

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES  
QUIRÚRGICAS  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**CAMBIOS HEMOMETABÓLICOS Y  
HEMODINÁMICOS CEREBRALES EN  
DOS MODELOS EXPERIMENTALES:  
EDEMA VASOGENICO DIFUSO Y  
LESIÓN EXPANSIVA INTRACEREBRAL  
TIPO HEMATOMA**

**Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía por**

**HÉCTOR ROLDÁN DELGADO**

**Dirigido por los Profesores Dr. Enrique Ferrer  
Rodríguez y Dra. Neus Fàbregas Julià**

PROF. DR. DON ENRIQUE FERRER RODRÍGUEZ, PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

CERTIFICO:

Que Don Héctor Roldán Delgado ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral:

CAMBIOS HEMOMETABÓLICOS Y HEMODINÁMICOS CEREBRALES EN DOS MODELOS EXPERIMENTALES: EDEMA VASOGÉNICO DIFUSO Y LESIÓN EXPANSIVA INTRACEREBRAL TIPO HEMATOMA.

Revisado EL PRESENTE TRABAJO, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en Barcelona a 25 de Abril de 2000.

PROF. DRA. DOÑA NEUS FABREGAS JULIA, PROFESORA ASOCIADA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA Y ESPECIALISTA SENIOR DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

CERTIFICO:

Que Don Héctor Roldán Delgado ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral:

CAMBIOS HEMOMETABÓLICOS Y HEMODINÁMICOS CEREBRALES EN DOS MODELOS EXPERIMENTALES: EDEMA VASOGÉNICO DIFUSO Y LESIÓN EXPANSIVA INTRACEREBRAL TIPO HEMATOMA.

Revisado EL PRESENTE TRABAJO, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en Barcelona a 25 de Abril de 2000.

**A Milva**

**A mis padres**

**A mi abuelo**



**The better we see, the more we know,  
but the more we know, the more we see**

**M. Gazi Yaşargil**



# **AGRADECIMIENTOS**





Al Dr. Enrique Ferrer, por sus enseñanzas durante estos años y por su capacidad de entusiasmo y de emprender nuevas y difíciles empresas.

A la Dra. Neus Fàbregas, por su tutela constante y por su continua infusión de ánimos para la realización del presente trabajo.

A la Dra. Pilar Taurà. Mis motivos de agradecimiento no se pueden condensar en pocas palabras. Básicamente mi admiración por una inagotable capacidad de trabajo y por irradiar lo más difícil: la pasión y el entusiasmo por la cirugía experimental.

A la Dra. Teresa Rivalta y al Dr. Bombí, por su análisis de las muestras cerebrales.

Al Dr. Alberto Arencibia, profesor titular de Anatomía y Embriología Veterinarias de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, por sus aportaciones acerca de la anatomía vascular cerebral de los cerdos.

A Joan Ortells, compañero durante tantas y tantas tardes, por su amistad.

A Annabel Blasi, Graciela Martínez, Ramón Adalia y Javier Tercero, por su ayuda y por haber compartido horas y horas de trabajo.

A mis compañeros de residencia en el Hospital Clínic, Rosa, Javier, Marta, Quim y Guillermo, por haberme sustituido cuando era necesario dedicarle tiempo a la cirugía experimental.

A los cirujanos del programa experimental de trasplante hepático del IDIBAPS, por iniciarme en algunas de las técnicas de disección de los animales.

A Mari, técnico de Radiología, por su ayuda con los controles radioscópicos.

Al Dr. Norberto Batista, profesor titular de la Universidad de La Laguna, por su colaboración.

Y, finalmente, a la Dra. Eva Rodríguez, por su infatigable ayuda, a cualquier hora del día, y por sus sabios consejos.

# ÍNDICE

## ÍNDICE

<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>4</b>
1.1. GRUPOS HEMATOMA	4
1.2. GRUPO EDEMA	6
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>7</b>
2.1. GRUPOS HEMATOMA	7
2.2. GRUPO EDEMA	9
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
3.1. GENERALES	10
3.2. ESPECÍFICOS	10
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>1. PRESIÓN INTRACRANEAL</b>	<b>15</b>
1.1. CONCEPTO	15
1.2. FISIOLÓGÍA DE LA PIC	15
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA PIC	17
1.3.1. Teoría de Monro-Kellie	17

## ÍNDICE

1.3.2. Relación Volumen Intracraneal-PIC	19
1.4. MEDICIÓN DE LA PIC	22
<b>2. HEMODINÁMICA CEREBRAL</b>	<b>24</b>
2.1. CONCEPTO DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL	24
2.2. FISIOLÓGÍA DEL FSC	27
2.2.1. Concepto de Presión de Perfusión Cerebral	27
2.2.2. Mecanismos de Control del FSC	29
2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL FSC	35
2.3.1. Generalidades	35
2.3.2. Alteración de la Autorregulación y Vasorreactividad al CO <sub>2</sub>	36
2.3.3. Modificaciones del FSCr con Lesiones Expansivas Intracraneales	38
2.4. MEDICIÓN DEL FSC	39
2.4.1. Determinación del FSC Mediante Oximetría Yugular	40
2.4.2. Determinación del FSC Mediante Láser-Doppler	46
2.5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA AUTORREGULACIÓN Y LA REACTIVIDAD AL CO <sub>2</sub>	48
<b>3. HEMOMETABOLISMO CEREBRAL</b>	<b>50</b>
3.1. EXTRACCIÓN CEREBRAL DE OXÍGENO	51
3.2. CONSUMO CEREBRAL DE OXÍGENO E ÍNDICE	

CEREBRAL MODIFICADO LACTATO-OXÍGENO	53
3.3. EXTRACCIÓN SISTÉMICA DE OXÍGENO	54
<b>4. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL</b>	<b>55</b>
4.1. CONCEPTO DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL	55
4.2. EFECTOS DE LA HTIC	56
4.2.1. Efectos Intracraneales	56
4.2.2. Efectos Sistémicos	58
4.3. MODELOS EXPERIMENTALES DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL	60
<b>5. HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO</b>	<b>62</b>
5.1. CONCEPTO Y ETIOLOGÍA	62
5.2. FISIOPATOLOGÍA DEL HEMATOMA INTRA- PARENQUIMATOSO	63
5.3. MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMATOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS	64
<b>6. EDEMA CEREBRAL VASOGÉNICO</b>	<b>66</b>
6.1. CONCEPTO DE BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	66
6.2. FISIOLOGÍA DE LA BHE PARA EL MOVIMIENTO DE AGUA	69
6.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA BHE Y EDEMA CEREBRAL	70
6.3.1. Concepto de Edema Cerebral	70
6.3.2. Tipos de Edema Cerebral	70



6.4. FISIOPATOLOGÍA DEL EDEMA VASOGENICO	71
6.5. MEDICIÓN DEL EDEMA CEREBRAL	
VASOGENICO	74
6.5.1. Medición del Contenido de Agua Cerebral	74
6.5.2. Medición del Grado de Ruptura de la BHE	75
6.6. MODELOS EXPERIMENTALES DE EDEMA CEREBRAL VASOGENICO	77
6.7. MODELOS DE RUPTURA OSMÓTICA	77
6.7.1. Generalidades	77
6.7.2. Fisiopatología de la Ruptura Osmótica de la BHE	80
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>83</b>
<b>1. CONSIDERACIONES GENERALES</b>	<b>85</b>
<b>2. PREPARACIÓN E INSTRUMENTACIÓN DE LOS ANIMALES</b>	<b>86</b>
2.1. ANESTESIA	86
2.2. INSTRUMENTACIÓN EN LA FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA	89
2.3. INSTRUMENTACIÓN EN LA FASE EXPERIMENTAL	92
<b>3. CREACIÓN DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES</b>	<b>102</b>

3.1. CREACIÓN DE LOS MODELOS DE HEMATOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS	102
3.2. CREACIÓN DEL MODELO DE EDEMA CEREBRAL	107
<b>4. DETERMINACIÓN DE LA REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR</b>	<b>108</b>
<b>5. OTROS PROCEDIMIENTOS</b>	<b>111</b>
5.1. MANIPULACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL	111
5.2. MANIPULACIÓN DE LA POSICIÓN DEL ANIMAL RESPECTO DEL PLANO HORIZONTAL	112
<b>6. VARIABLES DETERMINADAS</b>	<b>113</b>
6.1. VARIABLES DE LA FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA	113
6.2. VARIABLES DE LA FASE EXPERIMENTAL	113
<b>7. PROTOCOLO DE ESTUDIO</b>	<b>116</b>
7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS MOMENTOS DE TOMA DE VARIABLES	116
7.2. DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA TEMPORAL DE MANIOBRAS	117
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>121</b>

<b>RESULTADOS</b>	125
<b>1. FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA</b>	
<b>VASOGÉNICO</b>	127
1.1. MEDICIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA CEREBRAL	127
1.2. MICROSCOPIA ÓPTICA Y ELECTRÓNICA	128
<b>2. FASE EXPERIMENTAL</b>	134
2.1. GRUPOS HEMATOMA Y HEMATOMA CON HIPERTENSIÓN	
INTRACRANEAL	135
2.1.1. Cambios Sistémicos	135
2.1.2. Cambios en la PIC y en la Hemodinámica Cerebral	141
2.1.3. Cambios en la Reactividad Cerebro-Vascular	146
2.1.4. Cambios en los Parámetros Hemometabólicos cerebrales	148
2.2. GRUPO EDEMA	150
2.2.1. Cambios Sistémicos	150
2.2.2. Cambios en la PIC y la Hemodinámica Cerebral	155
2.2.3. Cambios en la Reactividad Cerebrovascular	159
2.2.4. Cambios Hemometabólicos Cerebrales	160

<b>DISCUSIÓN</b>	163
<b>1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA MONITORIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN AMBOS MODELOS</b>	165
1.1. VARIABLES SISTÉMICAS	165
1.2. VARIABLES HEMODINÁMICAS Y HEMOMETABÓLICAS CEREBRALES	166
1.2.1. PIC	166
1.2.2. Oximetría yugular	166
1.2.3. Autorregulación y Vasorreactividad al CO <sub>2</sub>	172
1.2.4. Flujo Carotídeo	172
1.2.5. Flujo de la Microcirculación	173
<b>2. GRUPOS HEMATOMA Y HEMATOMA CON HIPERTENSION INTRACRANEAL</b>	174
2.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS GRUPOS HEM Y HEMHTIC	174
2.2. CAMBIOS SISTÉMICOS DE LOS GRUPOS HEM Y HEMHTIC	175
2.3. EFECTOS SOBRE LA PIC	183
2.4. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL, LA REGULACIÓN CEREBROVASCULAR Y EL HEMOMETABOLISMO CEREBRAL	187
2.4.1. Flujo Carotídeo y Presión Yugular	187
2.4.2. Flujo en la Microcirculación, Presión de Perfusión Cerebral, Reactividad Cerebro-Vascular y Hemometabolismo Cerebral	188

## ÍNDICE

2.4.2.1. Reactividad Cerebrovascular y PPC	190
2.4.2.2. Reactividad Cerebrovascular y MC	191
2.4.2.3. PPC y $SjO_2/CEO_2$	192
2.4.2.4. $SjO_2/CEO_2$ y MC	194
2.4.2.5. PPC y MC	195
<b>3. MODELO DE EDEMA VASOGÉNICO DIFUSO</b>	<b>197</b>
3.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL MODELO DE EDEMA VASOGÉNICO DIFUSO	197
3.2. EFECTOS SISTÉMICOS DEL MODELO	200
3.3. EFECTOS SOBRE LA PIC	204
3.4. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL, LA REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y EL HEMOMETABOLISMO CEREBRAL	209
3.4.1. PPC, MC y $SjO_2/CEO_2$	210
3.4.1.1. Efectos del Manitol sobre la Microcirculación	211
3.4.1.2. Efecto del Edema Cerebral sobre la Microcirculación	213
3.4.1.3. Efecto de los fármacos anestésicos con la BHE Rota	214
3.4.2. Reactividad Cerebrovascular y PPC	215
3.4.3. Reactividad Cerebrovascular y MC	216
<b>4. CONSIDERACIONES FINALES</b>	<b>217</b>
4.1. GRUPOS HEM Y HEMHTIC	218
4.2. GRUPO EDEMA	219

<b>CONCLUSIONES</b>	221
---------------------	-----

<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	225
---------------------	-----

# **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

*JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS*



La intención del presente trabajo ha sido desarrollar dos modelos experimentales de patología cerebral, sencillos y estables en el tiempo, que pudieran servir de base para estudiar los efectos de intervenciones quirúrgicas o médico-farmacológicas, así como profundizar en los cambios hemodinámicos sistémicos y cerebrales inducidos por dichos modelos, con el objetivo de avanzar en el conocimiento de la propia patología que representa cada modelo. Además, nos hemos propuesto validar determinados procedimientos de medición y monitorización de la hemodinámica y el hemometabolismo cerebrales en cerdos.

La idea de esta tesis forma parte de un estudio que ha analizado los efectos del neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> sobre la presión intracraneal y la hemodinámica cerebral en dos modelos experimentales de lesión cerebral: un modelo de hematoma intraparenquimatoso espontáneo (no traumático) mediante insuflación de un balón intracerebral (GRUPO HEMATOMA) y un edema vasogénico difuso creado mediante ruptura osmótica de la barrera hematoencefálica (GRUPO EDEMA). Dentro del modelo de hematoma intraparenquimatoso, analizamos el comportamiento de las variables en dos versiones diferentes del mismo modelo: una correspondiente a un hematoma intraparenquimatoso que no produce hipertensión intracraneal (GRUPO HEM) y otra consistente en un hematoma con hipertensión intracraneal (GRUPO HEMHTIC).

