



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**Evaluación dopaminérgica y termográfica después de la
lesión cerebral inducida por traumatismo
craneoencefálico en la rata y su asociación con la
recuperación funcional motora.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

TORRIJOS PÉREZ JUAN MANUEL



**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. AVILA LUNA ALBERTO
Cd. Mx. 2024**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos

Índice General

Resumen	1
Abreviaturas	2
Introducción	3
1. Traumatismo Craneoencefálico	5
1.1 Etiología	5
1.2 Epidemiología	6
1.3 Fisiopatología	7
1.3.1 Barrera hematoencefálica y su alteración después de TCE	8
1.3.2 Formación de un edema después del TCE	8
1.3.3 Respuesta inflamatoria después del TCE	9
1.3.4 Lesión Axonal después del TCE	9
1.3.5 Hipercalcemia después del TCE	11
1.4 Termorregulación e Hipotálamo y su alteración después de TCE	12
1.4.1 Hipertermia	13
1.4.2 Hipotermia	13
1.4.3 Termorregulación en roedores	15
2. Sistema motor y los Ganglios Basales	15
3. Sistema dopaminérgico y su participación en el sistema motor	17
3.1 Alteración en el sistema motor después de un TCE	18
3.2 Alteración del sistema dopaminérgico después del TCE	19
4. Planteamiento del problema	20
5. Pregunta de investigación	21

5.1 Hipótesis	21
6. Objetivo General	21
6.1 Objetivos Específicos	21
7. Materiales y Métodos	22
7.1 Sujetos de estudio	22
7.2. Diseño experimental	22
7.3 Variables	24
7.4 Técnicas e Instrumentos	25
7.4.1 Procedimiento quirúrgico para la lesión cortical por traumatismo craneoencefálico	26
7.4.2 Evaluación de la función motora a través de la prueba de la viga de equilibrio	27
7.4.3 Evaluación de la temperatura	30
7.4.4 Análisis bioquímico para la determinación de las concentraciones de DA en corteza y estriado	32
7.4.5 Análisis bioquímico para medir la liberación de GABA y Glutamato en el estriado	33
7.5 Análisis estadístico	34
8. Resultados	36
8.1 Déficit motor y recuperación funcional motora	36
8.2 Análisis de temperatura del meato acústico externo	37
8.3. Análisis de la temperatura en las diferentes secciones de la cola	39
8.4 Análisis del contenido total de Dopamina en la corteza	41

8.5 Análisis del contenido total de Dopamina en el estriado	42
8.6 Análisis de la liberación de GABA y Glutamato estriatal	43
9. Discusión	44
10. Conclusión	48
11. Anexos	49
12. Referencias	51

Resumen

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Las afecciones que se generan inmediatamente después del TCE, tiene repercusiones tanto a nivel físico como a nivel fisiológico y neuronal. Dentro del daño que se ocasiona después del TCE está la pirexia y la alteración en los sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico. Estas respuestas que se desprenden del traumatismo, fueron de interés en este estudio. En ratas Wistar, se registró durante 23 días (3 días de registros basales y 20 días de registros post-lesión) el déficit y el restablecimiento de la funcionalidad motora después de un TCE de grado severo, se midió la temperatura corporal y se evaluó el contenido total de dopamina (DA) en el estriado y en la corteza motora (3 y 20 días post-lesión), y con la técnica de microdiálisis cerebral, se midió la liberación de glutamato y GABA en el estriado ipsilateral a la lesión para evaluar la funcionalidad estriatal. Los resultados muestran que el traumatismo a nivel de la corteza motora produce un déficit motor mayormente a las primeras 24 horas después de la lesión y que se presenta una recuperación de la funcionalidad motora después de las 192 horas posteriores a la lesión. Asimismo, la lesión traumática produce un incremento en la temperatura corporal que se prolonga hasta el día 8 post-lesión y se restablece a partir del día 9 post-lesión. Por otra parte, en la corteza ipsilateral y contralateral a la lesión, no se encontraron cambios en los niveles de DA al 3 día después de la lesión, pero se presentó un incremento de DA en el lado ipsilateral al día 20 post-lesión. En el estriado se presenta un incremento de DA al día 3 después de la lesión en el lado contralateral y una reducción el lado ipsilateral en el tiempo de recuperación. Además, se observó una reducción en los niveles de GABA y Glutamato en el estriado ipsilateral a la lesión al día 3 posterior a la lesión y un restablecimiento de estos neurotransmisores en el tiempo de recuperación. En este estudio los cambios en la neurotransmisión dopaminérgica y el incremento de temperatura después de la lesión cerebral no están asociados con la recuperación funcional motora.

Abreviaturas

TCE= Traumatismo Craneoencefálico

BHE= Barrera Hematoencefálica

DA= Dopamina

DAT= Transportador de dopamina

TH= Tirosina Hidroxilasa

RDs= Receptores de dopamina

M1= Corteza Motora Primaria

GB= Ganglios Basales

GPi= Globo Pálido interno

GPe= Globo Pálido externo

SNr= Sustancia Negra pars Reticulada

SNC= Sustancia Negra pars Compacta

STN= Núcleo Subtalámico

NEMs= Neuronas Espinosas Medianas

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública que es padecido por el 2% de la población mundial, y que sufre de algún tipo de discapacidad (cognitiva o motora). La discapacidad motora involucra un déficit motor que puede ser reversible dependiendo del grado de afectación que se alcance y la localización de la lesión (Mracsko y Veltkamp, 2014; Turner y Sharp, 2016).

Después de una lesión traumática, se genera una serie de cambios y alteraciones en el cerebro, dentro de los que se incluyen la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), extravasación de líquidos, formación de edema, inflamación como respuesta con exacerbación de producción de citocinas inflamatorias, lesión axonal difusa, desajuste iónico en los espacios intra y extracelular con efectos de hipercalcemia, citotoxicidad, pirexia y cambios en el metabolismo y liberación de neurotransmisores (McGuire et al. 2018; Baracaldo-Santamaria et al. 2022; Niven y Laupland, 2016). Algunos estudios han demostrado que posterior a un traumatismo, se generan cambios en la síntesis, liberación y metabolismo de dopamina (DA) y se ha descrito que la disminución de DA estriatal se correlaciona con una disminución en el movimiento (Avila-Luna et al. 2016)

Concerniente a la pirexia, se ha reportado en humanos como en modelos animales un incremento de la temperatura posterior a una lesión cerebral, este incremento está relacionado con los cambios en el metabolismo cerebral (hiperglucólisis), la incrementación del flujo sanguíneo cerebral (hiperemia) y desajuste de la metabolización y síntesis del adeniltrifosfato (ATP), relacionado con la reducción del gradiente de protones y del potencial de membrana mitocondrial que acelera la respiración celular y el incremento de la tasa metabólica, convirtiéndose en un proceso termogénico (McGuire et al. 2018; Mrozek et al. 2012), que se ve comprometido de acuerdo al origen, extensión y gravedad de la lesión, repercutiendo en las secuelas neurológicas y en el proceso de recuperación (Thompson et al. 2013; Madden y DeVon, 2015; Meier y Lee, 2017; Bengualid et al. 2015). Algunos reportes describen, el incremento de temperatura en las áreas afectadas por la isquemia en comparación con el tejido cerebral intacto y la temperatura corporal (Mrozek et al. 2012) y una relación entre la severidad de la hemorragia intracerebral y el incremento de temperatura (Boysen y Christensen, 2001), así como el tiempo post-lesión (Whiteley et al. 2012). Thompson y colaboradores describieron

una hipertermia durante una semana post-lesión en ratas con traumatismo severo (Thompson et al. 2005).

En un estudio con un modelo de enfermedad vascular cerebral (EVC) por oclusión intraluminal de la Arteria Cerebral Media (ACM) se demostró que las ratas con oclusión durante dos horas y a las que se les ocluye la arteria hipotalámica presentaron hipertermia espontánea $>39^{\circ}\text{C}$, aunado a esto, se demostró que la hipertermia no incrementa el área de infarto (Li et al. 1999).

Sin embargo, no están esclarecidas las modificaciones de temperatura que se presentan durante el proceso de recuperación funcional motora después de una lesión cerebral inducida por traumatismo. En este estudio se evaluó si la alteración de la temperatura afecta la recuperación funcional motora después de la lesión cerebral inducida por TCE.

1. Traumatismo Craneoencefálico

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como una disfunción encefálica causada por una fuerza externa que resulta en una alteración cerebral en el momento y posterior al evento. Es un daño cerebral generalmente producido por un impacto directo o por un mecanismo de movimientos de aceleración o desaceleración, que conlleva a una disfunción cerebral que no siempre es visible en las pruebas de imagen (Menon, 2010).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, un TCE es causado por un golpe, impacto explosivo, una penetración en la cabeza o una sacudida, y todos estos eventos pueden causar una interrupción en el funcionamiento normal del cerebro dependiendo de la severidad del impacto que se clasifica de leve (en donde no es común que exista una pérdida de la conciencia, pero si se presenta, no dura más allá de unos minutos posteriores al golpe y su calificación en la escala de Glasgow es de 15-14), moderado (se presenta una pérdida de la conciencia que no pasa de un día y las dificultades para aprender información nueva, puede durar hasta una semana, y su calificación en la escala de Glasgow es de 13-9) severo (existe una pérdida de la conciencia mayor a un día y la dificultad para aprender información nueva sobrepasa la semana, su clasificación en la escala de Glasgow es menor a 9).

1.1 Etiología

El TCE, es un padecimiento heterogéneo en cuanto a su etiología, pero en general es causado por un golpe externo, siendo las principales causas accidentes automovilísticos, deportivos, caídas y penetración por proyectiles. Los jóvenes menores de 30 años son los que más han reportado traumatismo por accidentes de auto (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2008).

Las lesiones cerebrales que se ocasionan van a depender de la inercia del cerebro dentro del cráneo: el cráneo tiene un desplazamiento a una mayor velocidad que el cerebro y se frena de forma más brusca, ocasionando un momento en donde cráneo y cerebro chocan. Debido al impacto hay un momento de aceleración y desaceleración inmediata, generando que en la zona que recibe el impacto comienza un aumento de la presión con contusión del cerebro, pero en el lado opuesto, debido a la presión negativa que se genera, también se rompe y dislacera el cerebro (lesión de contragolpe). Se puede presentar que la lesión surgida por el contragolpe es mayor que la lesión en la zona del golpe inicial, estas afectaciones desencadenan eventos fisiopatológicos que se presentan inmediatamente después del traumatismo (lesiones

primarias) incluso días, semanas o meses después de la lesión (lesiones secundarias) que se traducen en alteraciones vasculares, celulares, bioquímicas, moleculares y metabólicas después de la lesión (Ropper y Gorson, 2007).

1.2 Epidemiología

El TCE es un problema de salud pública mundial y una de las principales causas de muerte y discapacidad, se estima que el 2% de la población mundial lo padece y cada año entre 64 y 74 millones de personas sufren un TCE (Dewan et al. 2018). Presenta una tasa de mortalidad variable entre 30 y 70%, siendo la principal causa de morbilidad en adultos jóvenes de 18 a 45 años, además se estima que aproximadamente 50% de la población tendrá uno o más TCE a lo largo de su vida (Maas et al. 2017), afectando principalmente al género masculino (Charry et al. 2019).

De acuerdo al grado de severidad, el TCE suele clasificarse como leve, moderado o grave en el momento de la lesión mediante una escala de medida llamada Escala de Coma de Glasgow (GCS) (Carroll et al. 2004) y de acuerdo a esta evaluación, a nivel internacional, los TCE (75-90%) tienden a ser leves (Janak et al. 2015), 7% moderados y 2% severos (Dewan et al. 2018).

En los Estados Unidos, en 2014 se notificaron aproximadamente 2,5 millones de ingresos hospitalarios por TCE, de los cuales 1% fueron por TCE moderado, 288 000 hospitalizaciones; aproximadamente 43% de ellos experimentarán discapacidades a largo plazo (CDC, 2019; Bazarian et al. 2005) y se presentaron 56 000 muertes relacionadas con TCE) (Selassie et al. 2008).

En México, en 2015 el TCE se reportó como la cuarta causa de mortalidad, con incidencia de 38.8 casos por cada 100,000 habitantes siendo la principal causa de morbilidad en adultos jóvenes de 18 a 45 años. Los accidentes de tránsito son la causa más frecuente de LCT (54%) seguidos de caídas (de 32 a 33%) y violencia (de 9 a 11%) (INEGI, 2015).

1.3 Fisiopatología

La lesión cerebral por traumatismo, va a generar un gran número de reacciones bioquímicas, las cuales se vuelven progresivas y pueden afectar el tejido cerebral mediante procesos de retroalimentación. El carácter de la lesión secundaria tiende a producir un daño más grave que el directamente asociado con el impacto inicial (Burda et al. 2016). En las lesiones que se

ocasionan por la aceleración o desaceleración difusa, es mucho más común hallar alteraciones focales (contusiones), daño axonal, edema o isquemia cerebral. El daño axonal difuso se da mayormente entre las 24 y 48 h posteriores a la lesión (Casas, 2008).

El TCE puede clasificarse en lesión cerebral primaria o focal (LCF) y lesión cerebral secundaria o difusa (LCD), este tipo de lesiones inducen una serie de cambios estructurales, funcionales y fisiológicos en la actividad del sistema nervioso central, que llegan a comprometer funciones cerebrales produciendo diferentes tipos de secuelas que van desde cognitivas, emocionales y motoras (Muñoz et al. 2001).

Las principales alteraciones después de un daño cerebral están relacionadas con la alteración de la BHE, extravasación de líquidos y formación de edema, respuesta inflamatoria con exacerbación en la producción de citocinas proinflamatorias y leucocitosis, lesión axonal difusa, desajuste iónico en los espacios intra y extracelular con efectos de hipercalcemia, cambios en la liberación y el metabolismo de los neurotransmisores, citotoxicidad (McGuire et al. 2018; Baracaldo-Santamaria et al. 2022), producción de radicales libres, alteración de la transcripción genética, así como la presencia de pirexia (Niven y Laupland, 2016).

1.3.1 Barrera Hematoencefálica y Su Alteración Después Del TCE

La BHE es una barrera membranosa que separa el tejido cerebral de la sangre circulante. Tiene un mecanismo selectivo, evitando el paso a sustancias hacia el intersticio cerebral.

Es una barrera de transporte estructural y bioquímica, especializada que está constituida por vasos formados de células endoteliales, conectadas por estrechas uniones y rodeadas por las prolongaciones terminales de los astrocitos. La función de esta barrera es mantener la homeostasis en el cerebro, dando paso al suministro de nutrientes, reduciendo la entrada de células inmunitarias periféricas y eliminando sustancias tóxicas (Kim et al. 2006).

La alteración de la BHE genera un aumento de la permeabilidad celular, contribuyendo ampliamente a la extravasación de componentes sanguíneos al cerebro y provoca edema vasogénico cerebral. La irrupción de la BHE que se produce durante la isquemia cerebral permite que una cantidad considerable de líquido vascular pase a través del endotelio microvascular hacia el compartimento intersticial del cerebro y finalmente conduce a la formación de edema vasogénico (Sandoval y Witt, 2008 ; Prakash y Carmichael, 2015 ; Stokum et al. 2016).

La ruptura de la BHE, se presenta de manera inmediata después de la lesión o como un evento secundario promoviendo la liberación de las células (DAMP) o patrones moleculares asociados al peligro. La pérdida de la integridad de la BHE y el aumento de la permeabilidad de la membrana endotelial están asociados a la presencia de citocinas vasoactivas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 β , interferón- γ e histamina (Weber et al. 2007), estas se regulan en incremento por las células gliales locales y esto ocasiona un efecto temprano que impulsa la neuroinflamación postraumática (Uchida, 2013; Ransohoff, 2012).

1.3.2 Formación De Un Edema Después Del TCE

El edema cerebral después del TCE implica una serie de cambios en la permeabilidad vascular, la acumulación de líquido en el tejido cerebral e inflamación, dando paso a un efecto en donde se empieza a ejercer una presión sobre el tejido circundante. Con el incremento en la presión intracraneal, el aumento de la masa empieza a ejercer fuerza hacia al tejido, dando una presión tisular mayor, lo que crea un avance en la isquemia de la capa circundante y una mayor formación de edema (Hossmann y Schuir, 1980).

Existen dos tipos de edema, el vasogénico y el citotóxico. El edema vasogénico se caracteriza por la extravasación y la acumulación extracelular de líquido en el parénquima cerebral causada por la interrupción de la BHE, mientras que el edema citotóxico se caracteriza por la acumulación intracelular de líquido y Na⁺ que provoca la inflamación celular. Después de producirse el edema citotóxico, se genera la extravasación de líquido por la interrupción del gradiente de presión osmótica resultante de la disminución del Na⁺ extracelular sin interrupción de la BHE (Simard et al. 2007). La inflamación cerebral es causada por el edema citotóxico, ya que genera la fuerza motriz para la entrada de edema iónico y vasogénico (Norenberg, 1994).

1.3.3 Respuesta Inflamatoria Después De Un TCE

El mecanismo de inflamación se activa después de sufrir el traumatismo, activando las células residentes, el reclutamiento y migración de leucocitos periféricos y la liberación de mediadores inflamatorios. Esta respuesta de inflamación, es importante ya que es el medio para la eliminación de desechos, reparación y regeneración, pero si este proceso se empieza a generar sin una regulación o control, su efecto se vuelve maligno, induciendo una lesión aguda y crónica (Ziebell y Morganti, 2010).

La respuesta inflamatoria, aparte de los patrones moleculares asociados al daño, también se da inicio por la extravasación sanguínea con presencia de fragmentos de complemento y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Manson et al. 2012; Corps et al. 2015).

La presencia de células inflamatorias, la activación de astrocitos y microglía, junto con la liberación de citocinas en la zona isquémica, llevan a un daño colateral. Los resultados clínicos después de la lesión traumática se determinan por la gravedad de la lesión inicial y por los procesos lesivos secundarios, que incluyen respuestas bioquímicas, excitotóxicas e inflamatorias que conducen a una lesión cerebral secundaria (Tejada y Acosta, 2019).

