

11232



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA**

**ESTANDARIZACION DE UN MODELO DE HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR EN PERROS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGIA**

P R E S E N T A:

MÉD. CIR. ALFONSO ARELLANO REYNOSO

**ASESORA DE TESIS:
DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ**



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 2005.

0347914



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.


**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**




INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROLOGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA


DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de el trabajo recepcional.
NOMBRE: Alfonso Arellano
Reynoso
FECHA: 20/09/05
FIRMA: 


DR. SERGIO GOMEZ-LLATA ANDRADE
PROFESOR TITULAR CURSO NEUROCIROLOGIA


DRA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
TUTORA DE TESIS

ÍNDICE DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS,	3
LISTA DE FIGURAS,	3
LISTA DE TABLAS,	3
RESUMEN,	4
I. Introducción,	5
II. Hipótesis,	8
III. Objetivos,	9
IV. Justificación,	9
V. Métodos	
Diseño,	10
Animales,	11
Estandarización del método de inducción de hemorragia intraventricular en perro,	11
Valoración del estado neurológico postoperatorio de los perros,	13
Estudios de imagen,	14
Análisis histológico,	14
Tratamiento analgésico y antibiótico profiláctico de los animales,	15
Análisis estadístico,	15
VI. Consideraciones éticas,	15
VII. Resultados,	16
VIII. Discusión de resultados,	23
IX. Conclusiones,	26
X. Perspectivas,	26
XI. Referencias,	27

LISTA DE ABREVIATURAS

A, Anterior

DVE, derivación ventricular externa

H, Altura

HIV, Hemorragia intraventricular

HVNP, Hemorragia intraventricular secundaria o no primaria

L, Lateral

LCR. Líquido cefalorraquídeo

LVE Lavado ventricular endoscópico

PBS. Solución amortiguada de fosfatos

PIC, Presión intracraneal

R-tPa, Activador de plasminógeno tisular recombinante

TAC. Tomografía axial computarizada

VL, Ventrículo lateral

LISTA DE FIGURAS

Fig.1. Metodología de la inducción de hemorragia intraventricular

Fig.2. Inducción de hemorragia intraventricular en perros

Fig.3. Imágenes de Tomografía axial computarizada del ventrículo lateral derecho de perros

Fig.4. Hemorragia intraventricular inducida por la inyección estereotáctica de sangre en un perro

Fig.5. Comparación preoperatorio y a los 30 días de postoperatorio de la talla ventricular

Fig.6 .Aspecto macroscópico de abordaje estereotáctico ventricular en los perros.

Fig.7. Aspecto microscópico del ventrículo lateral en un perro normal y en un perro con hemorragia intraventricular experimental.

Fig.8. Aspecto microscópico del espacio subaracnoideo en un perro normal y en un perro con hemorragia intraventricular experimental.

Fig.9. Micrografía que muestra la pérdida de continuidad del revestimiento endimario del ventrículo lateral derecho.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Graeb para evaluación de hemorragia intraventricular

Tabla 2. Escala de valoración neurológica en perro

Tabla3. Resumen de resultados

ESTANDARIZACION DE UN MODELO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN PERROS

RESUMEN

La hemorragia ventricular no primaria (HVNP) es una complicación devastadora en múltiples procesos hemorrágicos cerebrales que conduce a hidrocefalia y se presenta con elevados índices de morbimortalidad. Sus causas principales son la ruptura de aneurismas, malformaciones arteriovenosas, hemorragias intraparenquimatosas y presencia de tumores sangrantes con apertura al sistema ventricular, que afectan principalmente a grupos etéreos económicamente activos. El manejo terapéutico de los pacientes con HVNP incluye: la colocación de un sistema de derivación ventricular externa (DVE), para desviar el flujo del líquido cefalorraquídeo disminuir la presión intracraneal y facilitar la evacuación progresiva de la sangre alojada en el ventrículo; la administración intraventricular subsecuente de agentes trombolíticos, que favorecen el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo y disminuyen. Recientemente se ha propuesto una terapia alternativa para acelerar el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo y acortar la permanencia de la DVE mediante la evacuación endoscópica de la hemorragia intraventricular. No obstante, ninguno de estos procedimientos ha logrado disminuir la mortalidad en los pacientes con HVNP, por lo que es necesario contar con modelos experimentales que ofrezcan la posibilidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas. El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo animal reproducible y confiable de hemorragia intraventricular que sirva a este propósito. Indujimos hemorragia intraventricular en 10 perros de 10 a 20 kilos de peso (previamente anestesiados) mediante inyección estereotáctica de 5 ml de su propia sangre venosa en el ventrículo cerebral derecho. Hicimos valoraciones por medio de TAC en el postoperatorio inmediato y a los 30 días posteriores a la cirugía en busca de datos de dilatación ventricular. Así mismo valoramos el estado clínico de los animales 24 hrs. después de la cirugía. Finalmente, perfundimos secuencialmente a los perros con solución amortiguada de fosfatos y formol, extrajimos sus cerebros y los procesamos para su análisis histopatológico.

La estandarización de este modelo permitirá la evaluación de nuevas modalidades terapéuticas, encaminadas a disminuir la mortalidad de pacientes con hemorragia intraventricular.

I. INTRODUCCIÓN

La hemorragia intraventricular secundaria o no primaria (HVNP), es un fenómeno devastador, que implica la ruptura del compartimiento ventricular y la inundación secundaria de sangre hacia este espacio, con el desarrollo de procesos mórbidos extraventriculares hemorrágicos, que por extensión a través de las aposiciones ependimarias (lámina terminalis, fisura coroidea, velo interpósito y/o agujeros de Luschka y Magendie) o por ruptura del epéndimo, condicionan inundación del espacio intraventricular con sangre. Esta definición es importante, dado que existen procesos patológicos ependimarios o intraventriculares que también pueden condicionar hemorragia ventricular, siendo diferentes los fenómenos asociados y la fisiopatología primaria a los de la HVNP. La HVNP conlleva fenómenos mecánicos secundarios, que tienen como objetivo, utilizar el espacio ventricular como un amortiguador de primer orden, y liberar en parte la presión ejercida por la presencia de sangre, sea en el compartimiento cisternal o en el parenquimatoso (Rosner, 1993).

