

La despolarización cortical propagada en trauma cerebral

Amelia Regina Meza-Acevedo¹, Guillermo Andrés Cardona-Cruz², Karen Muñoz-Báez¹, Romario Mendoza-Flórez¹, Yancarlos Ramos-Villegas², Loraine Quintana-Pájaro², Hugo Corrales-Santander³, Luis Rafael Moscote-Salazar⁴

¹ Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

² Médico, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

³ Médico, Profesor Facultad de Medicina, Universidad del Norte. Coordinador Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Rev. Chil. Neurocirugía 45: 236-240, 2019

Resumen

La Despolarización Cortical Propagada o Fenómenos de Despolarización Cortical Propagada (DCP) es una onda de despolarización en las células neuronales y gliales que se propaga en la materia gris de la corteza cerebral descrita inicialmente por Leão en 1994. Ante la presencia de injuria cerebral, las bombas iónicas fallan y la corriente de eflujo se torna insuficiente produciendo despolarización sostenida, inactividad eléctrica, hiperosmolaridad citosólica acompañado de cambios dendríticos y edema citotóxico. La DCP se ha evidenciado mediante la adición de potasio, glutamato y acetilcolina o activación de los astrocitos, además, también se presenta en hipoxia, migraña, hipoglucemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, estados convulsivos y trauma cerebral, lo que conlleva a una expansión del daño focal. El enfoque terapéutico aún no se encuentra totalmente establecido, sin embargo, se utilizan los inhibidores de los receptores de NMDA, ya que puede contrarrestar el comienzo y propagación de la DCP.

Palabras clave: Despolarización cortical propagada, trauma craneoencefálico, trauma, lesión cerebral traumática.

Abstract

CSD is a wave of depolarization in neuronal and glial cells that propagates in the gray matter of the cerebral cortex initially described by Leão in 1994. In the presence of cerebral injury, ion pumps fail and the efflux current becomes insufficient producing sustained depolarization, electrical inactivity, cytosolic hyperosmolarity accompanied by dendritic changes and cytotoxic edema. CSD has been evidenced by the addition of potassium, glutamate and acetylcholine or activation of astrocytes, in addition, it also occurs in hypoxia, migraine, hypoglycaemia, infarction, subarachnoid hemorrhage, convulsive states and brain trauma, which leads to an expansion of the focal damage. The therapeutic approach is not yet fully established, however, inhibitors of NMDA receptors are used, since it can counteract the onset and spread of CSD.

Key words: Cortical spreading depression, craniocerebral trauma, trauma, brain injuries, traumatic.

Introducción

Aristides Leão, un fisiólogo brasileño, en 1994 obtuvo un hallazgo electrofisiológico de manera incidental

mientras estudiaba la actividad de las convulsiones en la corteza cerebral de un conejo^{1,2}. Este intentó inducir la crisis epiléptica estimulando la corteza frontal del conejo y descubrió que ese

estímulo eléctrico era capaz de despolarizar la actividad sináptica, producir una onda de supresión de la actividad eléctrica cerebral que se propaga en la sustancia gris de la corteza y una re-

distribución de los iones intracelular y extracelular²⁻⁴. Posteriormente, investigó sobre los cambios vasculares que acompañan la onda, caracterizados por una dilatación arterial y aumento de la oxigenación y la perfusión². Lo que Leão había descubierto era el fenómeno de despolarización cortical propagada (DSP o CSD por sus siglas en inglés, *cortical spreading depolarization*), que fue publicado en el *Journal of Neurophysiology* el mismo año⁵.

La DCP o fenómenos de despolarización cortical propagada se definen como una onda de despolarización de las células neuronales y gliales propagada en la materia gris de la corteza cerebral^{1,4,6-11}. Esta se encuentra asociada a vasoconstricción y vasodilatación vascular, pérdida de homeostasis bioquímica e iónica cerebral, cambios en la estructura sináptica y posterior depresión de la actividad eléctrica^{4,10,12}. La onda de despolarización se caracteriza por producir un cambio de potencial negativo con amplitud entre -10 a 30 mV y tener una velocidad de propagación entre 1 a 5 mm/min^{4,6,7,9,10,13}.