1.3.4 Lesión Axonal Después De Un TCE

Los axones tienen condiciones de flexibilidad en una condición normal, además de propiedades de viscoelasticidad, pero cuando se exponen a un impacto como el del traumatismo, pasan por una deformación rápida y se vuelven quebradizos. La inflamación que se llega a hacer presente, puede ocasionar desconexión axonal y atraer cambios neuropatológicos adicionales. Al aplicar una tensión tisular, como pasa en un traumatismo, los axones se comportan de manera diferente, volviéndose esencialmente frágiles (Smith y Meaney, 2000; Smith et al. 1999). Al existir un estiramiento axonal, este daña las células a través de varios mecanismos. Además del daño directo al citoesqueleto, el estiramiento interrumpe la permeabilidad de la membrana y precipita la despolarización (Medana y Esiri, 2003).

El impacto, a nivel interno ocasiona una serie de eventos celulares y moleculares que hacen una alteración en la homeostasis, generando un cambio en las neuronas y en la microglía regional, que se puede mantener este cambio durante un largo periodo (Brammlett y Dietrich, 2015).

La lesión axonal primaria es la desconexión completa relacionada con la energía cinética en el momento del trauma. Las lesiones axonales secundarias son lesiones indirectas y progresivas en las neuronas que ocurren más tarde después del choque inicial (Johnson et al. 2013). La evidencia sugiere que la neuroinflamación y la activación microglial en la sustancia blanca del hipocampo, también pueden contribuir al daño celular (Loane y Byrnes, 2010) y pueden persistir incluso años después de la lesión (Chen et al. 2009; Gentleman et al. 2004).

Esto altera la electroquímica del axón dañado y desencadena la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato, en concentraciones hasta 50 veces superiores a lo normal en

el traumatismo, este aumento se ve agravado por la disfunción de los procesos normales de recaptación de glutamato por parte de los astrocitos vecinos lesionados (Bullock, 1995).

El daño axonal difuso es un proceso generalizado después de una lesión cerebral traumática aguda o repetitiva, que conduce a déficits en la conectividad cerebral que pueden o no recuperarse con el tiempo. El 40-50% de los ingresos hospitalarios por TCE son a causa del daño axonal difuso y una de las patologías más frecuentes en todos los traumatismos craneoencefálicos cerrados (Adams, 1982; Smith y Meaney, 2000; Meythaler, 2001), el daño axonal en múltiples regiones del parénquima cerebral, que a menudo causa deficiencias en la función cognitiva, autonómica motora y sensorial en virtud de la conectividad neuronal interrumpida.

1.3.5 Hipercalcemia Después De Un TCE

Cuando ocurre la liberación excesiva de glutamato, ocasiona una activación de los receptores postsinápticos, estos llevan a un aumento masivo de la concentración de calcio intracelular y a la activación de otros procesos no regulados que causan la muerte neuronal por excitotoxicidad. El calcio tiene una participación en la activación de calpaínas y caspasas, estas tienen un papel en el comienzo de la necrosis y apoptosis. El proceso de generación de radicales libres y la liberación de enzimas hidrolíticas de lisosomas, tiene participación en la cascada citotóxica (McAllister, 2011; Berridge et al. 1998).

1.4 Hipotálamo y Termorregulación: Alteración Después De Un TCE

La regulación de la temperatura es un proceso innato, en donde se activan mecanismos centrales y periféricos que mantienen un equilibrio corporal y de las funciones vitales. Dentro de los sistemas que requieren estabilidad térmica están: el cardiovascular, el renal, el endocrino, el respiratorio, el muscular y el nervioso. El hipotálamo es quien proporciona este funcionamiento, teniendo una actividad de retroalimentación, analizando las señales externas del ambiente con termorreceptores, sensibles al frío (Krause) y al calor (Ruffini), que hacen una comparación de la temperatura externa y la interna, proporcionando ya sea un aumento o disminución de calor en el cuerpo, se ha descrito que temperaturas superiores a 45°C, pueden causar lesiones cerebrales, mientras que las inferiores a 27°- 29°C pueden causar fibrilación cardíaca y una disminución de la frecuencia cardíaca (Klein, 2013).

Los termorreceptores se encuentran en la piel, médula espinal, órganos internos y en la región posterior del hipotálamo. En los humanos como principal acción reguladora, es la sudoración,

mediante la cual la evaporación enfría la piel y de manera secundaria los órganos internos, generando así una temperatura referencial de alrededor de los 37°. Cuando la temperatura (fría o cálida) estimula poblaciones aferentes somatosensoriales primarios en la piel, esta información es recibida e ingresada por la asta dorsal espinal o trigémino para que se haga una sinapsis con neuronas ascendentes (Camacho, 2013; Parker y Brotchie, 2010; Yang y Ruan, 2015; Flouris, 2013; Sund-levander y Grodzinsky, 2013).

El hipotálamo regula la temperatura, principalmente con dos centros de control que son como un termostato, estos centros son el Hipotálamo Anterior que maneja: la pérdida del calor mediante la vasodilatación de la piel y sudoración, cuando la temperatura del organismo está aumentando; El otro centro de regulación es el Hipotálamo Posterior que se encarga de concentrar y generar más calor, cuando el organismo se encuentra en un ambiente frío, mediante la vasoconstricción.

La piel cuenta con termorreceptores que envían la información recibida del provenientes de casi todos los tejidos, partes del cerebro, médula espinal y tejidos centrales internos, esta información es enviada a unos núcleos parabraquiales en la médula, que a su vez trasladan la información al principal integrador de la termorregulación, el área preóptica del hipotálamo. Esto genera un procesamiento de información para la termorregulación en tres etapas: detección térmica aferente, regulación central y respuesta eferente. El área preóptica del hipotálamo es el centro termorregulador, que se encarga de mandar señales a los efectores periféricos para realizar conductas, autonómicas, somáticas y de respuestas hormonales que manejen los cambios en el cuerpo y estén en un equilibrio frente a la temperatura ambiental, evitando que afecten al organismo. El área preóptica del hipotálamo, tiene neuronas de comando de termorregulación, que reciben la señalización directa de la temperatura ambiental mediante los termorreceptores de Ruffini y de Krause, y también por medio de las astas dorsales de la médula espinal y del nervio trigémino (Walloe, 2016; Caron y Richard, 2016; Passlick-Deetjen y Bedenbender-Stoll, 2005; Hanna y Tait, 2015; Carter y Atkinson, 1973).

Los mecanismos de la termorregulación se pueden clasificar en aquellos de tipo reflejo o autonómico y de conducta o voluntarios. En los mecanismos tipo reflejo, el sistema nervioso autónomo activa una serie de respuestas termorreguladoras ante los cambios de la temperatura corporal de forma automática y sin intervención de la voluntad del sujeto. En los mecanismos de conducta, el sujeto es consciente de tomar ciertas decisiones cuando siente que pierde su confort térmico, aunque su temperatura corporal no necesariamente varía. Ambos tipos de regulación contribuyen a conservar la homeostasis térmica (Nose et al. 2018)

El hipotálamo preóptico en la producción de PGE2 en el cerebro ayude a la formación de la fiebre como respuesta a diversos mediadores inflamatorios como las citoquinas producto de una infección. La PGE2 se une a receptores en el núcleo preóptico mediano que son sensibles al calor y en células del hipotálamo preóptico medial e inhibe su actividad. Cuando se genera una desinhibición, se provoca la activación de los escalofríos y la termogénesis del tejido adiposo pardo, aunado con la vasoconstricción cutánea, dando como resultado una ganancia de calor (Morrisson y Nakamura, 2019).

El núcleo parabraquial lateral recibe aferencias de neuronas espinales sensibles al frío y de neuronas sensibles al calor. Las neuronas del núcleo parabraquial lateral proyectan sus eferencias al núcleo preóptico mediano (del hipotálamo preóptico) y la activación de estas vías inicia un mecanismo de ganancia o de pérdida de calor, las neuronas hipotalámicas proyectan sus axones al tálamo y luego a la corteza para permitir que sea consciente la sensación de la temperatura (Nakamura, 2011).

El manejo de la temperatura dirigida mejora los resultados neurológicos y disminuye la mortalidad a través de múltiples mecanismos que alteran la cascada de cambios metabólicos, celulares y moleculares nocivos que ocurren después de la lesión cerebral.

1.4.1 Hipertermia

La hipertermia (también denominada fiebre) es un complejo semiológico en el que se destaca la elevación de la temperatura central del organismo por encima de los límites admitidos.

Hipertermia tiene una clasificación, cuando se da un aumento de 1.5°C sobre la temperatura basal, esta puede ser una respuesta a un fallo en los mecanismos para mantener una temperatura normal en el organismo. Si esta temperatura continúa por mucho tiempo, se puede volver mortal, ya que el cuerpo no puede por sí solo generar una termorregulación (Argente, 2008; Lee et al. 2009).

Duque-Ramírez y Rubio-Venegas clasifican la hipertermia de ligera a severa: ligera de 37.5 a 38.5 °C; moderada de 38.6 a 39.9 °C; alta es considera la que es mayor a 40 °C, pero menor a 41 °C, esta sería la Hp maligna (Duque-Ramírez y Rubio-Venegas 2006).

La hipertermia mayor a 38.5°C produce un aumento de la lesión secundaria, pues aumentan las demandas metabólicas, produce cambios inflamatorios, oxidación de lípidos y toxicidad neuronal, precipitando la aparición de convulsiones (Serano et al. 2011).

La hipertermia da efectos neurológicos que son perjudiciales en un tramo posterior a la lesión, pues aumenta el volumen de sangre intracraneal, haciendo un aumento en la presión intracraneal (ICP) y aumento de la actividad de las citocinas locales, que pueden dar como resultado un infarto y malos resultados (Dietrich et al. 1996).

En el estudio a pacientes con isquemia cerebral; la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracerebral y el traumatismo craneoencefálico son asociados con la hipertermia y una mala evolución del paciente. A los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular isquémico agudo, se presenta un incremento corporal de la temperatura de sólo 0.5°C, y esto se llega a asociar con una peor evolución, a comparación de los pacientes con una temperatura normal.

Las personas que sufren traumatismo craneoencefálico, tienen el riesgo de presentar un cuadro de pirexia, muy aparte de una etiología infecciosa: La hipertermia frecuentemente es una causa no infecciosa en pacientes con lesión cerebral. La hipertermia se estima que es el resultado de una lesión hipotalámica (HI), dando una interrupción del punto de ajuste hipotalámico de la temperatura (Meythaler y Stinson, 1994).

Se ha informado que la incidencia de hipertermia en pacientes con traumatismo es del 4 al 37% (Sazbon y Groswasser, 1990). La hipertermia es complicada de bajar, ya que no responde tan bien a los medicamentos antipiréticos. Síntomas como taquicardia, hiperhidrosis, hipertensión y en algunos casos con convulsiones surgen de la desregulación autonómica o hiperactividad simpática paroxística (PSH) o síndrome diencefálico. La hipertermia es un diagnóstico después de que el estudio exhaustivo donde no se arroja evidencia de etiología infecciosa en pacientes con traumatismo craneoencefálico (Dietrich et al. 1996).

1.4.2 Hipotermia

La hipotermia es considerada a partir de temperaturas corporales de 35°- 32°C (leve), 31.9°- 28°C (moderada) y de 27.9°C o menos (grave). La hipotermia inhibe varias respuestas inflamatorias. Deteriora la secreción de citoquinas proinflamatorias y suprime la migración y fagocitosis de leucocitos (Bernard et al. 2010). Los tres principales procesos patológicos dependientes de la temperatura sobre los que actúa la hipotermia son el daño cerebral isquémico, el daño por reperfusión y el daño cerebral secundario.

Cuando el cuerpo experimenta una exposición rápida y profunda a la inmersión en agua fría, este reflejo induce vasoconstricción periférica con direccionamiento de la sangre hacia los órganos principales, incluyendo el cerebro.

Cuando se presenta la hipotermia se presentan respuestas moleculares en las células, pues se da una disminución de la demanda de oxígeno. Los mecanismos de bomba de la membrana se hacen estables (se mantienen los gradientes eléctricos), reduce la producción de neurotransmisores citotóxicos y se inhibe la liberación de calcio. La inhibición de la liberación de calcio es beneficiosa, ya que se produce una salida excesiva de calcio desde el interior de las células (Olson y Graffagnino, 2006).

1.4.3 Termorregulación En Roedores

Siendo el proyecto en un modelo animal, es importante mencionar las características termorreguladoras que presentan los roedores, diciendo que la cola de las ratas comprende alrededor del 11% de la superficie de su cuerpo, y esta funciona en la disipación del calor (puede disipar el 17% del calor corporal), ya que hace una vasodilatación cutánea, esta estructura presentan una densa vascularización con frecuentes anastomosis arteriovenosas. Cuando la temperatura ambiente es caliente, la redistribución del flujo sanguíneo y la vasodilatación aumentan, transfiriendo el calor a la superficie, y cuando el medio es frío, se invierte, reduciendo la pérdida de calor (Garami et al. 2011; Romanovsky, 2018; Williams, 1990; Gouma et al. 2012; Farlow et al. 1976; Rand y Burton, 1965).

Las colas de ratón y rata comparten características estructurales (Gabra et al. 2010; Reímundez et al. 2018; Young y Dawson, 1982) y el aumento de la temperatura de la cola de ratón indica vasodilatación y pérdida de calor. Un estudio con ratones mostró que la amputación de la cola causaba la muerte antes en un desafío con calor (Fischer et al. 2016; Warner et al. 2013).

2. Sistema Motor y Ganglios Basales

La corteza motora está formada por tres áreas del lóbulo frontal, la corteza motora primaria, la corteza premotora y el área motora suplementaria. La corteza motora primaria (M1), al ser estimulada con una cantidad pequeña de corriente eléctrica, genera movimientos simples de partes individuales del cuerpo. Cuando la estimulación es en la corteza premotora o en el área motora suplementaria, es necesaria una mayor estimulación, ya que los movimientos provocados son más complejos. Seis capas conforman la corteza motora primaria; 1 capa molecular, 2 capa piramidal externa, 3 capa piramidal externa, 4 capa granular interna, 5 capa piramidal externa y 6 capa multiforme. La capa 5 (capa piramidal externa) contiene células piramidales y neuronas de proyección de la M1 que son el 30% de las fibras del tracto corticoespinal. El resto de las fibras provienen de la corteza premotora y el área motora suplementaria 30%, la corteza somatosensorial 30% y la corteza parietal posterior 10% (Bear et al. 2016).

La M1, ubicada en el lóbulo frontal es una región que se caracteriza por la combinación de movimientos provocados por micro estimulación de bajo umbral, proyecciones a las zonas motoras de la médula espinal contralateral y sus aferencias a los núcleos talámicos ventro-basales. Las vías motoras que se originan en el cerebro o en el tallo cerebral y descienden por la médula espinal hasta las motoneuronas alfa, colocadas en los cuernos ventrales de la médula espinal que, a su vez, mandan sus axones por las raíces dorsales para controlar directamente los músculos. Las vías motoras controlan la postura, los reflejos y el tono muscular, así como los movimientos voluntarios conscientes. La vía motora que empieza en las grandes neuronas piramidales de la corteza motora, continúa a lo largo de las pirámides del tallo cerebral y termina cerca o dentro de las motoneuronas alfa (Peters et al. 2017).

El sistema piramidal, que es la vía corticoespinal, contiene axones motores que van desde la corteza cerebral (área donde están las motoneuronas superiores) y llegan a las astas anteriores de la médula espinal (motoneuronas inferiores). La mayoría de los axones hacen un cambio contralateral al origen en el bulbo raquídeo, generando así esta forma de pirámide y lo que da la explicación del porque la parte izquierda, controla el movimiento en la parte derecha y viceversa. Este sistema se encarga de movimientos voluntarios (Herrero et al. 2002)

El sistema extrapiramidal, es conformado por vías nerviosas polisinápticas, en donde están núcleos subcorticales como los ganglios basales (GB) y el cerebelo. Recibe el nombre de

extrapiramidal, para marcar una distinción entre los tractos de la corteza motora que viajan por medio de las pirámides de la médula. Las proyecciones extrapiramidales, se inician en la formación reticular del puente y el bulbo raquídeo. Las neuronas de la médula espinal están relacionadas con la locomoción, reflejos, control de la postura, movimientos complejos, que ayudan al sistema piramidal. El papel de los GB es el de un control motor fino (Lee y Muzio, 2023).

Los GB son un grupo de núcleos subcorticales, que se encargan del control y aprendizaje motor, las tareas y actividades ejecutivas. Los GB están conformados por el estriado (caudado-putamen), globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia nigra parte compacta y parte reticulada. Los núcleos relacionados están en estructuras ubicadas en el diencefalo (núcleo subtalámico), el mesencefalo (sustancia negra y núcleo pedunculopontino). Los núcleos de los GB se pueden clasificar en tres: entrada, salida e intermedios. El estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, conforman los núcleos de entrada y reciben de la corteza cerebral, el tálamo y los núcleos griales, aferencias. Por otro lado, la parte interna del globo pálido (GPi) y la sustancia negra pars reticulada (SNr), forman el núcleo de salida, el cual ejerce un control sobre el tálamo y envía información a la corteza, para que se cierre el bucle cortico-ganglio basal-tálamo-cortical. Y por último el globo pálido externo (GPe), el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra pars compacta (SNc), son parte del núcleo intermedios (Fazl y Fleisher, 2017).

