

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e Investigación.

SECRETARIA DE SALUD
Hospital Juárez de México

**“DISTRIBUCIÓN DE LA MUERTE NEURONAL EN
CEREBROS DE RATAS POR INDUCCIÓN DE ISQUEMIA
CEREBRAL FOCAL TRANSITORIA EN NORMOTERMIA
E HIPOTERMIA”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROCIROUGÍA

PRESENTA EL DR JUAN CARLOS CHALITA WILLIAMS

DIRECTOR DE TESIS: DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS DELGADO GUERRA
ASESOR DE TESIS: DR. HECTOR ULISES AGUILAR BATURONI

MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2005



0348001



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.



AUTORIZACION DE TESIS

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza

DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA
Profesor Titular del Curso
Universitario de Especialización en Neurocirugía



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA
Director de Tesis

DR. LUIS DELGADO GUERRA
Asesor de tesis

DR. HECTOR ULISES AGUILAR BATURONI
Asesor de tesis

NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM 1160/05.09.06

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Juan Carlos Chalita
FECHA: 21-SEP-2005
FIRMA: [Signature]

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermanos, por brindarme su apoyo incondicional su ejemplo de paciencia y tenacidad, y por ayudarme siempre a observar mi vida y mi profesión desde ángulos muy distintos.

A mis maestros, Dr. José Ma. Sánchez Cabrera, Dr. Rafael Mendizábal, Dr. Luis Delgado, Dr. Ulises Baturoni, Dr. Juan Martínez Mata, por todas sus enseñanzas.

A Miriam Herrera, Manuel Zapata, Netzahualcoyotl Naranjo, Daneri Allis, por ofrecerme su amistad en todo momento.

A Dios por darme la oportunidad de vivir y haber compartido grandes momentos con toda esta gente.

Juan Carlos Chalita Williams

I. TÍTULO:

“DISTRIBUCIÓN DE LA MUERTE NEURONAL EN CEREBROS DE RATAS POR INDUCCIÓN DE ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL TRANSITORIA EN NORMOTERMIA E HIPOTERMIA”

II. AUTORES:

Dr. Juan Carlos Chalita Williams
Médico Residente
Servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México.

Dr. Rafael Mendizábal Guerra.
Jefe de la División de Especialidades Neurológicas.
Hospital Juárez de México.

Dr. Luis Delgado Reyes.
Medico Adscrito de Neurocirugía
Hospital Juárez de México

III. SERVICIO:

Servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México.

IV. ANTECEDENTES:

Durante la práctica de los procedimientos neuroquirúrgicos, el neurocirujano debe enfrentarse con frecuencia a patologías que requieran la manipulación de los vasos sanguíneos del cerebro y durante tal la oclusión temporal de algunas de las arterias, produciendo durante la cirugía lapsos de isquemia cerebral, los cuales pueden incrementar la morbilidad de la patología de base y como consecuencia disminuir las posibilidades de resultados óptimos con el procedimiento. Entre las patologías que requieren ocasionalmente la oclusión de troncos arteriales se encuentran los tumores intracraneales y las malformaciones arteriales.

En los tumores intracraneales, los abordajes de los procedimientos de cirugía de base de cráneo han permitido de forma reciente la extirpación más radical y completa de lesiones de base de cráneo complejas; en este tipo de abordajes en un inicio el foco de atención era el de mantener la funcionalidad del nervio facial, sin embargo recientemente el foco de atención se ha colocado en la arteria carótida interna. La presencia de la arteria carótida independientemente del abordaje empleado ha forzado a muchos neurorrcirujanos en el pasado a abandonar el procedimiento quirúrgico. Esto llevó como consecuencia la creación de nuevas modalidades de manejo de la arteria carótida interna, enfocado principalmente en ayudar al cirujano en la extracción del tumor, mientras se mantiene la mortalidad y morbilidad baja. Las técnicas incluyen disección, desplazamiento, resección, oclusión con balón y bypass (6)

Los abordajes comunes que proveen acceso a la carótida interna intrapetrosa son el de fosa infratemporal y el transcoclear modificado, e incluso las modificaciones de éstos no están a salvo de bemoles. Estos bemoles se magnifican cuando se seleccionan avenidas más drásticas como la oclusión permanente con balón, la resección y el bypass de la arteria carótida interna.

El manejo de la arteria carótida tiene que colocarse en una balanza contra la morbilidad que puede producir, y en esto no solo se debe colocar el caso ideal para cada procedimiento, también los métodos que permitirán disminuir la morbilidad posquirúrgica ocasionada por la hipoxia transitoria que producen y que, ésta, potencialmente puede opacar todas las expectativas de lo que por demás fue un procedimiento adecuado.

Existe una batería de estudios disponibles que nos ayudan a programar el tipo de manejo que se le dará a la arteria carótida interna, especialmente cuando se realizará oclusión, resección o bypass (7)

El principio de todas estas investigaciones es el mismo: proveer adecuada información acerca de la circulación arterial colateral, para identificar si ésta es suficiente o requiere procedimientos adicionales para reestablecerla.

