



1
29. 11262

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACION BIOMEDICA DEL CENTRO
LABORATORIO DE NEUROFARMACOLOGIA

ANALISIS ELECTROGRAFICO Y NEUROLOGICO DEL EFECTO
DEL PROFOL CONTRA EL DAÑO PROVOCADO POR
ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA EN EL GATO

TRABAJOS
BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO
ABDIEL LANTONIO OCAMPO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS



IMSS

MEXICO, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	19
DISCUSION	30
BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN

La investigación acerca de los efectos de diversos fármacos utilizados en Anestesiología contra el daño provocado por isquemia/anoxia cerebral, ha sido motivo de especial interés en los últimos años. Las evidencias referentes a las correlaciones entre los mecanismos de acción de los fármacos y los fenómenos fisiopatológicos de estos eventos. En particular se ha destacado el incremento de la inhibición de la excitabilidad neuronal dependiente de GABA que es provocada por algunos anestésicos, como un fenómeno farmacológico en contra de las alteraciones fisiopatológicas inducidas por isquemia/anoxia. Diversos estudios experimentales han demostrado que la potenciación GABAérgica en el sistema nervioso central, constituye una parte importante de los fenómenos farmacológicos provocados por el propofol (2,6-disopropilfenol), un fármaco usado frecuentemente en Anestesiología. Por ello se consideró de interés la investigación de efectos farmacológicos del propofol en contra de las alteraciones provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda.

Se estudiaron los efectos de la administración del propofol sobre la actividad de diversas estructuras cerebrales en gatos expuestos a un episodio de isquemia/anoxia cerebral global aguda, mediante paro cardiopulmonar de 10 minutos de duración y hasta 4 minutos de maniobras de reanimación. En estos se registraron, simultáneamente, el EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y el EEG y la actividad multin neuronal (AMN) de la formación reticular mesencefálica (FRM), hipocampo dorsal (HIP) y amígdala basolateral (AMG), así como el estado neurológico. La administración del propofol, 0.250 mg/kg/min, a partir de los 30 min después de paro cardiopulmonar en infusión continua durante 6 h, disminuyó significativamente, la frecuencia/segundo de la AMN de las estructuras subcorticales (FRM X ± DE, Control 97.5 ± 27.90, 6 h 3.60 ± 1.50; HIP Control 60.52 ± 14.51, 6 h 5.38 ± 1.33; AMG Control 60.40 ± 16.31, 6 h 8.35 ± 5.30) provocó actividad hipersincrónica con frecuencia dominante de 7 Hz en el EEG de la CPO.

Durante este período en los animales no tratados, la frecuencia (c/s) de la AMN, se incrementó en la FRM (Control 84.00 ± 15.43, 6 h 105.90 ± 16.06), sin variaciones significativas en HIP (Control 66.50 ± 13.63, 6 h 51.75 ± 14.36) y AMG (Control 67.00 ± 8.60, 6 h 65.75 ± 15.26), con ondas lentas de frecuencia menor a 3 Hz y signos de actividad epileptoide en el EEG de la CPO.

La AMN de las estructuras subcorticales no mostraron diferencias significativas entre los valores control durante el estado de alerta y al 5º día postparo en los animales tratados con propofol (FRM, Control 103.60 ± 14.00, 5 D 192.83 ± 16.00; HIP, Control 98.55 ± 8.31, 5 D 88.14 ± 13.80; AMG, Control 108.91 ± 9.81, 5 D 112.80 ± 15.95), ni diferencias en el EEG de la CPO. En los animales no tratados, la AMN durante el estado de alerta se incrementó significativamente en la FRM (Control 100.25 ± 19.92, 5 D 138.50 ± 12.99) y disminuyó en HIP (Control 86.25 ± 19.86, 5 D 39.78 ± 16.28) sin cambios en AMG (Control 107.05 ± 24.17, 5 D 108.50 ± 21.42) durante los días siguientes al episodio de isquemia, el EEG de la CPO mostró mayor proporción de ondas lentas durante los días postparo. El déficit neurológico provocado por el episodio de isquemia/anoxia fue significativamente menor en los animales tratados que en los no tratados (puntaje de déficit neurológico 0-7 y 15-25 respectivamente).

El tratamiento con propofol, preservó la actividad eléctrica cerebral con características semejantes a las observadas antes del paro cardiopulmonar. Los animales no tratados presentaron alteraciones de la actividad eléctrica cerebral que persistieron hasta 5 días después del episodio de isquemia/anoxia. Estas características de la actividad eléctrica cerebral, se correlacionan con secuelas neurológicas significativamente menores en los animales tratados con propofol y sustentan el efecto de este fármaco en contra de las alteraciones provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda, en el sistema nervioso central.

INTRODUCCION

El número de pacientes que sobreviven a un episodio de isquemia/anoxia cerebral global aguda ha ido en aumento en los últimos años; lo mismo que la presencia de secuelas neurológicas e intelectuales de estos pacientes. Se ha reportado hasta un 41 % de fallecimientos por daño neurológico secundario a paro cardiorrespiratorio y un porcentaje semejante (20-38 %) de daño neurológico severo en los pacientes que sobreviven a este evento¹⁻¹².

El estudio experimental de los mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral provocado por isquemia/anoxia cerebral global aguda y la investigación de fármacos cuyos efectos impidan o disminuyan el daño irreversible de los componentes celulares del sistema nervioso en tales condiciones, ha sido motivo de especial interés en los últimos años. Esto ha sido en parte, consecuencia del avance en los procedimientos de reanimación cardiaca en pacientes que han sufrido paro cardiorrespiratorio y a la evidencia acerca de la capacidad del sistema nervioso para soportar, bajo ciertas condiciones, la isquemia/anoxia cerebral global aguda durante periodos relativamente prolongados sin sufrir daño incompatible con la vida, pero con secuelas neurológicas de naturaleza y magnitud diversas¹⁻¹².

Los fenómenos que ocurren durante y después de un periodo de isquemia/anoxia cerebral global aguda y que pueden provocar daño neuronal irreversible, incluyen: alteraciones de los procesos del metabolismo neuronal, lipoperoxidación de los componentes de la

membrana plasmática y de la membrana de los organelos intracelulares, defectos en la síntesis de proteínas y activación de enzimas citosólicas que pueden producir autólisis celular; alteraciones del recambio de neurotransmisores y defectos de la transmisión sináptica; modificaciones de la dinámica de los iones intra y extracelulares; deterioro en el funcionamiento de la barrera hematoencefálica, edema intersticial, aumento de la presión perivascular y del tono del músculo liso vascular que dan lugar al "fenómeno de no reflujo" y actividad epileptoide 13-25. La interacción de los diversos componentes fisiopatológicos de la isquemia/anoxia cerebral global aguda es compleja y sus consecuencias sobre la integridad anatomofuncional del sistema nervioso se relacionan con la duración de la isquemia/anoxia, con la vulnerabilidad de los componentes celulares de las diferentes estructuras cerebrales ante este fenómeno y con la aplicación oportuna de procedimientos terapéuticos efectivos contra el daño neuronal 13,15,18-20,28-29,36-45. Diversos estudios indican asimismo que la magnitud del daño cerebral depende principalmente de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en el periodo inmediato (minutos a horas) luego del episodio de isquemia/anoxia global aguda, aunque también se ha demostrado daño neuronal adicional debido a los fenómenos que pueden ocurrir 24 ó más horas después de dicho evento. Estos procesos fisiopatológicos y sus manifestaciones clínicas forman parte de la llamada "enfermedad post-resucitación" 24,28-29,34-46. (Tabla I).

TABLE 1. FISIOPATOLOGIA DE LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAAL AGUDA

MECANISMO	EFEECTO
<p>ANTES DE LA ISQUEMIA/ANOXIA</p> <p>HIPERGLICEMIA ATECTOCEROLEOSIS</p> <p>DURANTE LA ISQUEMIA/ANOXIA</p> <p>GLUCOLISIS ANAEROBICA AGOTAMIENTO DE LAS RESERVAS CELULARES DE FOSFATOS DE ALTA ENERGIA (3-4 MIN)</p> <p>↑ FORMACION DE RADICALES PEROXIDO LIBRES</p> <p>↑ ACIDOS GRASOS ↑ ACIDO ARRAQUIDONICO</p>	<p>PUEDO DAR LUOGO A MAYOR ACIDOSIS LACTICA</p> <p>↓ SUFICIENTEIDAD CELULAR A ISQUEMIA/ANOXIA MINIMA</p> <p>↑ PRODUCCION DE ACIDO LACTICO ↓ pH INTRACELULAR</p> <p>FALLA DE LOS MECANISMOS MEMBRANALES DE TRANSPORTE ACTIVO DE IONES, PERDIDA DE LA HOMEOSTASIS DE IONES.</p> <p>↑ Na^+, Cl^- Y H_2O INTRACELULARES; EDEMA DE CELULAS GLIALES Y K^+ EXTRACELULARES; EDEMA DE CELULAS ENDOTELIALES Y ASTROCYTOS</p> <p>CELULAS. ↑ Ca^{++} INTRACELULAR.</p> <p>↑ Ca^{++} INTRACELULAR: EN NEURONAS, ACTIVACION DE FOSFOLIPASA A_2, DEGRADACION DE FOSFOLIPIDOS COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR. ALTERACION DE LA PERMEABILIDAD. AUTOLISIS. ACTIVACION DE NUCLEASAS, RUPTURA DE 1 O 2 CADENAS DE DNA. LIBERACION DE NEUROTRANSMISORES EXCITATORIOS. FORMACION DE RADICALES PEROXIDO LIBRES. DAÑO A VARIAS ESTRUCTURAS CELULARES. EN MUSCULO LISO VASCULAR, VASOESPASMO.</p> <p>DAÑO A VARIAS ESTRUCTURAS CELULARES¹⁰.</p> <p>↑ FORMACION DE PROSTAGLANDINAS, THROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS VASOESPASMO, HIPOPERFUSION TARDIA.</p>
<p>DURANTE LA REPERFUSION LUEGO DEL PERIODO DE ISQUEMIA/ANOXIA (MINUTOS A 6-8 H)</p> <p>RADICALES PEROXIDO LIBRES HIPEREMIA HIPOPERFUSION TARDIA</p> <p>↑ FORMACION DE PROSTAGLANDINAS LEUCOTRIENOS Y THROMBOXANOS</p>	<p>DAÑO A VARIAS ESTRUCTURAS CELULARES¹⁰</p> <p>PERJUDICIAL PARA LA BARRERA HEMATO-ENCEFALICA DAÑADA</p> <p>EMPEORAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA METABOLICA EXISTENTE EN ESTRUCTURAS CEREBRALES ESPECIFICAS.</p> <p>VASOESPASMO, HIPOPERFUSION TARDIA.</p>
<p>43 H - 24 H</p> <p>↑ LIBERACION DE TRANSMISORES EXCITATORIOS</p>	<p>HIPOREACTIVIDAD NEURONAL. ACTIVIDAD EPILEPTOIDE</p> <p>↑ Ca^{++} INTRACELULAR; ACTIVACION DE FOSFOLIPASA A_2, DEGRADACION DE FOSFOLIPIDOS COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR. AUTOLISIS. ACTIVACION DE NUCLEASAS. RUPTURA DE 1 O 2 CADENAS DE DNA.</p>
<p>(2 DIAS - 7 DIAS)</p> <p>RUPTURA DE LAS CADENAS DE DNA.</p>	<p>FALLA EN LA SINTESIS DE PROTEINAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES¹⁰.</p>

= PUEDE PRODUCIR DIRECTAMENTE DAÑO NEURONAL IRREVERSIBLE 12, 20-22.