El estriado está conformado en un 90% por neuronas espinosas medianas (NEMs) de naturaleza GABAérgica y el 10% restante por neuronas de proyección e interneuronas. El estriado es una parte que recibe las aferencias externas a los GB, mediante neurotransmisores, gran parte excitatorios. Estas proyecciones son de la corteza (glutamatérgicas), del tálamo (glutamatérgicas), de la SNc (dopaminérgicas). El GPi, es una estructura periférica a los GB y que envía proyecciones GABAérgicas para comunicarse con la corteza, mediante los núcleos motores del tálamo (ventral anterior y ventrolateral). Las vías eferentes del estriado se clasifican en dos, la vía directa y la vía indirecta. En la vía directa están los receptores de DA, receptores dopaminérgicos (D1), estos receptores se activan, entonces las NEMs del estriado, generan una inhibición GABAérgica del GPi y la SNr, esta lo hace en el tálamo, bloqueando la función excitatoria sobre la corteza frontal. Y cuando el estriado recibe proyecciones dopaminérgicas que vienen de la SNc, activan la corteza motora, ya que han bloqueado la inhibición del tálamo por parte del GPi. En la vía indirecta, primero la SNc está inhibida mediante receptores dopaminérgicos (D2), pero cuando se activa, las proyecciones

GABAérgicas actúan sobre el NST, provocando así que se excite el GPi y este inhiba la corteza y el tálamo. La DA es el neurotransmisor fundamental para que se active la vía directa (Riva et al. 2018).

3. Sistema Dopaminérgico y Su Participación En El Sistema Motor.

A nivel central, la DA participa en la comunicación neuroendocrina y en la regulación de varias funciones como la afectividad, emotividad, consumo de alimentos y la conducta motora, además, las catecolaminas como la DA, adrenalina y noradrenalina (NA), cumplen como mensajeros en el sistema nervioso (Fibiger, 1993).

Los receptores dopaminérgicos están conformados por cinco tipos, pero se dividen en dos grupos. Receptores dopaminérgicos D1: D1 y D5, que están unidos a proteínas Gs estimuladoras; y los receptores dopaminérgicos D2: D2, D3, D4, que están unidos a proteínas Gi inhibitorias. Las NEMs de la vía directa, expresan receptores dopaminérgicos D1, cuando la DA se les une inducen la activación de proteínas G estimuladoras, promoviendo la activación de esta vía directa, las NEMs de la vía indirecta, se expresan por receptores D2, al unirse la DA, activan a las proteínas G inhibitorias de la vía indirecta. La acción dopaminérgica tiene la función de facilitar el movimiento o inhibición del movimiento no deseado (Redgrave et al. 2010).

La DA presente en la SNc compacta, al ser estimulada por el medio ambiente o de manera deliberada por la corteza frontal, presenta una frecuencia de hasta 80 Hz, mediante la cual se estimula de manera fácil la vía directa de los receptores D1 y la inhibición de la vía indirecta por medio de los receptores D2, precipitando un cambio de la conducta y generando una nueva secuencia motora. Después de haber generado una nueva secuencia motora, la corteza motora permanece excitando al estriado y al núcleo subtalámico, por la vía indirecta, haciendo que los núcleos de salida estén inhibidos y la secuencia motora no sea alterada y se mantenga (Hassan y Benarroch, 2015; Smith et al. 2011).

3.1 Alteración En El Sistema Motor Después De Un TCE

Este sistema motor frecuentemente es afectado después de un TCE. Las secuelas derivadas de un traumatismo son: alteraciones sensoriales, cognitivas, emocionales y motoras, que afectan la calidad de vida y pueden persistir durante años incluso en los TCE leves (Useros-Olmo et al. 2015).

Los déficits motores que con más frecuencia se encuentran en el daño cerebral por traumatismo van desde la debilidad o pérdida de fuerza al aumento del tono muscular, la pérdida de la funcionalidad motora y los trastornos de la coordinación. Se han descrito alteraciones

específicas en lesiones unilaterales cerebrales, como afasia, apraxia y limitaciones motoras del hemicuerpo derecho para las lesiones izquierdas; y limitaciones visuoespaciales, heminegligencia y afectación motora en el hemicuerpo izquierdo para las lesiones derechas (Poole et al. 2009).

Las alteraciones en las estructuras contiguas, que parecen intactas después de un traumatismo cortical, como el estriado y el tálamo, son importantes para la funcionalidad motora y cognitiva (Bales et al. 2009).

Los déficits motores que se presentan posterior a un daño cerebral, son secuelas que pueden ser reversibles, dependiendo del tipo, localización y el grado de severidad como lo demuestran pacientes en rehabilitación que logran una recuperación funcional motora después de una lesión cerebral (Mracsko y Veltkamp, 2014; Turner y Sharp, 2016).

Parte de las alteraciones que más se presentan y se dan a nivel motor y del movimiento son; la rigidez y tensión muscular, reducción de la destreza motriz, equilibrio, temblores, ataxias y debilitación de la fuerza o fortaleza física, y alteraciones de tipo sensorial (Ríos-Romenets et al. 2007; Ríos-Lago et al. 2008).

El aprendizaje motor y la neuroplasticidad adaptativa, son de gran importancia para la rehabilitación después de haber sufrido el traumatismo. El proporcionar una rehabilitación beneficia la recuperación motora al centrarse en realizar repeticiones precisas del movimiento deseado, pues la aplicación de la práctica repetitiva intensiva y específica de la tarea, brinda un alcance funcional y de pie a seguir desarrollando actividades que incluyen la coordinación motora fina (Kleim y Jones, 2008).

3.2 Alteración Del Sistema Dopaminérgico Después del TCE

La síntesis de DA por neuronas dopaminérgicas se da a partir de tirosina. Cuando se sufre una lesión de la corteza motora, se genera una alteración de la función de estructuras que supuestamente no fueron dañadas o afectadas, como el estriado y el tálamo. Estructuras que están asociadas con las funciones motoras y cognitivas. En el estriado se ha demostrado la disminución de la expresión del transportador de dopamina (DAT), principalmente en el lado ipsilateral a la lesión, asimismo la disminución de síntesis, liberación y recaptura de DA en el cerebro de la rata (Shin et al. 2011; Wagner et al. 2005; Bales et al. 2009).

Cuando existe una reducción de la DA a nivel estriatal, se presenta una reducción de la excitabilidad de las NEMs, promoviendo una hipoactividad de la vía directa y un incremento en la actividad de la vía indirecta. La DA tiene su valor en este proceso, pues al no estar en concentraciones normales en el estriado y presentar una afectación su modulación para mantener un orden en las NEMs se ve comprometido, haciendo la aparición de una incapacidad locomotora, en estudios en rata, se presenta una estimulación del sistema dopaminérgico de los GB con fármacos antagonistas de los receptores D1 y D2. En esta investigación cuando el receptor D2 presentaba un déficit, generaba una locomoción espontánea disminuida, una reducción de la coordinación motora y un déficit de la marcha (Darmopil et al. 2009).

4. Planteamiento Del Problema

En humanos, así como en modelos animales de traumatismo craneoencefálico, se ha informado una serie de alteraciones que comprometen la sobrevivencia del paciente después del daño cerebral, alteraciones como, el desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisión, aumento de la temperatura, hiperglucólisis, hiperemia cerebral, infección y desequilibrio del metabolismo energético.

Sin embargo, en los pacientes que sobreviven al traumatismo craneoencefálico y que presentan secuelas motoras, los cambios en la temperatura y los cambios en la concentración de dopamina durante el proceso de déficit motor y de recuperación funcional motora después de una lesión cerebral inducida no están claros. Es por esto que en esta investigación, se pretende conocer la temperatura corporal después de un TCE, el déficit motor y la recuperación funcional motora, así como el análisis bioquímico de la DA en el estriado y corteza.

5. Pregunta De Investigación

¿El déficit motor y la recuperación funcional motora están asociados con la alteración de la temperatura corporal y con los cambios en las concentraciones de dopamina cortical y estriatal?

5.1 Hipótesis

H_A = El déficit motor y la recuperación funcional motora están asociados con la alteración de la temperatura corporal y con los cambios en las concentraciones de dopamina cortical y estriatal

H_0 = El déficit motor y la recuperación funcional motora no están asociados con la alteración de la temperatura corporal y con los cambios en las concentraciones de dopamina cortical y estriatal

6. Objetivo General

- Evaluar si los cambios en la temperatura corporal y la concentración de dopamina cortical y estriatal están relacionados con el déficit motor y la recuperación funcional motora.

6.1 Objetivos Específicos:

- Evaluar el déficit motor después de un traumatismo craneoencefálico.
- Determinar el tiempo de la recuperación funcional motora después de una lesión cerebral por traumatismo.
- Evaluar la temperatura corporal durante el periodo de déficit motor y durante el periodo de recuperación funcional motora después de la lesión cerebral por traumatismo.
- Evaluar el contenido de dopamina cortical y estriatal durante el déficit motor y en el tiempo de recuperación funcional motora.
- Evaluar la actividad estriatal a través de la medición de la liberación de GABA y glutamato en el déficit motor y en la recuperación funcional después de un traumatismo craneoencefálico.
- Evaluar si el déficit motor y la recuperación funcional motora están asociados con la alteración de la temperatura corporal y con los cambios en las concentraciones de DA, GABA y glutamato.

7. Material y Métodos

El estudio es de tipo experimental, prospectivo, correlacional, longitudinal y comparativo debido a que se comprobaron los efectos motores, bioquímicos y de temperatura que se presentan después de una lesión cerebral y la evolución a través del tiempo.

7.1 *Sujetos De Estudio*

Se utilizaron 28 ratas macho de la estirpe Wistar con un peso de 280 g, provenientes del bioterio de la UAM-Xochimilco, alojados y mantenidos en el bioterio del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII en cajas de acrílico, con una dieta comercial para roedores y agua *ad libitum*, con ciclos de luz y oscuridad de 12/12 h. Las ratas fueron manejadas con estricto apego a la Norma Oficial Mexicana 062 ZOO 1999 Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999), el número de animales fue el mínimo siguiendo los criterios estadísticos y bioéticos de Festing (Festing,1994).

7.2 *Diseño Experimental*

Ya habituadas a las condiciones de bioterio, cada una de las ratas se entrenaron durante 5 días para pasar sobre una viga de equilibrio, misma que permitió evaluar a través de una escala de calificaciones la conducta motora y registrar el grado de déficit motor, prueba conocida como el paradigma de la viga de equilibrio.

Una vez entrenados los animales a la viga de equilibrio, se les tomo un registro basal motor y un registro termográfico durante 3 días consecutivos. La temperatura se tomó a nivel del meato acústico externo, con una cámara infrarroja para tener una referencia de la temperatura corporal antes y después de la lesión.

Posteriormente, los animales se clasificaron aleatoriamente en 2 diferentes grupos, cada uno con una n= 14 y subclasificados en grupos para los días 3 y 20 post-lesión: a) grupo sham (procedimiento quirúrgico sin lesión traumática; día 3 n= 7; día 20 n= 7); b) grupo TCE (lesión por traumatismo craneoencefálico grado severo; día 3 n= 7; día 20 n= 7).

La evaluación y los registros de la conducta motora y la termografía, se realizó diariamente durante 20 días después de la lesión.

Para la evaluación bioquímica, para analizar las concentraciones de DA cortical y estriatal ipsi y contralateral a la lesión, y la liberación de GABA y glutamato a nivel estriado ipsilateral a la

lesión se determinó en dos tiempos: día 3 y 20 post-lesión periodo de déficit motor y periodo de recuperación funcional motora respectivamente (figura 1).

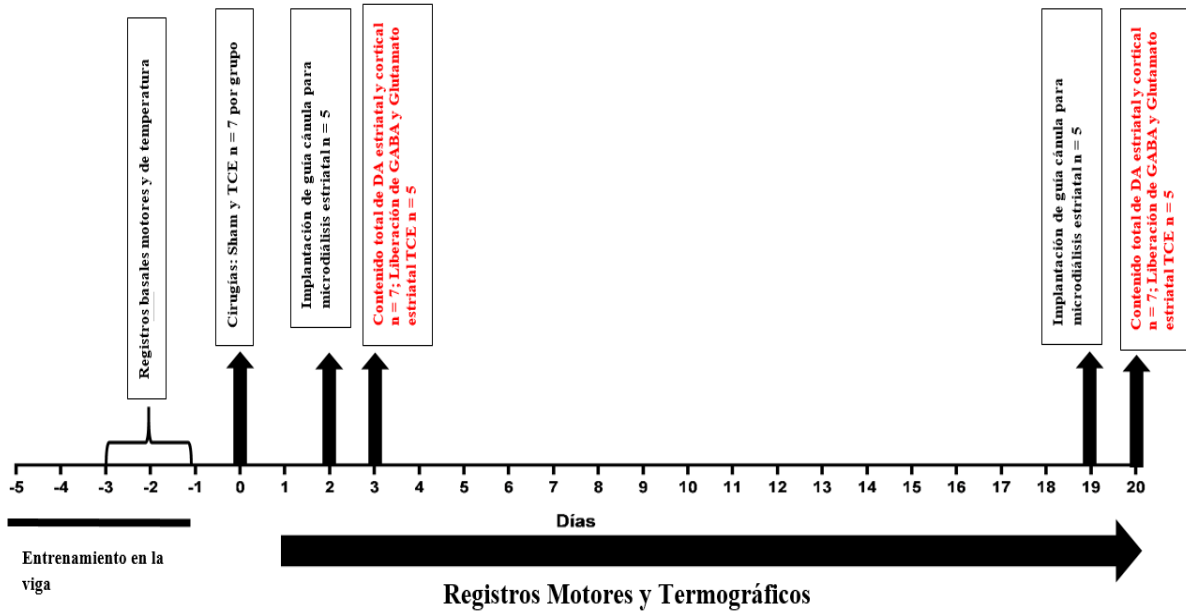


Figura 1: Diseño experimental que describe la secuencia en días de los registros, evaluaciones y procedimientos quirúrgicos en cada uno de los grupos.

7.3 Variables

Se comprobaron los efectos de una lesión cortical grado severo inducida por traumatismo y la recuperación funcional motora, la neuroquímica dopaminérgica, GABAérgica y glutamatérgica, además de la temperatura través del tiempo, donde las variables del estudio fueron cualitativas y cuantitativas y descritas a continuación:

VARIABLE DE ESTUDIO	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE MEDICIÓN
Déficit motor	Puntuación por severidad	Ordinal
Contenido total de DA cortical y estriatal.	μmol /gramo de tejido	De razón
Liberación de GABA y Glutamato estriatal	μmol / L	De razón
Temperatura	Grados centígrados	De razón

7.4 Técnicas e Instrumentos

7.4.1 Procedimiento Quirúrgico Para La Lesión Cortical Por Traumatismo Craneoencefálico.

Todas las ratas fueron asignadas a cirugía estereotáxica y permanecieron de dos a tres horas de ayuno previo a la cirugía, se anestesiaron con ketamina-xilacina (80 mg/kg-10 mg/kg) por la vía intraperitoneal (i.p.). Transcurridos 5 minutos de la inyección de los fármacos se comprobó el grado de sensibilidad al comprimir el último tercio de la cola de la rata hasta alcanzar el periodo de anestesia quirúrgica. Después de rasurar y lavar el área de incisión (hueso frontal al hueso occipital), las ratas se montaron al equipo estereotáxico (StoeltingCo., Wood Dale, IL) y la temperatura corporal, se regulo y monitoreo con un equipo CMA/150 (controlador de temperatura). Posteriormente se aplicó solución antiséptica de yodo en el área de incisión, misma que se realizó con una hoja de bisturí del No. 15, para obtener de un solo corte cráneo caudal, una incisión en la piel de ~1.0 cm de longitud a nivel del hueso frontal al hueso occipital y una vez expuesto el cráneo, se marcó un punto sobre este de acuerdo a coordenadas preestablecidas para ubicarse en la corteza motora primaria derecha (M1) representativa del

miembro posterior izquierdo (posterior a bregma, AP = +0.4 y lateral, L = -2.3; (Paxinos y Watson, 1998) con respecto a bregma. Después de marcar sobre el cráneo las coordenadas, se realizó un trépano de ~1 mm de diámetro con un taladro eléctrico de mano eléctrica (OSADA, XL-30W). Para el grupo con lesión cortical (TCE), la lesión se indujo con un impactador electromagnético (impact One, Leica) a nivel de la M1 con los siguientes parámetros: velocidad= 6 m/s; tiempo de permanencia= 150 ms; profundidad= 2 mm a nivel de meninges, para inducir una lesión de grado severo.

Para los animales asignados al grupo sham, se les realizó el mismo procedimiento quirúrgico descrito anteriormente, pero sin el impacto traumático.

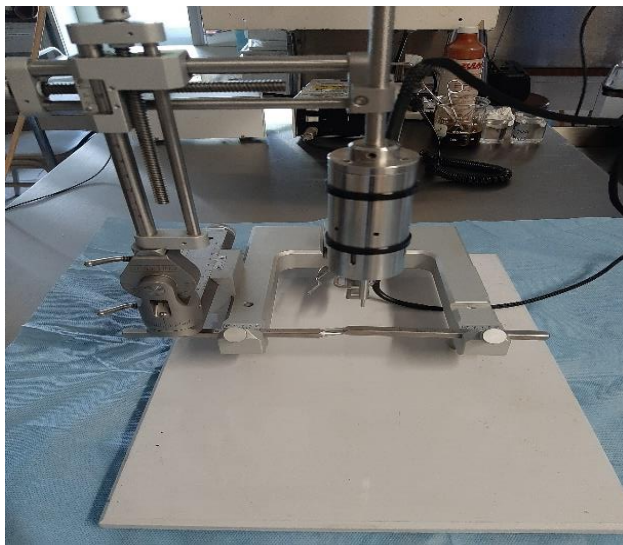
Cada rata fue suturada con hilo no absorbible de seda de calibre 2/0 con aguja estriado longitudinal (SC-26). Finalmente se administró Buprenorfina 0.1 mg/kg vía subcutánea. Una vez recuperadas de la cirugía, las ratas regresaron su lugar proporcionándoles las condiciones del bioterio durante 24 horas (figura 2).



a)



b)



c)



d)



e)

Figura 2: Procedimiento quirúrgico y equipos para la inducción de traumatismo craneoencefálico; a) Rata montada en el aparato de cirugía estereotáxica; b) Trepano en hueso craneal a nivel de la M1 para la exposición de meninges; c) Impactador para inducir traumatismo; d) Controlador de severidad del traumatismo craneoencefálico; e) Cerebro después de recibir una lesión traumática severa.