Estos estudios deben incluir angiografía de las 4 arterias troncales (ambas carótidas internas y sistema vertebral), SPECT (por sus siglas en inglés: single-photon emisión computed tomography, o tomografía por emisión de fotón único), prueba de compresión unilateral de la carótida, entre otros. Ninguno de estos es a prueba de errores y cada uno tiene ventajas y desventajas. Otro aspecto importante son los métodos que coadyuven a mantener una adecuada neuroprotección durante el procedimiento quirúrgico, los cuales dan una ventana de seguridad para el neurocirujano durante la manipulación arterial, ya sea en su oclusión/resección cuando se sospecha de un flujo colateral adecuado, o para evitar lesionar las estructuras neuronales durante la isquemia transitoria en los procedimientos de bypass.

Los aneurismas cerebrales son conocidos desde el siglo XIX a través de las autopsias realizadas en Europa, principalmente en Inglaterra y Francia, también en EU. y algunas en Noruega. En 1885, Sir Víctor Horsley operó un aneurisma que comprimía el quiasma óptico y ligó las 2 carótidas en el cuello. El paciente falleció algunos años más tarde y la lesión fue descrita como un "gran quiste de sangre" (13). La rotura de un aneurisma, es una de las causas más comunes de muerte súbita (14). Muchos pacientes con Hemorragia subaracnoídea (HSA) mueren antes de llegar al Hospital describiéndose que entre el 20 y el 26% no alcanzan atención médica (14).

Patológicamente los aneurismas son dilataciones del lumen vascular causadas por áreas débiles de las paredes de los vasos sanguíneos; Normalmente las arterias tienen tres capas: la íntima, la cual es la más interna; la media, que consiste de músculo liso; y la adventicia, la más externa que consta de tejido conectivo. El saco aneurismático consta sólo de la íntima y la adventicia. La íntima se aprecia normal, aún cuando se puede encontrar proliferación celular. La membrana interna, elástica está reducida o ausente, y la media termina en la unión del cuello del aneurisma con el vaso donde se origina. Frecuentemente se encuentran restos de trombos en el lumen del saco aneurismático, y también de forma común se encuentran cambios ateroscleróticos en el vaso que lo origina.

En el pasado se creía que la mayoría de los aneurismas saculares eran de origen congénito y que se originaban de defectos focales en la media y, que estos se formaban gradualmente durante un período de años debido a la presión arterial.

Estudios recientes no han encontrado tales evidencias y la mayoría de los aneurismas probablemente sean el resultado de lesión vascular degenerativa inducida por alteraciones hemodinámicas (15).

La localización más común de los aneurismas es en la bifurcación de las arterias mayores, por ejemplo, los saculares se originan en el círculo de Willis o en la bifurcación de la arteria cerebral media.

Su estadística aproximada es la siguiente:

Los aneurismas de la circulación anterior: 85% de todos los aneurismas intracraneales, los más comunes se encuentran en la arteria comunicante anterior (30-35%), la arteria carótida interna en el lugar de origen de la comunicante posterior (30-35%) y la bifurcación de la arteria cerebral media (20%).

Aneurismas de la circulación posterior: Cerca del 15% de todos los aneurismas son de la circulación vertebro-basilar, 5% de la bifurcación de la arteria basilar, con el resto originándose de otras arterias de la circulación posterior, los más comunes son la arteria cerebelosa superior y la arteria vertebral en el origen de la arteria cerebelosa posteroinferior. Los aneurismas de la arteria cerebelosa antero inferior son raros.

La cirugía temprana es aceptada ampliamente como tratamiento óptimo para los aneurismas cerebrales rotos (16), sin embargo en la mayoría de los casos se requiere retracción del cerebro para la adecuada exposición de los vasos sanguíneos, así como oclusión temporal de la arteria principal, la cual se encuentra indicada en la ruptura prematura del aneurisma durante la disección, o si la estructura del aneurisma (ya sea por tamaño, forma, localización de las ramas arteriales) requieren manipulación de el saco para aplicar el clip de forma adecuada. En algunas ocasiones el flujo reverso de las ramas distales es tan abundante que no solo es suficiente un clip proximal, pero también un clip distal.

De forma común se utiliza durante estos momentos hipertensión arterial controlada y administración de manitol y barbituratos previos a la oclusión, sin embargo se ha considerado como coadyuvante la instalación de hipotermia controlada (sin paro cardíaco).

En casos normales la oclusión temporal de las arterias puede ser seguro hasta en un período no mayor a 5 minutos, sin embargo no se ha logrado establecer un límite superior, y se debe evitar la oclusión por tiempo mayor a 15 minutos.

Estas técnicas microquirúrgicas involucran el riesgo de inducir isquemia cerebral adicional. Varios estudios muestran que el procedimiento quirúrgico produce deterioro neurológico significativo en aproximadamente el 20% de los pacientes durante el período temprano posterior a la cirugía de aneurisma(16), Este deterioro neurológico se atribuye generalmente a la oclusión temporal de las arterias y/o a trombosis aguda inducida por el clip temporal y por el retractor, Estas observaciones sugieren que tal vez sea necesario realizar alguna maniobra de protección cerebral, para evitar o disminuir las lesiones isquémicas inducidas por el procedimiento quirúrgico.