En diversos estudios, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, se han investigado los efectos de diferentes fármacos contra el daño provocado por la isquemia/anoxia cerebral global aguda en el sistema nervioso central. Se ha demostrado que barbitúricos, isoflurano, acetato de alfadolona/alfaxalona, etomidato, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio, lidocaina, naloxona, entre otros, tienen la capacidad de modificar uno o varios mecanismos fisiopatológicos del daño consecutivo a la isquemia/anoxia cerebral global aguda y pueden de esta manera reducir las secuelas neurológicas correspondientes ^{9,44-67}. Sin embargo también poseen efectos farmacológicos indeseables que hacen difícil su empleo, particularmente en humanos, durante el paro cardiorrespiratorio que frecuentemente da lugar a la isquemia/anoxia cerebral global aguda; así como, durante los procedimientos de reanimación en el periodo post-isquemia. Por otra parte, no existe un acuerdo general acerca de su aplicación clínica como parte del tratamiento de pacientes que han sufrido isquemia/anoxia cerebral, ni de su utilidad en contra del daño cerebral en estos casos ⁵⁴.

El estudio de nuevos fármacos cuyas características farmacológicas permitan anticipar su capacidad para contrarrestar uno o varios de los mecanismos fisiopatológicos provocados por isquemia/anoxia cerebral ha sido motivo de especial atención en los últimos años. En particular, el uso de anestésicos generales en contra del daño provocado por isquemia/anoxia se ha sustentado en la capacidad que tienen algunos de estos fármacos, para

inhibir la excitabilidad y la descarga neuronal en diferentes estructuras cerebrales, con la consiguiente disminución de las demandas de oxígeno y nutrientes en el sistema nervioso central durante el periodo post-isquemia. Para ello se requiere la administración de dosis anestésicas de estos fármacos hasta provocar signos electroencefalográficos de "actividad-supresión". Estos efectos sobre la excitabilidad neuronal se han atribuido en el caso de barbitúricos y de esteroides anestésicos, a la potenciación de las acciones GABA en receptores neuronales y a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios en los componentes neuronales de las diferentes estructuras del sistema nervioso central ^{56,68-69}. El incremento de la actividad GABAérgica, la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios y la consiguiente inhibición de la excitabilidad neuronal que pueden provocar estos fármacos, constituyen fenómenos opuestos a los provocados por la isquemia/anoxia cerebral global aguda. En esta situación, la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios y el incremento anormal de la concentración intraneuronal de Ca^{2+} que resulta de la interacción de dichos neurotransmisores con sus receptores; así como de los fenómenos de despolarización neuronal asociados, han sido señalados como parte importante de los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar al daño neuronal irreversible provocado por isquemia/anoxia ^{13,16,21,23-24,28-29}. A este respecto debe señalarse que tanto los barbitúricos como los esteroides anestésicos son fármacos capaces de reducir las alteraciones electroencefalográficas y neurológicas provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda ^{51-53,63,66}. En este sentido, se

ha propuesto que los efectos de incremento de la actividad GABAérgica del sistema nervioso central pueden favorecer la recuperación anatomofuncional de los componentes celulares del cerebro en la condiciones finiopatológicas provocadas por isquemia/anoxia ^{66,70}. Asimismo la reducción de la excitabilidad neuronal ha sido propuesta como un mecanismo de compensación que les permite a algunos vertebrados soportar las condiciones de déficit de oxígeno, durante periodos relativamente prolongados sin alteraciones del sistema nervioso central ⁷¹.

Por otra parte, se ha demostrado que el propofol (2,6-diisopropilfenol) provoca incremento de la actividad GABAérgica en estructuras nerviosas y este efecto ha sido propuesto como parte del mecanismo del efecto hipnótico de este fármaco, el cual se utiliza frecuentemente en Anestesiología ⁷²⁻⁷⁶. El propofol también interfiere con la operación de los canales de sodio en la membrana neuronal ⁷⁸ y se ha sugerido que inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, de la misma manera como ocurre los barbitúricos y esteroide anestésicos ^{66,68-69}. Estos fenómenos probablemente sean la causa de la inhibición de la descarga multineuronal que se presenta en estructuras del tallo cerebral, tálamo, hipotálamo, sistema límbico como consecuencia de la administración de propofol y que ocurre en forma dependiente de la dosis del fármaco (datos no publicados obtenidos en nuestro laboratorio); el cual también puede provocar, con las dosis mayores signos electroencefalográficos de "actividad-supresión" ^{72,78}.

Los datos mencionados sugieren la posibilidad de que el

propofol tenga efectos en contra de las alteraciones anatomofuncionales provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda, de manera semejante a lo descrito para barbitúricos y esteroides anestésicos. En favor de esta posibilidad también podría señalarse el efecto anticonvulsivante del propofol⁷⁹⁻⁸⁰, ya que los barbitúricos y esteroides anestésicos que reducen las alteraciones neurológicas provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda, también disminuyen o suprimen los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide durante el periodo inmediato post-isquemia^{51,63}. Esta actividad epileptoide parece ser consecuencia del incremento anormal de la excitabilidad de componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales, como resultado de la lesión de interneuronas GABAérgicas inhibitorias y del incremento anormal de la concentración interneuronal de Ca^{++} , que por otra parte puede dar lugar a la activación de mecanismos celulares de daño irreversible de los componentes neuronales de las diferentes estructuras del sistema nervioso central⁶¹⁻⁶³. Se ha reportado que la presencia de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide durante el periodo inmediato post-isquemia generalmente se asocia a mayor déficit neurológico en animales de experimentación expuestos a isquemia/anoxia cerebral global aguda^{51,63}.

También se ha descrito que el propofol en dosis que producen signos electroencefalográficos de "actividad-supresión" disminuye de manera significativa el consumo cerebral de oxígeno y glucosa, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal,

sin modificación del mecanismo vascular de ajuste del flujo sanguíneo cerebral dependiente de la presión parcial de bióxido de carbono (PaCO_2)⁸⁴⁻⁸⁸. Estos efectos del propofol, podrían influir favorablemente para la restauración de la relación entre la demanda de oxígeno (O_2) y glucosa por parte de los componentes celulares del sistema nervioso central y las posibilidades de su aporte sanguíneo durante el periodo de reperfusión post-isquemia. Recientemente se ha demostrado que la administración de propofol reduce las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, de la concentración de potasio y de calcio, así como la acidosis en el líquido extracelular del sistema nervioso central en gatos con isquemia/anoxia cerebral global provocada por la reducción de la presión arteria media hasta 28-30 mmHg; aunque en este estudio el propofol no disminuyó las alteraciones histopatológicas provocadas por la isquemia⁸⁹. También se ha demostrado que la administración de propofol reduce las alteraciones electroencefalográficas, neurológicas e histopatológicas provocadas por isquemia cerebral parcial en ratas⁹⁰.

Los antecedentes expuestos sustentan la posibilidad de que algunos efectos farmacológicos del propofol contrarresten mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a daño neuronal irreversible como consecuencia de la isquemia/anoxia cerebral global aguda. Los resultados de este tipo de estudios parecen importantes en vista de que el uso frecuente del propofol en Anestesiología ha permitido obtener la experiencia para su empleo clínico que posibilita su uso como parte del tratamiento de

problemas clínicos de isquemia/anoxia cerebral en seres humanos. Sin embargo, con la excepción de un trabajo reciente ⁸⁹, en el que se analizaron los efectos del propofol sobre las alteraciones de algunos componentes del líquido intersticial y del flujo sanguíneo cerebral provocadas por isquemia/hipoxia cerebral global aguda, no se han investigado los efectos de este fármaco en modelo de isquemia/anoxia cerebral. De ahí la importancia de acrecentar la evidencia acerca de los posibles efectos del propofol sobre las alteraciones anatomofuncionales del sistema nervioso central en situaciones de isquemia/anoxia.

El presente estudio fué diseñado con el objetivo de investigar los posibles efectos del propofol contra las alteraciones funcionales del sistema nervioso central provocadas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda inducido por paro cardiorrespiratorio en gatos. Dichos efectos serán evaluados mediante el registro y el análisis de los cambios de la actividad multineuronal de tres diferentes estructuras cerebrales, del electroencefalograma cortical y del déficit neurológico provocados por el episodio de isquemia/anoxia en gatos bajo tratamiento con propofol y en ausencia de este.

Se anticipa que las alteraciones anatómo-funcionales del sistema nervioso central provocadas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda, dan lugar a modificaciones de la actividad multineuronal de estructuras cerebrales específicas y del electroencefalograma cortical, así como déficit neurológico cuya magnitud y curso temporal se relacionan con la magnitud y curso temporal de las alteraciones provocadas por la isquemia/anoxia

cerebral en los componentes celulares del sistema nervioso central. Se postula como hipótesis que el propofol suprime o reduce las alteraciones funcionales provocadas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda en el sistema nervioso central del gato y en consecuencia suprime o reduce las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral y el déficit neurológico inducidos por este evento.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 16 gatos de cualquier sexo. Bajo anestesia general con pentobarbital sódico (33 mg/kg/iv) se implantaron a permanencia en cada uno de los animales electrodos bipolares concéntricos en la formación reticular mesencefálica (FRM), hipocampo dorsal (HIP) y amígdala basolateral (AMG). Los electrodos subcorticales se construyeron con alambre de nicromo (60 μ m de diámetro) aislado en toda su superficie, el cual se colocó dentro de una cánula de acero inoxidable calibre 25, cubierta con barniz aislante excepto en una pequeña superficie de 1 mm en la punta de la cánula, desde donde sobresalió 1 mm el extremo del alambre de nicromo, con el área de sección transversal descubierta y dispuesta como área de registro. También se implantaron electrodos corticales de acero inoxidable en el hueso suprayacente a la corteza parieto-occipital derecha y un electrodo de referencia en el seno frontal. Los electrodos se unieron a la terminales correspondientes de un conector que se fijó en el cráneo de cada gato con cemento acrílico.

