

Xenón, un gas noble con propiedades anestésicas y neuroprotectoras

Xenon, a Noble Gas with Anaesthetic and Neuroprotection Effects

Fernando Gilsanz*, Emilia Guasch**

fernando.gilsanz@uam.es

RESUMEN

El xenón es un gas noble que tiene propiedades anestésicas y neuroprotectoras. Tiene algunas de las características de un anestésico ideal. Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, actúa sobre los receptores TREK-1 y KATP. El xenón es un hipnótico y analgésico. La MAC del xenón es 63,1% - 71%, es un inhalatorio poco potente. La inducción y la recuperación anestésica con el xenón son rápidas. La anestesia produce gran estabilidad hemodinámica. El xenón presenta propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales y clínicos, de encefalopatía neonatal hipóxica-isquémica, isquemia de la medula espinal, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral después de una parada cardíaca, traumatismo craneo encefálico, enfermedades neurodegenerativas. Los inconvenientes de la anestesia con xenón son su elevado coste y las náuseas y vómitos postoperatorios. Se debe emplear un circuito cerrado circular en la anestesia con xenón.

PALABRAS CLAVE: Xenón, anestesia, estabilidad hemodinámica, neuroprotección.

ABSTRACT

Xenon is a noble gas with anaesthesia and neuroprotective effects. It exhibits numerous qualities of an ideal inhalation anaesthetic. Xenon is a non-competitive antagonist of NMDA receptors; it also interacts with TREK-1 and KATP receptors. Xenon possesses hypnotic and analgesic properties. The MAC of xenon is 63.1%-71%, it is not a potent agent. Anaesthesia induction is rapid and emergence with xenon is faster than volatile and propofol anaesthesia. It provides very stable haemodynamic anaesthesia. Xenon can protect neuronal cells in experimental and clinical research after cardiac arrest, in neonatal encephalopathy hypoxic-ischemic asphyxia, in vitro cerebral and spinal cord ischemia, in head trauma, and in neurodegenerative diseases. The cons of xenon anaesthesia are its high cost and the higher risk of postoperative nausea and vomiting. We must employ a circular closed circuit if xenon is used as an anaesthetic.

KEYWORDS: Xenón. Anaesthesia. Haemodynamic stability. Neuroprotection.

* Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España y de la Real Academia Nacional de Medicina. Catedrático Emérito de Anestesia-Reanimación. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

** Jefe de Sección. Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario la Paz/Cantoblanco/Carlos III. Madrid

1.- INTRODUCCIÓN

Los gases nobles, inertes o raros (helio, neón, argón, kriptón, xenón y el radioactivo radón) históricamente se han considerados gases inertes desde el punto de vista químico. Son incapaces de formar compuestos, pues no reaccionan con ninguna sustancia a temperatura y presión ambiente. Pero hoy conocemos hasta 80 isotopos del xenón y sabemos que algunos gases nobles (helio, xenón y argón) tienen propiedades biológicas al interactuar con distintas proteínas. Así el xenón entre otras propiedades es anestésico y neuroprotector. Además, el xenón se emplea: en la fabricación de dispositivos emisores de luz (lámparas bactericidas, tubos electrónicos, lámparas estroboscópicas, flashes fotográficos, lámparas de los láseres de rubí, etc.), en la propulsión iónica de satélites, como radioisótopo, como contraste en la tomografía axial computarizada y en la resonancia magnética, etc. (1)

El xenón (significa extraño) fue descubierto en Londres en 1898 por dos químicos británicos William Ramsay (1852-1916), Premio Nobel de Química en 1904, y su asistente Morris William Travers (1872-1961) en los residuos de la evaporización del aire líquido. En 1898 obtuvieron una gran cantidad de aire líquido y lo sometieron a destilación fraccionada. El análisis espectroscópico detectó el xenón (Xe). (2-3)

Dimitri Ivánovich Mendeléiev (1834-1907) formuló la ley periódica de los elementos. Las propiedades de los elementos se repiten periódicamente en función de su peso atómico y de su valencia. William Ramsay, quien describió la mayoría de los gases nobles, propuso introducir una nueva columna en la tabla, el grupo cero, al tener esa valencia estos gases. El xenón está ubicado en la tabla periódica en el grupo, período y bloque: 18 (VIIIA),5, p. (2-3)

2.- PROPIEDADES DEL XENÓN EN RELACIÓN CON LA ANESTESIA

La primera descripción de las propiedades anestésicas del xenón al 80% y con 20% de oxígeno en dos pacientes fue publicada en la revista Science en 1951, por Cullen SC y Gross EG. (4). Los enfermos tenían 81 años siendo la cirugía una orquiectomía, y 38 años para una ligadura de trompas, respectivamente. La inducción duró cinco minutos y la educación dos minutos. Durante el mantenimiento anestésico se registró estabilidad hemodinámica. Los estudios posteriores han evidenciado que posee algunas de las características de un anestésico ideal (estabilidad, ausencia de reacciones adversas en órganos, ausencia de toxicidad hepática o renal, no se asocia con hipoxia por difusión, y tiene propiedades hipnóticas y analgésicas). El xenón es un gas, número atómico 54 (su núcleo tiene 54 protones), peso atómico 131,2 Dalton, temperatura de ebullición a 1 atm -108°C. Es un gas incoloro, inodoro, insípido, ininflamable y que no irrita la vía aérea. Es un componente del

aire atmosférico, (concentración 0,086 ppm o 0,0000086%) y no poluciona el medio ambiente, no es reactivo con la biosfera. Se obtiene por destilación del aire licuado, nitrógeno licuado y oxígeno. Este proceso de destilación del aire sí emplea energía y produce CO₂ y otros productos contaminantes. Tiene un coeficiente de partición sangre/gas de 0,115-0,14, (más baja que la del óxido nitroso 0,47, sevoflurano 0,65, y desflurano 0,42) lo que permite que la inducción y educación anestésica sean rápidas. El xenón posee una farmacocinética muy favorable. Los coeficientes de partición de Ostwald a 37°C (mL gas/mL líquido) : (aceite/agua 19; aceite/gas 1,8; agua/gas 0,075; músculo/hígado/riñón 0,10; cerebro/sangre 0,13 (sustancia gris) - 0,23 (sustancia blanca); son inferiores al resto de los anestésicos inhalatorios, incluido el óxido nitroso y el desflurano. La MAC del xenón es 63,1% - 71%, es poco potente, pero más que el óxido nitroso. Una MAC inmovilidad del 63,1% impide que se pueda usar en la inducción anestésica la técnica de la sobrepresión, limita la concentración de oxígeno inhalada, aunque el xenón no irrite la vía aérea. La MAC del xenón se modifica con el sexo (51,1% en las mujeres mayores de 65 años versus los hombres de esa edad en los que es del 69%). No se recomienda una técnica anestésica solo con xenón cuando precisemos concentraciones de oxígeno inspiradas mayores del 35%. Se puede anestesiarse con dosis de xenón con MAC más bajas administrado a la vez propofol. En la práctica clínica se ha administrado xenón con infusiones de opioides, remifentanilo, para reducir la dosis de xenón y administrar una fracción de oxígeno inspirado más alta. La MAC "awake" del xenón es 33%. (5-9).

