

Recensión bibliográfica

Vrselja, Z., Daniele, S., Silbereis, J., Talpo, F., Morozov, Y., Sousa, A. et al. (2019). Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem. Nature, 568, 336-343. Doi: 10.1038/s41586-019-1099-1

Kobiec, T.*

En abril del presente año, se publicó un artículo en la revista *Nature* en el cual un grupo de científicos de la Universidad de Yale (Connecticut, Estados Unidos), especialistas en investigación del desarrollo y evolución cerebral, miembros de la iniciativa BRAIN (proyecto para mejorar la comprensión del cerebro humano), dirigido por el neurólogo Nenad Sestan, describen la creación de un sistema artificial para poder mantener celularmente activos cerebros de cerdos horas después de su muerte. Este estudio había salido a la luz el año anterior, en una reunión del Instituto Nacional de Salud (NIH), en la cual ya se había puesto en discusión el hecho de que la muerte celular en el cerebro es sumamente rápida e irreversible al ser este privado de oxígeno.

Las observaciones que pusieron en duda la inevitabilidad de la muerte celular luego del cese de la perfusión cerebral fueron, entre otras, que las mitocondrias continúan funcionales hasta diez horas después de la muerte en el tejido cortical del cerebro humano y que en seres humanos con hipotermia se

ha visto una recuperación neurológica total luego de una asistolia prolongada, así como también trombectomías realizadas hasta 16 horas luego de un accidente isquémico han resultado eficaces. Estos datos llevaron a los científicos de Yale a considerar que el inicio y la duración de la muerte celular después de la anoxia o la isquemia pueden abarcar un intervalo temporal más largo del que se apreciaba hasta ese entonces, lo que permitiría una intervención multifacética que podría detener la progresión de programas celulares dañinos iniciados por el insulto global. En este sentido, se planteó la hipótesis de que, bajo condiciones apropiadas, ciertas funciones moleculares y celulares en el cerebro de los grandes mamíferos podrían retener al menos una capacidad parcial de restauración después de un intervalo post mortem prolongado.

Con el fin de probar esta hipótesis, se procedió a la creación de un circuito de perfusión cerebral (llamado BrainEX) que bombea rítmicamente (para así imitar las pulsaciones) una solución sintética de

*Licenciada en Psicología. Universidad Católica Argentina (UCA). Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Centro de Investigaciones en Psicología y Psicopedagogía (CIPP); Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones Cardiológicas.

Correo electrónico: tamara.kobiec@gmail.com

Fecha de Recepción: 15 de septiembre de 2019 Fecha de Aceptación: 6 de octubre de 2019

hemoglobina, que transporta oxígeno y fármacos (simulando el flujo sanguíneo) con el objetivo de retardar o revertir la muerte neuronal en el cerebro. Este equipo fue conectado a cerebros extraídos de cerdos de seis a ocho meses de edad, sacrificados por la industria alimentaria, que habían sido decapitados cuatro horas antes. Los cerebros, fueras del cráneo, fueron sometidos a seis horas de la mencionada perfusión artificial, en condiciones normotérmicas *ex vivo* (37°C), comparándose los efectos logrados a través de este dispositivo con otros tres grupos experimentales: cerebros perfundidos con perfusión control; cerebros controles no perfundidos, mantenidos en el cráneo a temperatura ambiente durante 10 hs. post mortem y cerebros controles con un intervalo de una hora post mortem.

Los resultados obtenidos se refieren a la microcirculación y funcionalidad vascular dilatatoria, la preservación de la integridad tisular, la viabilidad neuronal y mielinización axonal, la estructura glial y la funcionalidad inflamatoria, la organización sináptica y actividad neuronal, y el metabolismo cerebral global. Sintetizando, se puede afirmar que en los órganos perfundidos con la solución creada para tal fin se produjo una reducción de la muerte celular, restauración de la estructura de los vasos sanguíneos y preservación de las funciones circulatorias, conservación de la arquitectura anatómica y celular, respuestas inflamatorias gliales y restablecimiento de actividad sináptica, con signos de un metabolismo cerebral activo del oxígeno y la glucosa. Estos hallazgos indican que la muerte celular en el cerebro se produce en una ventana de tiempo más prolongada de lo creído hasta la actualidad, de modo gradual y

no en cuestión de segundos o minutos, y que algunos de estos procesos pueden retardarse e incluso revertirse. Todo parece sugerir que se ha estado subestimando la capacidad de restauración cerebral que poseen los grandes mamíferos.