Siete días después de la implantación se obtuvieron registros de electroencefalograma (EEG) de la corteza parieto-occipital derecha, EEG y actividad neuronal multiunitaria (AMN) de la FRM, HIP y AMG, durante los estados de alerta-quieto en dos días sucesivos. Los registros se efectuaron en papel y en cinta magnética mediante un polígrafo Grass Mod 7 y una grabadora Ampex, colocando a cada uno de los animales dentro de una jaula

sono amortiguada (70 x 60 x 50 cm) para el registro de la actividad eléctrica cerebral y observación de la conducta. La técnica básica para el registro de la AMN ha sido descrita anteriormente⁹¹. También se efectuaron en días sucesivos dos evaluaciones neurológicas en cada uno de los animales de acuerdo al procedimiento descrito por Teod y col⁵¹ evaluando: nivel de conciencia 0-15 puntos, respiración 0-10 puntos, pares craneales 0-14 puntos (tamaño pupilar, reflejos a la luz, reflejo oculocefálico, reflejo corneal, reacción de orientación al ruido, sensación facial y reflejo nauseoso), reflejos espinales 0-16 puntos (tono muscular, reflejo flexor al dolor), reacciones conductuales 0-20 puntos. (alimentación y acicalamiento), actividad motora 0-25 puntos. (carrelilleando, oposición a la extensión). Normal: 0 puntos, el déficit neurológico más severo: 100 puntos. Solo se incluyeron en el presente estudio los animales con un puntaje de cero.

Diez días después de la implantación de los electrodos, cada uno de los animales fué anestesiado con halotano al 2% y O₂ al 21% . se intubó la tráquea y se inició ventilación mecánica controlada con frecuencia respiratoria de 12 por minuto y volumen suficiente para mantener la PaCO₂ entre 3.99 y 4.66 KPa, así mismo se mantuvo presión positiva al final de la espiración (PPFE) de 0.173 KPa. Inmediatamente después de la intubación de la tráquea se administró bromuro de pancuronio 0.136 µM/kg IV para provocar bloqueo neuromuscular. Los bordes de la herida se infiltraron con clorhidrato de lidocaína. Se registraron en forma continua el EEG de la corteza parieto-occipital, el EEG

y la AMN de la FRM, HIP, AMG, electrocardiograma, presión arterial media femoral (PAM), presión venosa central, temperatura rectal. Se obtuvieron muestras de 2 cc de sangre a diferentes intervalos: control, 30, 120, 240 y 360 min para determinar pH, presión parcial de oxígeno (PaO_2), PaCO_2 , déficit de base (DB), bicarbonato actual, dióxido de carbono (CO_2), y glucosa.

Se instaló un electrodo en la aurícula derecha al través de un cateter venoso central y se corroboró su posición por medio de un registro electrocardiográfico intracavitario; a continuación se provocó paro cardiorrespiratorio (PCR) mediante el paso de corriente eléctrica (60 Hz, 5-10 V) durante 2 a 5 segundos entre la punta del electrodo intra-auricular y un electrodo colocado en la pared del tórax cerca de la punta del corazón, al mismo tiempo se desconectó el respirador y se ocluyó el tubo endotraqueal durante 10 minutos, tiempo en que se mantuvo el PCR. El PCR se produjo en cada gato cuando la pH, gases en sangre y glucosa se encontraron dentro de límites fisiológicos.

Inmediatamente después de iniciado el paro cardiorrespiratorio se suspendió la administración de halotano y al término de 10 minutos de PCR, se iniciaron maniobras de reanimación: ventilación mecánica con FiO_2 al 100%, masaje cardíaco externo, manteniendo la presión arterial media femoral entre 11.997 y 13.33 KPa, bicarbonato de sodio 2mM/kg iv, epinefrina 0.068 $\mu\text{M}/\text{kg}$, gluconato de calcio 23.24 $\mu\text{M}/\text{kg}$. Cuando hubo fibrilación ventricular se corrigió mediante una descarga de corriente eléctrica de 15 a 25 J, generada por un desfibrilador Mennen Cardiopak, aplicada sobre la pared torácica;

inmediatamente después de la supresión de la fibrilación ventricular se administraron: sulfato de atropina 0.072 $\mu\text{M}/\text{kg}$ iv y clorhidrato de lidocina 3.69 $\mu\text{M}/\text{kg}$ iv para estabilizar el ritmo cardiaco. En el transcurso de la 6 horas siguientes, cuando fué necesario se administró dopamina para mantener la PAM entre 11.997 y 13.33 KPa. Se llevaron a cabo análisis de gases en sangre arterial a los 10, 30, 240 y 360 minutos después de la resucitación y se hicieron las correcciones necesarias para mantener el pH entre 7.35 y 7.40. El tiempo requerido para las maniobras de reanimación no excedió 4 minutos.

Los animales de experimentación se agruparon en forma aleatoria de la siguiente manera.

GRUPO I.- 8 gatos sin tratamiento; treinta minutos después de la resucitación se administró a cada gato 48 cc del vehículo del propofol un tiempo de 6 h en infusión continua.

GRUPO II.- 8 gatos con tratamiento; treinta minutos después de la resucitación se administró a cada gato propofol 0.25 mg/kg/min en infusión continua durante 6 h. Con un volumen de infusión total de 48 cc.

Cada uno de los gatos de ambos grupos se mantuvo con ventilación mecánica controlada durante 6 horas a partir de paro cardiorrespiratorio, entonces se permitió que recuperaran su actividad respiratoria espontánea, y fueron extubados.

Se obtuvieron registros del EEG cortical y el EEG y AMN de FRM, HIP Y AMG, con duración de 3 minutos a intervalos de 30 minutos durante la primera hora y después cada hora durante las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio. Se identificaron signos de actividad epileptoide (espigas y crisis de actividad autosostenida) de acuerdo con las características descritas previamente para estos fenómenos. Se contaron las espigas de magnitud y voltaje igual o mayor de $75 \mu V^{92}$. Posteriormente se hizo un registro diario en las mismas condiciones ambientales capaces de provocar en los gatos el patrón conductual alerta-quieto. Se efectuó un análisis comparativo de los histogramas de distribución de frecuencias del EEG Y AMN de las estructuras registradas en los gatos tratados y no tratados. Se identificaron y analizaron en forma comparativa los fenómenos electroencefalográficos indicadores de lesión cerebral y de actividad epileptoide en los animales tratados y no tratados⁹².

En los 5 días siguientes al paro cardiorrespiratorio se efectuó una evaluación neurológica cada día por 2 observadores mediante un procedimiento ciego. Se utilizó la escala de déficit neurológico técnica descrita por Todd y colaboradores⁵¹.

Todos los gatos fueron sacrificados, con dosis letal de pentobarbital sódico y perfundidos con formol sucrosa al 10%, para fijación del cerebro y realización cortes histológicos para evaluar la localización de los electrodos⁹³.

El análisis estadístico de los valores de frecuencia (número de descargas/segundo) de la actividad multineuronal de cada una

de las estructuras subcorticales, en las diferentes situaciones experimentales, se realizó mediante análisis de varianza de dos factores con prueba de Duncan. Los valores obtenidos en cada uno de los grupos experimentales en la condición alerta-quieto cada uno de los 5 días siguientes al episodio de isquemia/anoxia fueron comparados con su propio control previo a este evento. Asimismo, los valores obtenidos en cada uno de los grupos experimentales cada hora durante las 6 h siguientes al episodio de isquemia/anoxia fueron comparados con su propio control obtenido en condiciones de ventilación mecánica controlada. También se compararon hora a hora los valores obtenidos en estas condiciones en el grupo tratado con los del grupo no tratado⁹⁴⁻⁹⁵.

Los valores del déficit neurológico obtenidos cada uno de los 5 días post-isquemia en los animales del grupo tratado se compararon cada día con los del grupo tratado mediante la prueba U de Mann Whitney. La concordancia interobservadores (interevaluadores) se analizó mediante el coeficiente de Kappa⁹⁶.

Las proporciones de frecuencias de EEG entre 1-3 Hz, 4-7 Hz, >8 Hz, obtenidas en las diferentes condiciones experimentales post-isquemia, se compararon con sus propios valores de control previo a la isquemia en cada uno de los grupos experimentales mediante la prueba de χ^2 . También se compararon los valores del grupo tratado con los del grupo no tratado⁹⁴⁻⁹⁵.

El análisis de varianza de dos factores se utilizó para el análisis estadístico de los valores de pH, gases en sangre, glucosa, frecuencia cardíaca y presión arterial media femoral

durante las 6 h siguientes al episodio de isquemia/anoxia. En cada uno de los grupos experimentales se compararon los valores post-isquemia con su propio control previo a este evento; también se compararon los valores del grupo tratado con los del grupo no tratado⁸⁴⁻⁹⁵.

En cualquier caso se consideraron significativas las diferencias con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características del EEG y la AMN de las estructuras cerebrales registradas en el presente estudio los días previos al PCR coinciden con las descritas previamente ^{63,97-99} esto es, desincronización del EEG con ondas rápidas de bajo voltaje (>12 Hz, 20 μ V) predominantes en la región parieto-occipital durante el estado conductual alerta-quieto y durante el sueño paradójico; así como, husos de ondas sincrónicas (12-14 Hz, 50-75 μ V) y ondas lentas de (1-4 Hz, 100-150 μ V) de forma irregular durante sueño lento. Las frecuencias (número de descargas/seg) de la actividad multineuronal correspondientes a las diferentes estructuras subcorticales fueron similares en los grupos tratado y no tratado durante el estado conductual alerta-quieto antes del paro cardiorrespiratorio; en estas condiciones la frecuencia promedio de AMN de FRM correspondió a 72% y a 63% de su frecuencia promedio durante el sueño paradójico (100%) en el grupo tratado y no tratado respectivamente; de la misma manera la AMN de HIP correspondió a 75% y a 82%; la AMN de ANG correspondió a 80% y a 74% de su frecuencia promedio durante el sueño paradójico (100%).

Inmediatamente antes del PCR los valores de glucosa, gases en sangre, pH, PAM y frecuencia (FC) estuvieron dentro de límites fisiológicos en todos los animales, sin diferencias significativas entre los grupos tratado y no tratado, con excepción de los valores del déficit de base, los cuales fueron significativamente mayores en el grupo no tratado, aunque dentro de los límites fisiológico (+3 a -3 mEq/l). En ambos grupos los valores de pH en sangre arterial disminuyeron significativamente,

inmediatamente después del PCR; sin embargo el pH recuperó sus valores de control a partir de la primera hora siguiente al PCR (Tabla II). Los valores de control del déficit de base también estuvieron dentro de los límites fisiológicos en ambos grupos experimentales, disminuyeron significativamente rebasando los límites fisiológicos inmediatamente después de PCR y quedaron nuevamente dentro de límites fisiológicos a partir de 30 min después de PCR; aunque en el grupo tratado los valores del déficit de base obtenidos entre 30 y 360 min después del PCR presentaron diferencias significativas con respecto a su valor control, siempre dentro de límites fisiológicos.

TABLA II. Valores ($\bar{x} \pm DE$) de pH y Déficit de base (mEq/l) en los grupos tratado y no tratado a diferentes tiempos a partir de paro cardiorrespiratorio.