7.4.2 Evaluación de la función motora a través de la prueba de la viga de equilibrio

Los 28 animales utilizados en el estudio se habituaron a las condiciones de laboratorio y se entrenaron durante 5 días antes de obtener su registro basal y ser intervenidos quirúrgicamente (grupos sham y TCE).

24 horas después de la lesión cada una de las ratas pasó sobre una viga de madera de 2.5 cm de ancho y 2 m de largo, que está dividida en cuatro secciones de 50 cm y posicionada a una altura de 50 cm. La prueba de la viga de equilibrio es un método que permite el desplazamiento de las ratas de un extremo al otro, en una sola dirección y se utilizaron los criterios descritos por (Brailowsky et al. 1986; Tabla1) y modificados por (Gonzales-Piña et al. 2008; Bueno-Nava et al. 2010). Se utilizó la caja de alojamiento de la rata, la cual se colocó al final de la viga donde termina el recorrido. Ya en los registros, para determinar las calificaciones del déficit motor de cada grupo, cada rata, se evaluó diariamente durante 20 días y se usó la escala descrita en la Tabla 1, donde se estableció que la calificación de “0”, es una rata sin déficit motor aparente, mientras que la calificación de “6” es una rata con incapacidad total de la marcha. A cada región de la viga se le asignó una calificación que al final se suman cuatro de cada región para la calificación total del déficit motor (figura 3).

Cada registro fue videograbado y revisado por un investigador el cual desconoce a que grupo experimental fue asignado cada rata.

Tabla 1. Escala de evaluación de la viga de equilibrio para calificar el déficit motor

Descripción	Escala	Calificación
Incapacidad de la marcha	6	6-24
Arrastre de los miembros	5	5-20
Caída o más de 3 resbalos	4	4-16
Menos de 3 resbalos y/o 4 dedos por fuera de la tabla a madera unilateralmente	3	3-12
Hipotonía (cojera)	2	2-8
Base de apoyo amplia (4 dedos por fuera de la tabla a manera bilateral)	1	1-4
Sin déficit aparente	0	0

Tabla 1. Escala de evaluación de la viga de equilibrio para calificar el déficit motor, usando la escala (0 a 6) que describe el grado de déficit motor. Modificado de (Brailowsky et al. 1986).



a)



b)



c)

Figura 3. Registro motor en la viga de equilibrio y representación del déficit motor; a) Una rata sin déficit motor y con calificación 0 al pasar la viga de equilibrio; b) Una rata con déficit motor y calificación 2 al pasar la viga de equilibrio; c) Una rata con déficit motor y calificación de 3 al pasar y cojear en la viga de equilibrio.

7.4.3 Evaluación De La Temperatura

Para la evaluación y registro de la temperatura corporal se realizó a través de termografía infrarroja. Para la toma de fotografía infrarroja para la temperatura se utilizó una cámara FLIR E 50 equipada con un objetivo FOL de 18 mm a una resolución de 240×180 píxeles, (emisividad = 0,95, distancia = 0,5 m).

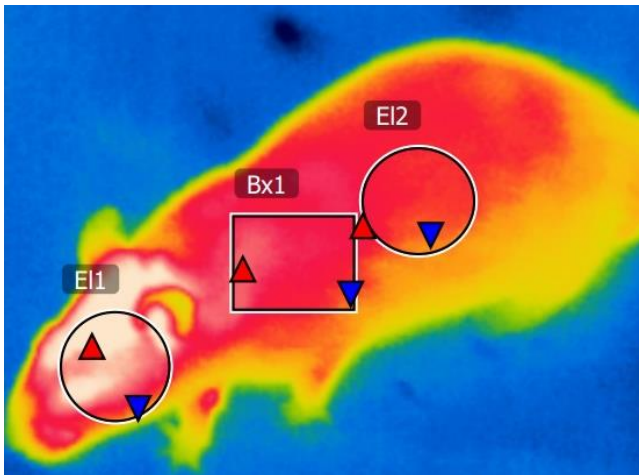
Las fotos termográficas fueron tomadas en los animales sin manipulación colocados sobre una superficie plana y posicionados a una distancia promedio de 20cm +/- 10cm para capturar la termografía, a nivel del meato acústico externo, seguido de esto se regresaron a su caja y se pasó a la siguiente rata para tener el mismo procedimiento. Las fotos fueron analizadas con el programa “FLIR Tools” en donde colocamos los marcadores en la zona del oído (posicionando el marcador en esa zona sin pasar a rozar la cabeza o la oreja). Los marcadores colocados indicaron la temperatura que presenta la zona, dándonos abreviaturas como referencia de cada indicador. Los termogramas se pasaron a un archivo PDF en donde se extrajeron los datos de las temperaturas y se llenó una base de datos que fue analizada estadísticamente por cada día (figura 4).



a)



b)



c)

Figura 4. Equipo de registro termográfico: a) Cámara termográfica para el registro de temperatura; b) Tomando fotografía de prueba a la rata; c) termografía analizada en el software

7.4.4 Análisis Bioquímico Para La Determinación De Las Concentraciones Totales De DA En Corteza y Estriado

Las concentraciones totales de DA se determinaron al día 3 y día 20 post-lesión. Al llegar al final del día de registro 3 o 20, las ratas fueron llevadas a punto final (momento en el que se concluye el experimento y se sacrifican a los animales), por decapitación, se extrajo la corteza y el estriado, posteriormente las muestras fueron almacenadas en tubos eppendorf con solución 500 µl de solución antioxidante y guardadas en un refrigerador a -70 °C para preservarla. Posteriormente se homogeneizaron con un homogeneizador ultrasónico y centrifugadas a 14000 rpm, y una vez que fueron centrifugadas se tomó el sobrenadante y fue filtrado con filtros 0.02 micras.

Las concentraciones de DA se determinaron por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) empleando el método isocrático (Alltech, Bomba de HPLC, Modelo: 626). El sistema de HPLC este acoplado a un detector electroquímico (ESA, Modelo: Coulochem III), celda analítica (ESA 5011) y una de guardia (ESA 5020). Los parámetros que se utilizaron durante la detección son los siguientes: celda de guardia =+350 mV; celda analítica con los potenciales E1 =+ 200 mV y E2 = -200 mV. La fase móvil consistió en una solución amortiguadora de fosfato (0.1 mM, pH 3.1) que contiene (en mM) sulfato octil de sodio (0.2), EDTA (0.1) y metanol (15% v/v), utilizando un flujo de la fase móvil de 0.3 ml/min a temperatura, para la separación de los analitos se utilizó una columna analítica de microboro (BASi, 8957) de 100 x 2 mm y de 3 µm de tamaño de partícula.

7.4.5 Análisis Bioquímico Para Medir La Liberación De GABA y Glutamato En El Estriado

Para determinar la liberación de GABA y glutamato al día 3 y 20 a nivel del estriado del lado ipsilateral a la lesión, 5 de los 7 animales asignados a cada grupo se sometieron a una segunda cirugía estereotáxica para implantar una guía cánula, misma que 24 horas después permito la introducción de la membrana de dializado. Para el implante de la guía cánula, las ratas se anestesiaron con ketamina/ xilazina (80/ 10 mg/ kg; i.p), se colocaron en el aparato estereotáxico (Stoelting Corp., Wood Dale, IL) para colocar la cánula guía (Bioanalytical System, Inc. USA), en el estriado AP= +0.24, L= +2.8 y DV= 3.5 a partir de bregma. La cánula guía se fijó al cráneo con acrílico dental anclado a 3 tornillos de fijación. Veinticuatro horas después se sometieron a microdiálisis en estriado.

Para obtener el dializado extracelular los animales se colocaron en el sistema de microdiálisis con el animal en libre movimiento, se utilizó una membrana de 4 mm de longitud. Las sondas se perfundieron con solución de Ringer (mM: 146 NaCl, 4 de KCl y 2.3 Ca Cl, a pH 7.4 con 2 mM con buffer de fosfatos), utilizando una bomba de perfusión CMA 400 (CMA/Microdialysis, Kista, Sweden), ajustada a un flujo de trabajo de 1 uL/ min. Se obtuvieron 6 fracciones de dializado (cada fracción cada 30 minutos; (3 desechos, 3 dializados bajo la condición experimental).

La determinación de las concentraciones de la liberación de GABA y Glutamato estriatal se realizó con microdiálisis cerebral y para la separación de GABA y glutamato se utilizó el sistema de HPLC empleando un método binario (Alltech, 2 Bombas de HPLC, Modelo: 626). Este sistema de HPLC está acoplado a un detector de Fluorescencia de la marca LINEAR, modelo: FLUOR LC305, se utilizó una columna Adsorbosphere OPA de 100 x 4.6 mm d.i., de 5 µm de tamaño de partícula de la marca Alltech y una fase móvil de buffer (pH 5.9) de acetatos (ácido acético glacial, 50 mM) y tetrahidrofurano grado-HPLC, que paso a través de una bomba en gradiente isocrático como solvente A, mientras que el solvente B compuesto por MetOH absoluto paso por una segunda bomba (figura 5).

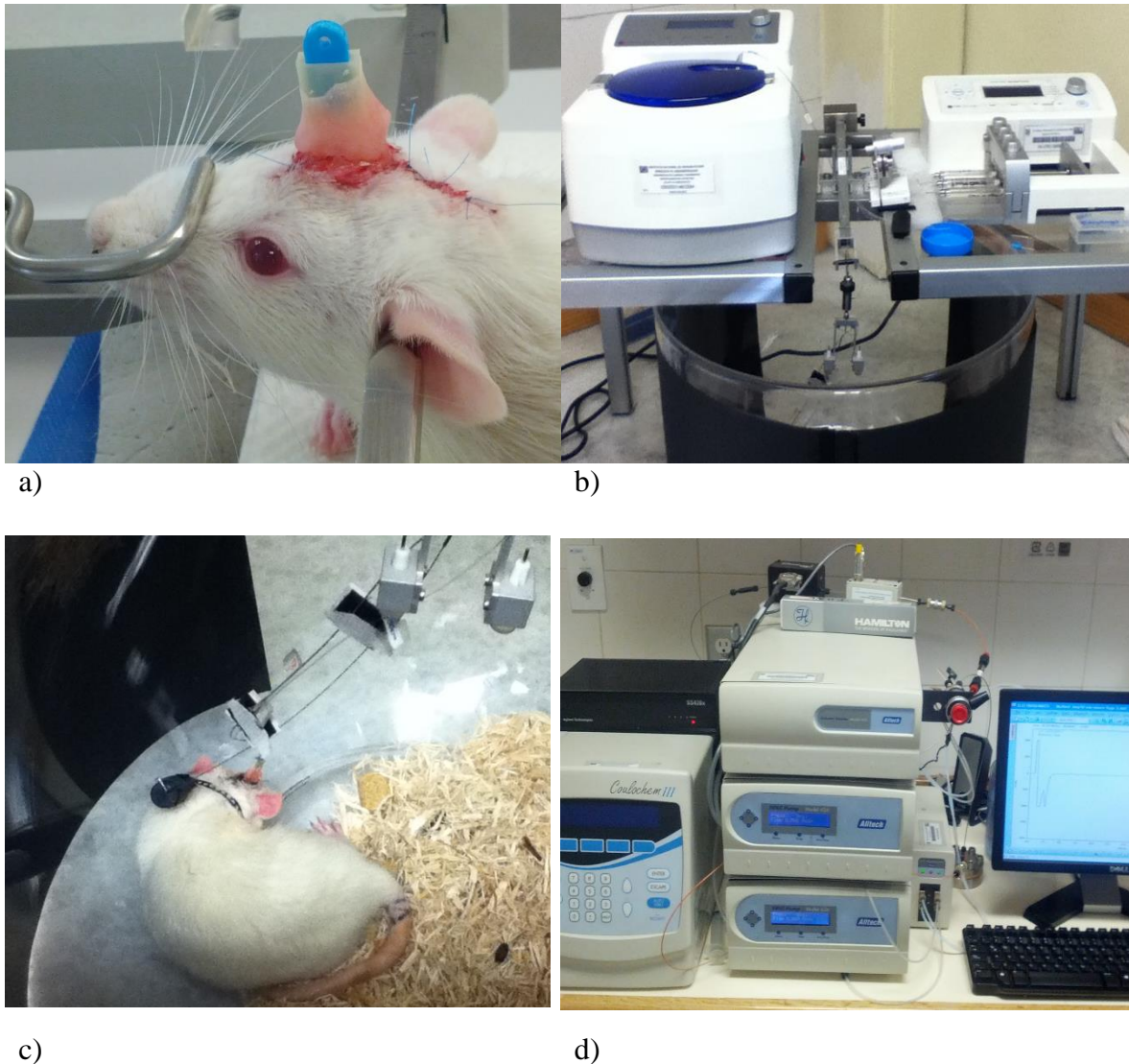


Figura 5: Microdiálisis cerebral y Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC); a) Rata montada sobre aparato estereotáxico con una cánula guía dirigida al estriado ipsilateral de la lesión; b) Equipo de microdiálisis cerebral; c) Rata en la burbuja de acrílico para libre movimiento; d) Equipo de HPLC con detector electroquímico.

7.5 Análisis Estadístico

El análisis estadístico de las puntuaciones del déficit motor se realizó con la prueba no paramétrica de Wilcoxon para comparar el rango promedio de los grupos. Para el análisis bioquímico y de temperatura se aplicó una T-Student. Todos los valores fueron expresados con la media \pm error estándar (SEM). Las diferencias observadas en las condiciones experimentales fueron consideradas estadísticamente significativas a $P < 0.05$.

Para determinar las correlaciones entre el déficit motor y los neurotransmisores; así como para la correlación entre la temperatura y el déficit motor, se utilizó un análisis de correlación de Spearman r .

8. Resultados

8.1 Déficit Motor y Recuperación Funcional Motora

Los resultados obtenidos en el estudio, muestran una afectación marcada en la conducta motora traducida en déficit motor del miembro posterior izquierdo después de una lesión cortical grado severo y una recuperación funcional motora después de la lesión, evaluada con la prueba de la viga de equilibrio.

Se observa en el grupo TCE que el mayor déficit motor se presentó 24 horas después de la lesión y fue reduciendo gradualmente hasta el día 8, día donde se presenta la recuperación funcional motora, misma que se mantiene hasta el último día de registro.

En la figura 6, se observa en el eje de las abscisas las puntuaciones del grado de déficit motor y en el eje de las ordenadas los días de registro, se muestra que los registros basales de los días -3, -2 y -1 es decir antes de la lesión, los animales que fueron asignados al grupo TCE no presenta déficit motor cuando los comparamos con el grupo sham ($P > 0.05$).

El grupo sham (animales sometidos al mismo procedimiento quirúrgico, pero sin ocasionar el impacto que le produzca el daño cerebral traumático), se observa que el procedimiento quirúrgico no ocasiona déficit motor desde el día uno y hasta su último día de registro, ya que se obtuvieron calificaciones cercanas al cero. Se observa que las calificaciones post- cirugía son similares a las basales.

Referente al grupo con TCE, del día 1 al día 7 después de la lesión se observa un déficit motor estadísticamente significativo (** $P = 0.002$) entre el grupo con TCE comparado con el grupo sham, en donde los animales del grupo con TCE al día 1 alcanzaron calificaciones máximas de hasta 21 con una media de 16; para el día 2, alcanzaron calificaciones de 15 con una media de 10.8. En el día 7 de registro, podemos ver que las calificaciones alcanzadas por el grupo con TCE fueron de 5 con una media de 3.4.

Posterior al día 7, se aprecia una recuperación funcional motora, ya que no existen diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$), en donde el grupo con TCE presenta calificaciones de 0 a 3 desde el día 8 hasta el día 20 después de la lesión, calificaciones que son similares a las obtenidas por el grupo sham.

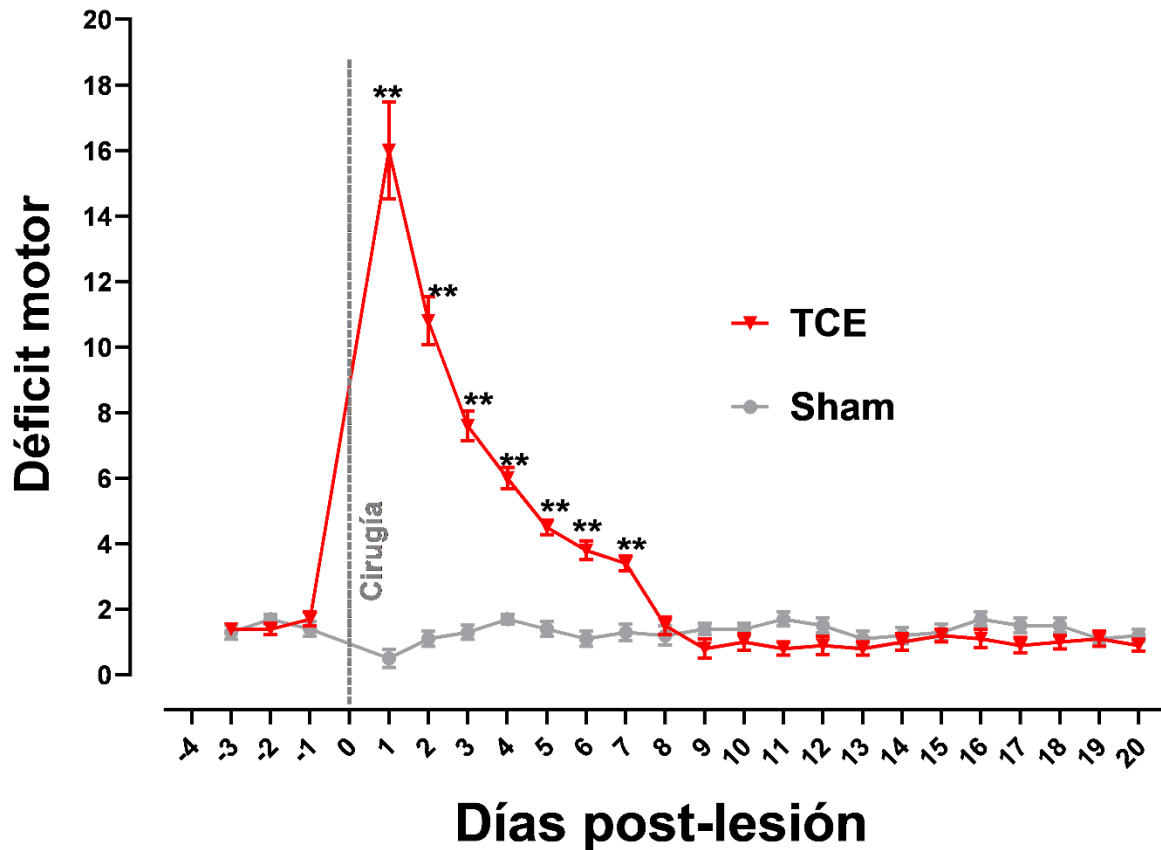


Figura 6. Déficit motor y tiempo de recuperación funcional después del traumatismo craneoencefálico de grado severo en la corteza motora primaria (M1; representativa del miembro posterior izquierdo). Los valores son representados con la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de Wilcoxon para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (** P = 0.002).