En el presente trabajo, se han estudiado los cambios sobre la hemodinámica sistémica, la presión intracraneal, la hemodinámica y el hemometabolismo cerebrales en los tiempos en los que no se realizaban manipulaciones abdominales, es decir, en los que la presión intraabdominal era estrictamente normal. Se ha utilizado un grupo control en el que se han realizado los mismos cambios posicionales y en el compartimento abdominal que en los otros grupos, con el objetivo de poder evitar la interferencia de dichas modificaciones sobre los parámetros intracraneales.

## **1. JUSTIFICACIÓN**

### **1.1. GRUPOS HEMATOMA**

La hemorragia intraparenquimatosa es una forma trágica de accidente cerebrovascular, que afortunadamente sólo supone un 10% de los mismos. La incidencia anual es de 15 casos por 100000 habitantes (Broderick, 1993), pero sólo la mortalidad se sitúa en torno al 44% (cercana a la de la hemorragia subaracnoidea), y la mediana de edad es de 56 años (Broderick, 1993). Por tanto, los hematomas intraparenquimatosos producen no sólo una morbimortalidad importante, sino que afectan a personas social y laboralmente activas.

Existen aún muchos aspectos controvertidos en el manejo de estos pacientes, incluido el tratamiento quirúrgico. Es lógico pensar que la comprensión de los cambios fisiopatológicos inducidos en el área cerebral perilesional y a distancia ayuden a un mejor tratamiento de estos pacientes y a disminuir el impacto sociosanitario de esta patología.

Curiosamente, y a pesar de que se han realizado múltiples estudios clínicos y experimentales sobre el tema, los resultados siguen siendo contradictorios, y los mecanismos de lesión secundaria del hematoma intraparenquimatoso sobre el tejido cerebral no han sido completamente aclarados. Puntos cruciales como la fisiopatología del edema perihematoma, la aparición de isquemia alrededor de la lesión, las alteraciones sobre el flujo sanguíneo regional y global siguen siendo motivo de debate entre los diferentes autores. No se han hecho apenas estudios de los cambios en la regulación cerebrovascular inducidos por los hematomas intraparenquimatosos, y casi no hay trabajos que recojan los resultados de la monitorización de la oximetría en el bulbo de la vena yugular interna en estos pacientes, procedimiento extendido hoy en día en las unidades de pacientes neurocríticos.

Por otra parte, la inmensa mayoría de los estudios experimentales se centran en modelos de hematomas intraparenquimatosos que condicionan una elevación significativa de la PIC hasta cifras de hipertensión intracraneal. Sin embargo, poco se ha estudiado de los efectos hemodinámicos y sistémicos de

hematomas intraparenquimatosos que incrementan la presión tisular pero que no producen hipertensión intracraneal.

## **1.2. GRUPO EDEMA**

La segunda mitad del presente trabajo se centra en el estudio hemodinámico y hemometabólico de un modelo experimental de edema vasogénico difuso creado por rotura osmótica de la barrera hematoencefálica (BHE). El modelo de ruptura osmótica de la BHE incluye dos facetas diferentes: 1) la aparición de un edema vasogénico difuso en mayor o menor cuantía, y 2) los efectos hemodinámicos y hemometabólicos cerebrales del paso de sustancias al intersticio cerebral cuando la BHE permanece rota.

La ruptura difusa o local de la barrera hematoencefálica está presente de forma casi continua en la práctica neuroquirúrgica diaria (Whittle, 1991). Además, la ruptura mediante la inyección intraarterial de sustancias hiperosmolares se ha utilizado como procedimiento para favorecer el paso de determinadas sustancias de peso molecular elevado al intersticio del sistema nervioso central, tales como citostáticos para el tratamiento de tumores cerebrales (metotrexate y citoxano), enzimas deficitarias en determinadas enfermedades (Tay-Sachs), anticuerpos monoclonales y vectores virales (Kroll, 1998). Las posibles consecuencias de estos modelos sobre el flujo sanguíneo

cerebral no han sido descritas con detalle. No hemos encontrado en nuestro medio ningún estudio hemometabólico sobre el tema.

Hemos escogido el modelo de ruptura osmótica como modelo de edema cerebral porque, dentro de los modelos experimentales fácilmente reproducibles de edema cerebral, era el que más se aproximaba a la situación de edema difuso que pretendíamos reproducir.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **2.1. GRUPOS HEMATOMA**

En relación con el modelo de hematoma, la hipótesis de partida era crear una lesión intracerebral que se desarrollase con rapidez, mediante técnicas quirúrgicas sencillas y asequibles, y que produjera unos cambios sistémicos y cerebrales que se mantuvieran mínimamente estables durante un plazo de tiempo no inferior a dos horas. Consideramos que este es el tiempo mínimo indispensable para que se puedan utilizar estos modelos como base para estudios farmacológicos o quirúrgicos.

Queríamos simular dos situaciones clínicas especialmente difíciles. Por un lado, la del paciente que presenta un hematoma intraparenquimatoso sin que se alcancen cifras de hipertensión intracraneal, y en la que muchas

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

maniobras terapéuticas no se consideran clásicamente contraindicadas. Por otro, la del paciente que presenta una lesión de idénticas características, pero con hipertensión intracraneal sin que ésta entre en los rangos de ser inevitablemente mortal para el paciente.

Las hipótesis de trabajo eran:

1) Así como en el modelo con hipertensión intracraneal eran esperables cambios hemodinámicos sistémicos, no parecía que el hematoma sin hipertensión intracraneal tuviese suficiente entidad para causar cambios significativos.

2) La expansión rápida de una masa intracraneal produce inevitables cambios en el parénquima adyacente. En el hematoma sin hipertensión intracraneal estos cambios no deberían ser de suficiente entidad como para tener repercusiones en la hemodinámica global cerebral, en el hemometabolismo, ni tampoco probablemente en la regulación cerebrovascular. Es posible, aunque dudoso, que lo tuvieran en la microcirculación.

3) En cambio, sí que era posible que los cambios inducidos por el hematoma con hipertensión intracraneal sobre el parénquima adyacente tuviesen repercusión en la hemodinámica cerebral global, en la regulación cerebrovascular y, por supuesto, en la microcirculación. En conjunto, dos comportamientos podrían suceder: a) una isquemia cerebral global, y b) una isquemia focal con una hiperemia compensatoria alrededor.

## 2.2. GRUPO EDEMA

En el modelo experimental de edema, la hipótesis de partida era que la administración de manitol intracarotídeo altera la pared capilar de forma transitoria, rompiendo la barrera hematoencefálica e induciendo edema vasogénico difuso al menos en el territorio vascular carotídeo del lado de la infusión.

Las hipótesis de trabajo eran:

1) La infusión de una sustancia intracarotídea directa puede siempre producir un reflejo vagal, habitualmente transitorio, pero no pensamos que pudieran aparecer repercusiones sistémicas mantenidas de suficiente importancia como para poner en peligro la vida del animal.

2) Según la metodología aplicada, pensamos que el edema sería difuso pero no volumétricamente importante, lo cual era especialmente interesante porque nos situaba en el rango de casos clínicos en los que, al igual que en el modelo de hematoma sin hipertensión intracraneal, al no existir una hipertensión intracraneal franca, no están aparentemente contraindicadas muchas manipulaciones farmacológicas y quirúrgicas sobre los pacientes. Como consecuencia del pequeño incremento del volumen cerebral esperado, no era probable obtener grandes cambios en la hemodinámica cerebral global ni en el hemometabolismo.

3) Los estudios experimentales realizados hasta el momento arrojan poca luz acerca el efecto del modelo sobre la microcirculación y en particular sobre los vasos de resistencia cerebrales, pero era pensable que, dado que el modelo era difuso y el manitol intracarotídeo actúa sobre las paredes endoteliales capilares, existiese también algún tipo de efecto sobre vasos de mayor calibre, que incluso pudieran producir una alteración de la regulación cerebrovascular.

## **2. OBJETIVOS**

### **3.1. GENERALES**

Crear dos modelos experimentales (hematoma con y sin hipertensión intracraneal y edema cerebral difuso) que produjeran unos cambios sistémicos y cerebrales que se mantuvieran mínimamente estables durante un plazo de tiempo no inferior a dos horas.

### **3.2. ESPECÍFICOS**

Los objetivos para cada modelo han sido:



### **3.2.1. GRUPOS HEMATOMA**

- 1) Comprobar la creación del modelo.
- 2) Identificar los cambios hemodinámicos sistémicos producidos por los dos grupos de hematoma (con y sin hipertensión intracraneal).
- 3) Evidenciar los cambios en la hemodinámica cerebral y en la regulación cerebrovascular producidos por los modelos.
- 4) Identificar los cambios hemometabólicos producidos por el hematoma intraparenquimatoso.

### **3.2.2. GRUPO EDEMA**

- 1) Comprobación del modelo.
- 2) Determinar los cambios sistémicos inducidos por el modelo de edema vasogénico difuso por ruptura osmótica de la BHE.
- 3) Determinar los cambios en la PIC, en la hemodinámica cerebral y en la regulación cerebrovascular producidos por el modelo.
- 4) Identificar los cambios en los parámetros hemometabólicos.

# **INTRODUCCIÓN**

## *INTRODUCCIÓN*

# 1. PRESIÓN INTRACRANEAL

## 1.1. CONCEPTO

Desde el momento del cierre de las suturas y fontanelas, el cráneo se convierte en una cavidad de paredes indistensibles con volumen constante. Su interior está ocupado por tres componentes: el cerebro, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre contenida en el árbol vascular cerebral. El volumen del parénquima cerebral normal supone aproximadamente el 80% de la cavidad intracraneal, el LCR intracraneal el 10% y el volumen sanguíneo cerebral (VSC) el 10% (Ropper, 1993). Se considera a la presión intracraneal (PIC) como la presión creada en el interior del cráneo por el volumen intracraneal total (Artru, 1997). En un adulto, las cifras normales oscilan entre 5 y 15 mmHg. En el niño de hasta 5 años el límite superior está entre 3 y 5 mmHg y en el neonato de 0 a 3 mmHg (Welch, 1980).

## 1.2. FISIOLOGÍA DE LA PIC

La PIC varía con la posición (bipedestación frente a decúbito) y oscila con la presión arterial sistémica y con la respiración (Lee, 1996). Al igual que la presión arterial media (PAM), la PIC media se calcula como la PIC diastólica más un tercio de la diferencia entre la PIC sistólica y la PIC diastólica (Leech,

## INTRODUCCIÓN

1974). Las maniobras que incrementan la presión intratorácica o intraabdominal, tales como la defecación, la tos o el llanto, incrementan la presión de las venas yugulares y/o del plexo venoso peridural. Dado que las venas cerebrales no tienen válvulas, este incremento de la presión venosa de drenaje intracraneal se transmite al endocráneo y aumenta la PIC (Milhorat, 1975).

Los diferentes mecanismos que controlan la PIC están en equilibrio en situaciones normales y su registro gráfico es regular y estable. En condiciones no patológicas, los factores que controlan la PIC son:

- a) el volumen de producción de LCR ( $V_{\text{LCR}}$ );
- b) la resistencia del sistema reabsortivo a la reabsorción de LCR ( $R_{\text{out}}$ );
- c) la presión venosa del espacio intracraneal, representada por la presión del seno longitudinal superior ( $P_{\text{sls}}$ ).

La fórmula matemática que relaciona estos parámetros es la siguiente (Marmarou, 1978):

$$\text{PIC} = (V_{\text{LCR}} \times R_{\text{out}}) + P_{\text{sls}}$$

## **1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA PIC**

### **1.3.1. TEORÍA DE MONRO-KELLIE**

Los tres componentes normales de la cavidad intracraneal son básicamente incompresibles y el volumen intracraneal total es constante, tal como se refleja en la siguiente fórmula:

$$V_{\text{parénq.}} + V_{\text{LCR}} + V_{\text{VSC}} = K,$$

donde  $V_{\text{parénq.}}$  es el volumen del componente parenquimatoso,  $V_{\text{LCR}}$  es el volumen del LCR y  $K$  es una constante.

En situaciones patológicas, si se produce un aumento de uno de ellos, o aparece un cuarto (una lesión expansiva, generalmente contusiones, hematomas o tumores), para que no aumente la PIC, uno o más de los otros componentes tiene que disminuir. Esta hipótesis constituye la base de la llamada todavía teoría de Monro-Kellie (Monro, 1783; Kellie, 1824), modificada y ampliada posteriormente (Burrows, 1846; Cushing, 1926; Weed, 1929).

El compartimento parenquimatoso tiene una función compensatoria en el caso de lesiones expansivas de crecimiento lento, como por ejemplo un meningioma, que pueden producir deformación o remodelación del tejido

## *INTRODUCCIÓN*

cerebral adyacente a expensas de una disminución del agua extracelular y, en algunos casos, por la pérdida de neuronas y células gliales, aunque estos procesos son poco conocidos (Bullock, 1994). En pacientes de edad, en los que existe un gran componente de atrofia cerebral, el crecimiento de una lesión expansiva se tolera mejor que en jóvenes con mayor volumen cerebral.

Si el aumento del volumen intracraneal se realiza de forma aguda, el componente parenquimatoso no tiene capacidad compensatoria, y son el LCR y el VSC los que absorben el incremento de volumen. El LCR es el principal sistema compensador, pues su conexión con el espacio subaracnoideo perimedular expansible permite que se desplace rápidamente en respuesta a un incremento del volumen intracraneal. Esto sucede hasta que el incremento de la PIC produce un desplazamiento de las estructuras cerebrales que bloquean la circulación del LCR.

La disminución del compartimento vascular es más tardía. La mayor parte del VSC se sitúa en el sistema venoso, de baja presión y de alta capacitancia. Por tanto, cuando aumenta el volumen intracraneal, se desplaza sangre intracraneal por las venas yugulares fuera del cráneo.

Las lesiones expansivas, por su parte, no pueden sufrir cambios en su volumen para adaptarse al volumen intracraneal. Además, pueden alterar las

características viscoelásticas y, por tanto, la distensibilidad del parénquima cerebral próximo y producir un bloqueo en la circulación del LCR (Artru, 1997).