	CONTROL	10 min	30 min	240 min	360 min	
TRATADO	7.36 \pm 0.00	6.80 \pm 0.05*	7.34 \pm 0.02*	7.36 \pm 0.01	7.35 \pm 0.01	pH
NO TRATADO	7.37 \pm 0.00	6.81 \pm 0.02*	7.36 \pm 0.01	7.36 \pm 0.01	7.36 \pm 0.01	
TRATADO	+3.00 \pm 0.01	-19.60 \pm 3.00*	+1.50 \pm 1.00	+1.00 \pm 0.00	+1.50 \pm 1.00	DB
NO TRATADO	+1.00 \pm 0.01*	-16.00 \pm 2.00*	+2.00 \pm 1.00	+1.50 \pm 0.00	+1.80 \pm 0.20	

* Diferencia significativa, $p < 0.01$ con respecto al control

+ Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al control

* Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al grupo tratado

La PaO_2 se incrementó significativamente durante las 6 h post-paro debido a la ventilación mecánica con O_2 100% durante este periodo (Tabla III). La $PaCO_2$ se incrementó significativamente rebasando los límites fisiológicos inmediatamente después del PCR; sin embargo volvió a límites fisiológicos a partir de 30 min

después de PCR. Estos valores de la PaCO₂ presentaron diferencias significativas con respecto a su propio control, aunque siempre dentro de límites fisiológicos.

TABLA III. Valores (X ± DE) de PaO₂ y PaCO₂ (mmHg) grupos tratado y no tratado a diferentes tiempos a partir de paro cardiorrespiratorio

	CONTROL	10 min	30 min	240 min	360 min	
TRATADO	86.0 ± 3.5	97.4 ± 5.3*	150.0 ± 6.8*	222.0 ± 10.1*	235.0 ± 9.2*	PaO ₂
NO TRATADO	90.0 ± 4.0	95.0 ± 5.4	147.0 ± 8.0*	230.0 ± 9.3*	238.0 ± 7.5*	
TRATADO	36.4 ± 1.3	115.0 ± 3.5*	42.0 ± 2.3*	27.0 ± 1.3*	26.0 ± 2.5*	PaCO ₂
NO TRATADO	36.4 ± 0.5	118.0 ± 4.0*	45.0 ± 1.5*	25.0 ± 2.0*	26.0 ± 3.0*	

* Diferencia significativa, p < 0.01 con respecto al control

+ Diferencia significativa, p < 0.05 con respecto al control

A partir de treinta minutos después del PCR y hasta el término del periodo de bloqueo neuromuscular, 6 h después del PCR la PAM se mantuvo dentro de límites fisiológicos con valores mayores de 90 mmHg; un fenómeno similar se observó con la FC a partir de 2 h después de PCR tanto en animales tratados como no tratados. Aunque en ambos grupos la frecuencia cardiaca (FC) fue significativamente mayor que el control hasta 2 h después del PCR (Tabla IV) Para mantener en estas condiciones la PAM y la FC se requirió la administración de dopamina en 2 de 8 gatos del grupo no tratado, 6 ± 2 µg/kg/min (media ± DE) y en todos los gatos del grupo tratado, 4 ± 1 µg/kg/min.

TABLA IV. Valores ($\bar{X} \pm DE$) de presión arterial media (PAM) mmHg y frecuencia cardíaca (FC) latidos por minuto en animales tratados y no tratados a diferentes tiempos a partir de PCR.

	CONTROL	10 MIN	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	
TRATADO	100 ± 2	0	110 ± 6	96 ± 2	95 ± 3	100 ± 3	96 ± 4	100 ± 2	99 ± 4	PAM
NO TRATADO	101 ± 3	0	108 ± 6	100 ± 1	97 ± 4	98 ± 5	98 ± 3	100 ± 5	98 ± 6	
TRATADO	175 ± 3	0	140 ± 8*	132 ± 0*	128 ± 6	123 ± 6	129 ± 8	124 ± 2	122 ± 6	FC
NO TRATADO	128 ± 5	0	147 ± 2*	140 ± 2*	130 ± 5	127 ± 8	126 ± 2	127 ± 3	128 ± 5	

* Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al control

La figura 1 ilustra los fenómenos provocados por el PCR en un animal no tratado. La ausencia de actividad electroencefalográfica en la corteza parieto-occipital y en las estructuras subcorticales y la supresión de la AMN de estas al final del PCR; así como la presencia de espigas aisladas, grupos de espigas, grupos de ondas rápidas (12-20 Hz), ondas delta y recuperación progresiva de la actividad de base del EEG fueron los fenómenos electroencefalográficos más notables durante las 6 h siguientes al PCR, en el gato todavía con bloqueo neuromuscular y ventilación mecánica controlada. La AMN de las estructuras subcorticales, ausente inmediatamente después del PCR se incrementó progresivamente durante este periodo.

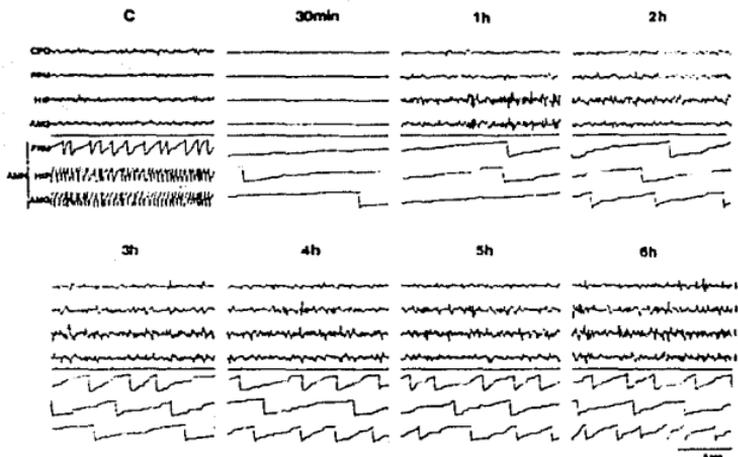


FIGURA 1. Registro del EEG de corteza parieto occipital (CPO) y del EEG y Actividad (AMN) de Formación Reticular Mesencefálica (FRN), Hipocampo Dorsal (HIP) y Amígdala basoteral (AMG) obtenidos en un animal no tratado, paralizado y con ventilación mecánica controlada. Antes del PCR (C) y a diferentes tiempos a partir de este suceso, la frecuencia de AMN de las estructuras subcorticales, puede apreciarse por el número de escaleras/tiempo, que resultaron de la operación del circuito generador de escaleras alimentado con potenciales de acción de la AMN (20 potenciales permiten obtener el nivel máximo de cada escalera y su "reset"). Note la presencia de ondas lentas y signos de actividad epileptoide en el EEG y la recuperación progresiva de la AMN en el transcurso del tiempo a partir del episodio de isquemia/anoxia.

La administración de propofol en infusión continua a partir de los 30 minutos siguientes al PCR provocó actividad lenta de bajo voltaje del EEG en la corteza parieto-occipital (4-7 Hz, 30-80 μ V) e inhibición permanente de la AMN de las estructuras subcorticales durante las 6 h siguientes al PCR (Figura 2).

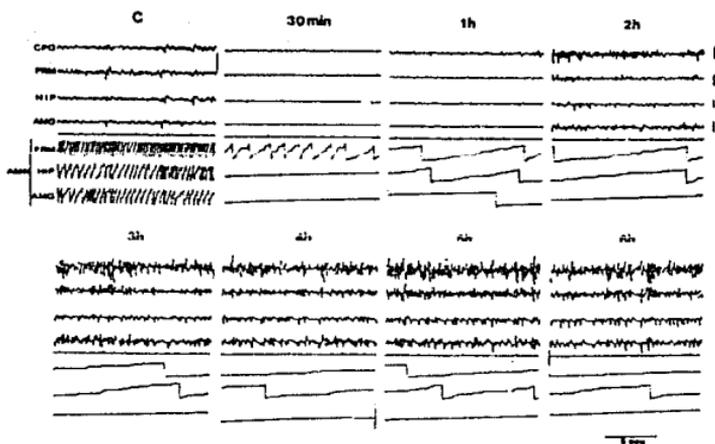


FIGURA 2. Registros de EEG de corteza parieto occipital (CPO) y del EEG y AMN de Formación Reticular Mesencefálica (FRM), Hipocampo Dorsal (HIP) y Amígdala Basolateral (AMG) obtenidos en un animal paralizado con ventilación mecánica controlada tratado con propofol en infusión continua iv a partir de 30 minutos después del inicio del PCR. Antes (C) y a diferentes tiempos a partir de este evento. Note la sincronización del EEG y la supresión de AMN por efecto de propofol.

Las condiciones ambientales que dieron lugar al estado conductual alerta-quieto antes del PCR también indujeron este estado conductual los días siguientes al PCR en los gatos de ambos grupos. En estas condiciones, en los gatos no tratados se registraron espigas aisladas y mayor proporción de ondas lentas, mezcladas con actividad rápida ($>12\text{Hz}$) de bajo voltaje (20 μV) en el EEG; asimismo la AMN se incrementó en FRM, se redujo en HIP en comparación con los mismos fenómenos antes del PCR (Figura 3).

En cambio, durante el estado conductual alerta-quieto, no ocurrieron diferencias en el EEG de la corteza parieto-occipital ni en el EEG y AMN de estructuras subcorticales durante los días siguientes al PCR en los animales tratados (Figura 3).

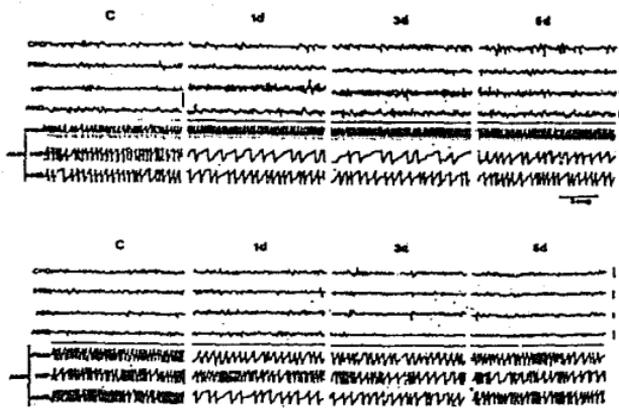


FIGURA 3. Registro de EEG de corteza parieto-occipital (CPO) y del EEG y AMN de Formación reticular Mesencefálica (FRM), Hipocampo Dorsal (HIP) y Amígdala Basolateral (AMG) obtenidos en la situación conductual alerta-quieto: Antes (C) y en diferentes días subsecuente al episodio de isquemia/anoxia en un animal no tratado (registro superior) y en un animal tratado con propofol (registro inferior). Note las características diferentes del EEG en uno y otro registros; la reducción permanente de la AMN del HIP en el animal no tratado y la AMN de las estructuras subcorticales con características similares al control el 5o día post-isquemia en el animal tratado.