Ahora bien, como resaltan los mismos investigadores, esto no significa que se haya logrado volver a la vida a los cerebros porcinos, ya que no ha habido evidencia de actividad eléctrica global asociada con la percepción o la conciencia. En los electroencefalogramas no se aprecian ondas cerebrales, por lo que el cerebro se encuentra celularmente activo, pero no vivo, sino clínicamente muerto ya que no hay indicios de recuperación de las funciones vitales. Es importante distinguir entre la reanimación de la actividad neurofisiológica y la recuperación de las funciones cerebrales integradas (es decir, la recuperación neurológica). La restauración observada de los procesos moleculares y celulares después de 4 horas de anoxia global o isquemia no debe extrapolarse para indicar el resurgimiento de la función cerebral normal. En ningún momento se observó el tipo de actividad eléctrica global organizada asociada con la conciencia, la percepción u otras funciones cerebrales de orden superior.

Los científicos ignoran si se han restaurado por completo las moléculas cerebrales, ya que sólo se sabe que responden de manera apropiada, y tampoco ha sido el objetivo de sus experimentos conseguir una suerte de “resurrección” de los cerebros, sino sólo hallar signos de actividad cerebral horas después de la muerte. De hecho, se había firmado un protocolo que establecía que, en caso de que se produjese una actividad eléctrica global organizada en el cerebro,

se le aplicarían anestésicos y se bajaría la temperatura hasta detener estas pulsaciones, finalizando de esta manera el experimento, ya que no sería ético avanzar en este terreno sin criterios claros, puesto que este es un sendero hasta hoy inexplorado, para continuar en el cual es necesario el consenso científico y ético de la comunidad de expertos.

Si bien el experimento se encuentra en el área de la investigación básica, podría, en un futuro, contribuir al tratamiento de enfermedades con base neurológica ya que permitiría investigar el cerebro de los grandes mamíferos en tres dimensiones, pudiendo estudiarse las interacciones celulares complejas y su conectividad, lo que supone un gran avance, posibilitando así encontrar formas de rescatar funciones cerebrales en pacientes con apoplejías, demencias o que hayan sufrido episodios de hipoxia, entre otros, así como también evaluar la eficacia de nuevas terapias neuroprotectoras.

En el estadio actual de la investigación no se puede afirmar que el mecanismo de perfusión utilizado se pueda aplicar en seres humanos. En efecto, la solución perfundida carece de numerosos componentes que se encuentran en la sangre humana de forma natural. A lo que se aspira es a mejorar la comprensión y el tratamiento de los trastornos relacionados con el cerebro y poder estudiar de un modo más completo el cerebro humano post mortem. En la actualidad, los investigadores se encuentran buscando ampliar el período de tiempo durante el cual ciertas funciones cerebrales en los cerdos se encuentran activas después de la muerte, a través de perfusiones más prolongadas, que permitan luego

aplicaciones más amplias de este dispositivo.

De todas maneras, puede que en un futuro este tipo de perfusiones puedan también realizarse en cerebros humanos, y la experimentación en animales con seguridad continuará, por lo que se necesitan pautas éticas claras para este nuevo campo de la investigación, que plantea desafíos tales como la reconsideración de qué es lo que hace que un animal u hombre esté vivo o muerto y en definitiva una redefinición de qué es la vida y qué es la muerte.

También, en caso de que estas investigaciones prosigan dando frutos, habría que interrogarse acerca de cómo detectar en qué momento comienza a haber conciencia y por cuánto tiempo se les debería permitir funcionar a estos sistemas de perfusión artificial. Otro debate que se podría plantear se refiere a que las personas con muerte cerebral son una gran fuente de órganos para trasplantes, pero, si este estado se considera reversible, qué acontecerá con la donación de órganos, en qué casos podría llegar a ser válido. Asimismo se encuentra el desafío relativo a que, como utilizar este dispositivo de perfusión es muy difícil de lograr con el cerebro dentro del cráneo, a futuro podrían restaurarse cerebros con conciencia pero sin cuerpo y por lo tanto sin estimulación sensorial del entorno, y surge la pregunta de qué clase de conciencia sería y qué sucedería, por ejemplo, con la afectividad, la personalidad, entre otras numerosas cuestiones para las cuales hay actualmente una ausencia tanto de reflexiones teóricas como directivas éticas y legales, ya que es un camino que, aunque prometedor, recién se está comenzando a transitar.