Durante muchos años se tenía la creencia que DCP era un fenómeno que solo podría ser inducido bajo condiciones de laboratorio, lo cual se había demostrado en varios estudios con modelos animales^{4,12}. Hoy en día se sabe que está relacionada con padecimientos neurológicos en humanos⁴, pues constituye el mecanismo del aura y la migraña^{12,14} y, adicionalmente, resulta fundamental en lesiones cerebrales^{10,14,15}, como la hemorragia subaracnoidea^{4,14}, accidente cerebrovascular, epilepsia, ictus¹², trauma cerebral^{3,6,12,14}, entre otros; en los que DCP registradas en el electrocorticograma se asocian a daño cerebral y, por lo tanto, a un peor pronóstico⁴.

En este artículo se hará énfasis en los fenómenos de DCP asociados a la lesión cerebral traumática, el cual representa un problema de salud importante en todo el mundo¹⁶ siendo la principal causa de muerte (35-40%) y daño cerebral en personas menores de 45 años^{6,16}. Aquellos que sobreviven quedan con discapacidades comunicativas, de comportamiento y cognitivas, y se asocia a complicaciones como edema cerebral, hipertensión intracraneal o estados convulsivos^{5,16}. En los casos de trauma cerebral, la DCP se observa en 50-60% de los pacientes, la relación es inversamente proporcional a la pre-

sión arterial media y perfusión cerebral, es decir, si disminuyen estos últimos, incrementan los fenómenos de DCP⁴.

Fisiopatología de la DCP

En condiciones normales, el cerebro es responsable del aproximadamente 20% del metabolismo basal de toda el organismo y cerca la mitad de tal porcentaje es atribuible a las bombas de sodio, encargadas de mantener un gradiente iónico adecuado¹⁷. La membrana neuronal se constituye de tal forma que permite el flujo pasivo de cationes hacia el citosol, de los cuales el sodio y el calcio son los más importantes¹⁰. El constante influjo de cationes es compensado por un sistema de eflujo hacia el espacio extracelular a través de las bombas de sodio y calcio, lo que se conoce como equilibrio doble de Gibbs-Donnan¹⁸.

En escenarios patológicos, las bombas iónicas fallan y la corriente de eflujo se torna insuficiente para contrarrestar el constante influjo de cationes y el equilibrio de Gibbs-Donnan se convierte en "simple", causando: despolarización sostenida, inactividad eléctrica, hiperosmolaridad citosólica acompañado de cambios dendríticos y edema citotóxico^{17,18}. Los cambios anteriores se propagan como una onda a una velocidad de 2 a 5-6 milímetros por minuto y esto se facilita por el tipo de uniones inter-neuronales (uniones en hendidura)^{13,19}. La propagación de la onda sigue un patrón centrífugo respecto al sitio de despolarización inicial a un ritmo constante, si no existen cicatrices corticales de antaño o sustancia blanca interpuesta que pueda interrumpir el recorrido de la onda²⁰.

Si bien el término "depresión cortical propagada" no responde a los sucesos electrofisiológicos subyacentes, este se respalda por la presencia de despolarizaciones que impiden la generación de potenciales de acción y de actividad sináptica².

Respuesta vascular

Los cambios en el potencial de membrana son procesos que demandan energía, pero es el de repolarización el que requiere más demanda, por lo tanto, debe haber una respuesta vascular focal acorde las demandas

metabólicas¹⁸. Una vez finalizada la despolarización, se liberan moléculas (glutamato, óxido nítrico y derivados del ácido araquidónico) que causan vasodilatación local, de esta forma se facilita la oxigenación y disponibilidad de sustratos energéticos requeridos por la maquinaria encargada de restaurar el gradiente eléctrico de la membrana¹². En estados mórbidos como el trauma craneoencefálico, el equilibrio iónico se afecta, expresándose como una disminución del pH y aumento en las concentraciones de potasio extracelular (60-70 mM), induciendo vasoconstricción en lugar de vasodilatación^{10,12}. La isquemia resultante perpetúa el desorden iónico y el gradiente transmembrana, haciendo al tejido más vulnerable a fenómenos de DCP^{21,22}.