La figura 4 muestra los valores promedio de la frecuencia de descarga multineuronal de las estructuras subcorticales en el grupo tratado y no tratado, las horas y los días siguientes al PCR y su recuperación durante las 6 h subsecuentes hasta alcanzar al final de este periodo, valores semejantes a los obtenidos antes del PCR. Asimismo, la frecuencia de descarga de AMN de FRM en la situación conductual de alerta-quieto, fué significativamente mayor al control previo al PCR en los días siguientes a este evento; por el contrario, la frecuencia de AMN de HIP fué significativamente menor durante los días siguientes al PCR. En este periodo no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de AMN de AMG los días 3 y 5

después del PCR.

La figura 4 también muestra la inhibición transitoria de la AMN de las estructuras subcorticales por efecto de la infusión continua de propofol en el grupo tratado y la ausencia de diferencias significativas en la frecuencia de AMN de FRM, HIP y AMG en la condición conductual alerta-quieto a partir del 3er. día siguiente al PCR.

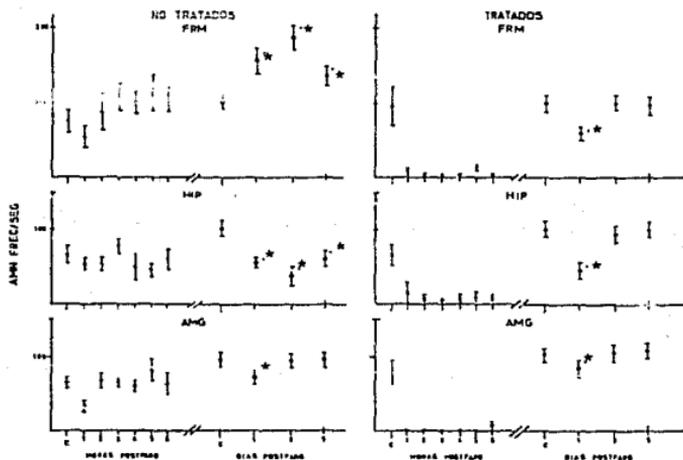


FIGURA 4. Valores ($X \pm DE$) de la frecuencia de AMN de FRM, HIP, AMG (descritos) en el grupo no tratado y en el grupo tratado. Puede observarse la recuperación de la AMN de las estructuras subcorticales las horas siguientes al episodio de isquemia/anoxia en el grupo no tratado así como el incremento significativo (*) de los valores de frecuencia de la AMN en FRM y su reducción significativa en HIP en la condición alerta-quieto los días siguientes al episodio de isquemia/anoxia en el mismo grupo no tratado. Note la supresión de la AMN de las diferentes estructuras subcorticales por efecto de la administración de propofol durante las horas siguientes al episodio de isquemia/anoxia en el grupo tratado; así como los valores de frecuencias de AMN similares a sus propios controles en la condición alerta-quieto.

Los resultados del análisis del EEG de la corteza parieto-occipital en las diferentes condiciones experimentales muestran, durante la 6 h siguientes al PCR, el incremento significativo de las proporciones de ondas con frecuencia de 1-3 Hz y 4-7 Hz, con decremento concomitante de la proporción de ondas con frecuencia de 8 Hz o más, luego de PCR en el grupo no tratado y luego del PCR y por efecto de la infusión continua de propofol en el grupo tratado (Figura 5).

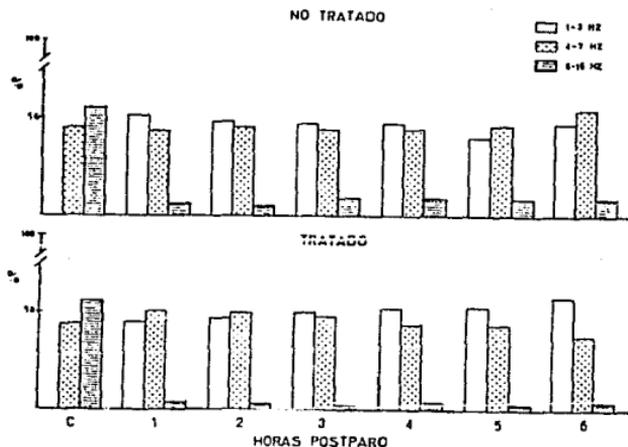


Figura 5. Proporciones de ondas del EEG con diferentes frecuencias: Antes (C) y a diferentes tiempos a partir del episodio de isquemia/anoxia en el grupo tratado y no tratado, en los animales paralizados y con ventilación mecánica controlada. Note el incremento significativo de la proporción de ondas lentas y la reducción concomitante de la proporción de ondas rápidas del EEG en ambos grupos.

En los días siguientes al PCR, en la situación conductual alerta-quieto, no ocurrieron diferencias significativas en la proporción de ondas con las frecuencias descritas en el grupo tratado; en cambio, persistió la proporción significativamente mayor de ondas de 4-7 Hz, con reducción concomitante de ondas de 8 Hz ó más en el grupo no tratado durante los 5 días siguientes al PCR (Figura 6).

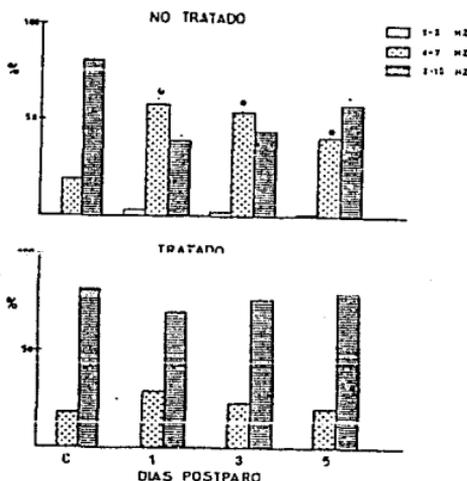


FIGURA 5. Proporciones de ondas del EEG con diferentes frecuencias: antes (C) y a los diferentes días después del episodio de isquemia/anoxia en el grupo no tratado y tratado, con los animales en la situación de alerta-quieto. Note el incremento significativo de las proporciones de ondas de 4-7 Hz en el grupo no tratado y la ausencia de modificaciones en las proporciones de ondas del EEG en el grupo tratado.

La figura 7 muestra los puntajes obtenidos por cada gato de los grupos tratado y no tratado como resultado de la evaluación neurológica diaria, los cinco días siguientes al PCR. Los puntajes de los gatos del grupo no tratado corresponden a déficit neurológico significativamente mayor en comparación con los gatos del grupo tratado.

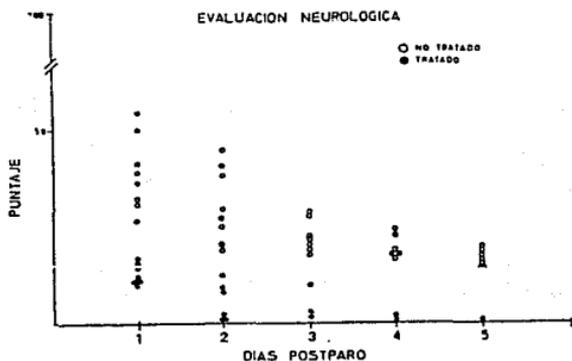


FIGURA 7. Valores de déficit neurológico obtenidos en los diferentes animales de los grupos no tratado y tratado, los días siguientes al episodio de isquemia/anoxia. Note que los valores de déficit neurológico de los animales no tratados son mayores que los de los animales tratados.

DISCUSION

En el presente estudio se han obtenido evidencias que permiten sustentar el efecto de propofol contra las alteraciones funcionales del sistema nervioso central provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda en gatos. Para ello se ha utilizado un modelo experimental de isquemia/anoxia, semejante en sus aspectos fundamentales a los descritos por otros autores 51,100-103.

En el presente estudio se controlaron algunos componentes del medio interno tales como pH, PaO_2 , $PaCO_2$ y glucosa, cuya modificación durante el periodo previo o el periodo siguiente, inmediatos a la isquemia/anoxia cerebral global aguda, pueden influir en la magnitud del daño neuronal provocado por este evento 104-111. El pH, los niveles de gases y glucosa en sangre se mantuvieron dentro de límites fisiológicos antes del paro cardiorrespiratorio y durante las últimas 5 h después de las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio. En consecuencia, puede asumirse que las modificaciones transitorias de esos componentes del medio interno, que ocurrieron como consecuencia del paro cardiorrespiratorio, pudieron ejercer una influencia semejante sobre las alteraciones funcionales provocadas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda en los animales de uno u otro grupo experimental; sin embargo, el diseño del presente estudio, manteniendo esos componentes del medio interno dentro de límites fisiológicos la mayor parte del periodo inmediato post-isquemia, tiende a reducir al mínimo la participación de las alteraciones antes descritas de pH, PaO_2 , $PaCO_2$ y glucosa en

sangre, en los mecanismos fisiopatológicos relevantes para las alteraciones anatómo-funcionales provocadas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda.

También se ha descrito que se requiere mantener la PAM con valores superiores a 90 mmHG para asegurar una adecuada presión de perfusión cerebral durante la reperfusión post-isquémica^{12,104,112-113}. Así ocurrió en el presente estudio, en el cual el registro continuo de la PAM proporcionó la evidencia de que se mantuvo entre 90-110 mmHg durante el periodo de 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio y la reanimación, tanto en los animales no tratados como en los animales tratados. La administración de dopamina para el control de la PAM en todos los animales tratados durante la mayor parte de la 6 h que duró la administración de propofol, plantea la posible influencia de otros efectos de dopamina, diferentes del incremento de la PAM, en la magnitud y el curso temporal de las alteraciones fisiopatológicas inducidas por la isquemia/anoxia cerebral global aguda. Se ha demostrado la participación de dopamina en los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la lesión neuronal provocada por isquemia en estructuras del cuerpo estriado¹¹⁴, donde dopamina y glutamato son liberados en forma masiva durante la isquemia. Sin embargo, la lesión de la sustancia negra que reduce dicha liberación de dopamina, pero no la liberación de glutamato, en el cuerpo estriado, previene la lesión post-isquémica de los componentes neuronales de esta estructura¹¹⁴. Se ha sugerido que el daño neuronal que resulta del incremento de la actividad dopaminérgica en el cuerpo estriado durante la isquemia se debe al incremento

de la actividad neuronal y de la actividad metabólica de esta estructura en condiciones de deterioro del flujo sanguíneo local por hipoperfusión post-isquémica¹¹⁴⁻¹¹⁶; asimismo, al efecto facilitatorio de dopamina sobre la actividad de neurotransmisores excitatorios como glutamato en los componentes neuronales del cuerpo estriado¹¹⁷⁻¹¹⁹.