### **1.3.2. RELACIÓN VOLUMEN INTRACRANEAL-PIC**

Al cociente entre el diferencial de volumen ( $dV$ ) y el diferencial de presión intracraneal ( $dP$ ), es decir, al volumen necesario para obtener un cambio conocido de presión, se le conoce como COMPLIANZA CEREBRAL, y alude a la capacidad adaptativa de la cavidad craneal para tolerar un incremento de su volumen en función de la reserva de sus mecanismos de compensación. A su inverso, es decir, al  $dP/dV$  (presión resultante a un cambio conocido de volumen), se le denomina ELASTANCIA CEREBRAL, y se interpreta como la resistencia que se opone a la expansión del volumen intracraneal.

La eficacia del LCR y del componente vascular como mecanismos compensatorios o sistemas tampón de la PIC no es infinita, sino que llega un momento en que se agota, es decir, su volumen no puede disminuir más, y comienza a subir la PIC. Este comportamiento queda claramente reflejado en la curva de presión-volumen (fig. 1) descrita por Langfitt (1964) y desarrollada posteriormente por Löfgren (1974), que resume la relación entre los cambios del volumen intracraneal y los cambios de la PIC. Dicha curva consta de tres fases:



## INTRODUCCIÓN

- 1) Una inicial (A, fig. 1), correspondiente a la fase de alta complianza y baja PIC, en la que, a pesar del incremento del volumen, no hay prácticamente ningún incremento de la PIC, pues la modificación del VSC y de LCR absorbe el aumento de volumen.
- 2) Una segunda fase (B, fig. 1), de complianza baja y PIC baja, en la que la PIC es aún baja, pero progresivamente empieza a aumentar.
- 3) Una tercera fase (C, fig. 1), o fase de baja o nula complianza o de descompensación y PIC alta, en la que los mecanismos compensatorios se han agotado y pequeños cambios de volumen condicionan grandes aumentos de presión.

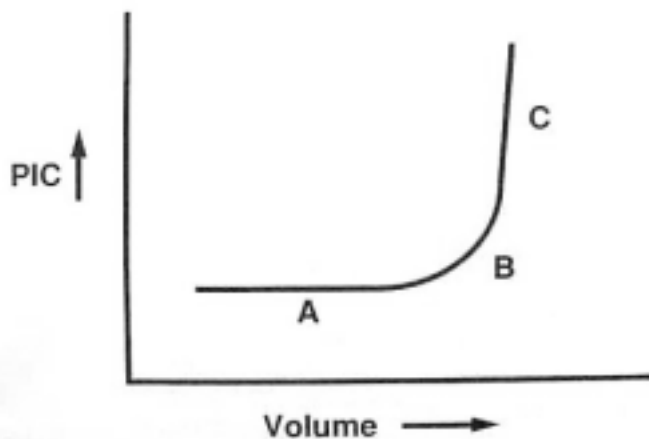


Fig. 1. Curva presión-volumen. Tomado de Bissonnette B, Ravussin P. Biomécanique et hypertension intracrânienne. Ann Fr Anesth Réanim 1997; 16: 389-393.

La curva, que globalmente tiene una morfología exponencial, es prácticamente horizontal en la primera fase, con una pendiente en la segunda fase, y casi vertical en la tercera.

En la práctica clínica se considera que incrementos de volumen que producen aumentos de la PIC superiores a 25 mmHg hacen que la cavidad craneal se sitúe en la fase de descompensación (Leech, 1974). El problema es determinar clínicamente si un paciente con PIC normal se encuentra en la fase inicial (con alta complianza) o en la fase de baja complianza. Con este fin se han desarrollado varios métodos de estudio de la complianza cerebral (Miller, 1975; Marmarou, 1975), incluido el análisis de la morfología de la curva de PIC (Barnett, 1993).

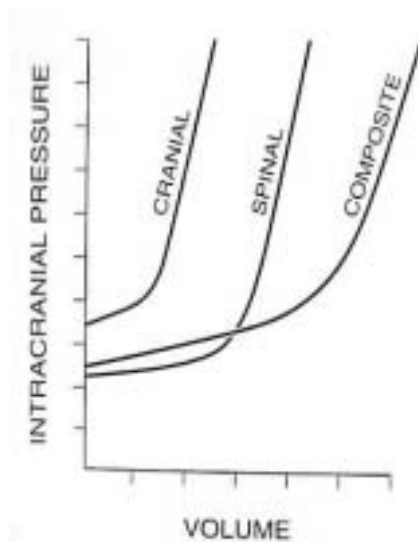


Fig. 2. Modificaciones de la curva presión-volumen según el estado de circulación del LCR entre el compartimento craneal y el espinal. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

La curva presión-volumen antes mostrada (fig. 1) es la correspondiente al eje craneo-espinal cuando existe una libre comunicación entre los espacios craneal y espinal (curva "composite", fig. 2). Si existe un bloqueo de la circulación del LCR entre ambos compartimentos, como es, por ejemplo el caso de una herniación transtentorial o transforaminal, la curva se desplaza hacia la izquierda (curva craneal, fig. 2), de menor complianza (Lee, 1996).

## 1.4. MEDICIÓN DE LA PIC

A pesar de que las primeras mediciones sistemáticas de la PIC son mucho anteriores, con frecuencia se afirma que fue a partir de los registros intraventriculares continuos de Lundberg (1960, 1965) cuando empezó la era moderna de la monitorización de la PIC. En la actualidad, la PIC se mide generalmente en el compartimento supratentorial, aunque en estudios experimentales en ocasiones se hace también en la cisterna magna si existe una libre comunicación entre los compartimentos supra e infratentoriales.

En la fig. 3 se muestra un esquema de los compartimentos habituales de monitorización de la PIC. En la Tabla I se resumen algunos de los procedimientos de monitorización de la PIC con sus ventajas e inconvenientes.

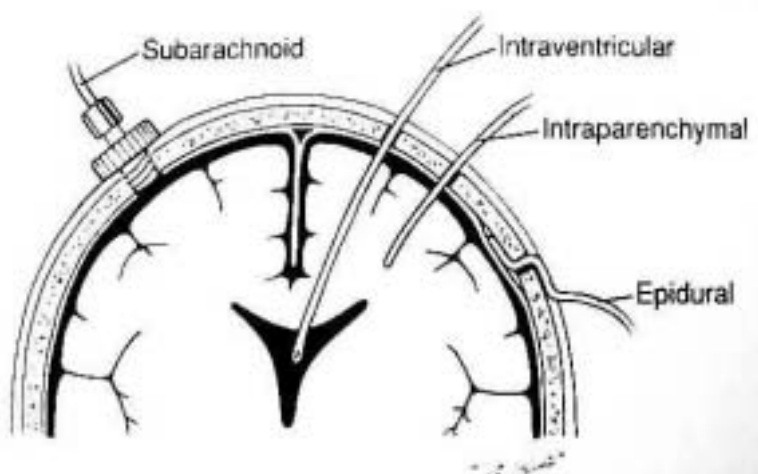


Fig. 3. Compartimentos de monitorización de la PIC. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

MÉTODO	EXACTITUD	RIESGO INFECCIÓN	DRENAJE DE LCR	PROBLEMAS	AUTOR
Catéter ventricular (columna líquido)	Sistema de referencia	++++	SI	Obstrucción, infección.	Lunberg, 1965 James, 1977 Bouma, 1992 Rossi, 1998
Camino intraventricular	Bueno	+	SI	Caro	Raabe, 1998 Guyot, 1998
Gaeltec subdural	72%	++	NO	Fallos técnicos. Requiere quirófano.	Barlow, 1985
Camino subdural	Buena	+	NO	Caro	Ostrup, 1987
Catéter subdural con columna líquido	44% (mala)	+++	NO	Inexactitud, obstrucciones. Requiere quirófano	Barlow, 1985
Camino intra-parenquimatoso	Buena	+	NO	Caro	Ostrup, 1987
Tornillo subaracnoideo	41-58%(mala)	+++	NO	Inexactitud, obstrucción	Mollman, 1988

Tabla I. Procedimientos de monitorización de la PIC

Un sistema ideal para monitorizar la PIC debería ser exacto, sin riesgos para el paciente y fácil de utilizar. Desgraciadamente no existe ningún método que satisfaga completamente estas características. Todos son invasivos de alguna manera, y se componen de un dispositivo colocado en el interior del cráneo conectado a un monitor o a un transductor. Los procedimientos de monitorización telemétrica de la PIC descritos hasta la actualidad presentan problemas de descalibración y cambios erráticos en su sensibilidad (Silverberg, 1996).

En animales grandes de experimentación es frecuente la medición de la PIC en la cisterna magna mediante una columna de líquido tras punción directa de la misma (Miller, 1973; Liem, 1996, Bloomfield, 1996; Qureshi, 1999). Este

## INTRODUCCIÓN

método tiene la ventaja de ser barato, una vez se domina la técnica, y la desventaja de una menor fiabilidad de la determinación de la PIC y en que estamos midiendo la PIC en el compartimento infratentorial (existen gradientes de presión entre los compartimentos supra e infratentoriales). Además, precisa de un aprendizaje especial, pues es una técnica raramente utilizada en la práctica clínica habitual.

La monitorización de PIC en cerdos con sensores Camino intraparenquimatosos está validada por múltiples estudios (Josephs, 1994; Schöb, 1996; Rosenthal, 1997; Moncure, 1999).

## **2. HEMODINÁMICA CEREBRAL**

### **2.1. CONCEPTO DE FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL**

El cerebro es el órgano más profusamente vascularizado del cuerpo humano, recibiendo un 20% del gasto cardiaco para tan solo 1500 g de tejido (2% del peso total del organismo) (Cruz, 1993).

La irrigación cerebral está suministrada por cuatro grandes arterias, dos carótidas internas y dos vertebrales, que se unen en el espacio subaracnoideo

de la base cerebral para constituir el polígono de Willis. Cada carótida suministra un 40% de todo el flujo sanguíneo cerebral (FSC). En 1951, McDonald y Potter demostraron que el FSC de cada hemisferio provenía predominantemente de la carótida y de la vertebral de ese lado, y que sus respectivos torrentes circulatorios no se mezclaban excepto en un punto de la arteria comunicante posterior en el que las presiones se igualaban. Sin embargo, si se ocluía la carótida o la vertebral de ese lado, la sangre pasaba anterógrada o retrógradamente por la comunicante posterior para compensar la disminución del flujo. Además, el polígono de Willis también permite que la sangre pase de un hemisferio al otro de forma compensatoria. Aparte de la anastomosis a través de la arteria comunicante anterior, sobre la superficie cortical las arterias piales vuelven a presentar nuevas conexiones entre ellas.

Tradicionalmente, la vascularización cerebral se ha dividido en vasos superficiales o de conducción, que se pueden localizar en la profundidad de los surcos, pero siempre sobre la superficie cerebral, y que presentan frecuentes anastomosis arterioarteriales, y arterias penetrantes o de nutrición, que penetran la piamadre en ángulo recto y disminuyen progresivamente de tamaño hasta originar el lecho capilar (Kennady, 1995). Las arterias de pequeño calibre y las arteriolas son los principales vasos de resistencia. Junto con los capilares, son las responsables de un 80% de la resistencia total al FSC. Las venas intracraneales provocan el 20% restante (Youmans, 1996). Antes de los capilares, las arteriolas presentan unas peculiaridades histológicas

## INTRODUCCIÓN

que definen el área esfinteriana precapilar, que parece representar un papel en la regulación cerebrovascular (Anderson, 1978).

La densidad capilar es mucho mayor en la sustancia gris que en la blanca, pero no se pueden establecer relaciones constantes entre la densidad capilar y el consumo de oxígeno, pues existen fluctuaciones del FSC que dependen de la actividad neuronal (Sahuquillo, 1996).

El FSC global medio es de 50-60 ml/100g de tejido/minuto. En la sustancia gris es de 80-100 ml/100g/min y en la blanca de 20-25 ml/100g/min (Nordström, 1990). Estas diferencias indican que el índice metabólico de las células gliales es sensiblemente inferior al de las neuronas (Nordström, 1990). A medida que el flujo cae, la síntesis proteica cesa por debajo de 40 ml/100g/min, y la actividad eléctrica espontánea se detiene a 20 ml/100g/min. Los potenciales evocados se interrumpen a 15 ml/100g/min, y la bomba de Na/K fracasa con flujos en torno a 8-10 ml/100g/min.

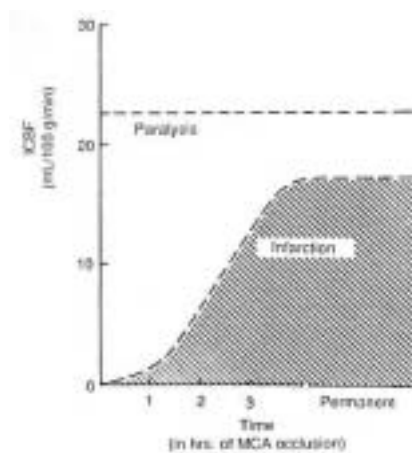


Fig. 4. Relación del tiempo y gravedad de la isquemia tras una isquemia cerebral focal. rCBF: FSCr. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

La supervivencia neuronal depende de la duración de la reducción del FSC (fig. 4). En estudios experimentales en monos, se han encontrado daños isquémicos con FSC inferiores a 10-12 ml/100 g/min sólo si la hipoperfusión se mantenía de 2 a 3 horas (Jones, 1981).

## **2.2. FISIOLOGÍA DEL FSC**

### **2.2.1. CONCEPTO DE PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL**

El flujo sanguíneo a través de un lecho capilar depende del gradiente de presión entre las arterias y las venas y de la resistencia vascular cerebral:

$$\text{FSC} = (\text{presión arterial} - \text{presión venosa}) / \text{resistencia vascular cerebral}$$
  
(Bullock, 1994).