La investigación de la hemodinámica cerebral en la isquemia transitoria ha establecido que se presenta hipertermia, minutos después de la hipo perfusión, y que su severidad depende principalmente del área afectada y la duración de el proceso isquémico (16).

El efecto post-isquémico de la hipo perfusión en el resultado quirúrgico, aun está en estudio y no se ha comprendido por completo, pero la prevención de este tipo de insulto al cerebro ya sea por medios farmacológicos o físicos puede reducir la lesión neuronal.

La hipotermia es uno de los manejos que está siendo probado. Y se reconoce paulatinamente como un protector neuronal potente en contra de estrés isquémico letal en las estructuras neuronales. Se ha apreciado que la hipotermia intraisquémica ha logrado neuroprotección tanto en los casos con isquemia cerebral focal, como global, incluso cuando la

hipotermia se inicia momentos posteriores a la isquemia temporal cerebral (hipotermia post isquémica), se ha logrado observar un efecto neuroprotector importante. En la hipotermia post isquémica, se ha observado que ésta debe tener una duración prolongada para producir neuroprotección significativa.

Debido a problemas para realizar modelos de manejo experimental en humanos con regulación prolongada de la temperatura en un estado hipotérmico, bajo anestesia general, se han realizado pocos estudios para clarecer la eficacia de la terapia con hipotermia.

Se ha observado que los posibles beneficios de la hipotermia incluyen: Disminución de la presión intracraneal, supresión de las concentraciones extracelulares de neurotransmisores excitatorios, Estabilización de membrana, Disminución del consumo de las reservas energéticas del cerebro, mejora en la relación de oxígeno proporcionado con el metabolismo cerebral. (10)

Maher y Hachinski concluyeron que uno de los mejores mecanismos de protección que sería provisto por la hipotermia sería la disminución del consumo de oxígeno, mejorando la efectividad de la perfusión de lujo (9), La hipotermia también puede disminuir la cantidad de flujo sanguíneo cerebral necesario para mantener la vitalidad celular y por medio de este y otros mecanismos expandir el área de penumbra isquémica que rodea el área infartada (8).

Los estudios realizados en humanos aun no son concluyentes debido a la gran variabilidad de métodos empleados, algunos no fácilmente reproducibles. (10).

La justificación para realizar este estudio es aprovechar los nuevos modelos de experimentación en ratas, que permiten de forma reproducible realizar lesiones isquémicas en áreas específicas del cerebro, para emular períodos de isquemia transitoria en la arteria cerebral media en normotermia e hipotermia y elucidar el tamaño del infarto isquémico y distribución apoptótica celular en dichos cerebros.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Cuales son los beneficios del empleo de hipotermia en los pacientes que serán sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos donde se requiera la oclusión temporal de una arteria troncal, con subsiguiente isquemia cerebral transitoria, para evitar el establecimiento de un área de infarto cerebral.

VI. HIPÓTESIS GENERAL:

La inducción de hipotermia durante la oclusión temporal de una arteria cerebral, disminuirá el metabolismo basal y por lo tanto el consumo de oxígeno del tejido nervioso, evitando de esta forma la cascada de apoptosis neuronal, evitando así el establecimiento de áreas de infarto cerebral iatrogénico.

VI. HIPÓTESIS ESPECÍFICA:

La presencia de áreas de infarto posquirúrgico, secundarias a oclusión temporal de una arteria está en relación con el mantenimiento normal del metabolismo basal neuronal, en un ambiente hipóxico.

La hipotermia al disminuir el metabolismo basal neuronal funcionará como neuroprotector disminuyendo el área de lesión cerebral en isquemia transitoria.

VII. OBJETIVOS GENERALES:

Determinar el grado de extensión de la muerte neuronal en ratas sometidas a oclusión temporal de la arteria cerebral media, para corroborar los posibles beneficios de la inducción de hipotermia como mecanismo de neuroprotección.

VII a. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar el grado y distribución de apoptosis neuronal producido por oclusión temporal de arteria cerebral media en normotermia e hipotermia en ratas.

Corroborar si existe algún beneficio en la aplicación de hipotermia durante procedimientos de isquemia arterial cerebral.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS:

Modelo animal:

Se emplearon 36 ratas de la variedad Sprague-Dowley con un peso de 275 grs. (con una variación de 15gr.).

Se realizó oclusión de la arteria cerebral media del lado izquierdo en todas las ratas, siguiendo el modelo introducido por Zea Longa et al., (1989) y modificado por Kawamura et al., (1994), seguido de reperfusión en 24 horas y 10 días (10 ratas para cada grupo de 24 hrs, y 8 ratas para cada grupo de 10 días.).

Las ratas fueron sacrificadas a los distintos intervalos con el método de perfusión fijación, los cerebros fueron extraídos y fijados con formaldehído y se realizaron cortes finos para su evaluación neuropatológica.

El porcentaje de área de infarto se obtuvo con cortes en tinción estándar de hematoxilina-eosina, en secciones que pasaban justo en el quiasma óptico de la rata.