En las condiciones experimentales del presente estudio, las alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica^{16,120} posibilitaría los efectos de la dopamina administrada para el control de la PAM, en estructuras del sistema nervioso central. En este caso cabría esperar el incremento de las alteraciones fisiopatológicas que pueden dar lugar al daño neuronal en estructuras nerviosas donde existan receptores dopaminérgicos. Por lo tanto los posibles efectos de la dopamina en el sistema nervioso central no contribuirían a los efectos del propofol contra el daño provocado por isquemia/anoxia cerebral global aguda. Por otra parte la magnitud de las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral y el déficit neurológico en los gatos no tratados que recibieron dopamina durante el periodo inmediato post-isquemia, no fueron diferentes de los valores de los mismos fenómenos en los gatos no tratados que no recibieron dopamina; esto sugiere que los posibles efectos de este fármaco en el sistema nervioso central no fueron relevantes para los resultados del presente estudio.

Los datos obtenidos del análisis de la actividad eléctrica cerebral se han considerado como indicadores del estado funcional del sistema nervioso central, tanto en modelos

experimentales de isquemia cerebral como en la práctica clínica relacionada con la atención de pacientes con este problema 121-131.

Los fenómenos electroencefalográficos registrados luego del paro cardiorrespiratorio en el presente estudio, coinciden con los reportes de otros autores^{51,63,109,124,127}. Así luego de la supresión del EEG durante el episodio de isquemia/anoxia ocurrió la recuperación progresiva de la actividad de base el EEG con el transcurso del tiempo. Sin embargo, los fenómenos electroencefalográficos registrados durante las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio fueron diferentes en los gatos no tratados y tratados. Se ha propuesto que los grupos de ondas rápidas, las espigas aisladas y los trenes de espigas que caracterizaron a los registros del EEG de los animales no tratados, tienen un significado fisiopatológico como expresión de alteraciones funcionales del sistema nervioso central que se traducen en signos EEG de actividad epileptoide^{51,61}, con incremento de la actividad metabólica y del consumo de O₂ y energía en las estructuras nerviosas involucradas^{124,127}, durante el periodo inmediato post-isquemia, en el cual los mecanismos fisiopatológicos vasculares que pueden dar lugar a fenómenos de "no reflujo" e hipoperfusión tardía posibilitan la ocurrencia de mayor daño neuronal en estructuras nerviosas con actividad epileptoide^{13,16,19,37,45}. En este sentido se ha demostrado que la presencia de signos de actividad epileptoide y ondas delta en el EEG cortical registrados en el periodo post-isquemia, se asocia con mayor daño neurológico en gatos que no recibieron tratamiento⁵¹⁻⁶⁰. Este hallazgo coincide con los resultados del

presente estudio. En cambio la ausencia de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide en corteza y estructuras subcorticales y la menor cantidad de frecuencias lentas en el EEG de la corteza parieto-occipital y de estructuras subcorticales de los animales tratados con propofol, correspondieron a déficit neurológico significativamente menor en comparación con el grupo no tratado. Estos hallazgos indican que este efecto del propofol, impidiendo o reduciendo la actividad epileptoide durante el periodo inmediato post-isquemia puede tener importancia como parte de los posibles mecanismos farmacológicos del propofol en contra de las alteraciones fisiopatológicas provocadas por isquemia/anoxia cerebral global aguda. A este respecto, se ha reportado que el efecto anticonvulsivante del propofol puede atribuirse al incremento de la actividad GABAérgica provocada por este fármaco en estructuras del sistema nervioso central^{74-76,79-80,132-133}.

En el presente estudio, las características de la AMN de las estructuras subcorticales fueron diferentes en los animales no tratados y en los animales tratados, durante las 6 h siguientes al episodio de isquemia/anoxia cerebral global aguda. En efecto, en los animales no tratados la frecuencia de la descarga multineuronal, prácticamente ausente al término de este evento, se incrementó progresivamente con el transcurso del tiempo, una vez que se restablecieron el flujo sanguíneo y la oxigenación del sistema nervioso central; en cambio, la frecuencia de la descarga multineuronal de las estructuras subcorticales permaneció ausente o con los valores mínimos en los animales tratados con propofol.

Se ha demostrado que durante el periodo inmediato (minutos a horas) post-isquemia, los componentes neuronales de las diferentes estructuras cerebrales quedan expuestos a fenómenos fisiopatológicos capaces de provocar daño neuronal irreversible^{16,21,28-29}. En estas condiciones, dichos componentes neuronales tienen la posibilidad de recuperar sus características anatomofuncionales en forma transitoria o definitiva ó por el contrario pueden sufrir daño neuronal irreversible, que pueden ocurrir desde los primeros minutos a partir del episodio de isquemia/anoxia hasta 24 horas o más horas después; en este caso como consecuencia de mecanismos fisiopatológicos que se pueden agregar a los que tienen lugar durante el periodo inmediato post-isquemia.

Esta posibilidad permiten postular que el incremento de la AMN durante el periodo inmediato post-isquemia en los animales no tratados no parece ser una expresión de la recuperación funcional de los componentes neuronales del hipocampo y en cambio puede deberse a la participación de mecanismos fisiopatológicos tales como la actividad de neurotransmisores excitatorios que por una parte pueden dar lugar al incremento de la descarga neuronal y al mismo tiempo promover el ingreso de cantidades de Ca^{++} suficientes para activar mecanismos celulares de daño neuronal irreversible^{123-124,126}.

En consecuencia es posible que las modificaciones de la AMN de la FRM y el HIP observadas en los animales no tratados los días siguientes al episodio de isquemia/anoxia cerebral global aguda correspondan a diversas alteraciones anatómo-funcionales de

los componentes neuronales de esas estructuras o de otra con las que se encuentran relacionadas funcionalmente. Así la reducción de la frecuencia de la descarga multineuronal del hipocampo los días siguientes a la isquemia/anoxia podría ser consecuencia de la lesión irreversible y la despoblación neuronal consiguiente en esta estructura. A este respecto debe señalarse que el hipocampo es una estructura muy susceptible al daño post-isquemia y que 10-15 minutos de isquemia/anoxia provoca la muerte de gran número de neuronas y despoblación neuronal importante en los conglomerados de células piramidales y granulares^{37,39-41,44-45}.

En cambio el incremento en la frecuencia de actividad multineuronal de la FRM los días siguientes al período de isquemia/anoxia podría deberse a la supresión del control inhibitorio sobre esta estructura. Esta relación funcional de la FRM se ha demostrado con la corteza cerebral¹³⁴⁻¹³⁵ y esta estructura contiene componentes neuronales considerados como muy vulnerables a la isquemia/anoxia. En el presente estudio la pérdida permanente de la reacción de apoyo de las extremidades indican la lesión de la corteza cerebral luego de isquemia/anoxia.

Por otra parte, en el presente estudio la isquemia/anoxia cerebral global aguda no provocó alteraciones permanentes en la actividad multineuronal de la amígdala basolateral en los animales no tratados ni en los animales tratados. Posiblemente la menor susceptibilidad de esta estructura al daño post-isquemia^{37,39,41} en comparación con el hipocampo y corteza cerebral, sirva de explicación para el fenómeno descrito.

Puede ser importante para los fines del presente estudio, la posible relación entre la inhibición de la AMN de FRM e HIP provocado por el propofol durante el periodo inmediato post-isquemia y la ausencia de modificaciones de la frecuencia de descarga multineuronal de estas estructuras en los días siguientes al episodio de isquemia/anoxia. Se ha demostrado que los efectos de propofol sobre el sistema nervioso central en ausencia de isquemia/anoxia se deben en parte, al incremento de los efectos GABAérgicos en los componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales⁷³⁻⁷⁶, donde el propofol provoca facilitación del incremento de la conductancia del cloro, que resulta de la interacción de GABA con su receptor, y en consecuencia potencia el efecto de inhibición de la excitabilidad neuronal característico de este neurotransmisor⁷³⁻⁷⁶. Asimismo existe evidencia de que propofol inhibe la conductancia al sodio en las células nerviosas⁷⁷. Estos efectos de propofol pueden explicar la inhibición de la AMN observadas las horas siguientes a la isquemia/anoxia, sin embargo también podrían tener relevancia para modificar los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a las alteraciones anatómo-funcionales del sistema nervioso central consecutivas a isquemia/anoxia. En efecto se ha demostrado que el incremento en la actividad GABAérgica reduce la lesión neuronal consecutivo a isquemia/anoxia en el hipocampo⁷⁰. Esta estructura posee la mayor susceptibilidad al daño provocado por isquemia^{26,37,39-41,44-45}.

A este respecto cabe señalar que otros fármacos anestésicos, tales como tiopental y acetato de alfadolona/alfaxalona, que son

capaces de reducir el daño cerebral consecutivo a isquemia/anoxia 51-52,54-55,63,66 aumentan la actividad GABAérgica en diversas estructuras cerebrales⁶⁰⁻⁶⁹.

Otros efectos farmacológicos de propofol podrían asimismo favorecer la preservación de las características anatomofuncionales del sistema nervioso central ante la isquemia/anoxia, tal es el caso de la reducción del consumo de oxígeno y glucosa de los componentes neuronales del sistema nervioso central^{84,86-87,90}.

La magnitud del déficit neurológico como consecuencia de la isquemia/anoxia cerebral, también se ha considerado como un indicador de la magnitud del daño provocado por los mecanismos fisiopatológicos inducidos por ese evento en los componentes neuronales de diversas estructuras del sistema nervioso central^{12,51-52,64,67}. A este respecto cabe destacar que en el presente estudio la magnitud del déficit neurológico post-isquemia fué significativamente menor en los animales tratados con propofol que en los animales no tratados.

Los resultados del presente estudio acerca de las características de la actividad eléctrica cerebral y la magnitud del déficit neurológico en un modelo de isquemia/anoxia cerebral global aguda sugieren que la administración de propofol durante el período inmediato post-isquemia interfiere con mecanismos fisiopatológicos que dan lugar por una parte a las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral y por otra parte a las

alteraciones neurológicas post-isquemia que ocurren en ausencia del tratamiento con propofol en los animales no tratados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Granger CV, Greer DS, Liset E, Coulombe R, O'Brien K. Measurement of outcomes of care for stroke patients. *Stroke* 1978;6:228-244.
- 2.- Snyder BD, Ramirez-Lasepas M, Lippert DM. Neurological status and prognosis after cardiopulmonary arrest. I. A retrospective study. *Neurology* 1977;27:807-811.
- 3.- Safar P. Introduction on the evolution of the brain resuscitation. *Crit Care Med* 1980;6:199-202.
- 4.- Meyerburg RJ, Conde CA, Sung RJ. Clinical electrophysiologic and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1980;68:568-576.
- 5.- Eisenberg MS, Copass MK, Halstrom A. Management of out-of-hospital cardiac arrest: Failure of basic emergency medical technician services. *JAMA* 1980;243:1049-1051.
- 6.- Earnest MP, Yarnel PR, Merrill SL, Knapp GL. Long term survival and neurological status after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology (NY)* 1980;30:1298-1302.
- 7.- Safar P. Resuscitation: the science of resuscitation. *Crit Care Med* 1982;10:134-136.
- 8.- Kotila M, Waltino O, Miemi ML, Laaksonen R, Lempinen M. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke* 1984; 15:1039-1044.
- 9.- Safar P. Recent advances in cardiopulmonary-cerebral resuscitation: a review. *Ann Emerg Med* 1984;13:856-861.
- 10.- Abramson NS, Safar P, Detree KF. Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischemia. *Crit Care Med* 1985;13:930-931.
- 11.- Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *JAMA* 1986;255: 2905-2954.
- 12.- Rolfsen ML, Davis WR. Cerebral function and preservation during cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989;17:283-292.
- 13.- Nemoto EM. Pathogenesis of cerebral ischemia-anoxia. *Crit Care Med* 1978;6:203-214.
- 14.- Yotis A, Vigouret JM. Modifications de la neurotransmission dans l'e infarctus cérébral. *Agressologie* 1982;23:9-12.