En el caso de la cavidad craneal:

$$\text{FSC} = (\text{presión arterial} - \text{presión venosa en el seno sagital superior}) / \text{resistencia vascular cerebral}$$

Por las características de la pared del seno longitudinal superior y por la posición en bipedestación de los humanos, la presión en los grandes senos



## INTRODUCCIÓN

intracraneales es generalmente negativa. La presión en las venas corticales de drenaje de mediano tamaño es la que determina la perfusión cerebral a través de los lechos capilares. Esta presión venosa está considerablemente influida por la PIC, de tal manera que suele ser 1-2 mmHg más baja que la PIC (Bullock, 1994). A medida que la PIC aumenta, las venas pueden comprimirse y aplastarse contra la dura y el hueso craneal por el cerebro cuyo volumen total se ha incrementado. Por tanto, a efectos prácticos, podemos decir que la presión venosa en las venas corticales es muy parecida a la PIC (Marmarou, 1987), y que:

$$FSC = (\text{presión arterial} - \text{PIC}) / \text{resistencia vascular cerebral}$$

A la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC media se la conoce como PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL (PPC), y es un factor importante a la hora de considerar la perfusión capilar. En seres humanos normales, la PPC se sitúa entre 70 y 100 mmHg. La experiencia clínica ha demostrado la seguridad de PPC en rangos entre 50 y 60 mmHg en pacientes a los que se les somete a hipotensión durante intervenciones quirúrgicas para reducir las pérdidas de sangre en caso de operaciones ortopédicas y para facilitar el clipaje aneurismático (Ropper, 1993). En el laboratorio, varios trabajos muestran que no aparece isquemia hasta que la PPC no cae por debajo de 30 ó 40 mmHg (Johnston, 1973; Miller, 1973; Nitta, 1990). Sin embargo, la PPC es un parámetro que da una idea global de la perfusión

cerebral y no se correlaciona con exactitud con la presencia de áreas de isquemia regional grave (Ropper, 1993). Por tanto, convencionalmente, y por extensión de los estudios procedentes de los traumatismos craneoencefálicos, se considera que las PPC se han de mantener por encima de 60 mmHg (Artru, 1997) para garantizar una adecuada perfusión cerebral.

### **2.2.2. MECANISMOS DE CONTROL DEL FSC**

Como veremos a continuación, el FSC es en gran medida independiente de la PPC, y su regulación fisiológica se realiza mediante la modificación de las resistencias vasculares cerebrales, lo que sucede en el área esfinteriana precapilar. Aunque la sangre no es un fluido newtoniano, una buena aproximación a cómo el cerebro regula su FSC la obtenemos mediante la ecuación de Hagen-Poiseuille (Wood, 1985), que postula que el FSC es inversamente proporcional a la viscosidad sanguínea y directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo por el que circula la sangre. De esta manera, cambios en el radio de los vasos sanguíneos producen grandes alteraciones del FSC.

Las resistencias vasculares cerebrales están moduladas básicamente por tres mecanismos: químico-metabólico, neurogénico y miógeno.

### **2.2.2.1. Mecanismo químico-metabólico**

Dependiendo de la función y del metabolismo de las células parenquimatosas, numerosos mediadores químicos son liberados o captados por ellas, modificándose la composición del medio intersticial. Esto puede producir un cambio en el potencial de la membrana de las células musculares lisas, causando su contracción o su relajación. Los principales mediadores se dividen en tres grupos: 1) factores químicos locales (parenquimatosos):  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$  y adenosina; 2) factores endoteliales (óxido nítrico [NO], endotelina, tromboxano A2 y prostaciclina fundamentalmente), y 3) autacoides producidos por las células endoteliales, mastocitos y las propias células nerviosas (histamina, bradiquinina, ácido araquidónico y prostanoides, leucotrienos, radicales libres y serotonina). La osmolaridad tisular también actúa como determinante de la constricción o dilatación vascular (Wahl, 1993).

Las variaciones de la presión arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) modulan poderosamente el calibre vascular cerebral. Un incremento de la  $PaCO_2$  produce un aumento de la concentración de  $CO_2$  tisular y secundariamente de hidrogeniones, lo que a su vez lleva a una potente vasodilatación. La caída de la  $PaCO_2$  tiene el efecto inverso por el mismo mecanismo. A este procedimiento de regulación del FSC se le conoce como VASORREACTIVIDAD AL  $CO_2$ . Un cambio de 1 mmHg induce una variación

del FSC de 1 a 2 ml/100 g/min (Alexander, 1964). Los aumentos de la  $\text{PaCO}_2$  provocan una marcada vasodilatación en un plazo de 2 minutos. En niveles de 90 mmHg, se ha producido la vasodilatación máxima, y el aumento de la  $\text{PaCO}_2$  no modifica más el FSC. Por debajo de 20 mmHg, tampoco hay cambios vasculares (Alexander, 1964) (fig. 5). La modificación crónica de la  $\text{PaCO}_2$  produce adaptación, de tal manera que una hipercapnia mantenida en un cerebro normal ocasiona un incremento del FSC y de la PIC que dura menos de 6 horas (Warner, 1987; Brian, 1998).

El FSC se mantiene constante en un amplio rango de  $\text{PaO}_2$  (fig. 5). Sólo cuando ésta cae por debajo de 50 mmHg, el FSC aumenta en los adultos. A 35

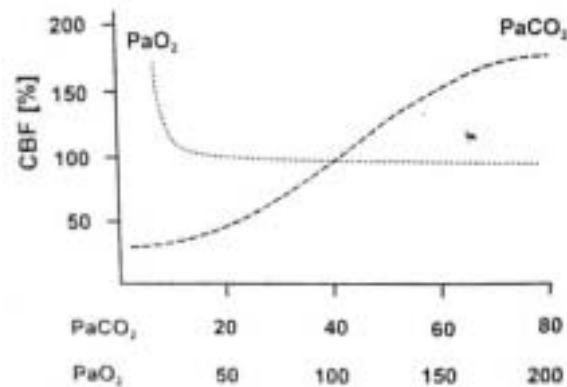


Fig. 5. Curvas de reactividad al  $\text{CO}_2$  y al  $\text{O}_2$ . CBF: FSC. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

mmHg, el incremento es de aproximadamente un 32%, y a 15 mmHg es cuatro veces el FSC normal (Ropper, 1993).

## INTRODUCCIÓN

La actividad metabólica celular modifica las concentraciones intersticiales de estos moduladores químicos. A la relación entre el metabolismo cerebral (manifestada por el consumo metabólico de oxígeno y de glucosa) y el FSC en un área cerebral determinada (flujo sanguíneo regional o FSCr) se la denomina REGULACIÓN O ACOPLAMIENTO METABÓLICO. En condiciones normales, un incremento de la actividad de una determinada región cerebral provoca un aumento casi instantáneo del FSCr (Lou, 1987). Curiosamente, el acoplamiento metabólico no es siempre perfecto, y en muchas ocasiones existe un aumento desproporcionado del FSCr en relación con las necesidades metabólicas (Lou, 1987). El aumento de la temperatura corporal aumenta el consumo metabólico cerebral, y es mediante el acoplamiento metabólico que la hipertermia incrementa el FSC en animales de forma lineal hasta los 42°C (Ropper, 1993) y la hipotermia reduce el FSC en un 6% por cada grado centígrado (Carlsson, 1976).

### **2.2.2.2. Mecanismo miogénico**

Los cambios en la presión transmural producen modificaciones de la conductancia iónica a través de las membranas de las fibras musculares lisas y un cambio consiguiente en la conformación del complejo actina-miosina. Se piensa que éste es el mecanismo fundamental de la llamada AUTORREGULACIÓN CEREBRAL (Sahuquillo, 1996), que mantiene el FSC constante independientemente de los cambios de la PPC. Al disminuir la PPC

debería caer el FSC. Sin embargo, la disminución de la presión transmural produce una vasodilatación refleja, de tal manera que se mantiene el FSC inicialmente disminuido. Lo inverso sucede cuando la PPC aumenta.

En el caso de la autorregulación, junto con la teoría miogénica, algunos autores piensan que factores químicos endoteliales como el NO, cuya producción se activaría o se inhibiría según el aumento o la disminución de la PPC, desempeñarían la función de transductores de las fuerzas hemodinámicas, provocando vasoconstricción o vasorrelajación (Joó, 1992; Stanimirovic, 1994).

Parecido a como sucedía con la reactividad al CO<sub>2</sub>, la autorregulación funciona entre unos límites de PPC, que habitualmente se sitúan entre 50 y 150 mmHg (Ropper, 1993). Varios factores alteran estos límites, entre ellos la hipertensión arterial crónica, el más importante de ellos en la práctica, que eleva los límites superior e inferior en los que funciona la autorregulación (Ropper, 1993), y el tono simpático, cuya elevación produce un aumento del

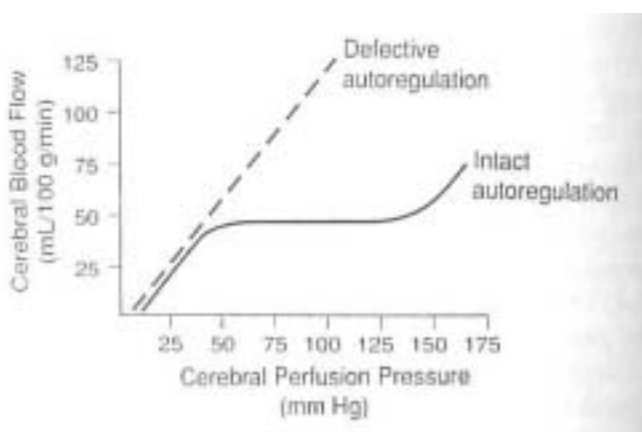


Fig. 6. Curva de autorregulación cerebral. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

## INTRODUCCIÓN

umbral de autorregulación, tolerándose mejor las PPC más altas y peor las bajas (Werner, 1997) (fig. 6 y 7).

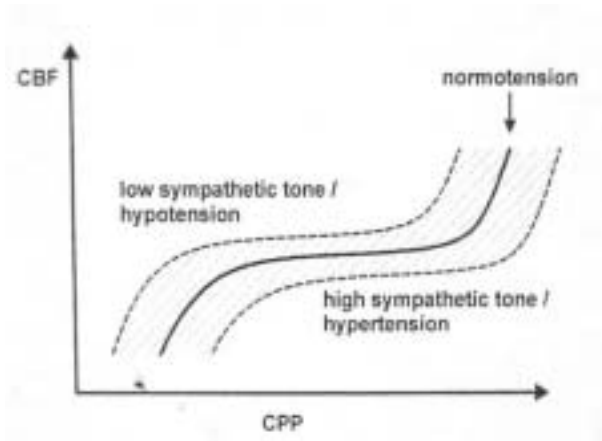


Fig. 7. Desplazamiento de la curva de autorregulación cerebral en situaciones patológicas. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

### 2.2.2.3. Mecanismo neurogénico

Los vasos sanguíneos cerebrales tienen inervación tanto simpática como parasimpática. Las fibras simpáticas proceden del ganglio cervical superior y de la columna intermediolateral de la médula (nervios extrínsecos), que producen principalmente norepinefrina, ATP y neuropéptido Y, o de neuronas adrenérgicas o serotoninérgicas que inervan directamente microvasos (región dorsal del sistema reticular bulbar), y que constituyen el denominado control intrínseco. La estimulación de las zonas encargadas del control intrínseco produce una vasoconstricción más intensa que en el caso de los nervios extrínsecos (Iadecola, 1983).

La inervación parasimpática extrínseca procede del ganglio esfenopalatino y del ganglio ótico (liberan acetilcolina y péptido intestinal vasoactivo). Las fibras parasimpáticas sensitivas se originan en el ganglio de Gasser y en C2 (en ellas hay péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P). La intrínseca procede de neuronas situadas en el núcleo fastigio cerebeloso y probablemente también en el globo pálido ventromedial (Nakai, 1982; Kurosawa, 1989).

Como hemos visto, el grado de activación del sistema simpático modula la curva de autorregulación. Se ha propuesto que el sistema parasimpático cerebral tiene que ver con el acoplamiento metabólico (Lou, 1987).

## **2.3. FISIOPATOLOGÍA DEL FSC**

### **2.3.1. GENERALIDADES**

En situación normal, como hemos especificado más arriba, el FSC se adapta a las necesidades metabólicas celulares. La modificación de este acoplamiento lleva a una variedad de situaciones, desde un flujo insuficiente que produce ISQUEMIA cerebral a una HIPEREMIA, que provoca una perfusión de lujo, en la que el FSC es excesivo para las demandas metabólicas celulares.



## INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral produce una pérdida macroscópica del aspecto rosáceo del córtex cerebral, y una disminución del llenado de la fase arterial de la angiografía. En situaciones de disminución de la PPC, el límite inferior de la misma cuando la PIC está elevada en el que aún funciona la autorregulación es de 50 mmHg. Sin embargo, el nivel por debajo del cual empeora significativamente el pronóstico de los traumatismos craneoencefálicos graves es de 60-65 mmHg (lo cual equivale a una situación con PAM inferior a 80 mmHg y una PIC superior a 20mmHg). Convencionalmente cualquier elevación de la PIC requiere tratamiento si la PPC desciende por debajo de 60 mmHg en adultos más de 5 minutos (Pickard, 1993).

La hiperemia se traduce en un llenado venoso precoz durante la arteriografía y en venas que parecen enrojecidas durante la cirugía (Pickard, 1993).