El xenón no se metaboliza, por lo tanto, no origina metabolitos tóxicos, y se elimina con rapidez por los pulmones. Es un gas no tóxico, no se han descrito reacciones alérgicas con su utilización. No interacciona con los absorbedores alcalinos de CO₂. No se biotransforma con la luz ultravioleta. No se deben emplear circuitos anestésicos de caucho, al perderse el gas a través de la goma. El xenón es estable, no se degrada con su almacenamiento. No desencadena la hipertermia maligna. El xenón no prolonga la acción farmacodinámica de los relajantes neuromusculares no despolarizantes sobre la unión neuromuscular. La sedación con xenón no se asocia con alteraciones en la coagulación y función plaquetaria in vitro. No presenta efectos sobre el sistema inmune. El xenón no modifica la función hepática ni la renal. Desde todos estos puntos de vista podemos considerar al xenón un fármaco prácticamente inerte. (6) (8-9).

Desde la comercialización del xenón en 12 países de Europa, Francia, Alemania y Rusia son las naciones que más lo han utilizado. (10)

3.- MECANISMOS DE ACCIÓN DEL XENÓN

El xenón no actúa sobre los receptores GABA – A, es un fármaco potente inhibidor del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a nivel de la glicina, alterando la configuración del receptor. Previene la entrada de calcio y sodio en este tipo de receptor de glutamato. Es un antagonista no-competitivo de la glicina, un co-agonista del receptor NMDA. Este receptor es un subtipo de receptor del glutamato, con expresión en los receptores excitatorios del cerebro, que originan una despolarización neuronal cuando el fármaco se une al receptor. El xenón también actúa sobre canales de potasio con dominio poro en tándem de los receptores TREK-1 del sistema nervioso central, originando hiper- polarización de las neuronas. El aminoácido Glu306 participa en la modulación del receptor del TREK-1 y está implicado en el mecanismo de acción del xenón. También el xenón actúa abriendo el canal KATP (canal de adenosina trifosfato potasio sensible), en concreto en la subunidad Kir6.2, reduciendo la inhibición del ATP del canal y facilitando las corrientes KATP. Estos receptores modulan la excitabilidad neuronal. El xenón es el primer fármaco que actúa sobre el KATP que atraviesa la barrera hematoencefálica. (11). En modelos experimentales in vitro, si se añade glicina se abole la neuroprotección del xenón. (12). El xenón regula al alza la vía P13K-AKT-mTOP, que incrementa la acción del factor de transcripción HIF-1alfa (*hypoxia inducible factor 1-alpha*) que inhibe la apoptosis y favorece la supervivencia celular. El HIF-1alfa inhibe la translocación del HMGB-1 (*high mobility group box one*), un daño asociado con un patrón molecular que regula al alza la translocación del NF-kB (*nuclear factor kappa light chain enhancer*) y la apoptosis. También el HIF-1alfa regula al alza la proteína anti-apoptosis Bcl-2 y la Hsp70 (*70 kilodalton heat shock protein*) una proteína vital para la supervivencia. El xenón es un citoprotector debido a estos mecanismos moleculares. (6) (13)

4.- EFECTOS ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS DEL XENÓN

Los efectos analgésicos del xenón provienen de su inhibición de los receptores NMDA. El xenón a dosis sub-anestésicas tiene efectos antinociceptivos. Los modelos animales han confirmado una disminución de las células c-fos-positivas y del receptor NMDA fosforado. También el xenón bloquea vías del dolor a nivel de la medula espinal. El mecanismo molecular implicado se considera que es a través de una disminución de la actividad del receptor vaniloide tipo 1. En clínica, la instalación intranasal de xenón 1,0 L cada 30 minutos, ha demostrado que los enfermos tenían una mayor tolerancia a los estímulos mecánicos, al frío y a la isquemia. Asimismo, los requerimientos de opiáceos para el tratamiento del dolor postoperatorio eran menores, si se había inhalado durante el

mantenimiento anestésico dosis subanestésicas de xenón. El xenón no produce hiperalgesia postoperatoria. (11)

Se ha investigado la administración de xenón en liposomas ecogénicos, Xe-ELIP, que duran cinco horas, con una dosis efectiva de 7-10 mg/kg. (11)

Los primeros ensayos clínicos realizados para evaluar la anestesia con xenón se publicaron a los inicios del siglo XXI. Rossaint R et al, en 2003, incluyeron 224 enfermos ASA I-III (American Society of Anesthesiologists) y evidenciaron que la recuperación postanestésica con el xenón al 60% era más rápida que con el isoflurano espirado al 0,5% junto con óxido nítrico al 60%. (14). Coburn M et al, en 2005, reclutaron 160 pacientes ASA I-II y compararon el propofol con el xenón, concluían que no habían registrado diferencias en los parámetros hemodinámicos ni en la educación. En ambos ensayos clínicos el xenón se acompañó con estabilidad hemodinámica. (15). Bedi A et al, en 2003, en 21 pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos para el control del postoperatorio de cirugía torácica, la sedación con el xenón fue segura y requirió menos analgésicos en comparación con la sedación con propofol. (16)

La anestesia inhalatoria con xenón es satisfactoria, ocasiona: inconsciencia, analgesia (reduce los requerimientos de opiáceos en el intraoperatorio), depresión respiratoria y cierto grado de relajación muscular. La educación anestésica (apertura ocular, extubación traqueal, orientación espacial, respuesta a las órdenes verbales, etc.) es un 50% más rápida en comparación con los otros inhalatorios (aproximadamente cuatro minutos de diferencia). (17). Las diferencias con las técnicas intravenosas con propofol en la educación son menos llamativas (260 versus 590 segundos). (18)