IX: PROCEDIMIENTOS:

Preparación de la sutura: se usó para el experimento monofilamento de nylon de 3-0 cortado en segmentos de 4 centímetros de largo. Un extremo de cada segmento fue calentado en una flama, para disminuir su agudeza sin incrementar su diámetro, y que de esta manera no lesionase las estructuras arteriales.

Se le realizó posteriormente 2 marcas, una en la punta previamente suavizada y la otra a 2 centímetros de la misma, las marcas de color negro para ayudar a su visualización una vez que la sutura se encuentre dentro de la arteria.

Técnica quirúrgica: Las ratas que serían sometidas al procedimiento eran mantenidas en ayuno por un período de 12 horas. Se les sometía a anestesia inhalatoria con halotano, en combinación y se colocaba al animal en decúbito dorsal.

La temperatura se monitorizaba por medio de termómetro rectal.

Las ratas del grupo normotérmico se colocaban sobre un colchón térmico que controlaba la temperatura en calibración con el termómetro.

La hipotermia se logró con la aplicación de alcohol en el cuerpo de la rata durante la anestesia, hasta alcanzar los 32 grados centígrados, la temperatura de la habitación se mantenía con temperatura baja (16 grados) para evitar que el cuerpo recuperara la temperatura.

La incisión inicial se realizaba a 1 centímetro por arriba del esternón, en la línea media, de aproximadamente 1.5cm de longitud.

Disecando hasta identificar el ángulo entre el músculo anterior del cuello y el esternocleidomastoideo, ángulo que se disecaba para identificar a la arteria carótida común y sus ramas (Figura 1).

Una vez identificada la carótida común se puede observar el tronco medial y lateral, siendo el primero la carótida externa, la cual se liga en su porción más distal y se secciona. (Figura 2)

Posteriormente se coloca un clip temporal en la base de la arteria carótida externa, con una aguja de insulina se procede a realizar un pequeño corte longitudinal en la arteria carótida externa, el suficiente para permitir el paso de nuestra sutura.

Se introduce la sutura en el orificio recientemente hecho, apreciando su punta de color negro en el interior del vaso sanguíneo. Se coloca una sutura alrededor de la arteria carótida externa y se anuda sobre nuestra sutura para evitar reflujo sanguíneo, acto seguido se retira el clip temporal y se continúa la inserción de la sutura hacia la carótida interna, dejando la marca de los dos centímetros en el nivel de la bifurcación.

Las ratas del grupo normotérmico son entonces suturadas y despertadas, para posteriormente retirar el monofilamento una hora mas tarde.

Las ratas del grupo de hipotermia, son suturadas, pero mantenidas anestesiadas con monitorización de la temperatura hasta el momento de el retiro del monofilamento; una vez retirado el monofilamento se regresaba a la rata a condiciones normotérmicas con la colchoneta térmica.

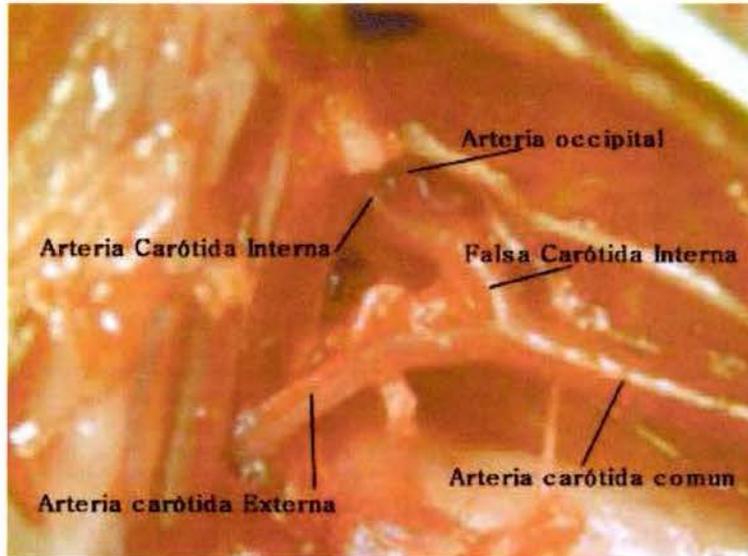


Figura 1: Vista de la disección donde se muestra la carótida común y sus ramas.



Figura 2: Se observa la arteria carótida externa ligada en el momento de realizar el corte.

Sacrificio del animal: Una vez que se llegaba al período seleccionado posterior a la oclusión temporal de la arteria cerebral media, el animal se preparaba para el sacrificio.

La rata nuevamente era inducida a procedimiento anestésico con halotano y óxido nitroso hasta abolir por completo todos los reflejos, posteriormente se le aplicaba intra-peritonealmente una sobredosis de pentobarbital.

Una vez obtenido el paro respiratorio se le realizaba una incisión longitudinal en el abdomen, extendiéndose hasta el reborde inferior esternal, donde se continuaba lateralmente, en ambos extremos.

La caja costal era cortada en ambos lados y elevada para exponer el corazón y visualizar la aorta.

Se introducía un catéter en el ventrículo izquierdo y se guiaba hasta la aorta; posteriormente se cortaba la aurícula derecha.