### **2.3.2. ALTERACIÓN DE LA AUTORREGULACIÓN Y VASORREACTIVIDAD AL CO<sub>2</sub>**

El problema a la hora del diagnóstico de la situación del FSC en una patología en concreto y, sobre todo, de su manejo posterior, es lo que se denomina el “cerebro partido” o “hendido” (Pickard, 1993; Schneider, 1993). La autorregulación y la reactividad al CO<sub>2</sub> pueden estar lesionadas focalmente, quedando otras áreas intactas. Es posible que coexistan territorios isquémicos

con áreas de hiperemia. Vasodilatadores cerebrales como el dióxido de carbono liberados a nivel tisular en, por ejemplo, zonas de isquemia, pueden producir una vasodilatación y aumento del FSCr de los territorios con arteriolas normofuncionantes, desviando a estas áreas el FSC y produciendo una disminución del FSCr aún mayor de las zonas isquémicas donde la reactividad al CO<sub>2</sub> está alterada (FENÓMENO DE ROBO INTRACEREBRAL) (Pickard, 1993). Esta es la fisiopatología supuesta de la hiperemia o perfusión de lujo que se ha descrito en la periferia de infartos cerebrales (Paulson, 1969). Esto se puede corregir produciendo una vasoconstricción, mediante, por ejemplo, hiperventilación, de los territorios con arteriolas normofuncionantes, de tal manera que se redirija la sangre a las zonas con reactividad cerebrovascular anormal (FENÓMENO DE ROBO INVERSO).

La autorregulación y la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> pueden alterarse de forma independiente, lo que sucede con frecuencia en situaciones de hipertensión intracraneal (Enevoldsen, 1978). La afectación de ambas recibe la denominación de VASOPARALISIS COMPLETA. Cuando se altera la vasorreactividad al CO<sub>2</sub>, la autorregulación por lo normal se encuentra alterada también (Sahuquillo, 1994). A la alteración de la autorregulación con preservación de la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> se la conoce como VASOPARALISIS DISOCIADA. La autorregulación es relativamente sensible a numerosos factores agresivos, y el impacto de un traumatismo, la hipotensión y

la hipercapnia son con frecuencia suficientes para alterarla al menos de forma transitoria (Sahuquillo, 1996; Marshall, 1969).

Ganz (1995), en un modelo experimental de hematoma epidural, demostró que en las fases iniciales de la creación del modelo la autorregulación se alteraba exclusivamente en las zonas próximas a la lesión, mientras que en el resto del cerebro se mantiene conservada. Sin embargo, otros autores (Ropper, 1993) han puesto de manifiesto que lesiones pequeñas y localizadas pueden provocar alteraciones de la autorregulación en territorios alejados de la zona lesionada.

### **2.3.3. MODIFICACIONES DEL FSCr CON LESIONES EXPANSIVAS INTRACRANEALES**

Algunos estudios experimentales (Numoto, 1970; Weinstein, 1967) mediante compresión del córtex cerebral con balones epidurales sugieren que los vasos piales se colapsan, a la par que los vasos corticales distantes a la lesión se mantienen con diámetro normal. Este hecho condiciona que en algunos trabajos el FSCr adyacente a una lesión expansiva se pueda ver claramente disminuido. No obstante, estos resultados no son constantes en la literatura (Bruce, 1973). Esto se puede justificar por un problema técnico: no se monitoriza el FSCr en suficientes áreas, pudiéndose escapar zonas con disminución del flujo. Sin embargo, como ya se ha comentado con anterioridad,

está clásicamente descrita (Brock, 1969; Paulson, 1969) una hiperemia reactiva (perfusión de lujo) alrededor de áreas de infarto cerebral o de tumores intracraneales. Por este motivo, aunque la lesión expansiva produzca áreas con disminución del FSCr, puede ser que las determinaciones globales no se vean alteradas por la hiperemia compensatoria.

## **2.4. MEDICIÓN DEL FSC**

Los procedimientos tradicionales de monitorización cerebral tales como la medición de la PIC o de la actividad eléctrica cerebral mediante el registro electroencefalográfico sólo hacen referencia indirecta a los cambios del FSC, puesto que no hay una relación lineal entre el volumen intracraneal o la actividad eléctrica cortical y el FSC (Werner, 1997). Los procedimientos utilizados para medir directamente el FSC tanto en la práctica clínica como en la experimental tienen dos grandes problemas: son mediciones discontinuas o invasivas o requieren una complicada infraestructura, no disponible en todos los centros. Además, unos y otros presentan una gran disparidad de resolución tanto espacial como temporal.

En la actualidad, son las determinaciones mediante el Doppler transcraneal y la oximetría venosa en el bulbo de la vena yugular los procedimientos más extendidos en la clínica humana. La introducción del láser-Doppler ha permitido hacer determinaciones continuas del FSC regional.

## INTRODUCCIÓN

En la Tabla II citamos los principales métodos utilizados tanto en la práctica clínica como en la experimental. A continuación describiremos en detalle los utilizados en el presente estudio.

	MÉTODO	AUTOR
FSC GLOBAL	Oxido nitroso	Robertson, 1993
	Xe <sup>133</sup> inhalado o endovenoso	Meixensberger, 1993 Cruz, 1994
	Kr <sup>85</sup>	Frei, 1973
	Xe-TC	Bouma, 1993 Kitahara, 1996
	Aclaramiento de hidrógeno	Bullock, 1988
	SPECT	Inao, 1997
	Tomografía por emisión de positrones	Inao, 1997
	Angiorresonancia magnética	Pernicone, 1990
	Microesferas	Qureshi, 1999
	Espectroscopia próxima a los infrarrojos	Elwell, 1993
	Autorradiografía con yodo[C14]antipirina	Yang, 1994 Sinar, 1987
	Oximetría yugular	VER TEXTO
FSCr	Láser-Doppler	VER TEXTO
	Termodifusión	Schröder, 1993
	Doppler transcraneal	Chan, 1993
	Presión tisular de oxígeno	Maas, 1993
	Medición directa	Kawamura, 1992

Tabla II. Procedimientos de determinación del FSC.

### 2.4.1. DETERMINACIÓN DEL FSC MEDIANTE OXIMETRÍA YUGULAR

#### 2.4.1.1. Concepto general

El 80-90% del drenaje venoso de ambos hemisferios cerebrales se produce por una de las dos venas yugulares internas (Williams, 1989). Los

estudios con inyección de contraste han mostrado que la sangre del bulbo o golfo de la vena yugular interna está muy poco contaminada por sangre extracerebral, aproximadamente un 2% (Shenkin, 1948). La determinación de la saturación de oxígeno en el bulbo yugular ( $SjO_2$ ) y, mejor aún, la diferencia arterioyugular de oxígeno ( $DAJO_2$ ) se han utilizado como estimaciones del FSC. Inicialmente estos valores se obtuvieron por punción directa de la porción superior de la yugular interna. En la actualidad se utiliza la cateterización retrógrada yugular como fue descrita por Mostert (1970) y Andrews (1991). La técnica estándar consiste en la punción percutánea retrógrada de la vena yugular interna y en la introducción del catéter hasta notar una resistencia. En este momento, se ha de retirar mínimamente (menos de 0.5 cm) para evitar lesionar el endotelio y disminuir los artefactos en el registro. Cruz (1993), en una revisión de la metodología y el manejo de la oximetría en el bulbo de la vena yugular, insiste en que obtener la sensación de resistencia es la “guía básica” para la colocación del catéter. En la clínica humana, la mayoría de los autores recomiendan la realización de una radiografía cervical de perfil para comprobar la colocación de la punta del catéter (generalmente se acepta como colocación suficiente que el extremo del catéter esté sobre el borde superior de C2 [Dearden, 1993]).

Los resultados del análisis simultáneo de la  $SjO_2$  en ambos bulbos yugulares en individuos normales son superponibles (Dearden, 1993). Algunos investigadores son de la opinión de que las muestras de sangre yugular

## INTRODUCCIÓN

obtenidas del lado de la lesión son más representativas de la  $SjO_2$  global (Robertson, 1989). Sin embargo, Lassen (1959) demostró, en una revisión de pacientes normales y con lesiones focales unilaterales, que no existían diferencias significativas entre monitorizar un lado u otro.

En la actualidad hay disponibles catéteres de medición continua de oximetría en el bulbo de la yugular.

### **2.4.1.2. Concepto de $DAJO_2$**

El parámetro base de la oximetría en el bulbo de la vena yugular se basa en el cálculo de la diferencia arterioyugular de oxígeno ( $DAJO_2$ ). Esta tiene su fundamento en la ley de Fick, que afirma que la cantidad de gas captada por un tejido por unidad de tiempo es igual a la cantidad que entra por vía arterial menos la cantidad que sale por el torrente venoso. Si se calcula la cantidad de oxígeno contenida en la sangre arterial a través de la  $SaO_2$  obtenida en una gasometría arterial y a este parámetro se le resta la cantidad de oxígeno contenida en la sangre del bulbo de la yugular, cuyo drenaje se asume como exclusivamente cerebral, dicha diferencia es la cantidad de oxígeno extraída por el parénquima cerebral.

La cantidad de oxígeno en sangre arterial depende de la concentración de la hemoglobina (Hb) y de su saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ). La fórmula para calcularla es:

$$CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2,$$

donde 1.34 es una constante que representa el volumen de oxígeno en mililitros que puede transportar un gramo de hemoglobina.

La cantidad de oxígeno en sangre venosa del bulbo yugular se calcula de una forma similar:

$$CjO_2 = 1.34 \times Hb \times SjO_2,$$

siendo  $SjO_2$  la saturación de oxígeno de la sangre venosa del bulbo de la vena yugular interna.

Por tanto, la  $DAJO_2$  es:

$$DAJO_2 = CaO_2 - CjO_2.$$

Asumiendo que la Hb es idéntica tanto en sangre arterial como del bulbo,



## INTRODUCCIÓN

$$DAJO_2 = 1.34 \times Hb \times (SaO_2 - SjO_2)$$

Los valores de la  $SjO_2$  considerados normales en humanos son entre 55 y 75% y de la  $DAJO_2$  entre 4 y 7 ml% (Kety y Schmidt, 1948).

Obrist (1984) prueba que existe una relación entre la diferencia arterioyugular de oxígeno ( $DAJO_2$ ), la tasa metabólica cerebral de oxígeno, expresada como el consumo metabólico de oxígeno ( $CMRO_2$ ), y el FSC, de tal manera que:

$$DAJO_2 = CMRO_2 / FSC$$

Para un metabolismo neuronal constante (representado por  $CMRO_2$ ), un incremento de la  $DAJO_2$  superior al rango normal implicaría un FSC insuficiente, y, por tanto, una isquemia relativa. En contraposición, si la  $DAJO_2$  es baja, el FSC es excesivo para los requerimientos energéticos (hiperemia relativa o perfusión de lujo) (Sutton, 1990).

Si la saturación arterial de oxígeno, la concentración de la hemoglobina y la posición de la curva de disociación de la hemoglobina permanecen constantes, la  $SjO_2$  es una buena estimación de la relación  $FSC / CMRO_2$ . Una isquemia relativa se traduciría en una  $SjO_2$  inferior al 55% (el cerebro isquémico extrae gran cantidad de oxígeno en relación proporcional con la

sangre que le llega, con lo que la  $SjO_2$  desciende), y una hiperemia se refleja en una  $SjO_2$  superior al 75% (el cerebro apenas extrae oxígeno en comparación con el aporte de lujo que recibe, y, por tanto, la  $SjO_2$  es alta).

Una situación especial es la del infarto cerebral. Un área de infarto aceptablemente perfundida supone un shunt arteriovenoso (el área infartada no consume oxígeno), con lo que la  $SjO_2$  será alta (Sutton, 1990).

Algunos autores (Rudinsky, 1991) utilizan la determinación de parámetros en el seno longitudinal superior del cerdo, probablemente por la dificultad técnica que conlleva la cateterización retrógrada de la vena yugular interna en estos animales. Sin embargo, los valores obtenidos son representativos sólo del territorio cerebral drenado por el trayecto de seno dural estudiado, y no son extrapolables ni comparables con los resultados obtenidos en el hombre.

#### **2.4.1.3. Diferencia arterioyugular de lactatos e índice lactato-oxígeno**

Robertson (1989) ha encontrado que no siempre existe una correlación adecuada entre los cambios en la  $DAJO_2$  y las alteraciones del FSC en pacientes con isquemia cerebral. Para subsanar este problema se ha

## INTRODUCCIÓN

introducido el concepto de INDICE LACTATO-OXIGENO o LOI, cuya fórmula de cálculo es:

$$\text{LOI} = - \text{DAJL} / \text{DAJO}_2,$$

siendo la DAJL la diferencia arterioyugular de lactatos. Una LOI superior a 0.08 se considera un indicador fiable de isquemia cerebral.

### **2.4.2. DETERMINACIÓN DEL FSC MEDIANTE LÁSER-DOPPLER**

La medición del FSCr con láser-Doppler se basa en la determinación del movimiento de los hematíes en la microcirculación mediante el efecto Doppler que se produce con un haz de luz láser. La luz monocromática del láser, enviada por una fibra óptica, es reflejada por los tejidos biológicos. La luz que llega a los hematíes en movimiento sufre un efecto Doppler (luz Doppler), mientras que la frecuencia de la luz reflejada por los tejidos fijos permanece constante (luz de referencia). La luz Doppler y la luz de referencia se recogen por una fibra óptica aferente al sistema y se registran por la superficie de un fotodetector. La interferencia de ambas luces produce una señal óptica de latido, cuya frecuencia es igual a la frecuencia de la luz Doppler (fig. 8). Se genera un espectro de frecuencias Doppler por las diferentes velocidades de los hematíes y por los diferentes ángulos de incidencia de la luz sobre sus superficies. Mediante diversos algoritmos matemáticos se transforma la

corriente del fotodetector en valores de flujo de los hematíes en la microcirculación (Werner, 1997).

Aunque se han hecho intentos para convertir las señales Doppler en cifras absolutas de FSC, existe controversia en la validez de dichas transformaciones. Sin embargo, sí que se ha demostrado que la señal Doppler guarda una relación lineal con los cambios en el FSCr (Skarphedinsson, 1988).