En el caso de la HVNP, el volumen ventricular es incrementado, la mayor parte de las veces en forma súbita, condicionando inicialmente cambios locales que se generalizan afectando todo el sistema ventricular y el encéfalo por aumento en la presión intracraneal. Así, la presencia de sangre en el sistema ventricular condiciona fenómenos patológicos primarios y secundarios relacionados a la producción y absorción de LCR, y a la diseminación de los productos de la degradación de la sangre a través del sistema ventricular.

Las causas de HVNP son: ruptura de aneurismas intracraneanos, hemorragia hipertensiva y amiloidea, malformaciones arteriovenosas, sangrado de tumores del sistema nervioso central, discrasias sanguíneas, hemorragias postquirúrgicas y otras causas (Beatty y Zervas, 1973; Little, Blomquist y Ethier, 1977; Little y col., 1979; Yasargil, 1984; Kase, Mohr y Caplan, 1992; Yasargil, 1996).

Los casos en los que se presenta la necesidad de realizar derivaciones ventriculares por la presencia de hemorragia intraventricular (HIV) por sangrado aneurismático, malformaciones arteriovenosas, sangrados parenquimatoso hipertensivo o amiloideo con apertura ventricular, sangrado postquirúrgico y sangrado de origen tumoral son frecuentes en la práctica neuroquirúrgica. (Little, Blomquist, Ethier, 1977; Little y col. 1979; Kase, Mohr, Caplan, 1992). Como parte del tratamiento neuroquirúrgico de urgencia de los pacientes con HIV se encuentra la realización de descompresión del sistema ventricular en el caso de desarrollo de hidrocefalia, así como la realización de derivación ventricular externa (DVE) durante períodos variables de tiempo, en espera de que disminuya en forma significativa la presencia de coágulos de sangre en el LCR drenado.

Es posible que en el proceso de espera de cambio de características del LCR, se presenten complicaciones como neuroinfección y en ocasiones necesidad de cambio de sitio de colocación del sistema (Mayhall CG, 1984; Bogdahn y col, 1992; Adams y Diringer, 1998).

Las técnicas quirúrgicas que se emplean como tratamiento de la HVNP no son suficientemente efectivas, prolongan el tiempo de estancia hospitalaria y se

asocian a mortalidad elevada, resultando en el desarrollo de neuroinfecciones (Kase, Mohr, Caplan, 1992; Obana, Andrews, 1993; Cohen, Haines, 1995; Schaller y col., 1994). Las más utilizadas incluyen: la colocación de un sistema de DVE que tiene como objetivos la derivación del líquido cefalorraquídeo, la disminución de la presión intracraneal y la evacuación progresiva de la sangre intraventricular; y la administración intraventricular de agentes trombolíticos encaminada a acelerar el aclaramiento del LCR tras la colocación de un sistema de DVE.

Algunos reportes aislados, enfatizan la utilidad de la colocación de un catéter ventricular para la monitorización de la presión intracraneal (PIC) y para la liberación de LCR en la HVNP (Bogdahn y col., 1992; Adams y Diringer, 1998).

La administración de agentes trombolíticos como estreptokinasa, urokinasa y activador de plasminógeno tisular recombinante (r-tPa) al sistema ventricular ha sido utilizada por algunos autores (Findlay, Grace y Weir, 1993; Neal y col., 2000) pero su uso no se encuentra exento de complicaciones, siendo la principal de ellas, el resangrado (Schwartz y col., 1998). Algunas revisiones sobre el uso de estos agentes concluyen que el procedimiento puede ser seguro y benéfico para el paciente (Lapointe y Haines, 2004). Recientemente se ha propuesto una terapia alternativa para acelerar el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo y acortar la permanencia de la DVE mediante la evacuación endoscópica de la hemorragia intraventricular, acortando los tiempos de permanencia de los sistemas de DVE así como la necesidad de la colocación de derivaciones ventriculares permanentes (Fuentes y col., 2002), y hasta el momento, no existe evidencia sólida y

consistente respecto a los resultados comparativos de las diferentes opciones terapéuticas para este importante problema

Los modelos experimentales usados para el estudio de HVNP han sido realizados sólo en cerdo (Mayfrank y col., 1997) y en perro (Pang y col 1986), probablemente porque el ventrículo cerebral en roedores y en gatos es laminar y muy pequeño y porque el estudio en primates es costoso. Los trabajos desarrollados en perros han sido destinados a la evaluación de la utilización de trombolíticos intraventriculares, sin descripciones suficientes de las características del modelo experimental. En este trabajo también elegimos el modelo canino porque es de adquisición y manejo más accesible que el modelo porcino.

La estandarización de un modelo experimental adecuado permitirá la manipulación de las características de la hemorragia intraventricular para simular el devastador cuadro que se presenta en los seres humanos y de esta manera será posible evaluar y comparar las diferentes modalidades terapéuticas propuestas hasta este momento y dar paso a estudios con mejor control de variables en seres humanos.

II. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

Es posible el desarrollo de un modelo experimental reproducible de hemorragia intraventricular en perro que nos permitirá tener parámetros de evaluación clínica y tomográfica y buscar nuevas estrategias terapéuticas.

Hipótesis nula:

No Es posible el desarrollo de un modelo experimental reproducible de hemorragia intraventricular en perro que nos permitirá tener parámetros de evaluación clínica y tomográfica y buscar nuevas estrategias terapéuticas.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal.

1. Estandarizar las condiciones experimentales necesarias para inducir hemorragia intraventricular en un modelo animal accesible, a fin de proponerlo para la evaluación de posibles mejores terapias para la hemorragia intraventricular humana

Objetivos secundarios

1. Registrar la evolución clínica de los animales intervenidos
2. Determinar las características tomográficas a los días 0 y 30 (valoración de escala de hemorragia ventricular y desarrollo de hidrocefalia).
3. Determinar la presencia de cambios inflamatorios secundarios a la presencia de sangre en el sistema intraventricular y en el espacio subaracnoideo

IV. JUSTIFICACION

El tratamiento actual de la HVNP con DVE y la utilización de trombolíticos posee una morbimortalidad elevada y causa estancias hospitalarias prolongadas en los pacientes por lo que se deben buscar alternativas terapéuticas que mejoren

tales condiciones y el LVE podría ser una de ellas, pero deberá validarse primero en animales.

