning in rats. *PLoS One.* 2013 Jun;8(6):e65187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065187> PMID:23776449
31. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Apr;19(8):1520–9. PMID:25967729
32. Zhang W, Yu J, Guo M, Ren B, Tian Y, Hu Q, et al. Dexmedetomidine Attenuates Glutamate-Induced Cytotoxicity by Inhibiting the Mitochondrial-Mediated Apoptotic Pathway. *Med Sci Monit.* 2020 May;26:e922139. <https://doi.org/10.12659/MSM.922139> PMID:32419697
33. Wang X, Shan Y, Tang Z, Gao L, Liu H. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against isoflurane-induced neuronal injury via glutamate regulation in neonatal rats. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Dec;13:153–60. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S163197> PMID:30613136
34. Guntz E, Dumont H, Roussel C, Gall D, Dufrasne F, Cuvelier L, et al. Effects of remifentanil on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology.* 2005 Jun;102(6):1235–41. <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00025> PMID:15915038
35. Ye L, Xiao L, Bai X, et al. Spinal mitochondrial-derived ROS contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia NMDA receptor in rats via modulating. *Neurosci Lett.* 2016;634:79–86. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.016> PMID:27637388
36. Kim CH, Jeong SS, Yoon JY, Yoon JU, Yu SB, Kim EJ. Remifentanil reduced the effects of hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human keratinocytes via autophagy. *Connect Tissue Res.* 2017 Nov;58(6):597–605. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1285915> PMID:28165802
37. Naldan ME, Taghizadehghalehjoughi A, Sun S, Wang TT. Remifentanil reduces glutamate toxicity in rat olfactory bulb neurons in culture [English Edition]. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71(4):402–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.003> PMID:33895216
38. Wilasinee Suwanjang Kira M, Holmström Banthit Chetsawang Andrey Y. Abramov, Glucocorticoids reduce intracellular calcium concentration and protects neurons against glutamate toxicity, Volume 53, Issue 4, April 2013, Pages 256-263.
39. Torres M, Marchant J, Maltés M. Marchant, Ciuffardi I. Neurotoxicidad de agentes anestésicos en paciente pediátrico. *Rev. Chil. Anest.* 2024;53(3):260–5. <https://doi.org/10.25237/revchilanest.v53n3-09>.