El xenón tiene propiedades beneficiosas en el sistema cardiovascular, presenta estabilidad hemodinámica, cardioprotección y preacondicionamiento. El xenón no produce alteraciones hemodinámicas llamativas. No disminuye la contractilidad del miocardio. No tiene efectos deletéreos sobre la función ventricular. No modifica las resistencias vasculares periféricas. No es un gas arritmogénico, no sensibiliza el corazón a las catecolaminas. La anestesia con xenón no se asocia con elevación de las catecolaminas ni del cortisol plasmático. En modelos de experimentación animal de isquemia del miocardio se ha demostrado que el xenón administrado antes o después de la isquemia, reduce el tamaño del infarto. Estos efectos de cardioprotección del xenón son debidos a las siguientes dianas moleculares: quinasas extracelular ERK $\frac{1}{2}$, MAPK (mitogen activated protein kinase), MAPK-quinasa activada-2, proteína "heat-shock 27", proteína glicógeno sintetasa 3 beta, proteína quinasa B y proteína quinasa cÉpsilon. (11). Respecto a la propiedad de preacondicionamiento del xenón, Weber NC et al, en 2005, demostraron que la inhalación de xenón al 70% durante tres periodos de cinco minutos, 25 minutos antes de la isquemia

reduce estadísticamente el tamaño del infarto, de 50,9 +- 16,7% a 28,1 +- 10,3%. Este efecto de preconditionamiento requiere de la proteína quinasa Cepsilon y proteína quinasa mitogeno activada p38. (19)

Estudios in vitro puntualizan que el xenón bloquea la recaptación de norepinefrina en la hendidura sináptica, lo que puede explicar la estabilidad hemodinámica de la anestesis con xenón. (20)

La revisión sistemática y meta-análisis de Law LS et al, de 2016, que incluía 43 ensayos clínicos aportó los siguientes datos de interés. Los pacientes anestesiados con xenón (841) en comparación con los que se empleó un anestésico inhalatorio (836), en un total de 31 ensayos clínicos evidenciaron que la anestesia con xenón se asocia con una menor frecuencia cardiaca y mayor presión arterial media en el intraoperatorio (diferencias menos 6 latidos/min, y 9 mm Hg respectivamente). En los 12 ensayos clínicos que compararon el xenón (373 enfermos) con el propofol (360 enfermos), la diferencia en la frecuencia cardiaca y la presión arterial media era de menos 10 latidos/min y más de 7 mm Hg. La presión arterial media intraoperatoria era más estable con el xenón, cambios menores del 5,5% con respecto a la presión basal. Mientras que la presión arterial media con los fármacos inhalatorios disminuyó más del 15% y con el propofol menos del 15%. El análisis global de los datos muestra que la anestesia con el xenón disminuye la frecuencia cardiaca un 20% (aproximadamente 14 latidos/min) y la presión arterial media 4%-5% (aproximadamente 5 mm Hg). El intervalo de confianza del 99% de la presión arterial media era del 20% respecto a los valores basales. (17)

El ensayo clínico internacional, multicentrico, aleatorizado, ciego simple, en fase III de Hofland et al, de 2017, comparó los efectos del xenón, del sevoflurano y de una técnica TIVA (anestesia total intravenosa) en enfermos sometidos a cirugía de revascularización coronaria, midiendo en el postoperatorio los valores de troponina cardiaca T (cTnT). El xenón tenia los mismos efectos protectores miocárdicos que el sevoflurano (las cifras de cTnT eran similares y estadísticamente menores que en el grupo anestesiado con TIVA). (21)

Desde un punto de vista histórico se ha discutido si era mejor la anestesia general o la local en la endarterectomia carotídea. El editorial de Lomivorotov VV et al infería la necesidad de más ensayos clínicos, incluyendo anestesis con xenón, para dilucidar esta controversia. (22). En 2020, Neukirchen et al investigaron los efectos del xenón en la amplitud y latencia de la onda N20 de los potenciales evocados somato-sensoriales (SSEP) en la cirugía de la carótida. La monitorización de estos parámetros de los SSEP nos permite detectar la hipoperfusión y la isquemia cerebral intraoperatoria. Los hallazgos más importantes del estudio de Neukirchen et al son: el xenón administrado durante el mantenimiento reduce la amplitud N20 en un 60%, pero no prolonga la latencia de la onda N20. Estos resultados

podrían interpretarse como un indicador de una recuperación más precoz de las funciones cognitivas después de la anestesia general con xenón. (23). En las endarterectomías carotideas anestesiadas con xenón, se reducen en un 50% los episodios de hipotensión arterial y se precisan menos vasopresores en comparación con el uso del sevoflurano y el propofol. (24-25)

5.- INCONVENIENTES DE LA ANESTESIA CON XENÓN

El xenón es un antagonista de los receptores tipo 3 de 5-hidroxitriptamina, que intervienen en la patogenia de las náuseas y vómitos en el postoperatorio. Pero la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios con xenón es el doble que con el propofol. En el meta-análisis de Law et al, la incidencia náuseas y vómitos postoperatorios era del 34.4% versus a 19,9%, un 72 % más elevada que con otros inhalatorios y el propofol. En este meta-análisis ningún paciente recibió profilaxis anti-emética. Posteriormente estos mismos autores señalaron que la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía no neuroquirúrgica era menor 28%. La administración de 4 mg de dexametasona en la primera hora postcirugía al parecer no disminuye la incidencia de emesis. (17) (26-27)

El xenón tiene una densidad elevada (5,9 g/l), más alta que la del óxido nitroso (1,5 g/l) o el aire (1 g/l) lo que origina una mayor resistencia al flujo y al trabajo respiratorio. La densidad del xenón es 4,56 veces la del aire. Este hecho limita su indicación en pacientes con patología respiratoria. Al igual que acaece con el óxido nitroso, pero en menor proporción el xenón puede acumularse (difusión) en espacios aéreos cerrados y en el aire del embolismo aéreo. (28)

El elevado costo del xenón, más de 15\$/litro, valor histórico, es el principal inconveniente de su introducción generalizada en la clínica anestésica. Es 100 veces más caro que el óxido nitroso por paciente. Asimismo, cuesta más que el desflurano o el sevoflurano, en la actualidad los anestésicos inhalatorios con un costo mayor por proceso. El costo de la anestesia con xenón es 4,2 - 9,7 veces mayor que la de una técnica con óxido nitroso-isoflurano, con circuito cerrado y con una duración del procedimiento de 60-240 minutos. Los costos del xenón varían por países, en Francia 30\$/litro y en EEUU 60\$/litro. Es obligatorio utilizar un circuito cerrado circular con el xenón. Aun así, se necesitan más de 10 litros de xenón (cebado y lavado del circuito). Otro inconveniente, además del costo, es la acumulación de nitrógeno en el circuito anestésico y la necesidad de eliminar el nitrógeno con oxígeno al 100%. Se han diseñado estaciones de anestesia específicas para la administración de xenón. Sistemas de control automático que permiten mantener la concentración de xenón inhalado al 50% durante 72-78 horas, con un costo de 11,1\$/hora en modelos de cerdos recién nacidos con hipoxia. También se han fabricado equipos de extracción de gases anestésicos con trampas criogénicas que condensan el xenón en forma

líquida. Esta técnica permite la reutilización del xenón después de su destilación a estado puro. Otra técnica para ahorrar xenón es la utilización de dos circuitos diferentes, uno para la inducción y el otro para el mantenimiento. Solo se cebaría el circuito del mantenimiento con xenón. Tendríamos que desnitrógenar al enfermo antes de cambiar de circuito, del de inducción al de mantenimiento. Llenaríamos el circuito de mantenimiento con oxígeno puro y lo cebaríamos con una jeringa de xenón. Se precisan más estudios de fármaco economía con las implicaciones actuales del cambio climático, desarrollo sostenible, y agenda 2030. (25) (29-30).