Efecto en el metabolismo cerebral de la DCP

Es un hecho que el consumo de ATP está aumentado durante y después de la DCP debido a la mayor demanda energética de la Na⁺/K⁺ ATPasa y esto se traduce en niveles disminuidos de ATP y aumentados de ADP y AMP². Además, la tasa de consumo de glucosa se incrementa y por consiguiente los niveles de ácido láctico, acidificando el medio extracelular¹⁷. A pesar de esto, las concentraciones globales de fosfatos energéticos se mantienen constantes probablemente por la compensación del tejido cerebral sano adyacente⁷.

Astrocitos en DCP

Se sabe que los astrocitos son células responsables del soporte energético y metabólico de las neuronas y esto se reflejado de igual forma en condiciones patológicas, como la DCP¹⁹. Las ondas de despolarización se propagan con más dificultad en cortezas que tienen mayor cantidad de células gliales²². Esto se explica porque los astrocitos regulan la concentración extracelular de potasio y glutamato mediante bombas de intercambio iónico (Na⁺/K⁺ ATPasa, intercambiador H⁺/K⁺) y de este modo mitigan el daño real que tiene la DCP en las neuronas^{19,22}. El papel de la microglía sigue siendo desconocido, pero estas células son importantes para la generación de las ondas al aumentar

la concentración de potasio en el espacio extracelular justo antes del inicio de la DCP mediante diversos canales de membrana sensibles a voltaje¹⁵.

Etiología DCP

El origen de la DCP se ha demostrado experimentalmente mediante la adición de sustancias biológicas como el potasio, glutamato y acetilcolina o, de manera no invasiva, mediante la activación de los astrocitos^{12,23}, sin embargo, también se manifiesta en condiciones patológicas tales como la hipoxia, migraña, hipoglucemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, estados convulsivos y trauma cerebral, lo que conlleva a una expansión del daño focal^{12,24-27}.

Una posible explicación para este fenómeno consiste en una irritación inicial por medios mecánicos, electrofisiológicos o químicos, lo que desencadena la despolarización de un grupo de neuronas, a su vez, la barrera hematoencefálica sufre una apertura, ocasionando una hiperexcitabilidad aguda con disminución en las concentraciones de magnesio y aumento de la despolarización a través de los receptores NMDA de glutamato, aumento del potasio extracelular, mayor afluencia de cationes debida a una alteración de la actividad de Na⁺/K⁺-ATPasa con una disminución del flujo de salida de cationes, y/o de isquemia, pudiendo ser esto relevante para la asociación de las migrañas con vasculopatías^{12,23}. El influjo de albúmina puede también contribuir a la cascada de acontecimientos¹².

El desequilibrio iónico consiguiente favorece el ingreso osmótico de agua a la neurona, provocando su inflamación, la distorsión de las dendritas, derivación de la resistencia de la membrana neuronal y pérdida de actividad eléctrica^{23,26}. De manera simultánea, el pH extracelular se torna básico y posteriormente ácido (alcanzando un pH de 6,9), lo que corresponde a una producción de CO₂ y ácido láctico en exceso, resultado de un mayor consumo de glucosa y oxígeno por el aumento de la actividad metabólica, al intentar compensar el desequilibrio iónico mediante la activación de la Na⁺/K⁺-ATPasa y bomba de Ca⁺^{12,26}. Todo esto induce una pérdida global de la hiperpolarización de manera desorganizada y la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, al medio extracelular¹². Este

neurotransmisor en particular produce exitotoxicidad a través de la activación de N-metil-Daspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) o los receptores de kainato, induciendo una sobrecarga cálcica lo cual lleva a la necrosis neuronal^{26,27}.

La activación de los Canales de Na⁺ y Ca⁺ y los receptores NMDA del glutamato se encuentran involucrados en el ciclo de retroalimentación positiva de las corrientes internas de despolarización durante la ignición de la CSD, aunque su papel aún no está claro²⁷. El tejido dañado circundante tiene el mismo riesgo de despolarización y es susceptible al ambiente sobreexcitado¹².