Por medio del catéter se introducían 2000ml de solución buffer de fosfato de sodio con heparina a 10 mmol/L a 5 grados centígrados (pH 7.5) (PBS) a una presión equivalente de 110 a 140 mm Hg. Y posteriormente se administraba por la misma vía solución con formaldehído en una relación de 1ml por cada gramo de peso.

La rata era refrigerada por 1 hora y su cerebro extraído y enviado al servicio de histopatología donde se realizaban cortes macroscópicos de un milímetro y posteriormente se preparaban laminillas para su visualización microscópica.

X: RESULTADOS:

Una de las ratas del grupo de 10 días de hipotermia, presentó complicaciones a los 3 días posquirúrgicos al lesionarse el nervio glossofaríngeo durante el procedimiento, por lo que fue sacrificada.

Se registraron las temperaturas rectales antes del procedimiento, durante la oclusión arterial, durante su retiro y a las 24 hrs. (Grafico 1 y 2); En el grupo normotérmico se observó hipertermia espontánea en el momento de la oclusión arterial (casi o igual a 38°C). A las 24 horas la temperatura basal era similar en todos los grupos.

Los volúmenes promedio del área infartada para cada grupo se observan en la figura 3. El tamaño del infarto cerebral fue reducido significativamente en el grupo de hipotermia comparado con el grupo de normotermia, tanto en el grupo con 24 horas post-reperusión ($p < 0.05$), como en el grupo con 10 días post-reperusión ($p < 0.01$).

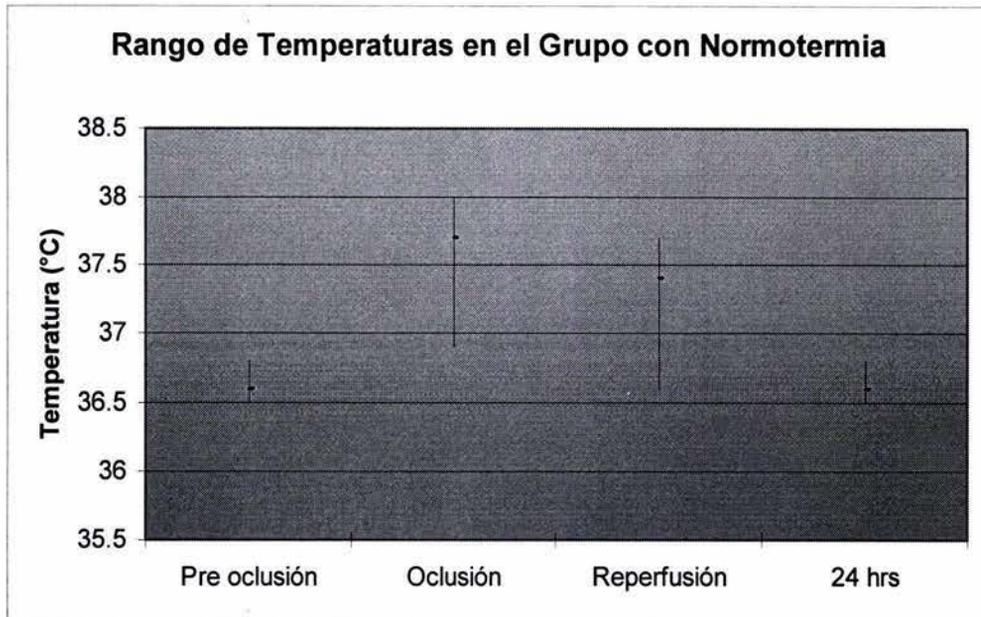


Grafico 1: Se observan los rangos de temperaturas de las ratas sometidas a oclusión de la arteria cerebral media bajo condiciones de normo-temperatura.

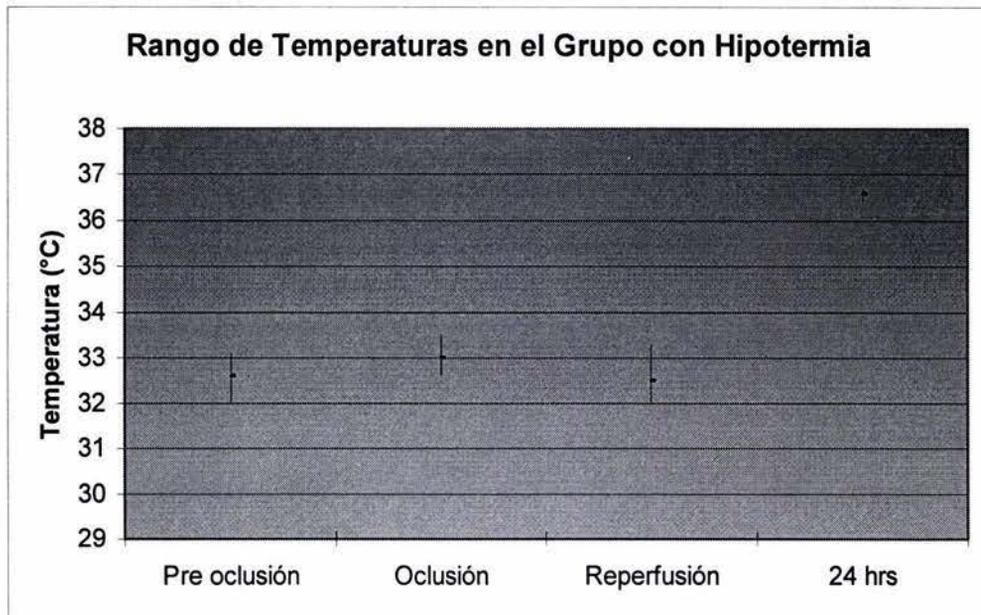


Grafico 2: Se observan los rangos de temperaturas de las ratas sometidas a oclusión de la arteria cerebral media con hipotermia.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