Se han comercializado las siguientes estaciones de anestesia para el xenón con circuito circulares: Physio Flex (Dräger, Lubeck, Alemania; Zeus (Dräger); TAEMA (Félix Dual, Air Liquide Medical Systems, Francia); Akzent X Color (Stephan GMBH, Alemania). En las unidades de cuidados críticos para la sedación con xenón se han modificado los ventiladores, Dräger Evita IV y Bennett-Puritan 7200A, de estas unidades con concertinas en sistemas de botella. (25)(29)(30).

Es difícil monitorizar la concentración inspiratoria y espiratoria de xenón, que son iguales. Este inconveniente junto al coste y la dificultad de su uso en un circuito circular cerrado y con bajos flujos, pueden ser obstáculos para su empleo en la actualidad. Los potenciales evocados auditivos son más idóneos que el índice biespectral (BIS) para monitorizar la profundidad anestésica. Los efectos en el electroencefalograma de los antagonistas del receptor NMDA son diferentes, dependiendo del fármaco, el óxido nitroso, la ketamina o el xenón. La ketamina y el óxido nitroso aumentan la actividad de alta frecuencia gamma, y no tienen efectos sobre la de baja frecuencia. Los resultados respecto a las acciones del xenón en el electroencefalograma son contradictorios, se han descrito aumentos y disminuciones en la actividad delta, theta, alfa y gamma. Las investigaciones empleando simultáneamente electroencefalografía y magnetoencefalografía nos pueden ayudar en resolver este dilema. Pelentritou A et al, evidencian un aumento de la actividad de baja frecuencia delta y theta con concentraciones elevadas de xenón. (31)

6.- EFECTOS DEL XENÓN SOBRE LA DINÁMICA CEREBRAL

El xenón no es un gas inerte en relación con la hemodinámica cerebral. Las investigaciones que analizan los efectos del xenón sobre el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y el consumo de oxígeno cerebral (CMRO₂) en roedores, cerdos y primates han aportado resultados contradictorios. (32). Laitio RM et al, en 2007, han medido el CBF regional en humanos anestesiados con 1 MAC de xenón con PET (O-H₂O positrón emission tomography) visualizando disminución del CBF en la corteza cerebral (15%), el cerebelo (35%) y el tálamo y aumentos del CBF (22%) en las estructuras que se relacionan con proyecciones

axonales de tractos de sustancia blanca. El xenón disminuye el CBF más en la sustancia gris que en la blanca. (33). Según Laitio RM et al y Rex S et al, estas disminuciones del CBF se correlacionan con descensos del CMRO₂ (CMRg 26%). Es interesante señalar que otros fármacos antagonistas de los receptores NMDA, la ketamina y el óxido nitroso, aumentan el CBF. El xenón disminuye el CMRO₂, en un 26%, más que el propofol. La anestesia con xenón en experimentación animal no altera la autorregulación cerebral ni la respuesta del CBF al CO₂. Es probable que el xenón tenga propiedades anticonvulsivas similares a las del propofol. (34-36)

Las publicaciones clínicas estudiando en voluntarios sanos sin patología el CBF con Doppler con inhalaciones de xenón al 25%, 30% y 35%, evidenciaron aumentos del flujo en el 85% y disminución del mismo en el 15% de los sujetos. Estas discrepancias con el PET pueden ser debidas a que los análisis se realizaron con y sin cirugía. (37)

La administración de elevadas concentraciones de xenón en enfermos con hipertensión intracraneal se asocia con aumento de la presión intracraneal. (33). La hiperventilación mitiga este aumento de la presión intracraneal. Este aumento de la presión intracraneal podría incluirse entre los inconvenientes de la anestesia con xenón. (38)

7.- NEUROPROTECCIÓN Y XENÓN

La neuroprotección en las lesiones del sistema nervioso central es conceptualmente muy atractiva, con resultados satisfactorios en experimentaciones animales y no concluyentes en la clínica humana.

Las etiologías de la lesión cerebral son heterogéneas: ausencia de flujo vascular cerebral, traumatismos, lesión por hipoxia-isquemia después de una parada cardio-respiratoria, lesiones secundarias. Los mecanismos de lesión secundaria cerebral son: la lesión por reperfusión después de un episodio de isquemia, la neuroinflamación con una región en penumbra que se puede recuperar, la barrera hematoencefálica rota, la lesión excitatoria, la lesión en la microcirculación y el estrés oxidativo por los radicales libres.

El xenón presenta propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales y clínicos, in vitro y in vivo, de encefalopatía neonatal hipóxica-isquémica, isquemia de la medula espinal, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral después de una parada cardiaca, traumatismo craneo encefálico, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) y disquinesias inducidas por la L-dopa. El xenón a concentraciones 35%-70% tiene efectos neuroprotectores.

Las propiedades de neuroprotección del xenón, disminución de la apoptosis neuronal e inmunomodulación han sido una línea de investigación con interesantes resultados por el momento en modelos animales. (39). El xenón reduce el estrés oxidativo, disminuye la neurodegeneración mediada por el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y TREK-1 (TWIK-canal de potasio1) en los traumatismos craneoencefálicos y tiene efectos neuroprotectores y neurotróficos en las neuronas colinérgicas en modelos de isquemia/anoxia. (40-42). Campos-Pires et al, en 2020, demostraron, en un modelo de traumatismo craneoencefálico en ratas, que la administración durante tres horas de xenón al 50% una mejoría en la recuperación funcional y disminución de la pérdida neuronal y neuroinflamación celular. (43). También el xenón es un gas neuroprotector inhibiendo la activación de la microglía y disminuyendo la lesión de las neuronas del hipocampo en la hemorragia subaracnoidea experimental. (44). Asimismo, el xenón tiene efectos neuroprotectores y de estimulación trófica en las neuronas dopaminérgicas y astrocitos del cerebro medio en un modelo de neurodegeneración animal. (45)

La activación en exceso de los receptores NMDA lleva consigo una entrada masiva de calcio que desencadena una cascada celular con muerte celular. El xenón es un neuroprotector en la lesión por hipoxia-isquemia al inhibir de manera no-competitiva el receptor de NMDA a nivel de la glicina. La preparación de inmuno tinción con caspasa-3 evidencia una reducción con el xenón, dosis dependiente, de la apoptosis neuronal al inducir factores anti-apoptosis y prevenir la apoptosis inducida por el isoflurano. El xenón tiene propiedades anti-excitotóxicas. (37)