La DCP desencadena cambios en la perfusión cerebral aumentando más del 100% del flujo sanguíneo en respuesta a las despolarizaciones, usualmente se sostiene por aproximadamente 2 a 3 minutos (hiperemia diseminada), esto ayuda a las neuronas a recuperarse del desequilibrio de agua e iones proveyendo nutrientes y reclutando glóbulos rojos en la microcirculación^{2,23,26}. A partir de entonces, y en relación con las vasculopatías, se reduce el 30% del flujo sanguíneo cerebral por 2 horas, durante la oligohemia posterior, las respuestas vasculares y la activación funcional se encuentran atenuadas^{23,26}. En condiciones patológicas como el infarto, hipoxia e isquemia, la hipoperfusión se acentúa dando lugar a un isquemia diseminada que se ocasiona como resultado de una respuesta neurovascular invertida que consiste en una hipoperfusión prolongada originada por una vasoconstricción arteriolar intensa ocasionada por niveles alterados de calcio astrocítico (500 nmol/L), concentración extracelular de K⁺ o la actividad de los canales de Ca²⁺ de gran conductancia activados por K⁺ (BK) en la unidad neurovascular^{2,23,26}.

Haciendo referencia directamente al trauma cerebral, la injuria cerebral exhibe macro y micro ambientes que lo hacen propenso a la DCP y esta se asocia con peores pronósticos y complicaciones para los pacientes, entre los cuales se han reportado eventos isquémicos, la incidencia reportada de este fenómeno en pacientes con lesión cerebral traumática ha sido del -70%^{12,28,29}. A su vez, las elevaciones transitorias de K⁺ y la depresión de Ca²⁺ podrían jugar un papel importante en el desarrollo del espasmo vascu-

lar al inducir o facilitar una contracción en la capa muscular en la pared de los principales vasos intracraneales⁵. Se ha demostrado que en pacientes con trauma craneoencefálico (TCE) los fenómenos de DCP inducen cambios de la expresión génica, estimulan la producción y liberación de factores de crecimiento, neurotransmisores y los mediadores de la respuesta inflamatoria como las metaloproteinasas de la matriz (especialmente las gelatinasas), las cuales tienen gran potencial lesivo cuando se sobreexpresan en lesiones del sistema nervioso central pues se encuentran implicadas en la degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, la invasión del tejido nervioso por el torrente sanguíneo y la activación de citosinas y sus receptores; además, contribuyen al deterioro metabólico diferido del tejido cerebral y edema cerebral en el TCE³.

Diagnóstico

El método que se emplea comúnmente para detectar la DCP en cerebros humanos es mediante la implantación de electrodos subdurales, al finalizar la craneotomía de emergencia, utilizando la electrocorticografía (ECoG) donde se observa una disminución en la actividad eléctrica del cerebro^{13,30,31}. La utilización de ECoG se aplica con mayor facilidad en los casos de lesión traumática cerebral³⁰. En las investigaciones realizadas por el grupo del Estudio cooperativo sobre despolarizaciones de lesiones cerebrales (COSBID, por sus siglas en inglés), se definió la DCP como la combinación de un cambio potencial lento con la simultánea y temporal eliminación de actividades de mayor velocidad, que se propagan a lo largo de la corteza^{9,30-32}. Por otra parte, el grupo COSBID argumentó que la electroencefalografía (EEG) del cuero cabelludo se relaciona con la DCP, concluyendo que el EEG del cuero cabelludo podría ser un método no invasivo útil para detectar las despolarizaciones^{9,12,32,33}.

Tratamiento

La orientación terapéutica de la DCP aún no se encuentra totalmente establecida, sin embargo, existen diversas investigaciones las cuales determinan que esta DCP puede contrarrestarse

con fármacos que actúan en el comienzo y propagación de ésta. Las dianas farmacológicas para el tratamiento de la DCP son diversos y corresponden a los canales de Na⁺ y Cl⁻ voltaje dependientes, el flujo de iones como el Ca²⁺ y K⁺, uniones de brechas, y múltiples receptores basados en ligandos¹.