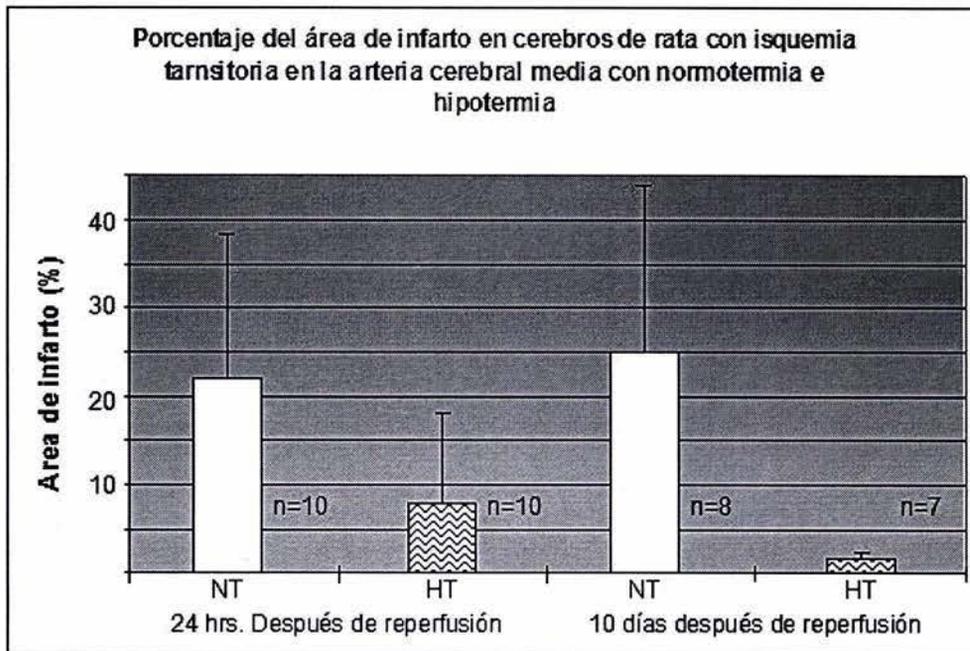


Grafico 3: Se aprecia en la grafica la extensión en porcentaje del infarto cerebral en las ratas con normotermia (NT) e hipotermia (HT) sacrificadas a las 24 horas y 10 días después de la reperusión.

Histológicamente se identificaron 4 zonas en el parénquima cerebral de la rata (figura 3) para la cuantificación del número de células con apoptosis identificadas a las 24 horas de la lesión isquémica en ambos grupos

Se identificaron dos tipos de muerte neuronal en las áreas seleccionadas (necrótica y apoptótica); se realizó una comparación del número de células apoptóticas contra el número de células necróticas encontradas en las distintas regiones estudiadas, apreciando un mayor número de células en proceso apoptótico en la periferia del área isquémica (área de penumbra), siendo este factor inverso en el centro de la lesión donde la mayoría de las neuronas se encontraban en estado necrótico. (grafico 4)