- 15.- Plum F. What cause infarction in ischemic brain ? Neurology (NY) 1983;33:222-233.
- 16.- Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. Ann Neurol 1983;13:2-10.
- 17.- White BC, Aust SD, Arfors KE, Aronson LD. Brain injury in ischemic-anoxia: Hypothesis extension. A tale of two ions? Ann Emerg Med 1984;13:862-867.
- 18.- Dearden NM. Ischaemic brain. Lancet 1985;2:255-259.
- 19.- Graham DI. The pathology of brain ischemia and possibilities for therapeutic interventions. Br J Anaesth 1985;57:3-17.
- 20.- Heuser D, Guggenberger H. Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs. Br J Anaesth 1987;57: 23-33.
- 21.- Meldrum B, Evans M, Griffiths I, Simon R. Ischaemic brain damage. The role of excitatory activity of the calcium entry. Br J Anaesth 1985;57:44-46.
- 22.- Siesjo BK, Wiloch T. Cerebral metabolism in ischaemia: Neurochemical basis for therapy. Br J Anaesth 1985;57: 47-62.
- 23.- Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. Ann Neurol 1986;19:105-111.
- 24.- Kaplan J, Dimlich RVM, Biros MH, Hedges J. Mechanisms of ischemic cerebral injury. Resuscitation 1987;15:149-169.
- 25.- Allen K, Busza AL, Crockard HA, Frackowiak RS, Gardian DG, Proctor E, Ross Russel RW, Williams SR. Acute cerebral ischemia: concurrent changes in cerebral blood flow, energy metabolites, pH and lactate measured with hydrogen clearance and ³¹P and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. changes following ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:816-821.
- 26.- Demediuk P, Faden AJ. Arachidonic acid metabolites and membrane lipid changes in central nervous system injury. En: Stein DG, Sabel BA (Ed). Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury. Plenum Press, New York 1988;pp 23-42.
- 27.- Klatzo I. Role of edema in the pathophysiology of ischemic injury. En: Somjen S (Ed). Mechanism of cerebral hypoxia and stroke. Plenum Press New York 1988;pp 53-56.
- 28.- Kogure K, Tanaka J, Araki T. The mechanism of ischemia-induced brain cell injury. Neurochem Pathol 1988;9:145-170.

- 29.- Krause GS, White BC, Aust SD, Nayini NR, Kumar K. Brain cell death following ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. *Crit Care Med* 1988;16:714-725.
- 30.- Smith ML, Siesjo BK. Acidosis related brain damage: immediate and delayed events. En: Somjen S (Ed). *Mechanism of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press New York 1988;pp 57-71.
- 31.- Yasumoto Y, Passonean JV, Feussner G, Lust WD. Metabolic alteration in fiber layers of the CA1 region of the gerbil hippocampus following short-term ischemia: high energy phosphates, glucose-related metabolites, and amino acids. *Metab Brain Dis* 1988;3:133-149.
- 32.- Hanasen AJ, Lundback JA. Ion distribution in brain during ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:353-356.
- 33.- Kass IS, Abramowicz AE, Cottrell, JE. Brain metabolism during ischemia and anoxia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:264-266.
- 34.- Kempshi O. Mechanism of ischemic cerebral damage: the role of glia cells. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:267-271.
- 35.- Kitagawa K, Matsumoto M, Oda T, Niiobe M, Hata R, Handa N, Fukunaga R, Isaka Y, Kimura K, Maeda H, Mikoshiba K, Kamada T. Free radical generation during brief period of cerebral ischemia amy trigger delayed neuronal death. *Neuroscience* 1990;35:551-558.
- 36.- Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neural damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982;11:491-498.
- 37.- Hossmann KA. Post-ischemic resuscitation in the brain: selective vulnerability versus global resistance. En: Kogure K, Hossmann KA, Siesjö BK, Welch FA (Ed). *Molecular mechanisms of ischemic brain damage*. Progress in Brain Research, vol 63. Elsevier Science Publ. Co New York 1985;pp 3-17.
- 38.- Schmidt-Kastner R, Hossmann KA, Grosse-Ophoff B. Relationship between metabolic recovery and the EEG after prolonged ischemia of cat brain. *Stroke* 1986;17:1164-1169.
- 39.- Crain BJ, Nadler JV. Selective neuronal cell death after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil. En: Somjen S (Ed) *Mechanism of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press, New York 1988;pp 35-47.
- 40.- Crain BJ, Westerkam WD, Harrison AH, Nadler JV. Selective neuronal death after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil: a silver impregnation study. *Neuroscience* 1988;27:387-402.

- 41.- Kirino T, Tamura A, Sano K. Early and late neuronal damage following cerebral ischemia. En: Somjen S (Ed) Mechanism of cerebral hypoxia and stroke. Plenum Press, New York 1988;pp 23-34.
- 42.- Lin CS, Polsky K, Nadler JV, Crain BJ. Selective neocortical and thalamic cell death in the gerbil after transient ischemia. *Neuroscience* 1990;35:289-299.
- 43.- Nakano S, Kogure K, Fujikura H. Ischemia induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain. *Neuroscience* 1990;38:115-124.
- 44.- Schmidt-Kastner R, Grosse-Ophoff B, Hossmann KA. Pattern of neuronal vulnerability in the cat hippocampus after one hour of global cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 1990;79:444-455.
- 45.- Schmidt-Kastner R, Freund TP. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. *Neuroscience* 1991;40:599-636.
- 46.- Ito V, Spatz M, Walker JT, Klatz I. Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1975;32:209-230.
- 47.- Baskin DS, Hosobuchi Y. Naloxone reversal of ischaemic neurological deficit in man. *Lancet* 1981;2:272-275.
- 48.- Frost EAM. Brain preservation. *Anesth Analg* 1981;60:821-823.
- 49.- Agnoli A, Leonardi G, Pallesse N. Utilisation de l'alfatesine dans le traitement du coma traumatique et vasculaire. *Agressologie* 1982; 23:65-68.
- 50.- Valdy-Moulinier M. La protection pharmacologique cérébrale. *Agressologie* 1982;23:3-8.
- 51.- Todd MM, Chadwick HS, Shapiro HM, Dunlop BJ, Marshal LF, Dueck R. The neurologic effects of thiopental following experimental cardiac arrest in cats. *Anesthesiology* 1982;57:76-87.
- 52.- Gisvold SE, Safar P, Hendrickx HL, Rao G, Mooney J, Alexander H. Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. *Anesthesiology* 1984;60:88-96.
- 53.- Newberg LA. Cerebral resuscitation: advances and controversies. *Ann Emerg Med* 1984;13:853-856.
- 54.- Gisvold SE, Steen PA. Drug therapy in brain ischaemia. *Br J Anaesth* 1985;57:96-109.
- 55.- Shapiro HM. Barbiturates in brain ischaemia. *Br J Anaesth* 1985;57:82-95.

56. - Steen PA, Gisvold SE, Midle JH, Newberg LA, Scheithauer BW, Lanier WL, Michenfelder JD. Nimodipe improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 1985;62:406-414.
57. - Adams HP, Plinger CP, Barsan WG, Butler MJ, Graff-Radford NR, Brot TJ, Biller J, Damasio H, Tombsick T, Goldberg M, Spilker JA, Berlinger E, Dambrosia J, Biros M and Hollern R. A dose escalation study of large doses of naloxone for treatment of patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 1986;17:404-409.
58. - Desphande J, Mielock T. Flunarizine a calcium entry blocker ameliorates ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology* 1986;64:215-224.
59. - Hoff JT. Cerebral protection. *J Neurosurg* 1986;65:579-591.
60. - Mabe H, Nagai H, Takagi T, Uemura S, Ohno M. Effect of nimodipine on cerebral functional and metabolic recovery following ischemia in the rat brain. *Stroke* 1986;17:501-505.
61. - Brailowsky S. Therapeutic approaches in subjects with brain lesion. En: Stein DG, Sabel BA (Ed). *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury*. Plenum Press, New York 1988;pp 1-21.
62. - Feeney DM, Sutton RL. Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury. *CRC Crit Rev Clin Neurobiol* 1987;3:135-197.
63. - Cervantes M, Ruelas R, Sánchez R, Alvarez-Resendiz G. Brain injury following cardiorespiratory arrest in cats. *Bol Estud Med Biol México* 1989;37:17-27.
64. - Choi DW. NMDA antagonist and hypoxic neuronal injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:357-359.
65. - Hoffman WE, Prekezes C. Benzodiazepines and antagonists: effects on ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:272-277.
66. - Karlsson BR, Steen PA. Barbiturates for global and focal ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:278-283.
67. - Warner DS. Volatile anesthetics and the ischemic brain. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1:290-294.
68. - Barker JL, Harrison NL, Lange GD, Owen DG. Potentiation of gamma-aminobutyric-acid-activated chloride conductance by a steroidal anaesthetic in cultured rat spinal neurones. *J Physiol* 1987;386:485-501.
69. - Keane PE, Biziere K. The effects of general anaesthetics on gabaergic synaptic transmission. *Life Sci* 1987;41:1437-1448.

- 70.- Johansen FP, Diemer NH. Enhancement of GABA neurotransmission after cerebral ischemia in the rat reduces loss of hippocampal CA1 pyramidal cells. *Acta Neurol Scan* 1991;04:16.
- 71.- Rosenthal M, Feng Z C, Sick TJ. Brain vulnerability and survival during anoxia: protective strategies of hypoxia resistant vertebrate. En: Somjen, G. (Ed). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press, New York 1988;pp 9-21.
- 72.- Langley Ms, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334-372.
- 73.- Lodge D, Anis NA. Effects of ketamine and three other anaesthetics on spinal reflexes and inhibitions in the cat. *Br J Anaesth* 1984;56:1143-1151.
- 74.- Collins GGS. Effects of the anaesthetics 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 1988;95:939-949.
- 75.- Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. The general anaesthetic propofol enhances the function of γ -aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1990;55:2135-2138.
- 76.- Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA_A receptors. *Brain Res* 1991;542:225-232.
- 77.- Frenkel C, Urban BW. Human Brain sodium channels as one of the molecular target sites for the new intravenous anaesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Europ J Pharmacol* 1991;208:75-79.
- 78.- Herregods L, Rolly G, Mortier E, Bogaert M, Mergaert C. EEG and SMEG monitoring during induction and maintenance of anesthesia with propofol. *J Clin Monit Comput* 1989;6:67-73.
- 79.- Simpson KH, Halsall PJ, Carr CME, Stewart KG. Propofol reduces seizures duration in patients having anaesthesia for electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;61:343-344.
- 80.- Modica PA, Tempelhoff R, White P. Pro-and anticonvulsant of anaesthetics (part II). *Anesth Analg* 1990;70:433-444.
- 81.- Meldrum BS. Cell damage in epilepsy and role of calcium in cytotoxicity. En: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Ed). *Basic mechanism of epilepsies, molecular and cellular approaches*. *Advances in Neurology* V44 Raven Press, New York, 1986;pp 849-855.