En los últimos años, se ha venido demostrando que los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) inhiben el comienzo y la propagación de la DCP, convirtiéndose en el método farmacológico, al parecer, más efectivo para suprimir esta condición¹. Por otra parte, se ha encontrado un posible impacto por parte de diversos sedantes y analgésicos sobre la aparición de la DCP¹². En modelos animales se ha implementado el uso de fármacos antimigrañosos, teniendo como resultado la eliminación de la DCP, no obstante, los ensayos clínicos realizados muestran resultados opuestos^{1,31}. Además de los grupos de fármacos mencionados anteriormente, existen varias condiciones que pueden ser benéficas para estos pacientes. Estos factores son: mantener una glicemia mayor de 135 mg/

dL, evitar el aumento de la temperatura corporal y la terapia hipotérmica^{13,30,31}.

Los receptores de NMDA poseen un papel importante en la sinapsis excitatoria, la excitotoxicidad y la plasticidad en el sistema neuronal central. Los antagonistas del receptor NMDA han sido el tipo de moléculas farmacológicas más exitosas para contrarrestar las DCP. La ketamina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA, posee diversas características que la hacen muy importante para los pacientes en cuidados neurointensivos, como lo es su capacidad de estabilizar hemodinámicamente a dichos pacientes, disminuir el volumen del infarto cerebral, mejorar el deterioro neurológico después de la lesión traumática cerebral, suprimir la DCP, entre otras¹. Actualmente, la ketamina es el fármaco con mayor potencia a la hora de suprimir dichas despolarizaciones en comparaciones con otros medicamentos. Además, este fármaco no induce a un incremento en la presión intracraneal, por el contrario, ocasiona una reducción de la misma, cuando se administra combinado con otros sedantes^{12,13}. Sin embargo, es

necesario ensayos clínicos adicionales para explorar los efectos y beneficios de la ketamina en pacientes con lesión traumática cerebral¹.

Conclusión

Los DCP son fenómenos que se acompañan de cambios metabólicos, hemodinámicos e iónicos, asociados a daños graves en la corteza cerebral. Por ello representan un asunto de gran importancia clínica y se ha convertido en objetivo tanto diagnóstico como terapéutico. La adopción del monitoreo con electrocorticograma ha representado una fase importante de innovación que permite el seguimiento de los eventos, brinda información del pronóstico y ofrece oportunidades terapéuticas. Los estudios recientes apuntan a la inhibición de DCP farmacológicamente, con el fin de disminuir sus efectos patológicos.

Recibido: 14 de enero de 2019

Aceptado: 26 de febrero de 2019

Referencias

1. Sánchez-Porras R, Zheng Z, Sakowitz OW. Pharmacological Modulation of Spreading Depolarizations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 120: 153-7.
2. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev [Internet]*. 2015;95(3):953-93. Available from: <http://physrev.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physrev.00027.2014>
3. Sueiras M, Sahuquillo J, García-López B, Sánchez-Guerrero T, Poca MA, Santamarina E, et al. Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas: Resultados de un estudio piloto. *Med Intensiva [Internet]*. 2014;38(7):413-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2013.09.008>
4. Sánchez-Porras R, Robles-Cabrera A, Santos E. Despolarización cortical extendida: un nuevo mecanismo fisiopatológico en las enfermedades neurológicas. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(10): 457-62.
5. Lauritzen M, Strong AJ. "Spreading depression of Leão" and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37(5): 1553-70.
6. Rovegno M, Sáez JC. Role of astrocyte connexin hemichannels in cortical spreading depression. *Biochim Biophys Acta - Biomembr [Internet]*. 2018;1860(1):216-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.08.014>
7. Fabjan A, Zaletel M, Žvan B. Is there a persistent dysfunction of neurovascular coupling in migraine? *Biomed Res Int*. 2015; 2015.
8. Bogdanov VB, Middleton NA, Theriot JJ, Parker PD, Abdullah OM, Ju YS, et al. Susceptibility of Primary Sensory Cortex to Spreading Depolarizations. *J Neurosci [Internet]*. 2016;36(17):4733-43. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3694-15.2016>
9. Hofmeijer J, Kaam CR Van, Werff B Van De, Vermeer SE. Detecting Cortical Spreading Depolarization with Full Band Scalp Electroencephalography: An Illusion? *Front Neurol*. 2018; 9(January): 1-9.
10. Wainsztein N, Rodríguez Lucci F. Cortical Spreading Depression and Ischemia in Neurocritical Patients. *Neurosurg Clin N Am [Internet]*. 2018;29(2):223-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.11.003>
11. Buckwalter JA, Yaszay B, Ilgenfritz RM, Bastrom TP, Newton PO. Analysis of intraoperative neuromonitoring events during spinal corrective surgery for idiopathic scoliosis. *Spine Deform [Internet]*. 2013;1(6):434-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspd.2013.09.001>
12. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci [Internet]*. 2016;24:22-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.004>
13. Hartings JA. Spreading depolarization monitoring in neurocritical care of acute brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23(2): 94-102.
14. Tang YT, Méndez JM, Theriot JJ, Sawant PM, López-Valdés HE, Ju YS, et al. Minimum conditions for the induction of cortical spreading depression in brain slices. *J Neurophysiol [Internet]*. 2014;112(10):2572-9. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00205.2014>