El xenón no lesiona las neuronas piramidales del giro cingulado posterior y de la corteza retrosplenial (PC/RS), que también se denominan lesiones de Olney, descritas con otros antagonistas de los receptores NMDA, el óxido nitroso. (46)

Los dos meta-análisis más recientes sobre neuroprotección en modelos experimentales con argón y xenón son los de De Deken J et al de 2016 y el más reciente, 2022, de Liang M et al. (47) (48) El primero solo analizaba el modelo isquemia-reperfusión en animales adultos e incluía los resultados de cuatro artículos con argón y trece con xenón. El de Liang M et al incluye 32 publicaciones, desde 2003 a 2021, con los resultados en modelos experimentales de lesión cerebral adquirida con argón y 18 con xenón. En total este meta-análisis incluye 1384 animales (roedores, ratas y cerdos). En ambos el argón y el xenón tienen propiedades neuroprotectoras. El xenón es más neuroprotector que el argón

8.- NEUROPROTECCIÓN CON XENÓN EN LA ENCEFALOPATÍA NEONATAL POR HIPOXIA-ISQUEMIA

Un área de investigación experimental a destacar son los resultados de supervivencia neuronal después de hipoxias o apoptosis inducidas por la anestesia durante el desarrollo, modelos de encefalopatía por hipoxia-isquemia.

El HIF-1 (hipoxia-inducible-factor-1) es un mediador central de la respuesta celular a los eventos hipóxicos. Está involucrada en la neuroprotección y citoprotección renal del xenón en las lesiones por hipoxia-isquemia. El xenón regula al alza la expresión y actividad del HIF-1. (49) (50)

En algunos centros hospitalarios se emplea la hipotermia moderada (33°C-34°C) en el tratamiento de la asfixia neonatal. El 25% de los tratados con hipotermia fallecen, y uno de cada cinco de los que sobreviven desarrolla una lesión irreversible del sistema nervioso central (déficits sensoriales-motores y cognitivos). Con el objetivo de mejorar este ominoso pronóstico se ha investigado la utilización del xenón. (11) (51)

En modelos animales la combinación de hipotermia con xenón al 50% demostró que mejoraba la neuroprotección del 35% al 75%, cuando el xenón se inhalaba inmediatamente después de un episodio de hipoxia-isquemia. En clínica demostrar las propiedades de pre-acondicionamiento o post-acondicionamiento del xenón se han estudiado en las siguientes investigaciones.

Dingley J et al, en 2014, señaló que los neonatos con encefalopatía a los que se les había administrado xenón al 50% durante 18 horas combinada con hipotermia terapéutica durante 72 horas no mostraban efectos adversos físicos ni mentales a los 18 meses. (30) (52)

El estudio aleatorizado TOBY-Xe, que incluía 92 recién nacidos con asfixia neonatal de cuatro unidades de neonatología del Reino Unido, comparó los efectos neuroprotectores de la hipotermia moderada versus los efectos de la hipotermia con xenón inhalado administrados durante seis horas posteriores al nacimiento. El análisis de los datos no demostró cambios significativos en los biomarcadores asociados con daño neuronal (relación lactato cerebral/N-acetil-aspartato en el tálamo y la integridad tisular) después del tratamiento con hipotermia e inhalación de xenón. (53)

9.- NEUROPROTECCIÓN CON XENÓN DESPUÉS DE UNA PARADA CARDIACA

La neuroprotección después de una parada cardiaca es una línea de investigación muy atractiva de la reanimación cardiopulmonar. Las regiones anatómicas más afectadas

después de una parada cardiaca son: el hipocampo, el cerebelo, la corteza cerebral y el tronco del encéfalo. En la actualidad el control de la temperatura está recomendado en la reanimación cerebral. A nivel experimental se han señalado los beneficios del xenón en la reanimación cerebral en este entorno, se reduce la necrosis neuronal en el putamen y la inflamación perivascular en el putamen y el caudado. Asimismo, los animales tenían una mejor función neurocognitiva tres días después de la reanimación. Los efectos beneficiosos del xenón también se observaban en los animales de experimentación si se combinaba con hipotermia a 33°C. También se describió una reducción de la necrosis neuronal en la corteza, núcleo caudado, putamen, y sectores del hipocampo CA1 y CA3/4. La disminución de la neuroinflamación era más evidente en el grupo xenón combinado con hipotermia. (54)

Arola OJ et al, en 2013, investigó la fiabilidad y seguridad de la inhalación de xenón al 40% con hipotermia, 33°C, durante 24 horas, después de la recuperación de la circulación, en las paradas cardiacas que ocurren fuera del hospital. (55)

En 2016, Laitio R et al diseñaron un ensayo clínico fase II aleatorizado, en 110 pacientes comatosos supervivientes de una parada cardiaca fuera del hospital (estudio Xe-HYPOTHECA NCT 00879892. Mayo 2009-septiembre 2014), que luego fue ampliado a 224 enfermos. Comparaba la neuroprotección del xenón combinado con hipotermia (33°C) con aquellos solo con la hipotermia. Los criterios de inclusión eran enfermos que habían sufrido una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sin pulso y que con las maniobras de reanimación cardiopulmonar habían recuperado la circulación en menos de 45 minutos. La dosis de xenón inhalada era del 40% -50% espirada durante 24 horas. El tratamiento se iniciaba en las 4 primeras horas después de la reanimación. Los resultados más importantes de este ensayo clínico mostraron una menor lesión en la sustancia blanca en la resonancia magnética (fractional anisotropy of diffusion tensor magnetic resonance imaging, que es un biomarcador de imagen) en los pacientes en coma tratados con xenón e hipotermia (0,433 +- 0,028 grupo xenón versus 0,419 +-0,033 grupo hipotermia, p=0,006). Una mayor anisotropía indica una mayor preservación de la integridad de la sustancia blanca. Pero el análisis estadístico de la función neurológica y la mortalidad a los seis meses no evidenciaban diferencias. Este ensayo clínico, Xe-HYPOTHECA, también midió los valores de cTnT, troponina-T, al ingreso en el hospital y a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la parada cardiaca, evidenciando que en los enfermos tratados con xenón e hipotermia se reducía el daño miocárdico. El tratamiento con xenón no producía alteraciones en la conducción, repolarización o en el ritmo cardiaco. (56-59)

En la actualidad se está realizando un ensayo clínico fase III, XePOHCAS (NCT03176186) que analiza la inhalación de xenón al 50%, con el control de la temperatura, durante 24 horas, en paradas cardiacas que acaecen fuera del hospital. Los objetivos son el análisis de la mortalidad y de la función neurológica que se explora con la escala de Rankin a los 30 y 90 días.