El desarrollo de un modelo en perro permitirá realizar estudios en seres humanos con un mejor control de variables y establecer los tiempos de intervención ideal desde el punto de vista morfológico e imagenológico. Con la información obtenida de este trabajo de investigación se pretende ofrecer un modelo para la búsqueda de mejores estrategias terapéuticas.

V. MÉTODOS

Diseño. Estudio experimental (Fig.1).



Fig. 1. Metodología de la inducción de hemorragia intraventricular.

Animales. Diez perros, menores de 5 años, de 10-20 kg de peso

Estandarización del método de inducción de hemorragia intraventricular en perro.

Bajo anestesia general y analgesia, se monta el animal en el equipo estereotáctico, con fijación orbitaria e interauricular. Se monta la torre del estereotáctico, previamente calibrada y alineada para localizar las coordenadas H25, L8, A19.5, específicas de ventrículo lateral derecho (según los Atlas de Lim y col 1960; Dua-Sharma, Sharma, Jacobs, 1970), la cual porta la cánula a través de la cual se inyecta la sangre en el ventrículo. Se incide piel en la línea paramedial derecha, por encima de la región ventricular en las coordenadas especificadas, se disecciona músculo temporal y se realiza trépano con fresa de 3 mm a través del cual se llevará a cabo la punción del sistema ventricular con cánula 16 Gauge. Se desciende la cánula hasta el ventrículo y se succiona líquido cefalorraquídeo para comprobar la intromisión al sistema ventricular. Se inyectan 5 ml de sangre venosa, recién obtenida, del mismo animal, previamente coagulada con una velocidad de infusión de 1 ml por minuto. Una vez completada la inyección de sangre se procede a la sutura por planos (**Figura 2**).



Fig. 2. Inducción de hemorragia intraventricular en perros. A y B, Montaje del animal en el equipo para cirugía estereotáctica; C, Simulador de coordenadas; D, Inyección intraventricular de sangre a través de cánula.

Finalmente se realizó tomografía axial computarizada del animal aún anestesiado. Con los resultados de la imagen de TAC se realiza una valoración de severidad de hemorragia intraventricular en base a la escala de Graeb (Graeb y col., 1982) (Tabla 1), así como escala de compromiso neurológico (Pang y col., 1986) (Tabla 2). A los 30 días de la inyección de sangre intraventricular se realizó una TAC de control para determinar la talla ventricular.

Tabla 1. Escala de Graeb para evaluación de hemorragia intraventricular ^a

Ventriculos	Características	Grados
Laterales	Rastros de sangre o sangrado leve.	1
	Menos de la mitad del ventrículo.	2
	Más de la mitad del ventrículo lleno de sangre.	3
	Ventrículo lleno de sangre y expandido.	4
Tercero y Cuarto	Sangre presente, tamaño ventricular normal.	1
	Ventrículo lleno de sangre y expandido.	2

^aCada ventrículo se valora por separado (dos laterales, el tercero y el cuarto) y se suma el valor de cada uno, considerándose como normal el total de la suma igual a cero (Graeb y col., 1982).

Valoración del estado neurológico postoperatorio de los perros. A las 24 hrs de la cirugía se realizó la valoración del estado neurológico de los animales de acuerdo con la escala de valoración neurológica. El período de espera de 24 hrs garantizó la ausencia de efectos anestésicos residuales evitando confusión en la valoración de los parámetros (**Tabla 2**). De las características observadas de cada una de las categorías a evaluar se obtuvo una calificación la cual se sumó con la calificación de las otras categorías resultando en un gran total que puede ser de 4 a 16 donde 4 es igual a un estado neurológico normal y 16 es igual a postración y falta de reactividad al medio.

Tabla 2. Escala de valoración neurológica en perro (Pang y col. 1986).

Funciones	Grados de compromiso			
	1	2	3	4
Estado de alerta	Alerta	Letárgico	Estuporoso	Coma
Fuerza	Normal	Debilidad evidente	Movimientos apenas perceptibles	Pléxico
Postura	Normal	Se para con dificultad	Sentado, no puede pararse	No puede sentarse
Deglución y alimentación	Come normalmente	Se inclina a comer directamente del plato	Deglute líquidos colocados en la boca	No deglute

Estudios de imagen. Se realizó TAC postquirúrgica inmediata y 30 días después de la inducción de la hemorragia ventricular. Se valoró la severidad de compromiso de la hemorragia intraventricular por medio de la escala de Graeb en la TAC postquirúrgica inmediata (**Tabla 1**) y se determinó la presencia de dilatación ventricular por medio del índice de *talla ventricular/base-vértex* en la TAC de los 30 días del postoperatorio. Este último índice se obtuvo dividiendo la medida máxima ventro-dorsal del ventrículo lateral entre la medida máxima ventro-dorsal desde la base del cráneo hasta la tabla interna. Ambas mediciones se realizaron en el mismo corte tomográfico.

Análisis Histológico. Un mes después de la inducción de hemorragia intraventricular e inmediatamente posterior a la realización de TAC de control de

los 30 días, bajo anestesia general se realizó perfusión subsecuente, por vía intracardiaca, con solución amortiguada de fosfatos (PBS) 0.15 mM y formol al 10%, se extrajo el cerebro y se procesó la zona ventricular para estudio histológico de los especímenes. Se analizó la reacción inflamatoria en epéndimo, plexos coroides, acueducto de Silvio y espacio subaracnoideo mediante las técnicas convencionales de tinción (Hematoxina y Eosina).

Tratamiento analgésico y antibiótico profiláctico de los animales. A base de los medicamentos siguientes: Ranitidina 5mg/kg VO c/24 h; Cefalotina 50mg/kg IV al momento de la inducción anestésica y se repitió la dosis a las 24 h; Tramadol gotas 200 mg en el agua de beber del perro para 24 h en cuanto tolere vía oral.