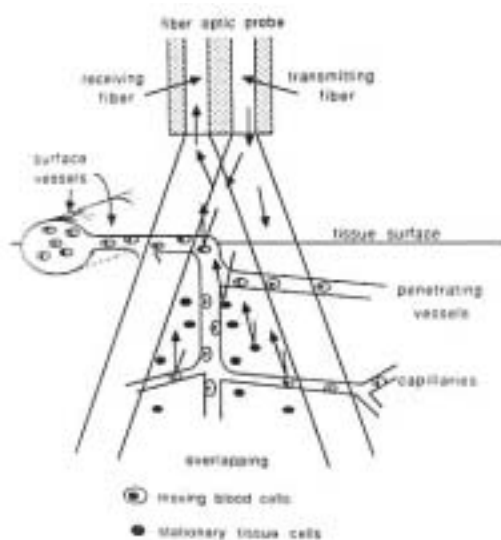


Fig. 8. Esquema del funcionamiento del láser-Doppler. Tomado de Haberl RL, Heizer ML, Marmarou A, Ellis EF. Laser-Doppler assesment of brain microcirculation: effect of systemic alterations. Am J Physiol 1989; 256: H1247-H1254.

En el cerebro el láser-Doppler tiene aplicaciones en la determinación del FSC tanto a nivel cortical como en el interior del tejido cerebral. El volumen de tejido medido por el láser-Doppler se ha calculado en torno a 1 mm o algo mayor, en función de la fuente emisora. El calibre de los vasos es el correspondiente a capilares, arteriolas y vénulas de diámetros entre 5 y 500 micras (Werner, 1997).

## INTRODUCCIÓN

En clínica humana, el láser-Doppler se ha utilizado como medición continua del FSCr en la microcirculación en múltiples situaciones patológicas, como aneurismas, MAV y tumores cerebrales sometidos a cirugía, y para mejorar el tratamiento en situaciones de isquemia cerebral (Rosenblum, 1987; Fasano, 1988; Arbit, 1989). Además, se ha utilizado para determinar el estado de la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> y la autorregulación (Florence, 1992).

El principal inconveniente, aparte de la invasividad de la determinación, es el artefacto de movimiento, sobre todo en los casos en los que se encuentra la sonda introducida en el parénquima cerebral y fija a la calota craneal y el cerebro se mueve con el ciclo respiratorio (Bolognese, 1993).

## **2.5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA AUTORREGULACIÓN Y LA REACTIVIDAD AL CO<sub>2</sub>**

Para determinar la situación de la autorregulación y la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> los procedimientos que se han utilizado consisten en modificar la PAM y la PaCO<sub>2</sub> respectivamente y determinar los efectos sobre el FSC de estas manipulaciones. La PAM habitualmente se aumenta con la administración endovenosa de fármacos vasopresores (trimetafán clamsilato, fenilefrina, etc.). La PaCO<sub>2</sub> se modifica mediante cambios en los parámetros respiratorios del ventilador o con la administración endovenosa de acetazolamida. La

acetazolamida produce una acidosis tisular a través de la inhibición de la anhidrasa carbónica (Kitahara, 1996).

En la Tabla III se recogen algunos de los procedimientos utilizados para la determinación de autorregulación y vasorreactividad al CO<sub>2</sub>.

CONCEPTO MEDIDO	MODIFICACIÓN	DETERMINACIÓN DEL FSC	AUTOR
<b>Autorregulación</b>	Metaraminol o angiotensina i.v.	Xe 133	Bruce, 1973
<b>Autorregulación</b>	Trimetafán	Xe 133 inhalado	Muizelaar, 1984 Bouma, 1990
<b>Vasorreactividad CO<sub>2</sub></b>	Hipo/hipercapnia	Doppler transcreal	Marmarou, 1993
<b>Autorregulación</b>	Fenilefrina	DAJO <sub>2</sub>	Sahuquillo, 1996
<b>Vasorreactividad CO<sub>2</sub></b>	Hipo/hipercapnia	DAJO <sub>2</sub>	Enevoldsen, 1978 Sahuquillo, 1996
<b>Vasorreactividad CO<sub>2</sub></b>	Acetazolamida	SPECT/PET	Inao, 1997

Tabla III. Procedimientos de determinación de la autorregulación y la vasorreactividad al CO<sub>2</sub>.

La metodología utilizada en la presente tesis es la preconizada por Sahuquillo (1996) y Enevoldsen (1978), utilizando la DAJO<sub>2</sub>, y que será expuesta con detalle en el apartado correspondiente a MATERIAL Y METODOS. En este caso, para que la DAJO<sub>2</sub> sea representativa del FSC, el CMRO<sub>2</sub> debe mantenerse constante, así como la concentración de hemoglobina. Estos requisitos en general se cumplen durante el corto periodo de tiempo que dura cualquiera de estos tests (Sahuquillo, 1996).

### 3. HEMOMETABOLISMO CEREBRAL

La monitorización de la PPC ha sido considerada como una medición adecuada de la hemodinámica cerebral por varios autores (Rosner, 1995). Sin embargo, actualmente se considera que el objetivo fundamental en la monitorización de la hemodinámica cerebral es obtener información acerca de la adecuación del FSC a las necesidades metabólicas celulares (representadas por el consumo metabólico de oxígeno o  $CMRO_2$ ). Desde este punto de vista, una PPC normal o alta no necesariamente implica que el FSC sea adecuado. Ejemplos de esta situación los tenemos en casos de vasospasmo en hemorragias subaracnoideas o en infartos isquémicos. En ambos casos, la PIC es normal y la PAM puede ser elevada (por tanto, la PPC es alta) y pueden aparecer áreas extensas de isquemia cerebral documentadas por la clínica y por otras pruebas complementarias (Cruz, 1993).

Para llegar a conocer a través de la PPC datos más exactos sobre el FSC, necesitamos tener información acerca de las resistencias vasculares cerebrales. Hay que recordar que la fórmula matemática que relaciona PPC y FSC es:

$$FSC = PPC / RVC.$$

De todos modos, aunque el FSC sea una medición más exacta de la hemodinámica cerebral que la PPC, sigue sin dar información acerca de su adecuación a las necesidades metabólicas cerebrales, es decir, no sabemos si nos encontramos ante una situación en la que el FSC es excesivo (perfusión de lujo o hiperemia), una situación de isquemia cerebral o un estado de equilibrio entre el FSC y el  $CMRO_2$ . Para relacionar FSC y  $CMRO_2$  se utiliza la  $DAJO_2$  (Obrist, 1984):

$$DAJO_2 = CMRO_2 / FSC.$$

A los parámetros que vinculan o dan información acerca de la relación entre FSC y  $CMRO_2$ , se les conoce como PARÁMETROS HEMOMETABÓLICOS (Cruz, 1993). Por tanto, los primeros parámetros verdaderamente hemometabólicos son la  $DAJO_2$  y la  $SjO_2$ . Los trabajos del grupo de Cruz (1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995) han propuesto la utilización de nuevos parámetros hemometabólicos basados en las mediciones de la oximetría yugular. A continuación citaremos algunos de los más relevantes.

### **3.1. EXTRACCIÓN CEREBRAL DE OXÍGENO**

La  $DAJO_2$  está directamente condicionada por la concentración de hemoglobina, con frecuencia alterada en la patología neurológica aguda, sobre



## INTRODUCCIÓN

todo en politraumáticos. En pacientes anémicos, la disminución de la concentración de hemoglobina total provoca una disminución de la  $DAJO_2$ , lo que, a su vez, para una  $CMRO_2$  constante, sugeriría un falso aumento del FSC (falsa perfusión de lujo). Por otra parte, en situaciones de hipoxia cerebral, la  $SjO_2$  disminuiría, con lo que aumentaría la diferencia entre la  $SaO_2$  y la  $SjO_2$ . Si este aumento se compensa por una disminución de la hemoglobina, el resultado es una  $DAJO_2$  mantenida en una situación de hipoxia cerebral (falsa normalidad).

Dado que la prevalencia de anemia es alta entre los politraumáticos, para evitar los errores inducidos por los cambios en la concentración de hemoglobina, se ha introducido el concepto de EXTRACCION CEREBRAL DE OXIGENO ( $CEO_2$ ):

$$CEO_2 = SaO_2 - SjO_2$$

La  $DAJO_2$  es función de la concentración global de hemoglobina y de la diferencia de saturación de la oxihemoglobina entre la sangre arterial y el bulbo de la yugular, mientras que la  $CEO_2$  sólo depende de la diferencia de la oxihemoglobina. En la concentración global de hemoglobina se incluyen otras fracciones tales como la metemoglobina y la carboxihemoglobina, que, aunque son relativamente insignificantes en situaciones normales, en condiciones de anemia aguda pueden suponer un porcentaje importante de la

composición de la hemoglobina global. Este hecho puede justificar las discrepancias de comportamiento de la  $DAJO_2$ , que depende de la hemoglobina total, y la  $CEO_2$ , que depende exclusivamente de la oxihemoglobina, en situaciones de anemia recogidas en varios estudios (Cruz, 1993).

Los valores normales de la  $CEO_2$  son 24-42% (Cruz, 1995). Según los valores de la  $CEO_2$ , se puede hablar de hipoxia cerebral oligohémica (valores superiores a 42%) o perfusión de lujo (inferiores a 23%).

### **3.2. CONSUMO CEREBRAL DE OXÍGENO E ÍNDICE CEREBRAL MODIFICADO LACTATO-OXÍGENO**

De la misma manera que la  $DAJO_2$  se ve influida por las situaciones de anemia, los parámetros derivados también sufren esta influencia ( $CMRO_2$  y LOI). La solución propuesta es sustituir la  $DAJO_2$  por la  $CEO_2$  y denominar de forma diferente a los parámetros obtenidos. Así, en vez de:

$$DAJO_2 = CMRO_2 / FSC \text{ y } LOI = -DAJL/DAJO_2$$

tenemos:

$$CEO_2 = (CCO_2 / FSC) \times 100 \text{ y } MCLOI = (-DAJL / CEO_2 \times 10,$$

## INTRODUCCIÓN

donde la  $CCO_2$  es la CONCENTRACION CEREBRAL DE OXIGENO y la MCLOI es el INDICE CEREBRAL MODIFICADO LACTATO-OXIGENO. Los valores normales de la  $CCO_2$  son 18.5 ml/min/100g (Cruz, 1995) y existe isquemia cerebral cuando la MCLOI es superior o igual a 0.08.

Una limitación conceptual de la  $CEO_2$  y la  $CCO_2$  son las situaciones de coma barbitúrico y de infarto cerebral masivo premuerte cerebral. En estos estados, el FSC está notablemente disminuido, pero curiosamente la  $CEO_2$  está disminuida también. Esto se debe a que el metabolismo celular cerebral, y, por tanto, la  $CCO_2$ , está tan reducido, que el poco flujo existente ya es una perfusión de lujo.

### **3.3. EXTRACCIÓN SISTÉMICA DE OXÍGENO**

Semejante a la  $CEO_2$ , el grupo de Cruz ha introducido el concepto de EXTRACCION SISTEMICA DE OXIGENO ( $SEO_2$ ):

$$SEO_2 = SaO_2 - Sv^- O_2$$

donde  $Sv^- O_2$  es la saturación venosa mixta.

De manera semejante a como se comportan los cambios de la  $CEO_2$ , las alteraciones de la  $SEO_2$  reflejan el cociente entre las variaciones del consumo sistémico de oxígeno y el gasto cardiaco. El valor normal de la  $SEO_2$  es 14-29% (Cruz, 1993).

## **4. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL**

### **4.1. CONCEPTO DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL**

Los pequeños incrementos del volumen intracraneal y de la PIC normalmente no tienen consecuencias sobre el estado neurológico o el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, aumentos más importantes de la PIC ensombrecen la evolución final. A la situación en la que se produce un incremento del volumen intracraneal y/o de la PIC hasta valores críticos se le denomina HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL (HTIC).

Desde un punto de vista práctico se considera que se debe tratar la PIC que excede de 25 mmHg durante más de 5 minutos (Pickard, 1993), aunque otros autores sugieren que mantenerla por debajo de 20 mmHg mejora el pronóstico (Saul, 1982; Bullock, 1994). Leech (1974) cifró en 25 mmHg el valor crítico de la PIC a partir del cual disminuye considerablemente la compliancia cerebral.

## **4.2. EFFECTOS DE LA HTIC**

### **4.2.1. EFECTOS INTRACRANEALES**

Los efectos intracraneales de la HTIC se pueden agrupar en dos grandes apartados: 1) efectos sobre el FSC global o regional, y 2) efectos directos sobre el tejido cerebral por la compresión, distorsión o dislaceración de las estructuras cerebrales.

Los efectos hemodinámicos de la HTIC consisten en una disminución de la PPC capaz de provocar una caída del FSC global o regional hasta límites en los que puede aparecer isquemia cerebral con o sin infarto cerebral. La relación del incremento de la PIC y la PPC depende en gran medida del mantenimiento de la autorregulación cerebral (Rosner, 1995). El incremento de la PIC produce una disminución de la PPC si la PAM permanece constante. Si la autorregulación está preservada, disminuyen las RVC para preservar el FSC, es decir, se dilatan los vasos de resistencia (“cascadas vasodilatadoras”), aumentando el volumen vascular cerebral. El aumento del compartimento vascular cerebral incrementa aún más la PIC, de tal manera que se potencia un círculo vicioso. Esta situación varía si la autorregulación está alterada o si el incremento de la PIC es tal que la PPC no se pueda mantener en rangos en los que actúe la autorregulación, con la consecuente caída del FSC.

El endocráneo está compartimentalizado en tres cavidades por los repliegues durales que constituyen la hoz cerebral y el tentorio cerebeloso. La presencia de lesiones expansivas que provocan HTIC en una o varias de estas cavidades provoca un gradiente de presión intercompartimental (Langfitt, 1965; Gonzalez, 1972; Ganz, 1990). Dichos gradientes puede llevar a un desplazamiento de las estructuras cerebrales (herniaciones cerebrales) por los huecos dejados por los repliegues durales o por los propios orificios craneales (fig. 9), con la consiguiente compresión y distorsión del tejido cerebral y de los vasos sanguíneos. El efecto más temido de estas herniaciones es la compresión del tronco cerebral, que si es de suficiente entidad puede llevar a la isquemia de esta estructura y a la muerte.