15. Shibata M, Suzuki N. Exploring the role of microglia in cortical spreading depression in neurological disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(4): 1182-91.
16. Toth P, Szarka N, Farkas E, Ezer E, Czeiter E, Amrein K, et al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2016;311(5):H1118-31. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00267.2016>
17. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(4):439-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2333>
18. Dreier JP, Isele T, Reiffurth C, Offenhauser N, Kirov SA, Dahlem MA, et al. Is spreading depolarization characterized by an abrupt, massive release of Gibbs free energy from the human brain cortex? *Neuroscientist.* 2013; 19(1): 25-42.
19. Torrente D, Cabezas R, Avila MF, García-Segura LM, Barreto GE, Guedes RCA. Cortical spreading depression in traumatic brain injuries: Is there a role for astrocytes? *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;565:2-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.058>
20. Fujita S, Mizoguchi N, Aoki R, Cui Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Cytoarchitecture-Dependent Decrease in Propagation Velocity of Cortical Spreading Depression in the Rat Insular Cortex Revealed by Optical Imaging. *Cereb Cortex.* 2016; 26(4): 1580-9.
21. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Interplay between Cortical Spreading Depolarization and Seizures. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017; 95(1): 1-5.
22. Seidel JJ. Multifaceted roles for astrocytes in spreading depolarization: A target for limiting spreading depolarization in acute brain injury? 2017; 31(4): 872-81.
23. Eikermann-Haerter K. Spreading depolarization may link migraine and stroke. *Headache.* 2014; 54(7): 1146-57.
24. Andrew RD, Hsieh YT, Brisson CD. Spreading depolarization triggered by elevated potassium is weak or absent in the rodent lower brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(5): 1735-47.
25. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull.* 2014; 30(5): 812-22.
26. Sánchez-Porrás R, Zheng Z, Santos E, Schöll M, Unterberg AW, Sakowitz OW. The role of spreading depolarization in subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013; 20(8): 1121-7.
27. Enger R, Tang W, Vindedal GF, Jensen V, Helm PJ, Sprengel R, et al. Dynamics of ionic shifts in cortical spreading depression. *Cereb Cortex.* 2015; 25(11): 4469-76.
28. Hinzman JM, Andaluz N, Shutter LA, Okonkwo DO, Pahl C, Strong AJ, et al. Inverse neurovascular coupling to cortical spreading depolarizations in severe brain trauma. *Brain.* 2014; 137(11): 2960-72.
29. Balança B, Meiller A, Bezin L, Dreier JP, Marinesco S, Lieutaud T. Altered hypermetabolic response to cortical spreading depolarizations after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(5): 1670-86.
30. Care N, Jeffcote T, Hinzman JM, Jewell SL, Learney RM, Pahl C, et al. Detection of Spreading Depolarization with Intraparenchymal Electrodes in the Injured Human Brain. *Neurocrit Care.* 2013.
31. Sánchez-Porrás R, Robles-Cabrera A, Santos E. Despolarización cortical extendida: un nuevo mecanismo fisiopatológico en las enfermedades neurológicas. *Med Clin (Barc).* 2014; 142(10): 457-62.
32. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, Shuttleworth CW, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 1-31.
33. Hartings JA, Wilson JA, Hinzman JM, Pollandt S, Dreier JP, DiNapoli V, et al. Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Ann Neurol.* 2014; 76(5): 681-94.

Correspondencia a:

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar
 mineurocirujano@aol.com