Análisis estadístico.

Se determinó el promedio y la desviación estándar del índice base vértex de los ventrículos laterales a los 30 días de la inducción de la hemorragia intraventricular y mediana a los valores de la escala de Graeb y de la calificación de la escala de valoración neurológica y

VI. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo fue llevado a cabo en perros como un paso necesario para ser realizado en seres humanos. Se realizaron procedimientos quirúrgicos de alto riesgo, que ameritaron gran precisión y cuidados en el perioperatorio. La cirugía como en todos los mamíferos se acompaña de dolor importante en el

postoperatorio y más cuando el resultado de la misma es la generación de un estado patológico caracterizado por cefalea (hemorragia intraventricular e hidrocefalia). Conociendo esto y considerándolo como necesario para alcanzar la metas de esta investigación se emplearon todos los recursos necesarios para el cuidado y alivio sintomatológico de los perros sometidos al procedimiento. Todos los procedimientos quirúrgicos y la perfusión final intracardiaca fueron llevados a bajo los efectos de anestesia general intravenosa y analgesia con opioides intravenosos como Fentanyl.

VII. RESULTADOS

Estandarización de la Hemorragia Intraventricular experimental en perros

1. La cirugía estereotáctica para inducción de hemorragia intraventricular (**Fig. 2**) en 10 perros, de 10-20 Kg, realizada tomando en cuenta las coordenadas del atlas de Lim (H o altura 25 mm, A o desplazamiento anterior de la línea interaural 19.5 mm y L o desplazamiento lateral de la línea media 8 mm; Lim y col.,1960) permitió localizar el ventrículo lateral derecho sólo en 7 de 10 animales (70%).

2. La TAC preoperatoria de los animales evidenció localizaciones y tamaños diferentes de los ventrículos en relación al peso de los animales con profundidades que oscilaron entre 11 y 14 mm desde la tabla interna del cráneo en el sitio del trépano (**Fig.3**). La coordenada de altura en la que se encontró el ventrículo de los perros de pesos menores a 13.8 Kg fue menor que la de los perros de peso mayor (**Tabla 3**).

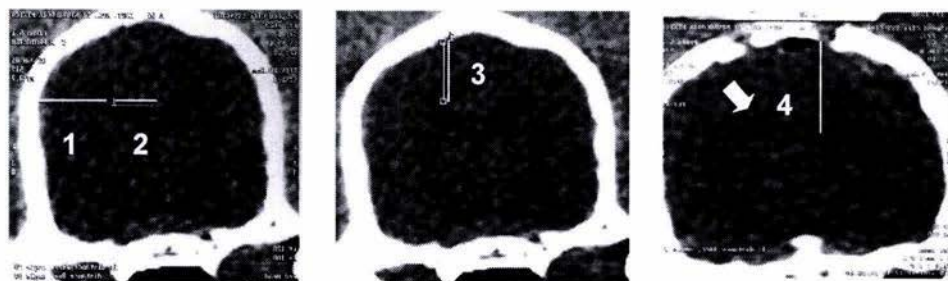


Fig. 3. Imágenes de Tomografía axial computarizada del ventrículo lateral derecho de perros . 1, Distancia desde la tabla interna del cráneo hasta la pared lateral del ventrículo (13 mm) ; 2, Distancia desde la línea media hasta la pared lateral del ventrículo (8 mm) ; 3, Distancia desde la tabla interna del cráneo hasta el techo del ventrículo (11 mm); 4, Distancia desde la tabla interna del cráneo hasta el techo del ventrículo (14 mm). **Flecha,** dilatación ventricular posterior a inyección estereotáctica de 5 ml de sangre coagulada.

Tabla 3. Resumen de resultados

Perro	Peso (Kg)	A (mm)	H (mm)	L (mm)	Valoración neurológica (24 hrs) ^a	TAC inmediata (Graeb) ^b	Indice ^c Ventricular TAC 30 días
1	19	19.5	25	5	7	1	0.04
2	19	19.5	25	5	7	4	0.15
3	16	19.5	24	8	7	1	0.04
4	19	19.5	25	8	-	-	-
5	8.5	19.5	19.5	8	8	6	0.12
6	13.8	19.5	21	8	6	4	0.15
7	13.5	19.5	22	8	7	4	0.14
8	18.4	19.5	21	8	6	6	0.18
9	19	20	18	8	6	6	0.16
10	16.3	20	19	8	7	4	0.15

^a Mediana = 7 ; ^b Mediana = 4; ^c Media = 0.12 ± 0.007 .

2. La administración de 5 ml de sangre **sin coagular** obtenida inmediatamente antes de su inyección intraventricular no fue fácilmente identificable en la TAC.

3. La administración de 5 ml de sangre **coagulada**, obtenida inmediatamente antes de su inyección intraventricular facilitó su identificación en la TAC (**Fig. 4**).

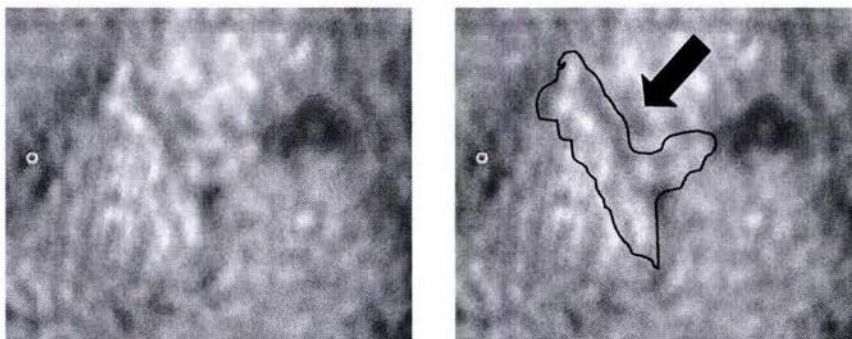


Fig. 4. Hemorragia intraventricular inducida por inyección estereotáctica de sangre en un perro. **Derecha**, contorno y flecha que indican la distribución de la hemorragia en el ventrículo lateral derecho y el tercer ventrículo (Grado 6 de la escala de Graeb) **Izquierda**, misma imagen sin marcas.