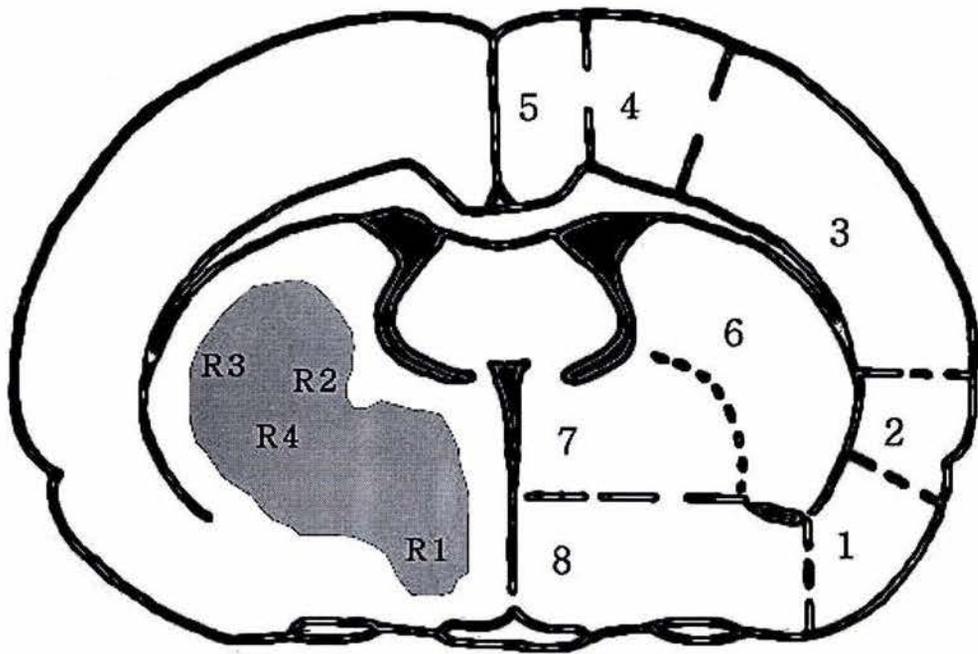


Figura 3: Se ilustra con números las distintas áreas observables en el corte: Área 1, corteza piriforme; área 2, corteza insular (granular y agranular); área 3, corteza parietal; área 4, corteza motora para las extremidades; área 5, corteza frontal y corteza del cíngulo; área 6, putamen; área 7, globo pálido; área 8, región preóptica (medial y lateral).
 R1: Región preóptica, R2: región medial del núcleo estriado, R3: región lateral del núcleo estriado, R4: región central de la lesión.

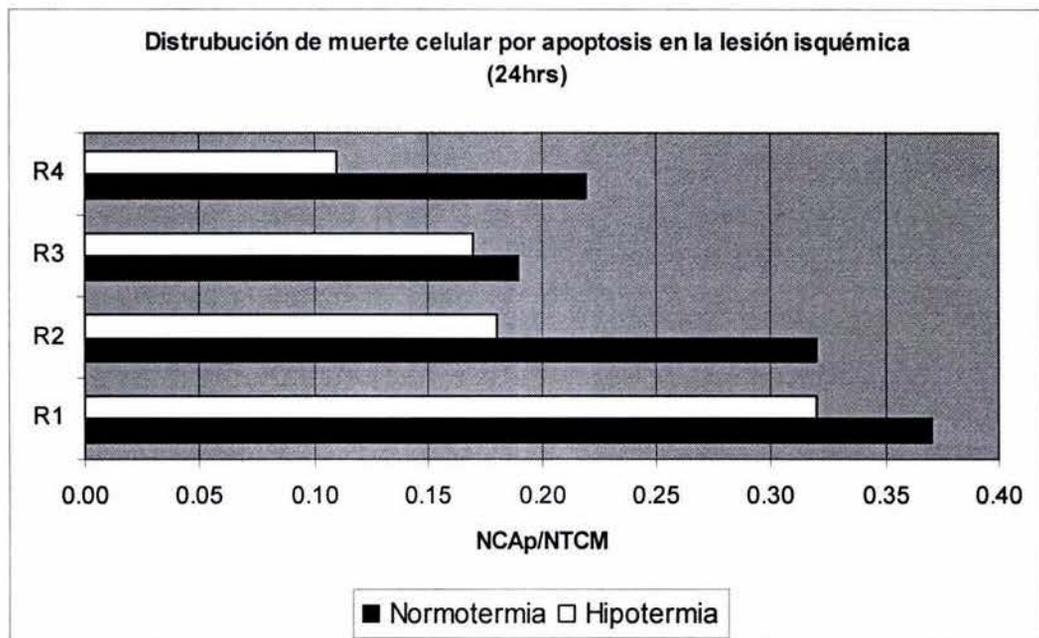


Gráfico 4: Se observa la relación del número de células en apoptosis (NCAp) y el número total de células muertas (NTCM) encontradas en ambos grupos a las 24 horas de perfusión.

XI ANALISIS ESTADISTICO:

A las ratas se les realizó medidas de peso y temperatura corporal antes del procedimiento quirúrgico, se realizaron tres recolecciones más de temperatura corporal, durante la oclusión de la arteria cerebral media, durante la reperfusión arterial una hora mas tarde y a las 24 horas del procedimiento.

El conteo histológico se llevo a cabo de forma visual en laminillas con tinción de hematoxilina-eosina.

Para el estudio estadístico se utilizó el software dBASE.