El estudio incluirá 1436 pacientes reanimados en siete países europeos y Norte América.(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03176186?cond=xenon+cardiac+arrest&draw=2&Rank=1>).

10.- NEUROPROTECCIÓN CON XENÓN EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Las investigaciones de Campos-Pires et al han evidenciado las propiedades neuroprotectoras del xenón inspirado en el rango del 35% al 75% en modelos con traumatismos cráneoencefálicos en ratones. Las pérdidas de sustancia blanca en el cuerpo calloso contralateral y de neuronas del hipocampo C1 y del área del giro dentado habían disminuido a los 20 meses después del tratamiento con xenón al 75%, probablemente mediada por su efecto inhibitorio sobre los receptores NMDA. El xenón reduce la lesión primaria y previene la secundaria en modelos in vitro. También es un neuroprotector de las lesiones por isquemia reperusión en la medula espinal. (43) (60)

11.- NEUROPROTECCIÓN CON XENÓN EN LAS ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS PERIOPERATORIAS

La incidencia de disfunción cognitiva postoperatoria es del 16%-73% en enfermos cardíacos y del 10%-54% después de cirugía no cardíaca. (61)

El xenón disminuye la incidencia de alteraciones neurocognitivas en el perioperatorio, al no actuar sobre los receptores gabaérgicos. En ratones, la inhalación de xenón al 70% durante 20 minutos antes de la anestesia con 1,8% de isoflurano, atenúa los déficits de la memoria inducidos por la cirugía. Este efecto del xenón se puede explicar por la disminución de los valores plasmáticos de interleucina beta y la regulación al alza (upregulation) de la proteína heat shock 72 en el hipocampo. Bronco A et al, en un estudio aleatorizado que incluía 60 pacientes de cirugía no cardíaca, han señalado que la anestesia con xenón mejora o disminuye la disfunción cognitiva en el postoperatorio en comparación con el sevoflurano. (62)

Los efectos neuroprotectores del xenón en clínica han sido analizados por Al Tmimi L et al en 2020 en cirugía cardíaca con circulación extracorporea. El objetivo principal del estudio aleatorizado y simple ciego, era evaluar la incidencia de delirio postoperatorio (durante cinco días) en 190 pacientes de 65 años o mayores, anestesiados con xenón o con sevoflurano, empleando el "Confusion Assessment Method". La incidencia global de delirio era del 41%. Los autores del artículo no encontraron diferencias en la incidencia de delirio en los dos grupos, xenón y sevoflurano (42,7% vs 39,4%). (63)

Estos resultados son similares a los obtenidos en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluía 256 enfermos intervenidos de fractura de la cadera. El xenón no tiene propiedades anti-delirio en el postoperatorio, 9,7% vs 13,6%. Pero en este artículo los pacientes anestesiados con xenón presentaban un menor valor en la escala SOFA, menos eventos adversos graves (8% vs 15,9%), así como menos eventos fatales (0% vs 3,8%), en comparación con el sevoflurano. (64)

El xenón podría ser el anestésico de elección en los enfermos de edad avanzada para procedimientos de cirugía cardíaca y no-cardíaca, al aportar estabilidad hemodinámica, menos disfunción cognitiva en el postoperatorio y citoprotección. (61).

Los resultados clínicos de un ensayo clínico en fase II en pediatría, niños de 4-12 años con cardiopatías congénitas sometidos a cateterismo cardíaco anestesiados con sevoflurano versus sevoflurano con xenón no demostraron disminución de la disfunción neurocognitiva en el grupo del xenón. (65) (66)

En pediatría, la anestesia con xenón (50-65%) y sevoflurano para cateterismo cardíaco en niños menores de cuatro años, se asoció con estabilidad hemodinámica, menor necesidad de fármacos vasopresores, y un despertar rápido. (67)

No parece que el xenón tenga efectos neurotóxicos en el desarrollo del cerebro, aunque las evidencias son limitadas. (68). El xenón protege, en animales de laboratorio, de los efectos neurotóxicos inducidos por anestésicos generales. (69-71). Liu F et al en un modelo "human neural stem cell" ha señalado que la neurotoxicidad inducida con el propofol disminuía con la administración de un fracción inspirada de 33% de xenón. (72). El xenón al 70% reduce la neurodegeneración inducida por el sevoflurano en un modelo de ratas inmaduras. Asimismo, el xenón al 70% en un modelo murino (roedores miomorfos) de hipoxia neonatal disminuía las convulsiones y las alteraciones cognitivas, niveles de hierro, estrés oxidativo, el daño mitocondrial y la lesión neuronal. (73-76)

12.- NEUROPROTECCIÓN CON XENÓN EN LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

La excesiva activación de los receptores extra-sinápticos NMDA se asocia con las enfermedades de Huntington y Alzheimer. La activación de los receptores tNMDA de dentro de las sinapsis se relaciona con la supervivencia celular. Una alteración de este balance aumentando los receptores sinápticos de NMDA o disminuyendo los receptores extra-sinápticos de NMDA pueden ser trascendentes en las enfermedades neurodegenerativas. El xenón tiene efectos neuroprotectores y de estimulación trófica en las neuronas

dopaminérgicas y astrocitos del cerebro medio en un modelo de neurodegeneración animal. (40) (41) (45)

McGuigan S, et al, reseñan que los biomarcadores de lesión neural, T-tau (total tau), P-tau181 (tau phosphorylated at threonine 181), NFL (neurofilament light) aumentan a la hora y vuelven a lo valores normales a las cinco horas después de la anestesia. Los investigadores no encontraron diferencias estadísticas en estos biomarcadores entre el xenón y el sevoflurano. (77)

CONCLUSIÓN

Por todas las propiedades reseñadas, el xenón podría considerarse un anestésico inhalatorio en enfermos de edad avanzada con patología cardiaca e inestabilidad hemodinámica y en cirugías de duración prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

1-AOYAGI T, FUSE M, KOBAYASHI N, MACHIDA K, MIYASAKA K. Multiwavelength pulse oximetry. Theory for the future. *Anesth Analg.* 2007;105(6 Suppl):s53-8.

1-SANDERS RD, MAZE M. Xenon: from stranger to guardian. *Curr Opin Anesthesiol.*2005;18:405-411.

2-TEIJÓN RIVERA JM. Historia de la tabla periódica de los elementos químicos. *Anales de la Real Academia de Doctores de España.* 2020;5(2):241-259.

3-ASIMOV I. La búsqueda de los elementos. Plaza & Janes. S.A. Editores. Barcelona. 1983

4-CULLEN SC, GROSS EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations in krypton. *Science.*1951;113(2942):580-582.

5-NEICE AE, ZORNOW MH. Xenon anesthesia for all, or only a select few. *Anaesthesia.* 2016;71:1267-1272.