4. No hubo cambios neurológicos evidentes en la exploración de los perros después de la administración intraventricular de 5 ml de sangre, pero las imágenes de TAC mostraron dilatación ventricular moderada de grado 4-6 de la escala de Graeb, traduciendo compromiso de ventrículo lateral y tercer ventrículo, ambos dilatados y llenos de sangre (**Tabla 3 y Fig. 4**).

5. Después de la realización de la TAC a los 30 días del postoperatorio se determinó la presencia de aumento de la talla ventricular en 7 de 10 perros intervenidos. En estos perros existió correspondencia entre calificaciones de la escala de Graeb de franco compromiso ventricular y el desarrollo de dilatación ventricular al los 30 días, demostrado por valores del índice base-vértex con promedio de 0.12 comparado con 0.04 obtenido en los estudios de TAC realizados en el preoperatorio (**Figura 5**). En los perros 1 y 3 en los que la calificación de la escala de Graeb fue de 1 no se observó dilatación ventricular a los 30 días de la cirugía.

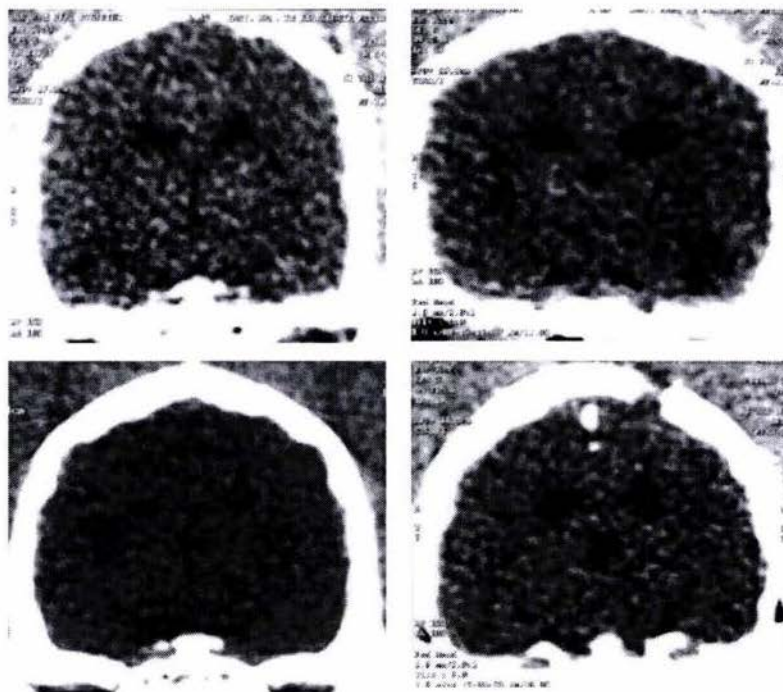


Fig. 5. Comparación preoperatoria y a los 30 días de postoperatorio de la talla ventricular. Obsérvese el aumento del espesor del ventrículo lateral y el aspecto redondeado del tercer ventrículo en las imágenes de la derecha, correspondientes a la TAC realizada a los 30 días después de la cirugía

6. Después de la perfusión de los animales, se extrajo el cerebro el cual se fijó en formaldehído al 10% durante una semana para posteriormente realizar cortes coronales sobre el sitio de entrada de la aguja de estereotaxia, observándose adecuada correspondencia de la coordenada L= 8mm con la lesión de entrada cortical. Se observó el trayecto de la aguja y el punto de penetración en el techo del ventrículo lateral, sin lesión del piso del mismo (**Figura 6**).

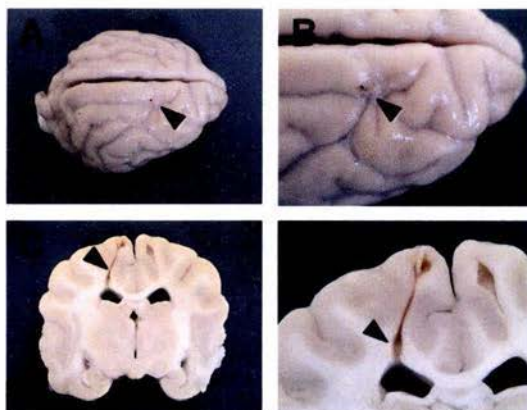


Fig. 6. Aspecto macroscópico del abordaje estereotáctico ventricular en los perros. **A, B,** sitio de entrada transcortical de la aguja. **C, D,** corredor parenquimatoso de la aguja hasta el ventrículo lateral.

7. Tras el proceso de los cortes cerebrales para su tinción con hematoxilina y eosina se observaron al microscópio con el hallazgo esperado de cambios inflamatorios importantes en revestimiento endimario, plexos coroides, y espacio subaracnoideo, con la presencia de colágena y alteraciones epiteliales en plexos coroides y en la pia madre, además de infiltrado celular inflamatorio crónico con macrófagos con hemosiderina intracitoplásmica. Estos hallazgos se ven acentuados cuando se comparan las imágenes de los perros a los que se les indujo hemorragia intraventricular respecto a controles sanos (**Figuras 7, 8 y 9**).