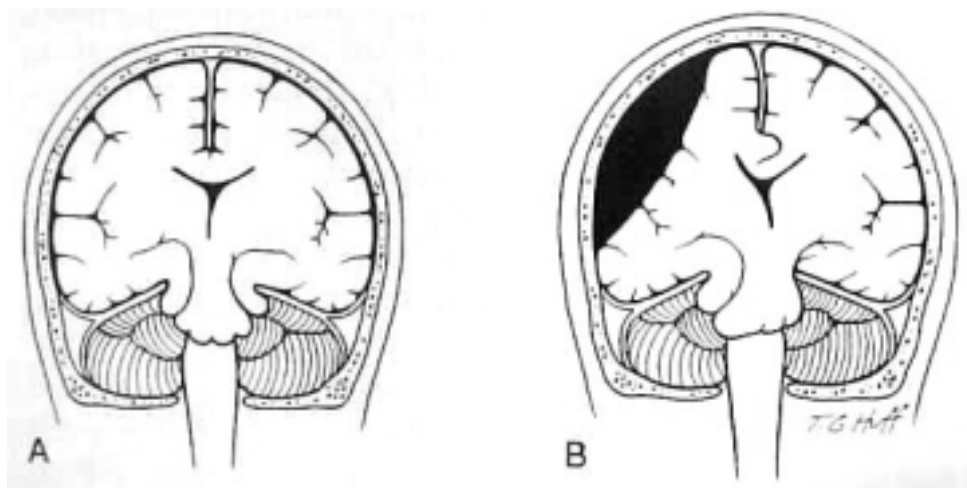


Fig. 9. Diferentes tipos de herniación cerebral. A: transtentorial central. B: subfalcial y uncal. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1996.

Una vez que la PIC sobrepasa los 40-50 mmHg, generalmente hay riesgo de herniaciones cerebrales y de lesiones definitivas por isquemia cerebral (Bullock, 1994; Ropper, 1993). Por este motivo, algunos autores, a la hora de estratificar a los pacientes en grupos según la PIC, establecen puntos de corte en 20 mmHg y en 40 mmHg (Rossi, 1998).

### **4.2.2. EFECTOS SISTÉMICOS**

A principios de siglo, Cushing (1901) demostró que, cuando la PIC se aproxima a la presión arterial media, ésta aumenta para mantener una mínima presión de perfusión cerebral, y que estos cambios se acompañan con frecuencia de bradicardia y de alteraciones en el ritmo respiratorio. La explicación de Cushing a este fenómeno (conocido como REFLEJO o RESPUESTA DE CUSHING) se basaba en que la HTIC provoca una isquemia bulbar, con afectación del centro vasomotor situado en esta localización.

La respuesta de Cushing se origina por una agresión directa sobre el tronco cerebral, generalmente isquémica. Los centros receptores se encuentran en el mismo tronco cerebral. El centro vasomotor está situado en el bulbo raquídeo (núcleo del tracto solitario y área C1), y sus eferencias se proyectan directamente a neuronas preganglionares simpáticas en la columna gris intermediolateral de la médula espinal (Ganong, 1988). La activación simpática ocasiona inicialmente una vasoconstricción masiva, con aumento de

las resistencias vasculares periféricas y una tendencia al aumento de las resistencias vasculares pulmonares, con el consiguiente aumento de presión arterial media (Richardson, 1965). Este aumento de la PAM, en fases posteriores, en las que cae la vasoconstricción periférica, se mantiene por un incremento del gasto cardiaco (Richardson, 1965). Esta respuesta simpática parece estar mediada por receptores tanto alfa como beta (Brashear, 1970). Además, probablemente por la propia activación simpática, se produce una redistribución de la sangre a los órganos vitales, disminuyendo la perfusión de territorios como el esplácnico (Rudehill, 1987).

La bradicardia descrita inicialmente como parte de la respuesta de Cushing a la HTIC probablemente se produce por activación parasimpática. Harrison (1952) no observa bradicardia ni apnea cuando el incremento de la PIC es gradual, independientemente de los niveles alcanzados. La bradicardia habitualmente revierte con atropina o con vagotomía.

El reflejo de Cushing es completo en sólo un 33 % de los casos (hipertensión arterial, bradicardia e irregularidades respiratorias) (Greenberg, 1993). Además, no aparece en todos los pacientes con HTIC. Marshall (1978) encontró bradicardia por debajo de 60 lat/min en sólo dos tercios de los episodios de HTIC e hipertensión arterial con presiones arteriales sistólicas sobre 160 mmHg en un quinto de los casos. Cuando estos cambios se asocian



## INTRODUCCIÓN

a HTIC, generalmente son tardíos en la evolución del cuadro y presentan un pronóstico ominoso (McDowall, 1976).

Algunos autores encuentran que, a medida que la PIC aumenta, existe un incremento del tono vagal antes de que aparezca la respuesta de Cushing (Ropper, 1993).

### **4.3. MODELOS EXPERIMENTALES DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL**

En la Tabla IV resumimos los modelos experimentales utilizados con más frecuencia para crear hipertensión intracraneal.

<b>DISPOSITIVO UTILIZADO</b>	<b>COMPARTIMENTO INTRACRANEAL</b>	<b>AUTOR</b>
<b>LÍQUIDOS</b>	Subaracnoideo Intraventricular	Rudehill, 1987. Sutton, 1990 Kacker, 1996
<b>SANGRE</b>	Epidural Subaracnoideo Subdural Intraparenquimatoso	Ganz, 1990. Kamiya, 1983. Orlin, 1992. Zwetnow, 1993 VER MODELOS HEMATOMA
<b>BALÓN</b>	Epidural Subaracnoideo Subdural Intraparenquimatoso	Gonzalez, 1972. Sullivan, 1977. Bothe, 1993. Este-McDonald, 1995. Nilsson, 1995. Mori, 1998. Moncure, 1999. Krasney, 1976. Kondo, 1994. Menzel, 1997 VER MODELOS HEMATOMA

Tabla IV. Modelos experimentales de HTIC.

Los dispositivos utilizados se pueden agrupar en tres grandes categorías:

- a) Líquidos como suero salino fisiológico, agua o diferentes soluciones.
- b) Sangre autóloga a presión infundida a través de un sistema cerrado.
- c) Balones, habitualmente hinchados con líquido. Las características del espacio epidural obligan a mantener una insuflación continua del balón (Gonzalez, 1972), y a ejercer un mínimo de presión para conseguir despegar la duramadre de la tabla interna craneal, a partir de la cual se consiguen grandes incrementos de la PIC. Esto no es necesario en el compartimento intraparenquimatoso. Con los balones epidurales o subdurales se obtiene un efecto compresivo directo sobre el córtex cerebral, mucho más vascularizado que la sustancia blanca subcortical y, por tanto, mucho más proclive a determinaciones del FSC.

Varios estudios (Harrison, 1952) demuestran que la infusión experimental de líquido o sangre en los espacios de líquido cefalorraquídeo provoca un aumento de PIC que se transmite de manera uniforme por toda la cavidad craneal. Por el contrario, ya Cushing (1901) describió que la compresión local del cerebro no se transmite por igual a todo el encéfalo. En la actualidad, está comprobado que una lesión expansiva intracraneal produce

gradientes de presión que llevan a herniaciones del parénquima cerebral o cerebeloso a través de las hendiduras durales (Wolfla, 1996 y 1998).

## 5. HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO

### 5.1. CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La aparición brusca de una hemorragia en el interior del parénquima cerebral (fig. 10) de forma espontánea (no traumática) supone un 10% de todos los accidentes cerebrovasculares (Ojemann, 1983). Con mucho (50-81%), la etiología más frecuente es la ruptura de un pequeño vaso penetrante cuyas paredes sufren los cambios de la hipertensión arterial crónica (microateroma, lipohialinosis, necrosis fibrinoide y microaneurismas) (García, 1992). Otras causas son: 1) la ruptura de una malformación vascular (aneurisma o malformación arteriovenosa) (4-8%); 2) un tumor hemorrágico (1-3%); 3)

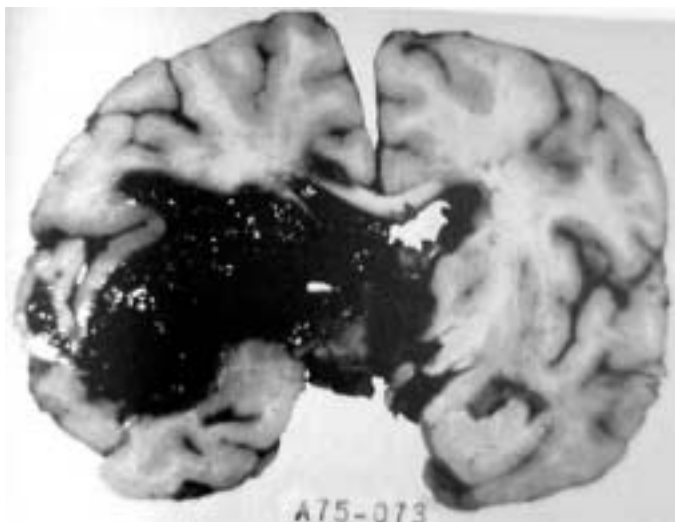


Fig. 10. Corte anatómico de cerebro con hematoma intraparenquimatoso masivo. Tomado de Youmans JR, ed. Neurological Surgery. W.B. Saunders Co. Filadelfia 1990.

coagulopatías (leucemia, púrpura trombótica trombocitopénica, hemofilia, hepatopatías, anticoagulantes), y 4) consumo de drogas simpaticomiméticas (Álvarez Sabín, 1988).

## **5.2. FISIOPATOLOGÍA DEL HEMATOMA INTRA-PARENQUIMATOSO**

La aparición de una hemorragia en el interior del parénquima cerebral provoca un efecto masa con incremento de la presión tisular y disminución del FSCr (Lee, 1997). Este efecto masa puede aumentar durante la primera hora por crecimiento del componente hemático del hematoma (Brott, 1997). Los modelos experimentales han mostrado que, a medida que la sangre se coagula, se forma suero y trombo. El suero puede difundir a distancia del hematoma (Yang, 1994), y el trombo puede retraerse, disminuyendo la presión tisular ejercida por la lesión.

Además, en las primeras horas ya se empieza a producir edema alrededor del coágulo, antes de que se rompa la BHE, y este fenómeno aumenta durante las primeras 24 horas y alcanza su máximo a los 4-5 días, para después iniciar el descenso (Lee, 1997). En la génesis de este edema perihematoma se ha implicado a varios mediadores bioquímicos procedentes de la sangre como la trombina (Lee, 1997) o el fibrinógeno (Wagner, 1996). Varios estudios sugieren que, en hematomas de tamaño medio, el edema se

## INTRODUCCIÓN

debe a estos componentes sanguíneos y no directamente al efecto masa (Lee, 1996; Sinar, 1987).

En la mayoría de los estudios la permeabilidad de la BHE se mantiene intacta incluso en la zona alrededor del hematoma en las primeras horas después de la creación del hematoma. Su ruptura se empieza a hacer evidente en la región perilesional en torno a las primeras 12 horas y es significativa a las 48 horas (Yang, 1994).

A pesar de que la mayoría de los estudios coinciden en que alrededor del hematoma se produce una disminución del FSCr, no todos los autores llegan a la conclusión de que esta disminución llegue a producir isquemia ni infarto cerebral (Mendelow, 1993; Lee, 1997; Qureshi, 1999). Es posible que en esta variabilidad de resultados intervengan los procedimientos de medición del FSC y los diferentes volúmenes de los hematomas creados.

### **5.3. MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMATOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS**

Los principales modelos experimentales de hematomas intraparenquimatosos se resumen en la Tabla V.

MODELO	AUTOR
SANGRE AUTÓLOGA A PRESIÓN	Mendelow, 1984 Yang, 1994 Xi, 1998 Qureshi, 1999 Wagner, 1999
SUSTANCIAS TÓXICAS QUE ROMPEN LOS VASOS	<u>Trombina</u> (Lee, 1997) <u>Colagenasa</u> (Elger, 1994; Rosenberg, 1990; Del Bigio, 1996; Peeling, 1998; Clark, 1998)
BALÓN	Ropper y Zervas, 1982 Nath, 1986 y 1987 Sinar, 1987 Kingman, 1987 Bullock, 1988 Nehls, 1988 y 1990 Yang, 1994

Tabla V. Modelos experimentales de hematomas intraparenquimatosos.

Las principales ventajas del modelo de sangre autóloga a presión son que considera tanto los efectos de la sangre como de sus productos de degradación, y que al estudiar las consecuencias sobre la presión tisular considera los efectos de la contracción y lisis del trombo (Yang, 1994). Sin embargo, el paso de sangre al espacio subaracnoideo e intraventricular puede producir modificaciones heterogéneas y poco controlables de la PIC y del FSC (González-Darder, 1990).

El modelo de creación del hematoma intraparenquimatoso mediante sustancias tóxicas para los vasos incluye las consideraciones para los modelos de sangre en general, con la adición de que la creación del hematoma puede ser más real, con una progresiva expansión a lo largo del tiempo. Por este mismo motivo, su evolución y las repercusiones intracraneales pueden ser más incontroladas.

Los modelos con balón intraparenquimatoso únicamente estudian los efectos del incremento de la presión tisular, y no de la sangre, con lo que los resultados sólo pueden ser extrapolados parcialmente a la práctica clínica. Sin embargo, las condiciones son más controladas, y la muestra suele ser más homogénea.