8.2 Análisis De Temperatura Del Meato Acústico Externo

Los resultados muestran un aumento de temperatura estadísticamente significativo a nivel del meato acústico externo durante los primeros cuatro días ($P < 0.001$) y del día 5 al 8 en el grupo TCE comparado con su respectivo basal al día -1 ($P < 0.05$). A partir del día 9, los resultados muestran un restablecimiento de la temperatura corporal del grupo TCE, ya que a partir de este día no hay diferencias estadísticamente significativas cuando se compara con su temperatura basal.

Por otra parte, el grupo Sham mostro diferencias estadísticamente significativas en los días 1 y 2 posteriores a la cirugía cuando se comparó con su respectivo basal al día -1 ($P < 0.001$). En los días posteriores a partir del día 3 y hasta el día 20 de registro, los animales muestran

restablecimiento de la temperatura corporal comparado con su respectivo registro basal ($P > 0.05$).

Asimismo, como lo muestra la figura 7, el aumento de temperatura en el grupo de TCE se presentó entre los 37.9 y 37.7 durante los primeros 4 días post-lesión y una diferencia estadísticamente significativa al compararse con el grupo sham ($P < 0.001$ para los días 2 y 4 y $P < 0.05$ para los días 1, 3), para el día 5 de registro y hasta día 20 ya no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo TCE comparado con el grupo sham ($P > 0.05$).

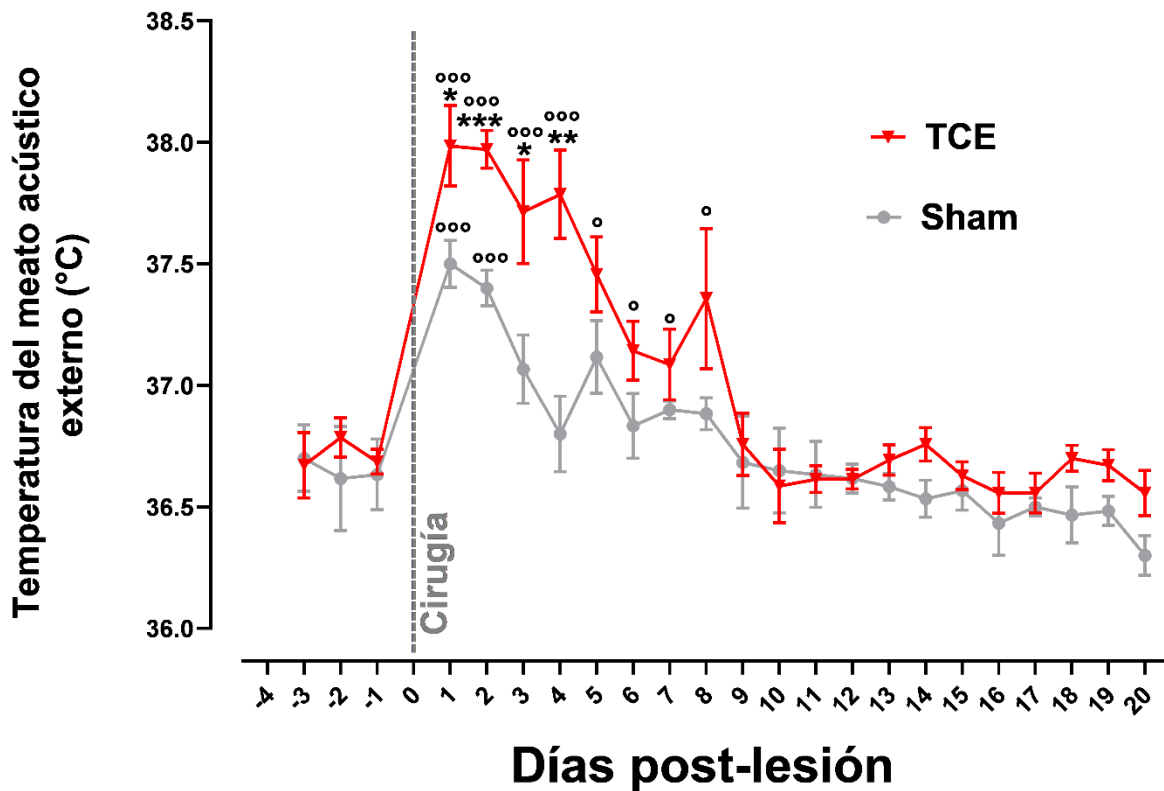


Figura 7. Registros de la temperatura del meato acústico externo que describe los registros basales y su evolución después del traumatismo craneoencefálico de grado severo. Los valores son representados por la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de t-Student para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (***) $P < 0.001$; Post- cirugía contra basal (°°° $P < 0.001$; ° $P < 0.05$)

8.3 Análisis De La Temperatura En Las Diferentes Secciones De La Cola

Adicionalmente a la medición de la temperatura corporal a nivel del meato auditivo externo, analizamos la temperatura de la cola, siendo una zona que representa el órgano termorregulador en la rata.

En los resultados obtenidos, se observa que la temperatura de la cola en las zonas proximal, medial y distal, la lesión traumática cortical no produce cambios en todos los días de registro comparado con el registro basal, siendo esto un indicador que la lesión no altera la termorregulación (figura 8 A, B y C).

En la zona proximal de la cola a las 24 horas después de la lesión el grupo con TCE no presenta diferencias estadísticamente significativas comparado con el grupo sham ($P > 0.05$), sin embargo, del día 2 al día 5 se observa una reducción de temperatura comparado con el grupo sham (* $P = 0.033$, *** $P < 0.001$, *** $P < 0.001$, * $P = 0.042$) respectivamente.

En el día 4, el grupo sham alcanzo la temperatura más alta con 34°C y en el día 18 registro la temperatura más baja con 27°C , este grupo sham tuvo picos de ascenso y descenso, pero estos últimos no fueron tan bajos en temperatura como el grupo con TCE. Este grupo logro alcanzar la temperatura más alta al día 6 post-lesión al estar sobre los 31°C , mientras que la temperatura más baja la marco en el día 17 con una temperatura menor a los 28°C , mismo día (17) en el que tuvo la última diferencia significativa contra el grupo sham (*** $P < 0.001$).

Un patrón similar a la temperatura registrada en la cola proximal fue observado en la zona medial y distal de la cola en el grupo TCE como en el grupo sham y como se mencionó anteriormente, a pesar de haber variación de temperatura en los diferentes días de registro en las 3 zonas de la cola evaluadas no se presentaron diferencias estadísticamente significativas comparadas con sus respectivos registros basales (figura 8 A, B y C).

Temperatura Superficial

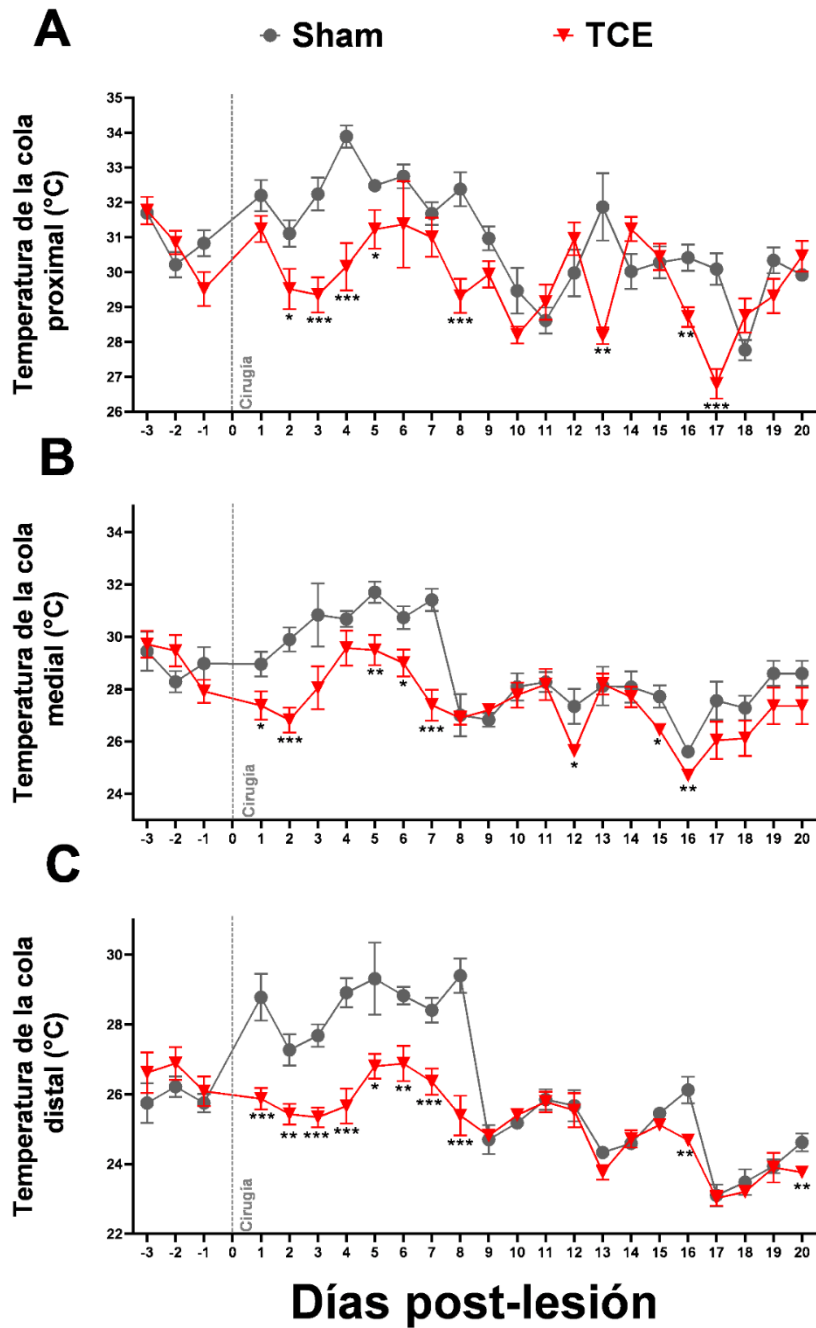


Figura 8. Registros de la temperatura de la cola en su sección proximal (A), medial (B) y distal (C) donde se describe los registros basales y su evolución después del traumatismo craneoencefálico de grado severo. Los valores son representados por la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de t-Student para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (** $P < 0.01$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$).

8.4 Analisis Del Contenido Total De Dopamina En La Corteza

La figura 9A muestra que a nivel de la corteza cerebral en el día 3 posterior a la lesión, en el lado ipsilateral a la lesión el grupo con TCE presento un contenido total de DA de 73 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido, contenido similar al del grupo sham (64 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido) no presentandoce diferencias significativas ($P > 0.05$). En el lado contralateral de la lesión, en el grupo con TCE se presenta un incremento de DA (70 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido) sin llegar a niveles estadisticamente significativos cuando los comparamos con el grupo sham (53 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido) $P > 0.05$.

La figura 9B muestra a nivel de la corteza cerebral que al dia 20 post-lesión en el lado ipsilateral de la lesión se nota un aumento en la cantidad de DA en el grupo con TCE al estar sobre los 150 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido, mientras el grupo sahm presenta cantidades cercanas a los 30-40 $\mu\text{M}/\text{g}$ de tejido. En la lado contralateral a la lesión, no se observan cambios entre el grupo co TCE y el grupo sham ($P > 0.05$).

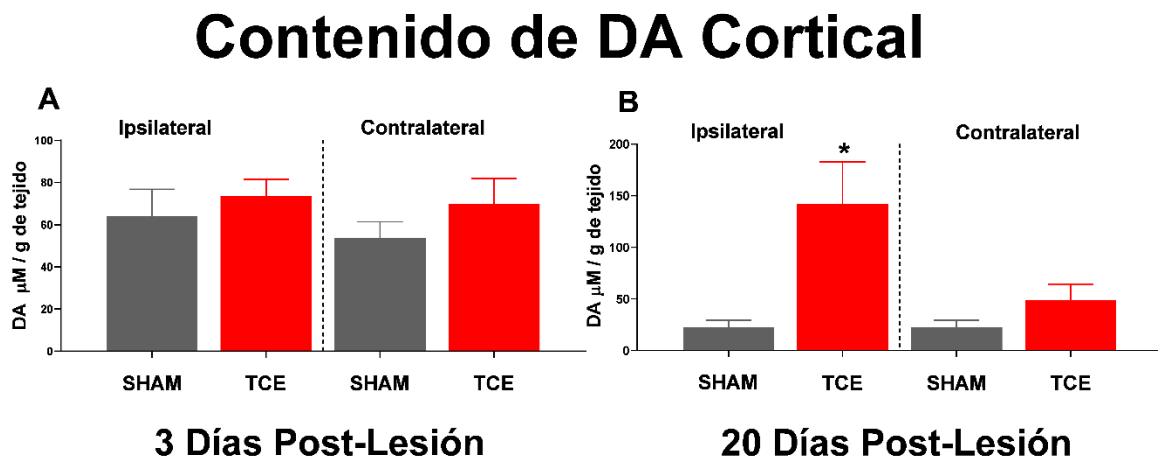


Figura 9. Contenido total de DA en la corteza motora, día 3 post-lesión (A) y día 20 post-lesión (B). Los valores son representados por la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de t-Student para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (* $P < 0.05$).

8.5 Analisis Del Contenido Total De Dopamina En El Estriado

En la figura 10A muestra que al día 3 post-lesión en el lado ipsilateral no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre el contenido total de DA estriatal entre el grupo TCE comparado con el grupo sham ($P > 0.05$), mientras que en el lado contralateral se observa un incremento de DA del 32 % del grupo con TCE cuando se compara con el grupo sham ($P < 0.05$).

En la figura 10B se aprecia que al día 20 post-lesión en el lado ipsilateral se da una reducción del contenido total de DA del 18 % en el grupo con TCE cuando se compara con el grupo sham ($P < 0.05$). Sin embargo, en el lado contralateral a la lesión no se presentan en ambos grupos ($P > 0.05$).

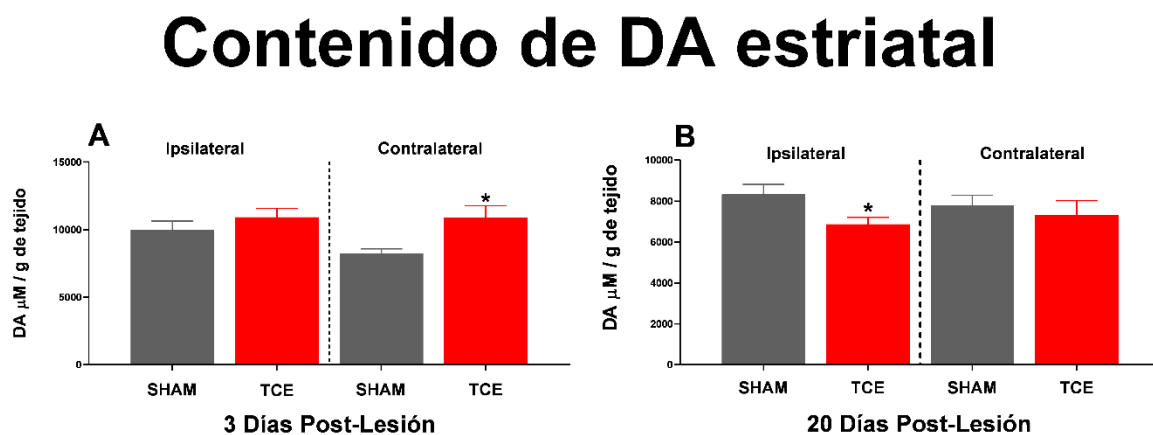


Figura 10. Contenido total de DA estriatal, día 3 post-lesión (A) y día 20 post-lesión (B). Los valores son representados por la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de t-Student para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (* $P < 0.05$).

8.6 Analisis De La Liberación De GABA Y Glutamato Estriatal

La liberación de GABA y glutamato se midió a través de la técnica de microdiálisis y con HPLC. La figura 11A muestra que al día 3 post-lesión se presenta una reducción de GABA en el grupo con TCE del 33% comparado con el grupo sham ($P < 0.01$); esta reducción en la concentración de GABA liberado es restablecida al día 20 post-lesión, ya que se presentan concentraciones similares entre el grupo con TCE comparado con el grupo sham (figura 11B). En la liberación de glutamato medida al día 3 post-lesión (figura 11C), se observa una reducción en el grupo con TCE del 47 % comparado con el grupo sham ($P < 0.001$); y de igual manera, se puede ver que al día 20 post-lesión (figura 11D) esa reducción en glutamato, ya ha sido restablecida, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$).