6-JIN Z, PIAZZA O, MA D, SCARPATI G, DE ROBERTIS E. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. *Minerva Anesthesiol.*2019;85:83-89.

7-GOTO T, SUWA K, UEZONO S, ICHINOSE F, UCHIYAMA M, MORITA S. The blood gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth.*1998;80:255-256.

8-AZIZ TS. Xenon in anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 2001;39(2):1-14.

- 9-LYNCH C 3RD, BAUM J, TENBRINCK R. Xenon anesthesia. *Anesthesiology*.2000;92:865-868.
- 10-DERWALL M, COBURN M, REX S, HEIN M, ROSSAINT R, FRIES M. Xenon: recent development and future perspectives. *Minerva Anesthesiol*.2009;75(1-2):37-45.
- 11-YIN H, CHEN Z, ZHAO H, HUANG H, LIU W. Noble gas and neuroprotection: From bench to bedside. *Front Pharmacol*.2022;13:1028688.doi:10.3389//fphar.2022.1028688
- 12-GARDNER AJ, MENON DK. Moving to human trial for argon neuroprotection in neurological injury: a narrative review. *Br J Anesth*.2018; 120(3):453-468.
- 13-LIU LT, XU Y, TANG P. Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations. *J Phys Chem B*. 2010; 114:9010-9016.
- 14-RASSAINT R, REYLE-HAHN M, SCHULTE AM ESCH J et al. Xenon study group. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*.2003;98:6-13.
- 15-COBURN M, KUNITZ O, BAUMERT JH et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*.2005;94:198-202.
- 16-BEDI A, MURRAY JM, DINGLEY J et al. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med*. 2003;31:2470-2477.
- 17-LAW SL, LO EA, GAN TJ. Xenon anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678-697.
- 18-RASMUSSEN LS, SCHMEHL W, JAKOBSSON J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br J Anaesth*. 2006;97:154-159.
- 19-WEBER NC, TOMA O, WOLTER JL, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*. 2005;144:123-132.
- 20-NEUKIRCHEN M, HIPPEL J, SCHAEFER MS et al. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. *Br J Anaesth*.2012;109:887-896
- 21-HOLLAND J, OUATARRA A, FELLAHI JL, GRUENEWALD M, HAZEBROUCQ J, ECOFFEY C et al. Effect of xenon anesthesia compared with sevoflurane and total intravenous anesthesia for coronary artery The effect of xenon based anesthesia on somatosensory evoked potentials in patients undergoing carotid endarterectomy graft surgery on postoperative cardiac troponin release. An international, multicenter, Phase 3, single blinded, randomized, noninferiority trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918-933.

22-LOMIVOROTOV VV, SHMYREV VA, NEPOMMIASHCHIKH VA. Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: Do we need another randomized trial? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33:943-944.

23-NEUKIRCHEN M, SCHAEFER MS, LEGLER A et al. The effect of xenon-based anesthesia on somatosensory evoked potentials in patients undergoing carotid endarterectomy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34:128-133.

24-MELNYK V, FEDORKO L, DJAIANI G. Xenon anesthesia: Is it in due course for a mainstream come back? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34:134-135.

25-RYLOVA A, MAZE M. Protecting the brain with xenon anesthesia for neurosurgical procedures. J Neurosurg Anesthesiol. 2019; 31(1):18-29.

26-LO EA, LAW LS, GAN PT. Paradox of the incidence of postoperative nausea and vomiting after xenon-based anaesthesia. Br J Anaesth.2016;881-883.

27-FAHLENKAMP AV, STOPPE C, CREMER J et al. Nausea and vomiting following balanced xenon anesthesia compared to sevoflurane: a post-hoc explorative analysis of a randomized controlled trial. PLoS One . 2016;11:e0153807.

28-LOCKWOOD G. Expansion of air bubbles in aqueous solutions of nitrous oxide or xenon. Br J Anaesth.2002;89(2):282-286.

29-STOPFKUCHEN-EVANS M, BOLANOS-DIAZ LM, DJALALI AG, PHILIP BK. Inhalation anesthetics. En Essential Clinical Anesthesia. Editores Vacanti CA, Sikka PK, Urman RD, Dershwitz M, Segal BS. Cambridge University Press. Cambridge. 2011. pág. 214-215

30-DINGLEY J, LIU X, GILL H, SMIT E, SABIR H, TOOLEY J, et al. The feasibility of using a portable xenon delivery device to permit earlier ventilation with therapeutic cooling of neonates during ambulance retrieval. Anesth Analg. 2015;120(6):1331-1336.

31-PELENTRITOU A, KUHLMANN L, CORMACK J, MCGUIGAN S, WOODS W, LILEY D. Source level cortical power changes for xenon and nitrous oxide induced reductions in consciousness in healthy male volunteers. Anesthesiology.2020;132(5):1017-1033.

32-SLUPE AM, KIRSCH JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism and neuroprotection. J Cereb Blood Flow Metab. 2018; 38(12):2192-2208.

33-LATIO RM, KAISTI KK, LANGSJO JW et al. Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans: a positron emission tomography study. Anesthesiology. 2007;106:1128-1133.

34-LATIO RM, LANGSJO JW, AALTO S et al. The effects of xenon anesthesia on the relationship between cerebral glucose metabolism and blood flow in healthy subjects: a positron emission tomography study. Anesth Analg.2009;108:593-600.

35-REX S, SCHAEFER W, MEYER PH, et al. Positron emission tomography study of regional blood metabolism during general anesthesia with xenon in humans. *Anesthesiology*.2006;105:936-943.

36-REX S, MEYER PH, BAUMERT JH et al. Positron emission tomography study of regional cerebral blood flow and flow-metabolism coupling during general anesthesia with xenon in humans. *Br J Anaesth*.2008;100:667-675.

37-MAZE M, LAITIO T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020;57:118-124.

38-MARION DW, CROSBY K. The effect of stable xenon on ICP. *J Cereb Blood Flow Met*.1991;11:347-350

39-WANG YZ, LI TT, CAO HL, YANG WC. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res*. 2019;9(2):80-87.

40-LAVAUUR J, LE NOGUE D, LEMAIRE M et al. The noble gas xenon provides protection and trophic stimulation to midbrain dopamine neurons. *J Neurochem*. 2017;142:14-28.

41-LAVAUUR J, LEMAIRE M, PYPE J, LE NOGUE D, HIRSCH EC, MICHEL PP. Xenon mediated neuroprotection in response to sustained, low level excitotoxic stress. *Cell Death Discov*. 2016;2:1018.

42-HARRIS K, ARMSTRONG SP, CAMPOS-PIRES R, KIRU L, FRANKS NP, DICKINSON R. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-metil- D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology*.2013,119:1137-1148.