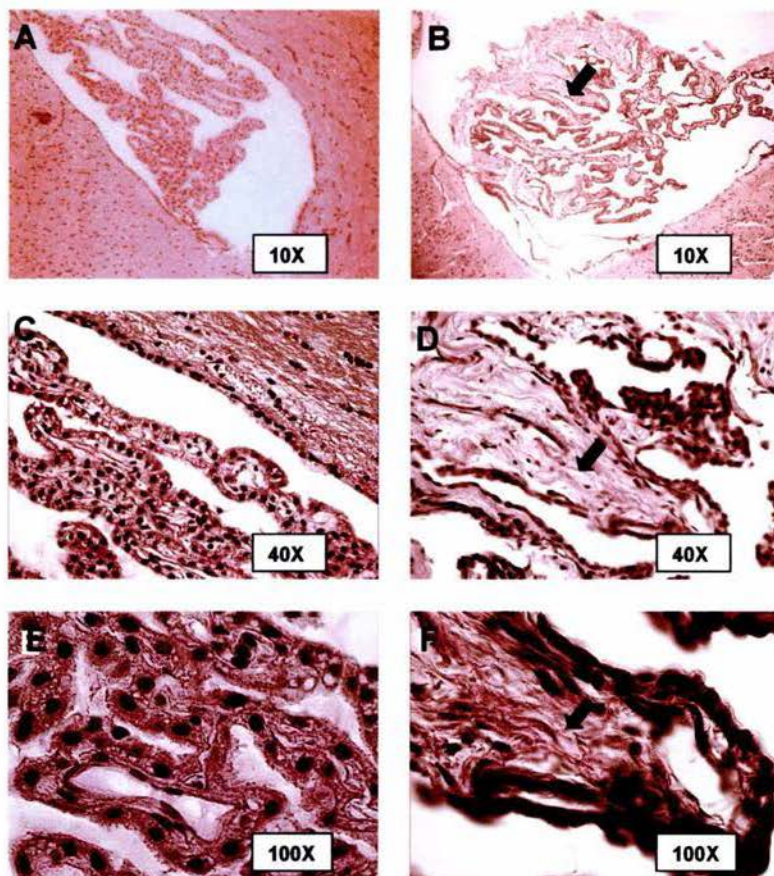


Fig. 7. Aspecto microscópico del ventrículo lateral en un perro normal (izquierda) y en un perro con hemorragia intraventricular experimental (30 días después de la inyección estereotáctica de 5 ml de sangre). Las flechas indican engrosamientos importantes por colágena (Tinción con hematoxilina y eosina).

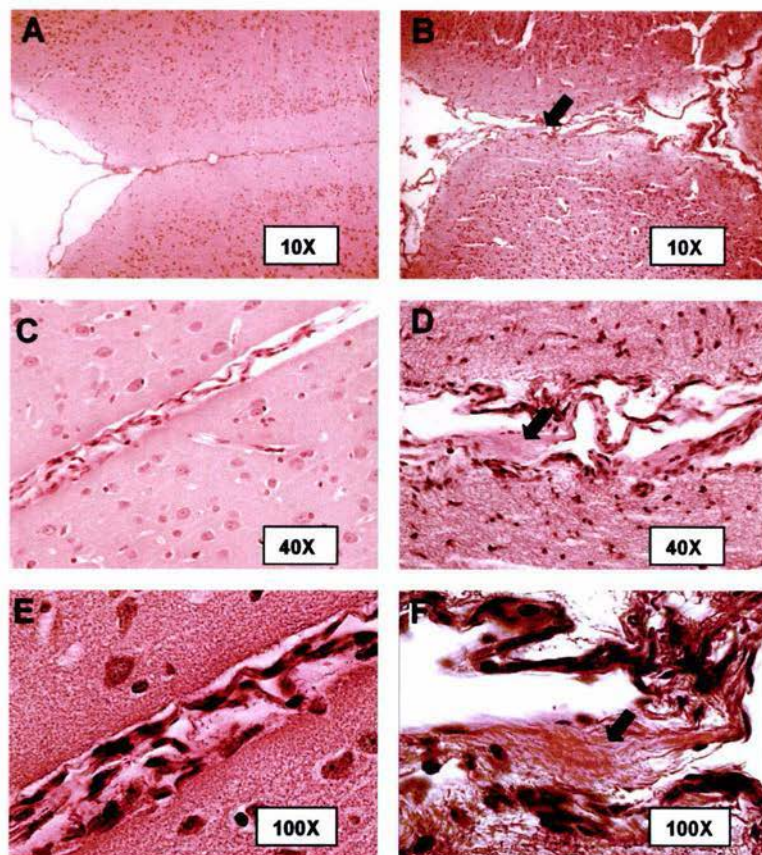


Fig. 8. Aspecto microscópico del espacio subaracnoideo en un perro normal (izquierda) y en un perro con hemorragia intraventricular experimental (30 días después de la inyección estereotáctica de 5 ml de sangre). Las flechas indican engrosamientos importantes por colágena (Tinción con hematoxilina y eosina).

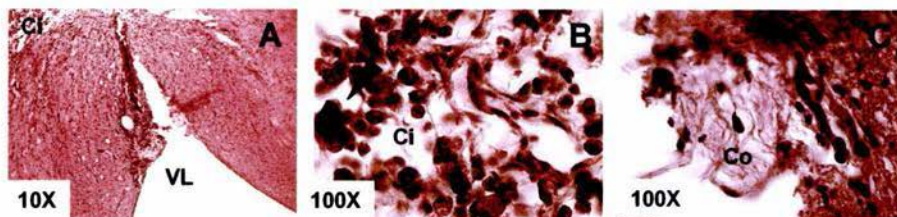


Fig.9. Micrografía que muestra la pérdida de continuidad del revestimiento endimario del ventrículo lateral derecho (VL), ocasionada por la penetración de la aguja de estereotaxia (A), abundantes células inflamatorias (Ci) con hemosiderina intracitoplásmica (punta de flecha) y depósitos abundantes de colágena (Co) (B, C). Tinción con hematoxilina y eosina.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La localización del ventrículo lateral derecho es distinta en los perros de diferente peso. En perros de menores de 13.8 Kg se encuentra a una altura menor con respecto a la línea interaural (H19.5 mm), que en perros de pesos mayores. Aunque en la literatura se hace mención acerca de la variabilidad existente entre perros de diferente peso Lim y col. (1960), consideran esta variabilidad como poco significativa, sin embargo en nuestro trabajo se demuestra tanto por mediciones hechas por TAC como por la profundidad a la que se obtuvo LCR durante la punción estereotáctica, que la variabilidad debe ser considerada si se desea obtener un modelo reproducible y confiable. Respecto a los trabajos realizados previamente por Pang y col. (1986) y por Mayfrank y col (1997), en estos no se hace mención respecto a la variabilidad existente en los animales intervenidos ni las dificultades en la localización del ventrículo en ninguno de sus procedimientos a pesar de la demostrada variabilidad en la coordenada H.