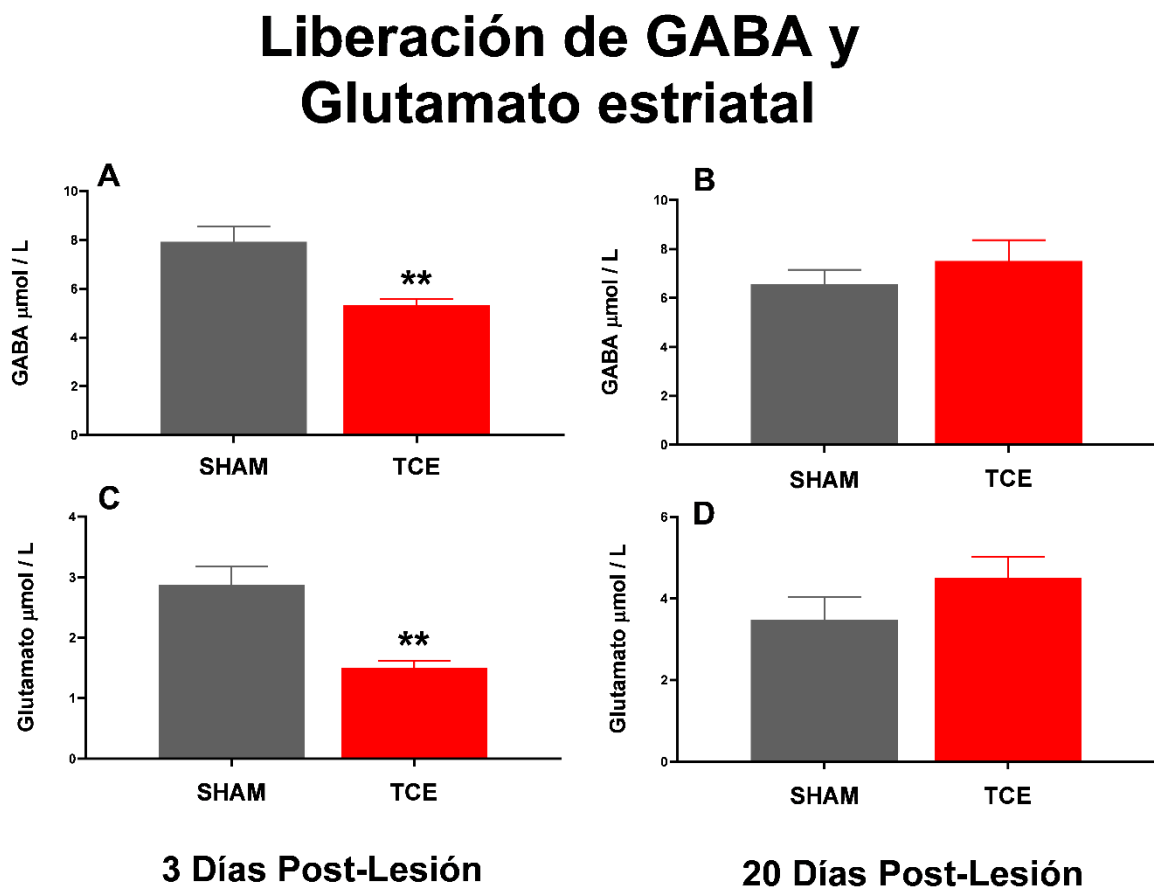


Figura 11. Concentraciones de GABA y glutamato liberado en el estriado ipsilateral a la lesión. Concentración de GABA al día 3 post-lesión (A). Concentración de glutamato liberado al día 3 post-lesión (C). Concentración de GABA al día 20 post-lesión (B). Concentración de glutamato liberado al día 20 post-lesión (D). Los valores son representados por la media \pm error estándar. El análisis estadístico se desarrolló utilizando la prueba de t-Student para comparar las medias entre el grupo TCE contra el grupo sham (** $P < 0.01$).

9. Discusión

En este estudio se comprobó que el traumatismo craneoencefálico de grado severo en el hemisferio cerebral derecho y a nivel de la corteza motora primaria representativa del miembro posterior izquierdo produce un déficit motor que persiste durante los primeros siete días posteriores a la lesión, tiempo similar al reportado en estudios de lesión cerebral inducida con FeCl₂ (Ramos-Languren et al. 2016) y lesión cerebral inducida por ablación cortical (Avila-Luna et al. 2018). Se encontró que el mayor déficit motor se presentó a las 24 horas después de la lesión y que se presenta la recuperación funcional motora a partir de las 192 horas como lo describe (Avila-Luna et al. 2018). El déficit motor inducido por el traumatismo está relacionado con la muerte neuronal cortical producida por la lesión mecánica y la lesión axonal que se proyecta a estructuras subcorticales como los ganglios basales (Gonzales-Piña et al. 2008), núcleos asociados en parte con la función motora (Surmeier et al. 2007) y el tálamo asociado a la regulación de la temperatura corporal (Risold et al. 1997), su alteración promueve el déficit motor (Surmeier et al. 2007; Gronewegen, 2003), causado por la inhibición y la alteración en la vía cortico –estriado-tálamo-cortical (Surmeier et al. 2007; Wagner et al. 2005; Bales et al. 2009; Gálvez-Rosas et al. 2019), alteración de la barrera hematoencefálica, extravasación de líquidos, formación de edema, respuesta inflamatoria, lesión axonal difusa, desajuste iónico en los espacios intra y extracelular, cambios en la liberación y el metabolismo de los neurotransmisores, citotoxicidad (McGuire et al. 2018; Baracaldo-Santamaria et al. 2022), producción de radicales libres, alteración de la transcripción genética, así como la presencia de pirexia (Niven y Laupland, 2016).

Los déficits motores que se presentan posterior a un daño cerebral, son secuelas que pueden ser reversibles, dependiendo del tipo, localización y el grado de severidad como lo demuestran pacientes en rehabilitación que logran una recuperación funcional motora después de una lesión cerebral (Mracsko y Veltkamp, 2014; Turner y Sharp, 2016). En el estudio, la recuperación funcional que se presentó a los 8 días posteriores a la lesión, puede relacionarse con mecanismos de reactivación de procesos moleculares y celulares inactivos en donde se ha sugerido la activación de la génesis y reparación celular, el cambio de las propiedades de las vías neuronales existentes y la activación de la plasticidad neuroanatómica, que conduce a la formación de nuevas conexiones neuronales (Wieloch, y Nikolich, 2006) que involucra un proceso de reaprendizaje (Warrach y Kleim, 2010). Además, se ha informado en pacientes con lesión cerebral una mayor activación de las áreas motoras contralaterales a la lesión que se va

reduciendo en la última etapa de la recuperación (Chollet et al. 1991; Xerri, 2012) efecto observado en nuestro estudio con el incremento de la dopamina en el lado contralateral 3 días después de la lesión y con el restablecimiento de los niveles de dopamina al día 20 que corresponde al tiempo de recuperación.

Por otra parte, reportamos que la simple intervención quirúrgica en los animales no lesionados, no genera ningún tipo de déficit motor (Zhao et al. 2022), pero induce un incremento en la temperatura post-cirugía.

En esta investigación, reportamos el incremento de la temperatura corporal, evaluada a nivel del meato acústico externo después de una lesión cerebral traumática, como lo describe Sazbon y Groswasser (1990) en donde informan que el porcentaje de incidencia de pirexia en pacientes con traumatismo es del 4 al 37%. Asimismo, demostramos que este aumento de temperatura se prolonga durante las primeras 192 horas posteriores a la lesión; y que esta temperatura elevada, se restablece a partir del día 9 post-lesión. De acuerdo con Meythaler y Stinson (1994), las personas que sufren de TCE, tienen el riesgo de presentar un cuadro de fiebre, muy aparte de una etiología infecciosa, también reportado por Dietrich et al. (1996). Frank et al. (2000) señalan que el ajuste de la temperatura corporal es influenciado por sustancias endógenas, que se denominan pirógenos, estos actúan alterando el ajuste termorregulador en el hipotálamo, los pirógenos son IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral e interferón. Estos pirógenos aumentan el nivel de la prostaglandina, haciendo que esta actúe sobre el hipotálamo y su termorregulación. Otro punto importante de señalar, es que el procedimiento quirúrgico por sí solo produjo un aumento de temperatura durante las primeras 48 horas post-cirugía. Sin embargo, este aumento no se compara con el mostrado por causa del TCE. De acuerdo con Frank et al. (2000), la temperatura postoperatoria puede presentar un cuadro de fiebre debido al aumento de la IL-6, proteína proinflamatoria que estimula la producción de más anticuerpos, llegando a la pirexia ligera, esto sumado a otros factores, como el estrés que implica el tener una sedación y la lesión tisular inducida por la incisión, que van a promover mecanismos de vascularización e inflamación, dando como resultado una elevación de la temperatura temporal.

A pesar de que se presentó un incremento en la temperatura corporal registrada a nivel del meato acústico externo, durante los días de registro, no se observó una alteración en la termorregulación evaluada en la cola de los animales. Esta descrito que, en la rata, la cola es una parte corporal que actúa como órgano termorregulador (Rand y Burton, 1965). La variación en la temperatura después de la intervención quirúrgica y después de la lesión no produjo

cambios entre el grupo TCE y el grupo sham. Esta variación puede ser asociada al aumento en la temperatura dado por la anestesia, ya que antes de la lesión, la cola de la rata presenta vascularización para la disipación del calor, y posterior a la lesión, un descenso de temperatura en los primeros tres días, atribuido al daño; y la normalización de la temperatura relacionada a la participación del tejido adiposo pardo como lo describen Laird et al. (2006).

Es de enfatizar que el incremento de temperatura en los animales lesionados en el estudio corresponde a un tipo de hipertermia ligera como lo describe (Duque-Ramírez y Rubio-Venegas, 2006) y que no llega a tener una injerencia, pues no supera los 40 °C en donde si es posible que sea mortal, mientras que la temperatura registrada en el estudio no compromete la vida del paciente, pero además demostramos que no se asocia con el déficit motor ni con la recuperación funcional motora.

Por otra parte, describimos que no se presentan cambios en los niveles de DA cortical en el periodo de déficit motor a los 3 días después de la lesión, tanto a nivel ipsilateral como contralateral, sin embargo, en el periodo de recuperación se exhibe un incremento de DA en la corteza ipsilateral de 7 veces más comparado con el grupo sham. Estos resultados coinciden con lo reportado por (Massucci et al. 2004) que describen alteraciones temporales significativas en las concentraciones y el metabolismo de DA, aumento de DA cortical durante la primer hora post-lesión y un restablecimiento a partir de las 48 horas.

A nivel del estriado no se presentaron cambios en la concentración total de DA en el lado ipsilateral, un incremento de 32 % de DA en el lado contralateral al día 3 post-lesión, y una reducción del 18 % en el lado ipsilateral al día 20, tiempo de la recuperación motora como lo describen (Massucci et al. 2004).

Estudios previos han demostrado cambios en glutamato y GABA en el periodo agudo y en el crónico después de una lesión (Chamoun et al. 2010; Guerriero et al. 2015). En nuestro estudio evaluamos las concentraciones de GABA y glutamato liberado para evaluar la actividad estriatal. Reportamos después de la microdiálisis cerebral, una reducción de GABA y Glutamato en el estriado ipsilateral, a los 3 días y un restablecimiento de la liberación de GABA y glutamato en el tiempo de recuperación, La reducción de glutamato y GABA podría asociarse con la alteración de la conectividad de la vía cortico-estriatal y con la reducción de la actividad de las neuronas estriatales GABAérgicas respectivamente (Gálvez-Rosas et al. 2019; Mathai y Smith, 2011; Reep et al. 2003). El incremento de la DA ipsilateral 12 días después de la recuperación funcional motora y el restablecimiento de glutamato y GABA podrían relacionarse con mecanismos de reactivación de procesos moleculares y celulares inactivos en donde se ha sugerido la activación de la génesis y reparación celular, el cambio de las

propiedades de las vías neuronales existentes y la activación de la plasticidad neuroanatómica, que conduce a la formación de nuevas conexiones neuronales (Wieloch, y Nikolich, 2006).

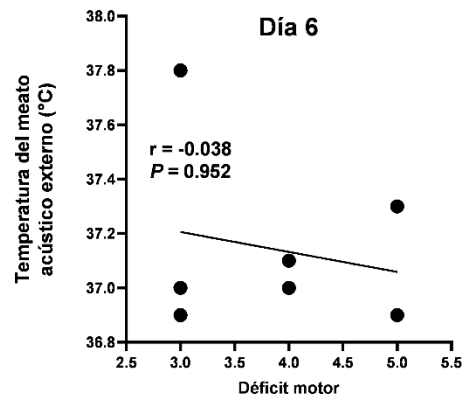
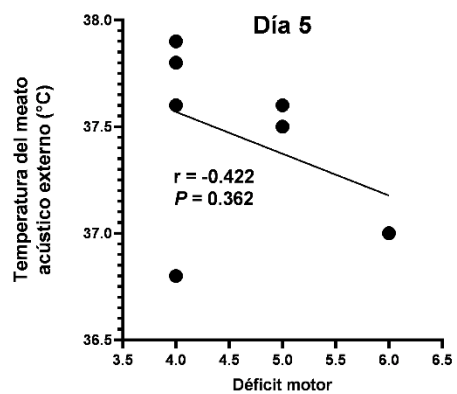
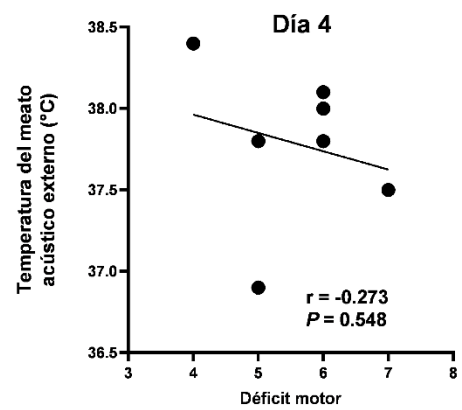
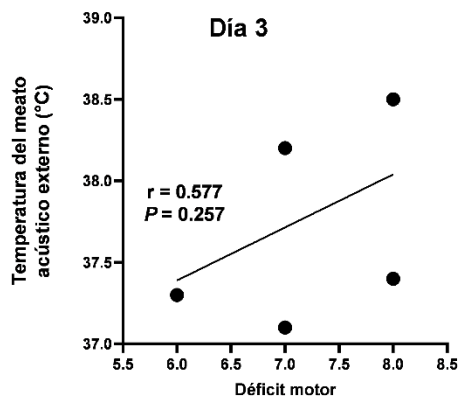
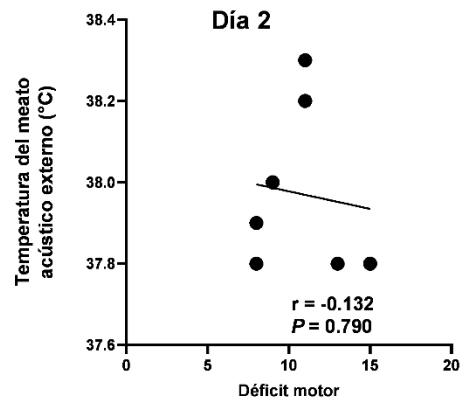
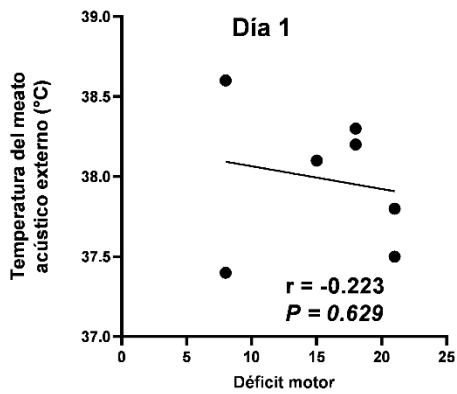
10. Conclusión

De los resultados en el estudio se obtienen las siguientes conclusiones:

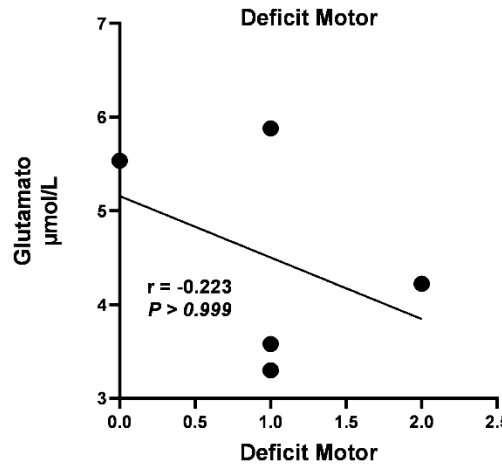
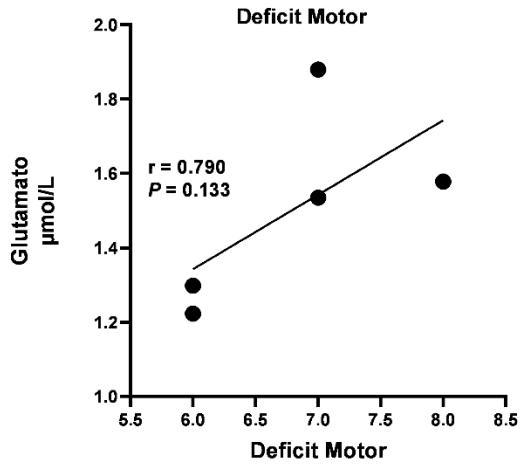
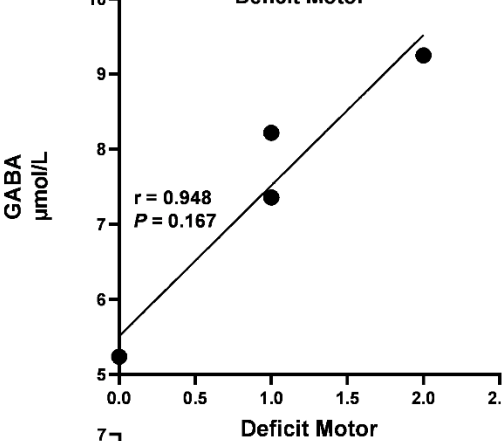
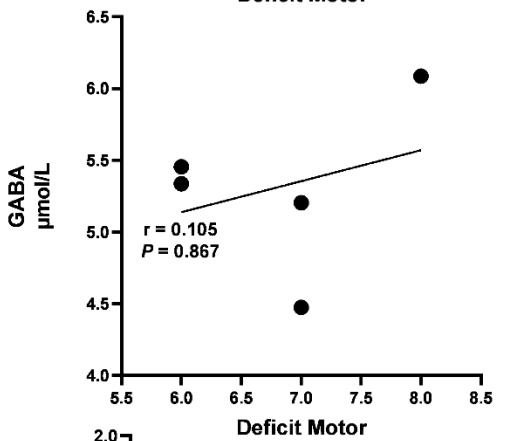
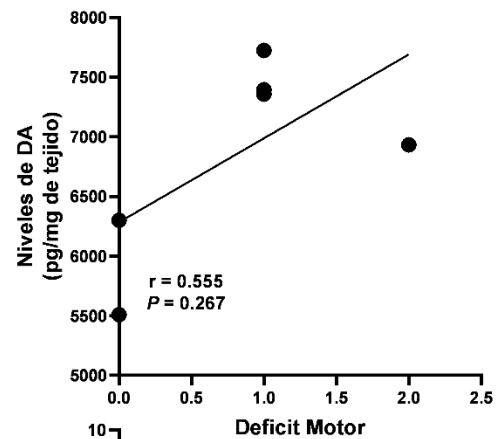
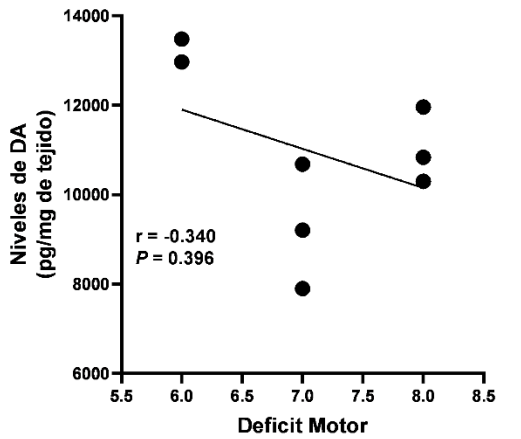
- El traumatismo en la corteza motora produce un déficit motor que se presenta mayormente a las primeras 24 horas y que prolonga durante los primeros 7 días después de la lesión
- La recuperación funcional motora se alcanza después de las 192 horas posteriores a la lesión.
- El procedimiento quirúrgico no produce ningún tipo de déficit motor.
- La temperatura evaluada en el meato acústico externo demuestra que después de una lesión cerebral traumática se produce un incremento en la temperatura que se prolonga hasta las 192 horas posteriores a la lesión y su restablecimiento se da en el día 9 post-lesión.
- El procedimiento quirúrgico por sí solo produce un aumento en la temperatura durante las primeras 48 horas post-lesión.
- A pesar de que el procedimiento quirúrgico genera un aumento de la temperatura, este es menor que el producido por el TCE.
- Los registros de temperatura evaluados a nivel de la cola, demuestran que la lesión cerebral traumática no afecta o altera la termorregulación.
- No hay cambios en los niveles de DA cortical al 3 día después de la lesión en las zonas ipsilateral y contralateral a la lesión.
- En el tiempo de recuperación, se presenta un incremento de DA en la corteza ipsilateral.
- En el estriado se presenta un incremento de DA al día 3 después de la lesión en el lado contralateral y una reducción el lado ipsilateral en el tiempo de recuperación.
- Este estudio demostró una reducción de GABA y Glutamato en el estriado, 3 días posteriores a la lesión y un restablecimiento en el tiempo de recuperación.
- El restablecimiento en la neurotransmisión podría relacionarse con mecanismos de reactivación de procesos moleculares, reparación celular y la activación de la plasticidad neuroanatómica, que conduce a la formación de nuevas conexiones neuronales.
- En este estudio los cambios en la neurotransmisión dopaminérgica y el incremento de temperatura después de la lesión cerebral no están asociados con la recuperación funcional motora.

11. Anexos

Correlaciones T° cor / déficit motor.



Correlación DA, GABA, glutamato / Deficit motor



3 Días

20 Días

12. Referencias

Adams, J., Graham, D., Murray, L., y Scott, G. (1982). Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases.. *Ann Neurol*. doi: 10.1002/ana.410120610.

Alluri, H., Grimsley, M., Anasooya, Shaji C., Varghese, KP., Zhang, SL., Peddaboina, C., Robinson, B., Beeram, MR., Huang, JH., y Tharakan, B. (2016). Atenuación de la ruptura de la barrera hematoencefálica e hiperpermeabilidad por inhibición de Calpain . *J. Biol. Química*. doi: 10.1074/jbc.M116.735365.

Argente, H. (2008). *Semiología médica: Fisiología, semiotecnia y propedéutica*. Ed. Médica Panamericana. Pp 75-77.

Avila-Luna, A., Verduzco-Mendoza, A., y Bueno-Nava, A. (2016). Effects of dopamine D1 receptor activation and blockade on dopamine and noradrenaline levels in the rat brain. *Neurosci Lett*. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.040.

Avila-Luna, A., Gálvez-Rosas, A., Alfaro-Rodriguez, A., Reyes-Legorreta, C., Garza-Montano, P., Gonzalez-Pina, R., y Bueno-Nava, A. (2018) Dopamine D1 receptor activation maintains motor coordination in injured rats but does not accelerate the recovery of the motor coordination deficit. *Behav Brain Res*. doi: 10.1016/j.bbr.2017.08.026.

Bales, J., Wagner, A., Kline, A., y Dixon, C. (2009). Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.011.

Baracaldo-Santamaría, D., Ariza-Salamanca, DF., Corrales-Hernández, MG., Pachón-Londoño, MJ., Hernandez-Duarte, I., y Calderon-Ospina, C. (2022). Revisiting Excitotoxicity in Traumatic Brain Injury: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics*. doi: 10.3390/pharmaceutics14010152.

Barzo, P., Marmarou, A., Fatouros, P., Corwin, F., y Dunbar, J. (1996). Cambios agudos en la barrera hematoencefálica monitoreados por imágenes de resonancia magnética en lesiones cerebrales traumáticas experimentales. *J. Neurocirugía*. doi: 10.3171/jns.1996.85.6.1113.

Bascañana, H., Villarreal, I., Alfonso, S., Terre, R., y Bernabeu, M. (2000). Agitación en el traumatismo craneoencefálico. II. Tratamiento con antidepresivos, simpaticomiméticos, betabloqueantes, dopaminérgicos y otros fármacos. *Rev Neurol*. 30(11).

Bazarian, J., McClung, J., Shah, M., Cheng, Y., Flesher, W., y Kraus, J. (2005). Mild traumatic brain injury in the United States. *Brain Inj*. doi: 10.1080/02699050410001720158.

Bear, M., Connors, B., y Paradiso, M. (2016). *Neurociencia: la exploración del cerebro*. Altamar.chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://davidfloresblog.com/wp-content/uploads/2020/04/Neurociencia.-La-exploraci%C3%B3n-del-cerebro-4%C2%AA-Ed.-Bear-Connors-Paradiso.pdf

Blid, V., Talari, G., Rubin, D., Albaeni, A., Ciubotaru, R. L., y Berger, J. (2015). Fever in trauma patients: Evaluation of risk factors, including traumatic brain injury. *American Journal of Critical Care*. <https://doi.org/10.4037/ajcc2015856>

Berridge, M., Bootman, M., y Lipp, P. (1998). Calcium: a life and death signal. *Nature*. doi: 10.1038/27094.

Boysen, G., y Christensen, H. (2001). Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke*. doi: 10.1161/01.str.32.2.413.

Bramlett, H., y Dietrich, W. (2015). Consecuencias a largo plazo de la lesión cerebral traumática: estado actual de los posibles mecanismos de lesión y resultados neurológicos. *J Neurotrauma*. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3352>

Bullock, R., Zauner, A., Myseros, J., Marmarou, A., Woodward, J., y Young, H. (1995). Evidence for prolonged release of excitatory amino acids in severe human head trauma. Relationship to clinical events. *Ann N Y Acad Sci*. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16586.x

Burda, J., Bernstein, A., y Sofroniew, M. (2016). Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.03.020>

Bernard, S., Smith, K., Cameron, P., Masci, K., Taylor, D., Cooper, J., Kelly, A., y Silvester, W. (2010). Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *American Heart Association*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859.

Brailowsky, S., Knight, R., Blood, K., y Scabini, D. (1986). Gamma-Aminobutyric acid-induced potentiation of cortical hemiplegia. *Brain research* 362, 322-330.

Bueno-Nava, A., Gonzales-Piña, R., Alfaro-Rodriguez, A., Nekrassov-Protasova, V., Durand-Rivera, A., Montes, S., y Ayala-Guerrero, F. (2010). Recovery of motor deficit, cerebelar serotonin and lipid peroxidation levels in the cortex of injured rats. *Neurochem Res*. doi: 10.1007/s11064-010-0213-4.

Cabanac, M., y Serres, P. (1976). Calor periférico como recompensa por la respuesta de la frecuencia cardíaca en la rata curarizada. *J.Comp. Fisiol. psicol.* doi: 10.1037/h0077213.

Camacho, D. (2013). Estrés termico en trabajadores expuestos al área de fundicion en una empresa metalmeccánica. *Cienc Trab.* chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://scielo.conicyt.cl/pdf/cyt/v15n46/art07.pdf>

Carter, P., y Atkinson, J. (1973). Cortical blood in controlled hypotension as measured by thermal diffusion. *J Neurol Neurocirugía Psiquiatría*. doi: 10.1136/jnnp.36.6.906.

Carroll, L., Cassidy, J., Holm, L., Kraus, J., Coronado, V., y WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. (2004). Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil. Med*. doi: 10.1080/16501960410023877.

Casas, C. (2008). Traumatismos craneoencefálicos. En S. de Neuropediatría. El palmar, Murcia: Hospital U. Virgen de la Arrixaca. <https://www.fundacionsindano.com/wp-content/uploads/2017/11/Epidemiologia-C.-Casas-Frenande3z.-2008-tce-infantil.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths-United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/TBI-Surveillance-Report-FINAL_508.pdf

Chamoun, R., Suki, D., Gopinath, S., Goodman, J., Robertson, C. (2010). Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* doi: 10.3171/2009.12.JNS09689.

Charry, J., Cáceres, J, Salazar, A., López, L., y Solano, J. (2019). Trauma craneoencefálico. Revisión de la literatura. *Rev Chil Neurocirugía.* doi: [10.36593/rev.chil.neurocir.v43i2.82](https://doi.org/10.36593/rev.chil.neurocir.v43i2.82)

Chen, X., Johnson, E., Uryu, K., Trojanowski, J., y Smith, D. (2009). A lack of amyloid beta plaques despite persistent accumulation of amyloid beta in axons of long-term survivors of traumatic brain injury. *Brain Pathol.* doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00176.x.

Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R., Brooks, D., Dolan, R., y Frackowiak, R. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans; a study with positron emission tomography. *Ann Neurol.* doi: 10.1002/ana.410290112.

Christman, C., Grady, M., Walker, S., Holloway, K., y Povlishock, J. (1994). Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans. *J Neurotrauma.* doi: 10.1089/neu.1994.11.173.

Corps, K., Roth, T., y McGavern, D. (2015). Inflamación y neuroprotección en el traumatismo craneoencefálico. *JAMA Neurol.* doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558.

Darmopil, S., Martín, A., De Diego, I., Ares, S., y Moratalla, R. (2007). Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biol Psychiatry.* doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.025.

Dewan, M., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R., Hung, Y., Punchak, M., Agrawal, A., Adeleye, A., Shrimel, M., Rubiano, A., Rosenfeld, J., y Park, K. (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* doi: 10.3171/2017.10.JNS17352

Dietrich, W., Alonso, O., Halley, M., y Busto, R. (1996). Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery.* doi: 10.1097/00006123-199603000-00023.

Duque-Ramirez, L., y Rubio-Vanegas, H. (2006). *Semiología médica integral*. 1ª Edición. Editorial Universidad de Antioquia. Colombia. <https://books.google.com.pa/books?id=AqkUJ-UVcWcC&lpg=PP1&hl=es&pg=PR5#v=onepage&q&f=false>

Farlow, J., Thompson, C., y Rosner, E. (1976). Plates of the dinosaur stegosaurus: forced convection heat loss fins? *Science.* doi: 10.1126/science.192.4244.1123.

Fazl, A., y Fleisher, J. (2017). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*.

Flouris, A. (2010). Arquitectura funcional de termorregulación conductual. *Arco de Graefe. clin. Exp. Oftalmol.* doi: 10.1007/s00421-010-1602-8.

Festing, M. (1994). Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. *Lab Anim.* 28:212–221

Fibiger, H. (1993). Mesolimbic dopamine: an analysis of its role in motivated behavior. *Seminars in Neuroscience.* [https://doi.org/10.1016/S1044-5765\(05\)80039-9](https://doi.org/10.1016/S1044-5765(05)80039-9)

Fischer, A., Hoefig, S., Abreu-Vieira, G., De Jong, J., Petrovic, N., Mittag, J., Cannon, B., y Nedergaard, J. (2016). Leptin eleva la temperatura corporal defendida sin activar la termogénesis . *Representante celular.* doi: 10.1016/j.celrep.2016.01.041.

Flouris, A. (2013). Functional architecture of behavioral thermoregulation. *Eur J Appl Physiol.* 2011. doi: 10.1007/s00421-010-1602-8.

Frank, S., Kluger, M., y Lunkel, S. (2000). Elevated Thermostatic Setpoint in Postoperative Patients. *American Society of Anesthesiologists.* doi: 10.1097/00000542-200012000-00014.

Fugate, L., Spacek, L., Kresty, L., Levy, C., Johnson, J., y Mysiw, W. (1997). Measurement and treatment of agitation following traumatic brain injury. II. A survey of the brain injury special interest group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* doi: 10.1016/s0003-9993(97)90051-4.

Gálvez-Rosas, A., Avila-Luna, A., Valdés-Flores, M., Montes, S., Bueno-Nava, A. (2019). GABAergic imbalance is normalized by dopamine D₁ receptor activation in the striatum contralateral to the cortical injury in motor deficit-recovered rats. *Psychopharmacology.* doi: 10.1007/s00213-019-05215-1.

Garami, A., Pakai, E., Oliveira, D., Steiner, A., Wanner, P., Almeida, C., Lesnikov, A., Gavva, R., y Romanovsky, A. (2011). Thermoregulatory phenotype of the Trpv1 knockout mouse: thermoeffector dysbalance with hyperkinesia. *J Neurosci.* doi: 10.1523/JNEUROSCI.4671-10.2011.

García de Sola, R., y Pulido, P. (2020). Temario de Neurocirugía de 4º curso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. URL: <https://neurorgs.net/docencia/temario-de-neurocirugia-de-4o-curso-de-la-facultad-de-medicina-2020/>

Gentleman, S., Leclerc, P., Moyes, L., Graham, D., Smith, C., Griffin, W., y Nicoll, J. (2004). Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int.* doi: 10.1016/j.forsciint.2004.06.027.

Glenn, M., y Shih, S. (2020). Rehabilitation following TBI. *Traumatic Brain Injury: A Clinician's Guide to Diagnosis, Management, and Rehabilitation.* Springer. <https://content.e-bookshelf.de/media/reading/L-3945955-d3b771e9ef.pdf>

Gonzales, M., y Garcia, A. (2013). Traumatismo Craneoencefálico. Anestesiología En Neurocirugía. Revista Mexicana de Anestesiología. 186-193.

Gonzales-Piña, R., Bueno-Nava, A., Alfaro-Rodriguez, A., y Durand-Rivera, J. (2008). Evaluación de la conducta motora en ratas con ablación cortical. Rev Neurol. <https://neurologia.com/articulo/2008226>

Gouma, E., Simos, Y., Verginadis, I., Lykoudis, E., Evangelou, A., y Karkabounas, S. (2012). Un procedimiento simple para la estimación del área de superficie corporal total y la determinación de un nuevo valor de la constante de Meeh en ratas . Lab Anim. doi: 10.1258/la.2011.011021.

Groenewegen, H. (2003). The basal ganglia and motor control. Neural Plas. doi: 10.1155/NP.2003.107.

Guerriero, R., Giza, C., Rotenberg, A. (2015). Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.

Habgood, MD., Bye, N., Dziegielewska, KM., Lane, MA., Potter, A., Morganti-Kossmann, C., y Saunders, NR. (2007). Cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a moléculas grandes y pequeñas después de una lesión cerebral traumática en ratones. Eur J. Neurosci. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05275.x.

Hassan, A., y Benarroch, E. (2015). Heterogeneity of the midbrain dopamine system. Implications for Parkinson disease. Neurology. doi: 10.1212/WNL.0000000000002137.

Hartl, R., Medary, M., Ruge, M., Arfors, K., y Ghajar, J. (1997). La ruptura de la barrera hematoencefálica ocurre temprano después de una lesión cerebral traumática y no está relacionada con la adherencia de glóbulos blancos. Acta Neurochir. Suplemento.

Herrero, M., Barcia, C., y Navarro, J. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Childs Nerv Syst. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>

Hossmann. K., y Schuier, F. (1980). Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. Stroke. doi: 10.1161/01.str.11.6.583.