43-CAMPOS-PIRES R, ONGGRADITO H, UJVARI E et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care*. 2020;24:667.

44-VELDEMAN M, COBURN M, ROSSAINT R et al. Xenon reduces neuronal hippocampal damage and alters the pattern of microglial activation after experimental subarachnoid haemorrhage: a randomized controlled animal trial. *Front Neurol*. 2017;8: 511.

45-LE NOGUE D, LAVAUUR J, MILET A et al. Neuroprotection of dopamine neurons by xenon against low level excitotoxic insults is not reproduced by other noble gases. *J Neural Transm (Vienna)*.2020;127:27-34.

46-OLNEY JW, LABRUYERE J, WANG G et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*. 1991;254:1515-1518.

47-DE DEKEN J, REX S, MONBALIU D, PIRENNE J, JOCHMANS I. The efficacy of noble gases in the attenuation of ischemia reperfusion injury: a systematic review and meta-analyses. *Crit Care Med*.2016;44:e886-896.

48-LIANG M, AHMAD F, DICKINSON R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.*2022;129(2):200-218.

49-WU L, ZHAO H, WENG H, MA D. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and the elderly: “mixed picture” of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment. *J Anesth.*2019; 33:321-335.

50-LIU X, JI J, ZHAO GQ. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research. *J Anesth.*2020;34:765-772.

51-AMER AR, OORSCHOT DE. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; a noble gas, a Noble mission. *Pediatr Neurol.* 2018; 84:5-10.

52-DINGLEY J, TOOLEY J, LIU X, SCULL-BROWN E, ELSTAD M, CHAKKARAPANI E et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: A feasibility study. *Pediatrics.* 2014;133(5):809-818.

53-AZZOPARDI D, ROBERTSON NJ, BAINBRIDGE A et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:145-153

54-MAGLIOCCA A, FRIES M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr Opin Crit Care.*2021;27:255-260.

55-AROLA OJ, LAITIO R, ROINE RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with the therapeutic hypothermia following out of hospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2013;41:2116-2124.

56-LAITIO R, HYNINEN M, AROLA O, VIRTANEN S, PARKOLLA R, SAUNAVAARA J et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors out of hospital cardiac arrest: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2016;315(11):1120-1128.

57-AROLA OJ, SARASTE A, LAITIO R, et al. Inhaled xenon attenuates myocardial damage in comatose survivors of out of hospital cardiac arrest: the xeHypothea trial. *J Am Coll Cardiol.*2017;70:2652-2660.

58-GIANNI S, VALSECCHI C, BERRA L. Therapeutic gases and inhaled anesthetics as adjunctive therapies in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med.*2022;43:440-452.

59-VAN HESE L, AL TMIMI L, DEVROE S, DEWINTER G et al. Neuroprotective properties of xenon in different types of CNS injury. *Br J Anaesth.* 2018;121:1365-1368.

60-YANG YW, CHENG WP, LU JK, DONG XH, WANG CB, ZHANG J et al. Timing of xenon induced delayed post conditioning to protect against spinal cord ischaemia-reperfusion injury in rats. *Br J Anaesth.* 2014;113(1):168-176

61-NAIR AS, CHRISTOPHER A, PULIPAKA SK, SUVVARI P, KODISHARAPU PK, RAYANI BK. Efficacy of xenon anesthesia in preventing postoperative cognitive dysfunction after cardiac and major non-cardiac surgeries in elderly patients: a topical review. *Med Gas Res.*2021;11(3):110-113.

62-BRONCO A, INGELMO PM, APRIGLIANO M, TURELLA M, SAHILLIOGLU E, BUCCIERO M et al. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27(10):912-916.

63-AL TMIMI L, VERBRUGGHE P, VAN DE VELDE M, MEURIS B, MEYFROIDT G, MILISEN K, FLEUWS S, REX S. Intraoperative xenon for prevention of delirium after on-pump cardiac surgery: a randomised observer blind, controlled clinical trial. *Br J Anaesth.* 2020;124(4):454-462.

64-COBURN M, SANDERS RD, MAZE M, et al, HIPELD Study Investigators. The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: a multicentre randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2018; 120:127-137.

65-DEVROE S, MEEUSEN R, GEWILLIG M et al. Xenon as an adjuvant to sevoflurane anesthesia in children younger than 4 years of age, undergoing interventional or diagnostic cardiac catheterization: a randomized controlled clinical trial. *Paediatr Anaesth.* 2017;27:1210-1219.

66-DEVROE S, LEMIERE J, VAN HESE L, GEWILLIG M, BOSHOFF D, POESEN K, et al. The effect of xenon augmented sevoflurane anaesthesia on intraoperative haemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(8):726-738.

67-USEINOVIC N, JEVTOVIC-TODOROVIC V. Novel anaesthetics in paediatric practice: is it time? *Curr Opin Anaesthesiol.*2022; 35:425-435

68-JI D, KARLIK J. Neurotoxic impact of individual anesthetic agents on the developing brain. *Children.*2022;9:1779. <https://doi.org/10.3390/children9111779>

69-MA D, WILLIAMSON P, JANUSZEWSKI A et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology.*2007;106:746-753.

70-MCGUIGAN S, EVERED L, SCOTT DA et al. Comparing the effect of xenon and sevoflurane anesthesia on postoperative neural injury biomarkers: a randomized controlled trial. *Med Gas Res.*2022;12:10-17.

71-DEVROE S, VAN DER VEEKEN L, BLEESER T et al. The effects of xenon on fetal neurodevelopment following maternal anesthesia and laparotomy in rabbits. *Neurotoxicol Tetratol.*2021;87:106994

72-LIU F, LIU S, PATTERSON TA et al. Protective effects of xenon on propofol induced neurotoxicity in human neural stem cell derived models. *Mol Neurobiol.* 2020;57:200-207.

73-ZANG M, CUI Y, ZHU W et al. Attenuation of the mutual elevation of iron accumulation and oxidative stress may contribute to the neuroprotective and antiseizure effects of xenon in neonatal hypoxia induced seizures. *Free Radic Biol Med.* 2020;161:212-223.

74-HÖLLIG A, COBURN N. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anesthesiol.* 2021; 34:603-606.

75-MAGLIOCCA A, FRIES M. Inhaled gases and novel neuroprotective therapies in the post cardiac arrest period. *Curr Opin Crit Care.* 2021;255-260.

76-ROEHL A, ROSSAINT R, COBURN M. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8:11.

77-MCGUIGAN S, EVERED L, SCOTT DA, SILBERT B, ZETTERBERG H, BLENNOW K. Comparing the effect of xenon and sevoflurane anesthesia on postoperative neural injury biomarkers: a randomized controlled trial. *Med Gas Res.* 2022;12(1):10-17.