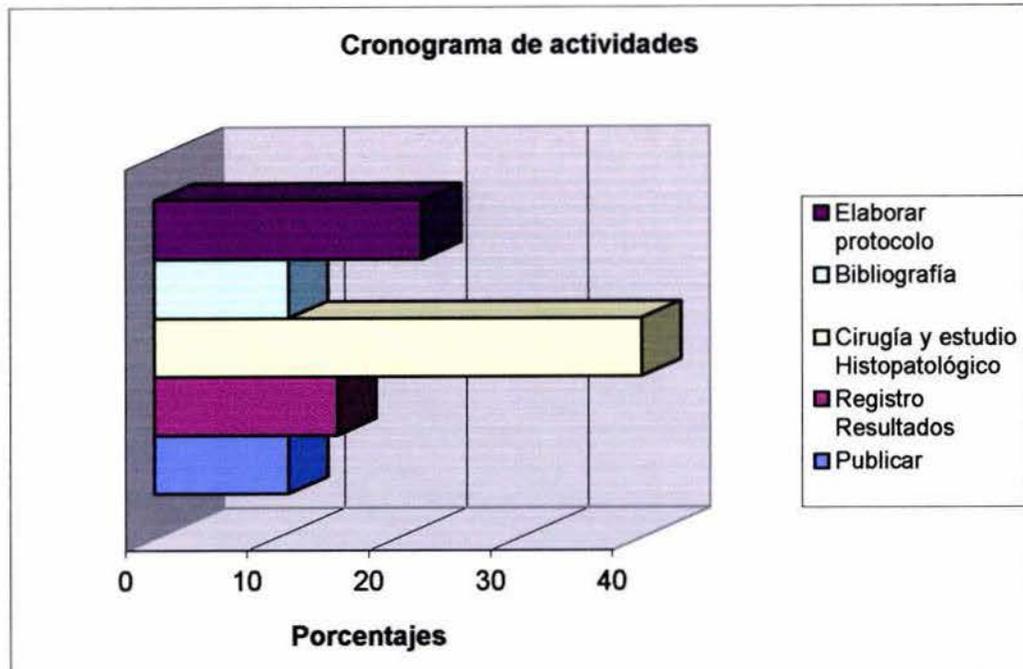
XII CONCLUSIONES

Los avances neuroquirúrgicos han permitido realizar procedimientos que en ocasiones requieren maniobras extremas como la oclusión del riego sanguíneo cerebral, en ocasiones definitivo cuando se sospecha de un flujo colateral adecuado, y en ocasiones de forma temporal, durante la realización de bypass arterial, o durante el manejo de lesiones vasculares como los aneurismas.

Decrementos pequeños en la temperatura del cerebro durante la isquemia han mostrado dar un grado significativo de neuroprotección en algunos modelos animales (11,12).

Este experimento muestra que existe una reducción significativa de lesión neuronal por isquemia transitoria en las ratas a las que se les indujo hipotermia, tanto en el grupo que se sacrificó a las 24 horas del procedimiento ($p < 0.05$), como en el grupo sacrificado a los 10 días de la perfusión ($p < 0.01$), lo cual da más opciones al manejo isquémico cerebral en la sala quirúrgica.

XIII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



Actividad	Mayo 2005	Junio 2005	Julio 2005
Elaboración del protocolo	X		
Revisión bibliográfica	X		
Cirugía y estudio histopatológico	X	X	
Registro de Resultados		X	X
Envío a publicación			X

XIV CONSIDERACIONES ETICAS:

El experimento en ratas fue de acuerdo a la ética de manejo de animales de la institución; A todos los animales se les dio acceso libre a alimento y agua antes de los procedimientos y después de los mismos. En todo momento se evitó el estrés o sufrimiento al animal.

XV RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

Se emplearon 36 ratas adultas, de sexo masculino, variedad Sprague-Dawley, con peso de 275gr (con una variación de más menos 15gr).

Maquina de anestesia con adaptador para el hocico del animal, y gas halotano.

Microscopio quirúrgico experimental y material de cirugía micro vascular. Para el estudio histopatológico se utilizó tintura de hematoxilina-eosina.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Suzuki J, Kodama N, Yoshimoto T, Mizoi K: Ultra-early surgery of intracranial aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 63:185-191, 1982
2. Suzuki J, Onuma T, Yoshimoto T: Results of early operations on cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 11:407-412, 1979
3. Khanna RK, Malik GM, Qureshi N: Predicting outcome following surgical treatment of unruptured aneurysm: A proposed grading system. *J Neurosurg* 84:49-54, 1996
4. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowel RM: Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: Risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg* 84: 785-791, 1996
5. Hossman KA: Hemodynamics of postischemic reperfusion of the brain, in Weinstein PR, Faden AI(eds): *Protection of the Brain from Ischemia*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, pp 21-36
6. Sanna M, Saleh E, Russo A, Taibah A. *Atlas of Temporal Bone and Skull Base Surgery*. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag, 1995.
7. Mariano Sanna, Paolo P, Giuseppe D, Manoj A: Management of the Internal Carotid Artery in Tumors of the Lateral Skull Base: Preoperative Permanent Balloon Occlusion without Reconstruction. *Otol Neurotol* 25:998-1005, 2004
8. Backer CJ, Onesti ST, Solomon RA: Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion: a time-course study. *J Neurosurg* 77:428-444, 1992.
9. Maher J, Hachinski V: Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5:277-300, 1993
10. Emanuela K, Thorsten S, Javier F: Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Neurosurg Focus* 8(5)
11. Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Valdes I, Scheinberg P. Small differences in intrischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7:729-738.

12. Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992; 12:380-389.
13. Beades C. Aneurysms of the larger cerebral arteries. *Brain* 1907; 80:285-336.
14. Newell DW, Le Roux PD, Daley J. CT infusion for the detection of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1989; 71:175-179.
15. Myron D. Ginsberg. Adventures in the pathophysiology of Brain Ischemia: Penumbra, Gene Expresión, Neuroprotection. *Stroke.* 2003;34:214-223.
16. Hiroshi K, Kiyotaka S, Hiroaki S, Intraoperative Mild Hypothermia Ameliorates Postoperative Cerebral Blood Flow Impairment in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 47:594-601, 2000.