Instituto Nacional de Estadística, Geográfica e Informática (INEGI). 2015

Janak, J., Pugh, M., y Langlois-Orman, J. (2015). Epidemiology of TBI. Traumatic Brain Injury Rehabilitation Medicine. <https://doi.org/10.2217/fmeb2013.13.296>

Johnson, V., Stewart, W., y Smith, D. (2013). Patología axonal en el traumatismo craneoencefálico. Exp Neurol. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>

Johnson, V., Weber, M., Xiao, R., Cullen, D., Meaney, D., Stewart, W., y Smith, D. (2018). Interrupción mecánica de la barrera hematoencefálica después de una conmoción cerebral experimental. Acta Neuropathol. doi: 10.1007/s00401-018-1824-0.

- Kim, J., Kim, H., Park, J., Lee, S., Kim, W., Yu, Y., y Kim, K. (2006). Blood-neural barrier: intercellular communication at gliovascular interface. *J Biochem Mol Biol*. doi: 10.5483/bmbrep.2006.39.4.339.
- Klein, B. (2013). *Cunningham: Fisiología Veterinaria*, 5ª ed.; Elsevier: Madrid, España. <https://www.yumpu.com/es/document/read/65614230/cunningham-fisiologia-veterinaria>
- Kleim, J., y Jones, T. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018).
- Kraus, M., y Maki, P. (1997). The combined use of amantadine and L-dopa/carbidopa in the treatment of chronic brain injury. *Brain Inj*. doi: 10.1080/026990597123430.
- Laird, A., Carrive, P., y Waite, P. (2006). Cardiovascular and temperature changes in spinal cord injured rats at rest and during autonomic dysreflexia. *J Physiol*. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116301.
- Lee, J., Mirkes, E., Jin, D. y Kyu, W. (2009). Effects of Maternal Hyperthermia on Myogenesis-Related Factors in Developing Upper Limb. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. doi: 10.1002/bdra.20538.
- Lee, J., y Muzio, M. (2023). *Neuroanatomía, Sistema Extrapiramidal*. StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554542/>
- Li, X., y Feng, D. (2009). Lesión axonal difusa: nuevos conocimientos sobre detección y tratamiento. *J. Clin Neurosci*. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.005.
- Li, F., Omae, T., y Fisher, M. (1999). Spontaneous hyperthermia and its mechanism in the intraluminal suture middle cerebral artery occlusion model of rats. *Stroke*. doi: 10.1161/01.str.30.11.2464.
- Madden, L., y DeVon, H. (2015). A Systematic Review of the Effects of Body Temperature on Outcome After Adult Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Nurs*. doi: 10.1097/JNN.000000000000142.
- Maas, A., Menon, D., Adelson, P., Andelic, N., Bell, M., y Belli, A. (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
- Manson, J., Thiemermann, C., y Brohi, K. (2012). Trauma alarmins como activadores de la inflamación inducida por daños. *Br J Surg*.(Suplemento 1). doi: 10.1002/bjs.7717.
- Martinez, A., y Dent, M. (2017). La controversia de la muerte celular mediada por calcio, ¿es disparada por la mitocondria o el retículo endoplásmico?. *CIENCIA ergo-sum*. <https://cienciaergosum.uaemex.mx/article/view/8099>

- Massucci, J., Kline, A., Ma, X., Zafonte, R., Dixon, C. (2004). Time dependent alterations in dopamine tissue levels and metabolism after experimental traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett*. doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.026.
- Mathai, A., y Smith, Y. (2011). The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. So what? *Front Syst Neurosci*. doi: 10.3389/fnsys.2011.00064.
- McAllister, TW. (2011). Consecuencias neurobiológicas de la lesión cerebral traumática. *Dialogues Clin Neurosci*. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/tmcallister.
- McGuire, J., Ngwenya, L., y McCullumsmith, R. (2018). Neurotransmitter changes after traumatic brain injury: an update for new treatment strategies. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0239-6.
- Medana, I., y Esiri, M. (2003). Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awg061.
- Menon, D., Schwab, K., Wright, D., y Maas, A. (2010). Position statement: Definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Meier, K., y Lee, K. (2017). Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med*. doi: 10.1177/0885066615625194.
- Meythaler, J., Peduzzi, J., Eleftheriou, E., y Novack, T. (2001). Conceptos actuales: Traumatismo craneoencefálico asociado a lesión axonal difusa. *Arch Phys Med Rehabil*. doi: 10.1053/apmr.2001.25137.
- Meythaler, J., y Stinson, A. (1994). Fever of central origin in traumatic brain injury controlled with propanolol. *Arch Phys Med Rehabil*. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90143-0)
- Mysiow, W., y Sandel, M. (19997). The agitated brain injured patient. Part 2: Pathophysiology and treatment. *Arch Phys Med Rehabil*. doi: 10.1016/s0003-9993(97)90266-5.
- Morrison, S., y Nakamura, K. (2019). Mecanismos centrales para la termorregulación. año Rev. Fisiol. doi: 10.1146/annurev-fisiol-020518-114546.
- Mota-Rojas, D., Gonçalves, C., Orihuela, A., Martínez-Burnes, J., Gómez-Prado, J., Torres-Bernal, F., Flores-Padilla, K., Carvajal, V. y Wang, D. (2012). Mecanismo fisiológicos y de comportamiento de la termorregulación en mamíferos. doi: 10.3390/ani11061733
- Mracsko, E., y Veltkamp, R. (2014). Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Frontiers in cellular neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00388>.
- Mrozek, S., Vardon, F., y Geeraerts, T. (2012). Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract*. doi: 10.1155/2012/989487.
- Muñoz, J., Lapedriza, N., Pelegrin, C., y Tirapu, J. (2001). Factores de pronóstico en los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol*. doi: [10.33588/rn.3204.2000456](https://doi.org/10.33588/rn.3204.2000456)

- Nakamura, K. (2011). Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am j physiol regul integr comp physiol*. doi: 10.1152/ajpregu.00109.2011.
- Niven D., y Laupland, K. (2016). Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care*. doi: 10.1186/s13054-016-1406-2.
- Nom-062-Zoo-1999. "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio". *Diario Oficial de la Federación*.
- Norenberg, M. (1994). Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. doi: 10.1097/00005072-199405000-00001.
- Nose, H., Kamijo, Y., y Masuki, S. (2018). Interactions between body fluid homeostasis and thermoregulation in humans. *Handb Clin Neurol*. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00025-4.
- Osier, N., y Dixon, E. (2016). The Controlled Cortical Impact Model of Experimental Brain Trauma: Overview, Research Applications, and Protocol. *Methods Mol Biol*. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_11.
- Olson, D., y Graffagnino, C. (2006). Control de la temperatura en pacientes con lesiones cerebrales. *Nursing*. <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-pdf-S0212538206711335>
- Prakash, R., y Carmichael, S. (2015). Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol*. doi: 10.1097/WCO.0000000000000248.
- Johnson, V., Stewart, W., y Smith, D. (2013). Patología axonal en el traumatismo craneoencefálico. *Exp Neurol*. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013.
- Parker, G., y Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*. doi: 10.3109/09540261.2010.492391.
- Paxinos, G., y Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 6th edn. Academic Press, London
- Peters, A., Liu, H., y Komiyama, T. (2017). Learning in the rodent motor cortex. *Annu Rev Neurosci*. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031407.
- Peters, D., Jain, S., Liuzzo, D., Middleton, A., Greene, J., Blanco, E., Shelly, S., Raman, R., y Fritz, S. (2014). Individuals with Chronic Traumatic Brain Injury Improve Walking Speed and Mobility with Intensive Mobility Training. *ArchPhysMedRehabil*. doi: 10.1016/j.apmr.2014.04.006.
- Poole, J., Sadek, J., y Haaland, K. (2009). Ipsilateral deficits in 1-handed shoe tying after left or right hemisphere stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. doi: 10.1016/j.apmr.2009.03.019.

Quijano, M., Lasprilla, J., y Cuervo, M. (2010). Alteraciones cognitivas, emocionales y comportamentales a largo plazo en pacientes con traumatismo craneoencefálico en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. doi [10.1016/S0034-7450\(14\)60211-0](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60211-0)

Ramos-Languren, L., Garcia-Díaz, G., Gonzales-Maciel, A., Rosas-Lopez, L., Bueno-Nava, A., Avila-Luna, A., Ramirez-Anguiano, H., y Gonzales-Piña, R. (2016). Sensorimotor Intervention Recorvers Noradrenaline Content in the Dentate Gyrus of Cortical Injured Rats. *Neurochem Res*. doi: [10.1007/s11064-016-2054-2](https://doi.org/10.1007/s11064-016-2054-2).

Rand, R., y Burton, A. (1965). The tail of the rat, in temperatura regulation and acclimatization *Can J Physiol Pharmacol*. doi: [10.1139/y65-025](https://doi.org/10.1139/y65-025).

Ransohoff, R., y Brown, M. (2012). Inmunidad innata en el sistema nervioso central. *J. Clin. Invertir*. doi: [10.1172/JCI58644](https://doi.org/10.1172/JCI58644).

Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M., Obeso, J. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. doi: [10.1038/nrn2915](https://doi.org/10.1038/nrn2915).

Redgrave, P., y Coizet, V. (2007). Brainstem interactions with the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord*. doi: [10.1016/S1353-8020\(08\)70020-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70020-8)

Reimundez, A., Fernández-Peña, C., García, G., Fernández, R., Ordás, P., Gallego, R., Pardo-Vazquez, J., Arce, V., Viana, F., y Señarís, R. (2018). Deletion of the cold thermoreceptor TRPM8 aumenta la pérdida de calor y la ingesta de temperatura corporal reducida y obesidad en ratones. *J Neurosci*. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3002-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3002-17.2018).

Reep, R., Cheatwood, J., y Corwin, J. (2003). The associative striatum: organization of cortical projections to the dorsocentral striatum in rats. *J Comp Neurol*. doi: [10.1002/cne.10868](https://doi.org/10.1002/cne.10868).

Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica. (2008). Aspectos clínicos y epidemiológicos del traumatismo craneoencefalico en México. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13606/2008_sem26.pdf

Ríos-Lago, M., Benito-León, J., Lapedriza, P., y Tirapu-Ustarroz, J. (2008). Neuropsicología del daño cerebral adquirido. *Manual de Neuropsicología*. https://www.researchgate.net/publication/276420314_Neuropsicologia_del_dano_cerebral_adquirido.

Ríos-Romenets, S., Castaño-Monsalve, B., y Bernabeu-Guitart, M. (2007). Farmacoterapia de las secuelas cognitivas secundarias a traumatismo craneoencefálico. *Rev Neurol*. <https://doi.org/10.33588/rn.4509.2007279>

Risold, Y., Thompson, R., y Swanson, L. (1997). The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Research Reviews*. doi: [10.1016/s0165-0173\(97\)00007-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00007-6).

Riva, D., Taddei, M., y Bulgheroni, S. (2018). La neuropsicología de los ganglios basales. *European Journal of Paediatric Neurology*. doi: [10.1016/j.ejpn.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.009).

Romanovsky, A. (2018). The thermoregulation system and how it works. *Handb Clin Neurol*. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00001-1.

Ropper, A., y Gorson, K. (2007). Clinical Practice Concussion. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp064645>

Rovegno, M., Soto, P., Sáez, J., y Von Bernhardt, R. (2012). Mecanismos biológicos involucrados en la propagación del daño en el traumatismo encéfalo craneano. *Medicina Intensiva*. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.06.008>

Sandoval, K., y Witt, K. (2008). Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis*. Doi: 10.1016/j.nbd.2008.08.005.

Sazbon, L., y Groswasser, Z. (1990). Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawareness. Part 1: Parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg*. doi: 10.3171/jns.1990.72.1.0075.

Selassie, A., Zaloshnja, E., Langlois, J., Miller, T., Jones, P., y Steiner, C. (2008). Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J. Head Trauma Rehabil*. doi: 10.1097/01.HTR.0000314531.30401.39.

Serrano, A., Martínez, A., y Cambra, F. (2021). Traumatismo craneoencefálico grave. ar y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/53_traumatismo_craneoencefalico.pdf

Shiller, A., Burke, D., Kim, H., Calvanio, R., Dechman, K., y Santini, C. (1999). Treatment with amantadine potentiated motor learning in a patient with traumatic brain injury of 15 years duration. *Brain Inj*. doi: 10.1080/026990599121269.

Shin, S., Bray, E., Zhang, C., y Dixon, C. (2011). Traumatic brain injury reduces striatal tyrosine hydroxylase activity and potassium-evoked dopamine release in rats. *Brain Research*. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.096.

Simard, J., Kent, T., Chen, M., Tarasov, K., y Gerzanich, V. (2007). Edema cerebral en isquemia focal: fisiopatología molecular e implicaciones teóricas. *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.

Smith, Y., Surmeier, D., Redgrave, P., y Kimura, M. (2011). Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J Neurosci*. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4634-11.2011.

Smith, D., y Meaney, D. (2000). Daño axonal en el traumatismo craneoencefálico. *El Neurocientífico*. <https://doi.org/10.1177/107385840000600611>

Smith, D., Chen, X., Nonaka, M., Trojanowski, J., Lee, V., Saatman, K., Leoni, M., Xu, B., Wolf, J., y Meaney, D. (1999). Acumulación de amiloide beta y tau y formación de inclusiones de neurofilamentos después de una lesión cerebral difusa en el cerdo. *J Neuropathol Exp Neurol*. doi: 10.1097/00005072-199909000-00008.

- Stokum, J., Gerzanich, V., y Simard, M. (2016). Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* doi: 10.1177/0271678X15617172.
- Sund-Levander, M., y Grodzinsky, E. (2013). Assessment of body temperature measure options. *Br J Nurs.* doi: 10.12968/bjon.2013.22.16.942.
- Surmeier, D., Ding, J., Day, M., Wang, Z., y Shen W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in Neurosciences.* doi: 10.1016/j.tins.2007.03.008.
- Tejada, J., y Acosta, D. (2019). Fisiopatología del trauma. Trauma craneoencefálico lo esencial. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. <https://scare.org.co/wp-content/uploads/Trauma-craneoencefalico-ene-17.pdf>
- Terrien, J. (2011). Termorregulación conductual en mamíferos: una revisión. *Frente. Biosci.* doi: 10.2741/3797.
- Thompson, H., Hoover, R., Tkacs, N., McIntosh, T., y Saatman, K. (2005). Development of posttraumatic hyperthermia after traumatic brain injury in rats is associated with increased periventricular inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600008.
- Thompson, H., Kirkness, C., y Mitchell, P. (2013). Hypothermia and Rapid Rewarming Is Associated With Worse Outcome Following Traumatic Brain Injury. *Journal Of Trauma Nursing.* doi: 10.1097/JTN.0b013e3181ff272e.
- Turner, R., y Sharp, F. (2016). Implications of MMP9 for blood–brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front. Cell. Neurosci.* doi: 10.3389/fncel.2016.00056.
- Uchida., K. (2013). Patrones moleculares asociados al daño derivado de Redox: función del ligando de los aductos de peroxidación lipídica. *Redox Biol.* doi: 10.1016/j.redox.2012.12.005.
- Useros-Olmo, A., Periañez, J., Miangolarra-Page, J. (2015). Efectos de la actividad motora en el rendimiento cognitivo de pacientes con traumatismo craneoencefálico durante tareas duales. *Rev Neurol.* <https://doi.org/10.33588/rn.6105.2015071>
- Vargas, L. (2007). Enfermedad de Parkinson y la Dopamina. *BUN Synapsis.* <http://www.bvs.hn/Honduras/SUN.THEPIXIE.NET/files/010460703.pdf>
- Vleet, T., Burcham, K., Corwin, J., y Reep, R. (2000). Unilateral destruction of the medial agranular cortical projection zone in the dorsocentral striatum produces severe neglect in rats. *Psychobiology.* <https://link.springer.com/article/10.3758/BF03330629>
- Warner, A., Rahman, A., Solsjö, P., Gottschling, K., Davis, B., Vennström, B., Arner, A., y Mittag, J. (2013). La disipación de calor inapropiada enciende la termogénesis de la grasa parda en ratones con un receptor de hormona tiroidea mutante $\alpha 1$. *Proc Natl Acad Sci USA.* doi: 10.1073/pnas.1310300110.

Wagner, A., Sokoloski, J., Ren, D., Chen, X., Khan, A., Zafonte, R., Michael, A., y Dixon, C. (2005). Controlled cortical impact injury affects dopaminergic transmission in the rat striatum. *J Neurochem.* doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03382.x.

Warraich, Z., y Kleim, J. (2010). Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PM&R.* doi/10.1016/j.pmrj.2010.10.016.

Weber, C., Fraemohs, L., y Dejana, E. (2007). The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol.* doi: 10.1038/nri2096.

Whiteley, N., Thomas, R., Lowe, G., Rumley, A., Karaszewski, B., Armitage, P., Marshall, I., Lymer, K., Dennis, M., y Wardlaw, J. (2012). Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke. *Neurology.* doi: 10.1212/WNL.0b013e31825f04d8.

Williams, T. (1990). Heat transfer in elephants: thermal partitioning based on skin temperature profiles. *J Zool (Lond).* doi: 10.1111/j.1469-7998.1990.tb05674.x.

Wieloch, T., y Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* doi: 10.1016/j.conb.2006.05.011.

Xerri, C. (2012). Plasticity of cortical maps: multiple triggers for adaptive reorganization following brain damage and spinal cord injury. *Neuroscientist.* doi: 10.1177/1073858410397894

Yang, X., y Ruan, H. (2015). Neuronal Control Of Adaptive Thermogenesis. *Front Endocrinol.* doi: 10.3389/fendo.2015.00149.

Young, A., y Dawson, J. (1982). Evidence for n-off control of heat dissipation from the tail of the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* doi: 10.1139/y82-057.

Zhao, P., Wei, Y., Sun, G., Xu, L., Tian, Y., Chao, H., Tu, Y., y Ji, J. (2022). Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necroptosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway. *Journal of neuroinflammation* <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02633-5>

Ziebell, J., y Morganti-Kossmann, M. (2010). Participación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la fisiopatología de la lesión cerebral traumática. *Neuroterapéuticos.* doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.016.