Otro factor que si ha sido mencionado en el trabajo de Pang y col. (1986) es la característica del LCR y sistema ventricular canino de tolerar en forma extraordinaria la presencia de sangre líquida en el sistema ventricular. Así en este trabajo se pudo constatar la dificultad en la visualización por TAC de la sangre recién inyectada en el sistema ventricular, adquiriendo una apariencia isodensa respecto al parénquima cerebral quizá entre otros factores por la dilución del la sangre con el LCR, aunado al bien tolerado volumen de 5 ml infundido en el sistema (ausencia de cambio clínico aparente). Por el contrario, cuando se inyectó sangre previamente coagulada el aspecto de la misma en la TAC fue hiperdenso y más fácilmente identificable en las imágenes (aunque tampoco hubo cambio clínico importante).

De acuerdo al cuadro clínico neurológico de los animales intervenidos se puede concluir que 5 ml causaron únicamente un discreto deterioro de los animales, obteniéndose una mediana de las calificaciones de la escala de valoración neurológica de 7, aunado lo anterior a la recuperación de un estado neurológico normal (calificación de 4) 72 horas después del procedimiento. En los casos subsecuentes será necesaria la inyección de volúmenes mayores para obtener calificaciones de la escala de Graeb y de escala de valoración neurológica mayores con la finalidad de semejar los cuadros de deterioro y gravedad neurológica que se presentan en el ser humano.

El modelo desarrollado se puede considerar como exitoso respecto a la capacidad de desarrollo de dilatación ventricular a los 30 días del postoperatorio ya que el 70% de los perros intervenidos presentó aumento en la talla ventricular de acuerdo al índice base-vértex el cual fue tres veces mayor respecto al índice

medido en las tomografías realizadas en el preoperatorio. Otro criterio útil es el aspecto redondeado que adquiere el tercer ventrículo en los perros operados, comparado al aspecto laminar del tercer ventrículo observado en el preoperatorio. La dilatación del sistema ventricular se presume resulta de los cambios inflamatorios presentes en varias estructuras clave en la dinámica de producción y absorción del líquido cefalorraquídeo. En las tinciones realizadas de los especímenes de los perros intervenidos se observan infiltrados celulares inflamatorios con hemosiderina desde el trayecto parenquimatoso de la aguja, hasta estructuras que no sufrieron manipulación directa en el procedimiento quirúrgico como los plexos coroides del ventrículo contralateral y del tercer ventrículo así como zonas distantes del espacio subaracnoideo, confirmando el efecto inflamatorio de la sangre dentro del sistema ventricular y del espacio subaracnoideo. Además de los infiltrados celulares se presentaron cambios epiteliales de los plexos coroides y de la pia madre y cúmulos de colágena en forma abundante en estas estructuras, que se hacen aún más aparente con la comparación con tinciones de cortes de cerebros caninos sanos.

La información que aporta este trabajo es de suma importancia para continuar con la utilización del modelo canino de hemorragia intraventricular, ahora para intentar la realización de medidas terapéuticas en forma comparativa y experimental. Nuestros resultados serán de ayuda al investigador para la localización fácil y segura del ventrículo lateral, así como para la obtención de cuadros clínicos e imágenes radiológicas similares a los del ser humano al sufrir esta patología devastadora.

Es necesario continuar probando diferentes volúmenes de sangre intraventricular pero también es posible iniciar trabajos de investigación en los que se evalúen distintas medidas terapéuticas encaminadas a modificar positivamente la historia natural de esta patología.

IX. CONCLUSIONES

1. Existe variabilidad en la altura (distancia desde la línea interauricular hasta el techo del ventrículo, coordenada H) del perro en relación a su peso, siendo menor en perros de menor peso. En cambio la coordenada lateral y anterior no se modificaron con el peso del perro.
2. La identificación de la hemorragia por TAC fue mejor cuando se inyectó sangre coagulada para inducirla.
3. La inyección de 5 ml de sangre coagulada no causó cambios clínicos importantes y sólo produjo llenado de un ventrículo lateral y del tercer ventrículo en los casos más afectados (Graeb 6). Este volumen es suficiente para causar dilatación ventricular en el 70 % de los animales.
4. La inyección intraventricular estereotáctica de 5 ml de sangre en perros produce una reacción inflamatoria intensa en el ventrículo lateral, tercer ventrículo y espacio subaracnoideo.

X. PERSPECTIVAS

El modelo que estandarizamos en este trabajo permitirá buscar nuevas y mejores alternativas terapéuticas para tratar a los pacientes con hemorragia intraventricular.

XI. REFERENCIAS

1. **Adams R**, Diringer M. Response to External Ventricular Drainage in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998, 50(2): 519-523.
2. **Beatty RM**, Zervas NT. Stereotactic aspiration of a brain stem hematoma. *Neurosurgery* 1973;13:204-207.
3. **Batjer HH**, Reisch JS, Allen BC. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Arch Neurol*. 1990;47:1103-1106.
4. **Bogdahn U**, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens H, Brawanski A. Continuous-Pressure Controlled, External Hydrocephalus—Evaluation of Risk Factors. *Neurosurgery* 31; 898-904, 1992.
5. **Broderick JP**, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24:987-993.
6. **Dandy WE**. Surgery of the brain. 1a Ed. P. 671. WF Prior, Hagerstown MD, 1945.
7. **Diringer MN**, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: A Previously Unrecognized Predictor of Poor Outcome From Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 1998;29(7): 1352-1357.
8. **Dua-Sharma S**, Sharma KN, Jacobs HL. The Canine brain in stereotaxic Coordinates; Full sections in Frontal, Sagittal and Horizontal Planes. Cambridge Mass. MIT Press, 1970.
9. **Fabregas N**, Lopez A, Valero A, Carrero E, Caral L, Ferrer E. Anesthetic management of surgical neuroendoscopies. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:21-28.
10. **Findlay JM**, Grace MG, Weir BK. Treatment of Intraventricular Hemorrhage with Tissue Plasminogen Activator. *Neurosurgery* 1993; 32: 941-947.
11. **Flegel T**, Podell M., March P, Chakeres D. Use of a Disposable Real-Time CT Stereotactic Navigator Device for Minimally Invasive Dog Brain Biopsy through a Mini-Burr Hole. *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23:1160-1163.
12. **Fuentes S**, Metellus Ph, Bruder N, Dufour H, Do L, N'Doye N, Grisoli F. Apport de l'endoscope dans la prise en charge des hématomes intraventriculaires supratentoriels compliqués d'hydrocephalie. *Neurochirurgie* 2002 Dec ;48(6) : 510-515.
13. **Gieger M**, Cohen AR. The history of Neuroendoscopy en Cohen AR, Haines SJ. Minimally Invasive Techniques in Neurosurgery. *Concepts in Neurosurgery*. Park Ridge, The Congress of Neurological Surgeons, 1995. 1-5.
14. **Gonzalez-Soriano J**, Marin Garcia P, Contreras-Rodriguez J, Martinez-Sainz P, Rodriguez-Veiga E. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Ann Anat*. 2001 May;183(3):283-91.
15. **Graeb DA**, Robertson WD, Lapointine JS, Nugent RA, Harrison PB, Computer Tomographic, Diagnosis of intraventricular hemorrhage . Etiology and prognosis. *Radiology* 1982; 143:91-96.
16. **Holloway KL**, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisemberg H, Jane JA, Ward JD, Young HF, Marmarou A. Ventriculostomy infections: The effect of

- monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996; 53: 419-424.
17. **Kase CS**, Mohr JP, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage en: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. New York NY. Churchill Livingstone; 1992: 561-566.
 18. **Kaufman HH**. Spontaneous Intracerebral Hematomas en Loftus CM. (ed). *Neurosurgical Emergencies*, Vol 1. Park Ridge, AANS Publications Committee 1994: 101-128.
 19. **Khana RK**, Rosenblum M, Rock J, Malik G. Prolonged external ventricular drainage with percutaneous long-tunnel ventriculostomies. *J Neurosurg* 1995;83:791-794.
 20. **Lapointe M**, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004,3.
 21. **Lim RKS**, Liu CN, Moffit RL. *A Stereotaxic Atlas of the Dogs Brain*. Springfield, Illinois: CC Thomas,1960.
 22. **Little JR**, Dial B, Bélanger G. Brain hemorrhage from intracranial tumor. *Stroke* 1979;10: 283-288.
 23. **Little JR**, Blomquist GA Jr, Ethier R. Intraventricular hemorrhage in adults. *Surg Neurol* 1977; 8: 143-149.
 24. **Mayfrank L**, Kissler J, Raofi R, Delsing P, Weis J, Kuker W, Gilsbach J, Ventricular Dilatation in Experimental Intraventricular Hemorrhage in Pigs. Characterization of cerebrospinal Fluid Dynamics and the Effects of Fribinolytic Treatment. *Stroke* 1997;28:141-148.
 25. **Mayhall CG**, Archer NH, Archer Lamb V, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK. Ventriculostomy Related Infections. A Prospective Epidemiologic Study. *NEJM* 1984; 310(9): 553-559.
 26. **Muhonen MG**, Zünkeler B. Management of acute hydrocephalus (Landmarks and techniques) en Loftus CM. (ed). *Neurosurgical Emergencies*, Vol 1. . Park Ridge, AANS Publications Committee 1994: 29-42.
 27. **Milhorat T**, Hammock M, Chien T. Normal rate of CSF formation five years after bilateral choroids plectomy. *J Neurosurg* 1976;44: 735-739.
 28. **Neal JN**, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Turhim S, Hanley D. Treatment of Intraventricular Hemorrhage with Urokinase. Effects on 30-Day Survival. *Stroke* 2000; 31:841-847.
 29. **Obana WG**, Andrews BT. The intensive Care Management of nontraumatic intracerebral hemorrhage en: Andrews BT. *Neurosurgical Intensive Care*. USA, McGraw-Hill 1993: 57-112.
 30. **Pang D**, Sclabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 1 Canine intraventricular blood cast model. *Neurosurgery*. 1986 Oct;19(4):540-6.
 31. **Rosner MJ**. Pathophysiology and Management of Increased Intracranial Pressure en: Andrews BT. *Neurosurgical Intensive Care*. USA, McGraw-Hill., 1993. 57-112.
 32. **Rusalleda J**, Peiró A, Prognostic Factors in intraparenchymatous hematoma with ventricular hemorrhage. *Neuroradiology* 1986 28:34-37.

33. **Schaller C**, Meyer B, Rhode V, Hassler W. Emergency ventriculostomy- Experience with a New Screw Device: Technical note. *Neurosurgery* 35; 982-985, 1994.
34. **Schwartz S**, Schwab S, Steiner HH, Hacke W. Secondary Hemorrhage after Intraventricular Fibrinolysis: A Cautionary Note: A Report of Two Cases. *Neurosurgery* 1998; 42; 659-663.
35. **Tipold A**. Cerebrospinal Fluid, in: *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment*, Braund K.G. (Ed.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org) 2003; B0235.0803.
36. **Wünschmann A** , Oglesbee M . Periventricular Changes Associated with Spontaneous Canine Hydrocephalus .*Vet Pathol* 2001; 38:67-73.
37. **Yamakawa K**. Instrumentation for Neuroendoscopy en: Cohen AR, Haines SJ. *Minimally Invasive Techniques in Neurosurgery. Concepts in Neurosurgery*. Park Ridge, The Congress of Neurological Surgeons 1995: 6-13.
38. **Yasargil MG** (ed). *Microsurgery applied to neurosurgery*. Stuttgart, Georg Thieme, 1969.
39. **Yasargil MG**. *Microneurosurgery: Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain*. Stuttgart, Georg Thieme, 1984, Vol I.
40. **Yasargil MG**. *Microneurosurgery: Microneurosurgery of CNS tumors*. Stuttgart , Georg Thieme, 1996, Vol IV.
41. **Yasargil MG**. A legacy of microneurosurgery: Memoirs, lessons and axioms. *Neurosurg*, 1999; 45(5):1025-1091.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**