- 82.- Olney JW, Collins RC, Soloviter RS. Excitotoxic mechanism of epileptic brain damage. En: Delgado-Escueta AV, Waterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Ed). Basic mechanism of epilepsies molecular and cellular approaches. Advances in Neurology V44 Raven Press, New York, 1986;pp 857-877.
- 83.- Roberts E. Failure of GABAergic inhibition: A key to focal and global seizure. En: Delgado-Escueta AV, Waterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Ed) Basic mechanism of epilepsies, molecular and cellular approaches. Advances in Neurology V44 Raven Press, New York, 1986;pp 849-855.
- 84.- Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effects of propofol on cerebral metabolism and the response of the cerebral circulation to CO₂. Anaesthetist 1987;36:60-65.
- 85.- Ravussin P, Guinard JP, Railey F, Thorn D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. Anaesthesia 1988;43 (suppl) 37-41.
- 86.- Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, De Rood M. Effects of propofol on cerebral blood and flow and metabolism in man. Anaesthesia 1988;43 (suppl) 42-43.
- 87.- Pinaud M, Lelausaye JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. Anesthesiology 1990;73:404-409.
- 88.- Van Hemelrijck J, Fitch W, Mattheussen M, Van Aken H, Plets C, Lauwers T. Effect of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. Anesth Analg 1990;71:49-54.
- 89.- Weir DJ, Goodchild CS, Graham DJ. Propofol. effects on indices of cerebral ischemia. J Neurosurg Anesth 1989;1:284-289.
- 90.- Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Esch JS. The effects of propofol on brain electrical activity, neurological outcome and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. Anesthesiology 1992;76:245-252.
- 91.- Buchwald JS, Hosltain SB and Weber DS. Multiple unit recording technique interpretation and experimental application en: Thompson RF, and Paterson MM (Ed) Bioelectric recording techniques. 1973;1A Academic Press New York,pp 201-242.
- 92.- Electroencephalography in Hospital and General Consulting Practice. En: Kugler J (Ed), Elsevier Publishing Company, New York, 1964.

93. Guzmán-Flores C, Alcaraz M, Fernández-Guardiola A. Rapid procedures to localize electrodes in the experimental neurophysiology. *Bol Inst Estud Med Biol Méx.* 1958;16:29-31.
- 94.- Downie MN and Heath RW. *Métodos Estadísticos Aplicados.* Harper and Row, New York, 1986.
- 95.- Siegel S. *Estadística No Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta.* Editorial Trillas, México, D.F., 1986.
- 96.- Merino CE. Observaciones y mediciones. En: Moreno-Altamirano L, Cano Valle F (Ed), *Epidemiología Clínica UNAM México* 1988;pp 59-83.
- 97.- Jouvét M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev.* 1967;47:89-98.
- 98.- Winters WO, Mori K, Spooner CE, Kado RT. Correlation of reticular and thalamic multiple unit activity with evoked responses during wakefulness and sleep. I. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1967;23:539-545.
- 99.- Cervantes M, De la Torre L, Beyer C. Analysis of various factors involved in EEG synchronization during milk drinking in cats. *Brain Res.* 1975;91:89-98.
- 100.- Nemoto EM, Bleyaert AL, Stezosky SW, Moosy J, Rao GR, Safar P. Global brain ischemia: a reproducible monkey model. *Stroke* 1977;8:558-564.
- 101.- Hollnagel GF, Laurent JF. A classification of experimental models of brain ischemia. *Stroke* 1976;7:14-17.
- 102.- Wauquier A, Edmonds HL, Clincke GHC. Cerebral resuscitation: pathophysiology and therapy. *Neurosci Behav Rev* 1987;11:287-306.
- 103.- Karpiak SE, Tagliavia A, Wakade CG. Animal models for the study of drugs in ischemic stroke. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:403-414.
- 104.- Waltz AG. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and non-ischemic cerebral cortex. *Neurology* 1985; 18:458-473.
- 105.- Symon L. Regional cerebrovascular responses to acute ischaemia in normocapnia and hypercapnia: an experimental study in baboons. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970;33:756-762.
- 106.- Hope DT, Branston SM, Symon L. Restoration of neurological function with induced hypertension in acute experimental cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1978;41:186.

- 107.- Rehcrora S, Rosen I, Smith M1. Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiologic and metabolic variables. *Exp Neurol* 1985;87:458-473.
- 108.- Chop M, Welch KMA, Tidwell CD, Helpern JA. Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia in cats. *Stroke* 1988;19:1383-1387.
- 109.- Hossman KA. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit Care Med* 1988;16:964-971.
- 110.- Lehmenkuhler A, Caspers H, Speckman E-J, Bingmann D, Lipinski HG, Kersting U. Neurons, glia, and ions in hypoxia, hypercapnia and acidosis. En: Somjen S (Ed). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press. New York 1988;pp 153-164.
- 111.- Vazquez-Cruz J, Marti Villalta JL, Ferrer I, Perez-Gallofre A, Folch J: Progressing cerebral infarction in relation to plasma glucose in gerbils. *Stroke* 1990;21:1621-1624.
- 112.- Hossman KA, Kleihues P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973;29:375-384.
- 113.- Barnett GH, Bone B, Little JR, Jones SC, Friel HT: Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 1986;17:884-890.
- 114.- Globus MYT, Ginsberg MD, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdez I, Scheinberg P: Dopamine and the susceptibility of striatal neurons to ischemia. En: Somjen S (Ed). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press. New York. 1988;pp 379-388.
- 115.- Joyce JN, Loeschner SK, Marshal JF. Dopamine D₂ receptors in rat caudate putamen: The lateral and medial gradient does not correspond to dopaminergic innervation. *Brain Res*. 1985;338:209-218.
- 116.- Schmidt-Kastner R, Pasche W, Szymas J, Hossman KA. Ischemic damage of rat hippocampus and basal ganglia: Light microscopical and biochemical changes. En: Somjen G (Ed). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press. New Yor. 1988;pp 83-90.
- 117.- Kital ST, Sugimori M, Kocsis JD. Excitatory nature of dopamine in the nigro-caudate pathway. *Exp Brain Res*. 1976; 24:351-363.
- 118.- Hirata K, Yim CY, Mogenson GJ. Excitatory input from sensory motor cortex to neostriatum and its modification by conditioning stimulation of the substantia nigra. *Brain Res*. 1984;321:1-8.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 119.- Knapp AG, Dowling JE. Dopamine enhances excitatory aminoacid-gated conductance in cultered retinal horizontal cells. *Nature*. 1987;325:437-439.
- 120.- Suzuki R, Yamaguchi T, Kirino T, Orzi F, Klatzo I. The effect of 5-minute ischemia in mongolian gerbils: I. Blood-brain barrier, cerebral blood flow, and local cerebral glucose utilization changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983;60:207-216.
- 121.- Moller M, Holm B, Sindrup E, Nielsen BL. Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1978;203:31-37.
- 122.- Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurones as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983;14:294-301.
- 123.- Suzuki R, Yamaguchi T, Li CL, Klatzo I. The effects of 5 minutes ischemia in mongolian gerbils. II. Changes of spontaneous neuronal activity in cerebral cortex and CA1 sector of hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983;60:217-222.
- 124.- Suzuki R, Yamaguchi T, Inaba Y, Wagner HG: Microphysiology of selective vulnerable neurones. En: Kogure K, Hossmann KA, Siesjö BK, Welsh FA (Ed). *Molecular mechanisms of ischemic brain damage*. Progress in Brain Research. Elsevier Science Publ Co New York 1985;pp 59-68.
- 125.- Armstrong DR, Neill KH, Crain BJ, Nadler JB. Absence of electrographic seizure after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil. *Brain Res* 1989;476:174-178.
- 126.- Chang HS, Sasaki T, Kassel NF. Hippocampal unit activity after transient cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1989;20:1051-1058.
- 127.- Freund TF, Duzsaki G, Prohaska OJ, Leon A, Somogyi P. Simultaneous recording of local electrical activity, partial oxygen tension and temperature in the rat hippocampus with a chamber-type microelectrode. Effects of anesthesia, ischemia and epilepsy. *Neuroscience* 1989;28:539-549.
- 128.- Moller M; Holm B, Sindrup E, Lyager-Nielsen B. Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patient with acute myocardial infarction. *Acta Med Scan* 1978;203:31-37.
- 129.- Meldrum BS. Metabolic factor during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. *Adv Neurol* 1983;34:261-275.

- 130.- Jonkman EJ, Van Dieren A, Veering MM, Ponsen L, Lopez Da Silva FH, Tulleke CAF. EEG and CBF in cerebral ischemia. Follow-up studies in humans and monkeys. En: Pfurtschiller G, Jonkman EH, Lopez Da Silva FH (Ed) Brain Ischemia. Quantitative EEG and imaging techniques. Progress In Brain Research. Elsevier Science Publ Co. New York 1984;pp 141-145.
- 131.- Nagata K, Tagawa T, Hiroi S, Shishido F, Vemura K. Electroencephalographic correlates of blood flow and oxygen metabolism provided by positron emission tomography in patients with cerebral infarction. Electroenceph Clin Neurophysiol 1989;72:16-30.
- 132.- Rampton AJ, Griffin RM, Stuart CS, Durcan JJ, Huddi NC, Abbot MA. Comparison of methohexital and propofol for electroconvulsive therapy: Effects on hemodynamic responses and seizure duration. Anesthesiology 1989;70:412-417.
- 133.- Lawson S, Gent JP, Goodlich CS. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone. Comparison using two tests in laboratory mice. Br J Anaesth 1990;64:59-63.
- 134.- French JD. The reticular formation En: Field J, Magoun HN, Hall VE (Ed). Handbook of physiology Sect 1, Neurophysiology, Vol II. American Physiological Society, Washington DC 1960;pp 1281-1305.
- 135.- The comparative anatomy of the neurons system of vertebrates including men, Vol III, Chapt X. Ariens-Kapper CV, Huber GC, Crosby EC (Ed) Hapner Publishing Company, New York 1967,pp 1517-1713.