## **6. EDEMA CEREBRAL VASOGÉNICO**

### **6.1. CONCEPTO DE BARRERA HEMATOENCEFÁLICA**

En el primer cuarto del presente siglo, estudios experimentales demostraron que los colorantes vitales no teñían el sistema nervioso (Ehrlich, 1906; Goldmann, 1909). Dichos estudios supusieron la base del concepto de que existe una barrera entre el torrente sanguíneo y el tejido nervioso que regula la entrada y salida de sustancias biológicamente importantes para mantener un micromedio ambiente bajo condiciones controladas y garantizar la adecuada homeostasis del sistema nervioso central.

Existen dos tipos de barreras que impiden el paso de sustancias libremente desde la sangre al espacio extracelular del SNC: el endotelio capilar y el epéndimo especializado de los órganos circunventriculares. A través de la

primera es donde tienen lugar la mayor parte de los intercambios entre la sangre y el intersticio, y es la considerada tradicionalmente como BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE). Los rasgos distintivos de la BHE son: 1) la ausencia de fenestraciones y la presencia de “tight junctions” entre las células endoteliales (zónula occludens); 2) la escasez de vesículas de pinocitosis y la riqueza de las células endoteliales de mitocondrias y de enzimas, y 3) la existencia de los pies astrocitarios, que envuelven íntimamente a las células endoteliales (Milhorat, 1994).

Las paredes vasculares capilares están compuestas por cuatro elementos: 1) las células endoteliales; 2) la lámina o membrana basal; 3) los pericitos, y 4) los pies astrocitarios. En la actualidad, los estudios realizados con microscopía electrónica han demostrado que la barrera hematoencefálica (BHE) está situada en la capa de células endoteliales de las paredes de los vasos (fig. 11). Las “tight junctions” son uniones muy resistentes, que impiden la difusión de moléculas grandes y dificultan el paso de metabolitos hidrofílicos. En conjunto, a través de la BHE hay una permeabilidad baja para los iones y para otras moléculas hidrófilas, y baja conductancia hidráulica. Los iones atraviesan la BHE de forma pasiva principalmente por las uniones intercelulares, poco cargadas eléctricamente, existiendo transporte facilitado a través de las células para ciertas sustancias orgánicas (glucosa, cuerpos cetónicos, aminoácidos) (Artru, 1997).



## INTRODUCCIÓN

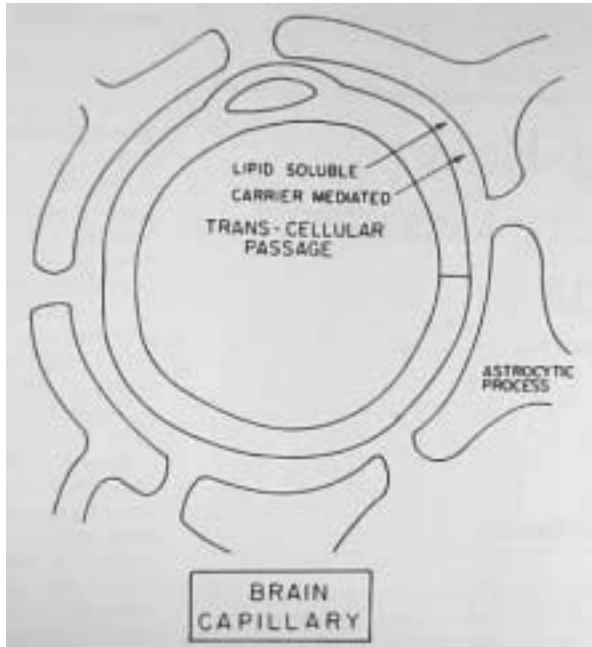


Fig. 11. Esquema de la BHE. Tomado de Wilkins RH, Renganchary SS. Neurosurgery. 2ª ed. McGraw-Hill. Nueva York 1996.

La superficie antiluminal de las células endoteliales contacta con la membrana basal. Su capacidad de ejercer de barrera es controvertida, puesto que muchos de los marcadores convencionales pueden difundir a través de ella. En desdoblamientos de la lámina basal aparecen los pericitos (células de Rouget), con prolongaciones que abrazan incompletamente a las células endoteliales. La misión de estas células es motivo de debate: aparte de proporcionar soporte a la pared capilar, parecen estar implicadas en procesos de regeneración vascular por su capacidad fagocitaria y de síntesis de componentes de la lámina basal. Los pies astrocitarios, en otro tiempo considerados como la segunda línea celular de la BHE, presentan uniones intercelulares incompletas, y actúan como moduladores del micromedio

ambiente del espacio extracelular neuronal, contribuyendo sólo indirectamente a las características de permeabilidad de la BHE (Fenstermacher, 1988).

Los denominados órganos circunventriculares presentan características especiales. Sus capilares no tienen "tight junctions" (la neurohipófisis, la pineal, el órgano subfornicial y comisural y la cresta supraóptica) o son muy laxas (plexo coroideo, la eminencia media y el área postrema), y, por tanto, las características del intercambio entre la sangre y el espacio intersticial son diferentes. Dada su importancia limitada, y mucho menos en el contexto de la presente tesis, no nos referiremos a ellas.

## **6.2. FISIOLOGÍA DE LA BHE PARA EL MOVIMIENTO DE AGUA**

Dadas las condiciones especiales de la BHE, dos fuerzas controlan el paso de agua del compartimento vascular al intersticial: la presión hidrostática y el gradiente osmótico. En circunstancias en las que se produzca un aumento de la presión hidrostática, el paso de agua al espacio extracelular ocasiona una disminución del poder osmótico del mismo, instaurándose un gradiente osmótico en sentido inverso que contrarresta los efectos de la presión hidrostática. Si se produce una apertura de la BHE, cesan los mecanismos de

control de ésta sobre el paso de agua y solutos y se produce filtración de plasma al espacio intersticial con o sin proteínas (Kimelberg, 1995).

## **6.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA BHE Y EDEMA CEREBRAL**

### **6.3.1. CONCEPTO DE EDEMA CEREBRAL**

En la actualidad, se define el edema cerebral como el aumento del contenido de agua en los compartimentos intra o extracelular del cerebro. Existen varios tipos de edema cerebral, cada uno de ellos con diferente fisiopatología y etiopatogenia (Tabla VII). Sólo el vasogénico es una consecuencia directa de la alteración de la BHE, y es el que nos ocupa en este estudio. No obstante, definiremos brevemente los otros tipos.

### **6.3.2. TIPOS DE EDEMA CEREBRAL**

Los tipos de edema cerebral más frecuentes se resumen en la Tabla VI (Artru, 1997).

TIPO EDEMA	ESTADO BHE	COMPRAR-TIMIENTO	FISIOPATOLOGÍA	CAUSA
<b>CITOTÓXICO</b>	Intacta	Intracelular	Alt. ATPasa Na-K	Intoxicaciones, síndrome Reye, hipotermia severa
<b>NEUROTÓXICO</b>	Intacta	Intracelular	Apertura de canales en membrana celular por aminoácidos excitotóxicos	TCE, isquemia cerebral. Discutida su entidad nosológica
<b>OSMÓTICO</b>	Intacta	Intra y extracelular	Gradiente osmótico a través de la BHE	SIADH, ingesta patológica de agua y hemodiálisis intensa en el paciente urémico
<b>HIDROSTÁTICO</b>	Intacta	Extracelular	Gradiente de presión hidrostática a través de la BHE	Crisis hipertensiva, síndrome de isquemia-reperfusión
<b>COMPRESIVO</b>	Intacta	Extracelular	El efecto masa impide la libre circulación del líquido extracelular y lo remansa	Lesiones benignas con efecto masa
<b>VASOGÉNICO</b>	Alterada	Extracelular, algo intracelular	Apertura de las tight junctions	TCE, tumores, abscesos cerebrales
<b>INTERSTICIAL</b>	Otra barrera	Extracelular	Gradiente de presión hidrostática a través del epéndimo ventricular (forma especial de edema hidrostático)	Hidrocefalia
<b>ISQUÉMICO</b>	Mixto	Inicialmente intracelular. Después extracelular	Inicialmente citotóxico (alt. ATPasa Na-K). Después vasogénico (alt. BHE por la isquemia)	Isquemia cerebral

Tabla VI. Tipos de edema cerebral.

#### **6.4. FISIOPATOLOGÍA DEL EDEMA VASOGÉNICO**

Las lesiones cerebrales agudas que dañan irreversiblemente el tejido cerebral producen también una lesión de la BHE, con un incremento de la permeabilidad vascular en la periferia de la lesión no sólo para agua,

## INTRODUCCIÓN

electrolitos y solutos de bajo peso molecular, sino también para grandes moléculas plasmáticas como proteínas (Murr, 1993). Los componentes celulares de la sangre permanecen dentro del compartimento intravascular, a menos que se haya producido una ruptura de la pared del vaso, como es el caso de las contusiones cerebrales o de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos. La mayoría del fluido edematoso se acumula en la sustancia blanca, debido a la mayor capacidad de distensión de los tractos subcorticales orientados paralelamente (Kimelberg, 1995). El aumento del líquido intersticial provoca un incremento de la presión regional tisular, que es el principal condicionante del compromiso de la microcirculación. Además, en la zona de edema, la autorregulación de la microcirculación puede verse dañada (Murr, 1993).

El aumento del contenido líquido intracraneal puede llegar a producir un aumento de la PIC. Además, el contenido y la regulación de la homeostasis del espacio extracelular se alteran. Se acumulan aminoácidos neurotóxicos tales como el glutamato y el aspartato y ácidos grasos libres tales como el ácido araquidónico, y se alteran el metabolismo del  $Ca^{2+}$  y del  $K^+$ , pudiendo provocar todo ello una tumefacción celular secundaria y un daño celular irreversible (Murr, 1993).

Por todos estos mecanismos, el edema vasogénico puede llegar a producir una alteración en el FSCr.

Frei (1973) determina mediante el aclaramiento de  $Kr^{85}$  el FSCr en la proximidad y a distancia de un modelo de edema vasogénico creado por una lesión cerebral criogénica. Demuestra que se produce un gradiente de FSCr, más disminuido en la proximidad de la lesión y progresivamente más próximo a la normalidad a medida que se aleja la determinación de la lesión. Esta distribución del FSCr parece correlacionarse de forma inversa con el acúmulo de líquido en el espacio intersticial, que disminuye de forma centrífuga, al igual que la presión tisular regional.

Algunos de estos trabajos apuntan a la posibilidad, por la evolución temporal de las presiones tisulares, de que el fluido del edema vasogénico se mueva siguiendo un gradiente de presión ("bulk flow") hasta que se reabsorbe por el sistema ventricular o el espacio subaracnoideo (Reulen, 1978).

Murr (1993) ha descrito las modificaciones producidas por los fármacos anestésicos sobre la formación del edema vasogénico en casos de lesiones focales agudas (lesiones criogénicas), y concluyendo que el tiopental parecía inducir un mayor contenido de agua cerebral que el isoflurano.

## 6.5. MEDICIÓN DEL EDEMA CEREBRAL VASOGÉNICO

El objetivo es medir que se produce edema cerebral verificando un incremento del contenido de agua cerebral y demostrar que la BHE está alterada.

### 6.5.1. MEDICIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA CEREBRAL

En la Tabla VII se resumen los principales métodos utilizados en la práctica experimental para la medición del contenido de agua cerebral.

MÉTODO	AUTOR
Dsecación (“dry-weighing”)	Marmarou, 1982 Espanol, 1994 Schilling, 1994 Sharma, 1994 Önal, 1997
Gravimetría	Shigeno, 1982 Hartwell, 1993 Whittle, 1991 y 1992 Onal, 1997 Kuroiwa, 1999
Resonancia magnética	Bell, 1987 MacDonald, 1986

Tabla VII. Métodos de medición del contenido de agua cerebral.

El método más sencillo para la determinación del contenido de agua cerebral consiste en pesar una muestra de tejido cerebral en fresco, desecarla

posteriormente en una estufa y obtener su peso una vez seca. El porcentaje de agua contenida en la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ agua} = (\text{peso del tejido fresco} - \text{peso del tejido seco}) \times 100 / \text{peso del tejido fresco}.$$

Los tiempos y las temperaturas de desecación varían entre los autores, y se representan en la Tabla VIII.

AUTOR	TEMPERATURA	TIEMPO
Sharma, 1994	90°C	72 horas
Schilling, 1994	100°C	48 horas
Espanol, 1994	110°C	16 horas
Ónal, 1997	105°C	48 horas

Tabla VIII. Temperatura y tiempo de la desecación.

Las principales desventajas de esta técnica consisten en que las muestras han de ser relativamente grandes para que las determinaciones sean exactas, y que el periodo de desecación del tejido puede tardar más de 24 horas, lo que hace que el estudio se prolongue.

### 6.5.2. MEDICIÓN DEL GRADO DE RUPTURA DE LA BHE

El estado de la BHE se puede determinar mediante dos grandes grupos de procedimientos: por un lado, mediante estudios ultraestructurales y, por otro, con determinaciones en el espacio intersticial de sustancias que habitualmente



## INTRODUCCIÓN

no atraviesan la BHE por su elevado peso molecular o sus características hidrófilas. Los estudios con microscopía electrónica muestran alteraciones de las “tight junctions”, diversos grados de modificaciones de la membrana basal y exudación de plasma alrededor de los vasos (Iwasaki, 1996). Numerosas sustancias administradas por vía endovenosa se han utilizado como marcadores de la ruptura de la BHE. La más clásica de todas ellas es el azul de Evans, colorante vital que se une in vivo a la albúmina (Ikeda, 1994; Whittle, 1992; Sharma, 1994; Klein, 1993; Werba, 1992; Oztas, 1995; Shohami, 1994; Tasdemiroglu, 1994; Belayev, 1996; Remsen, 1999; Kuroiwa, 1999). Mediante determinaciones colorimétricas se puede determinar el grado de extravasación de la albúmina al espacio intersticial. Otros procedimientos utilizados con el mismo propósito se recogen en la Tabla IX. Todos ellos se basan en la administración intravenosa de una solución y en la determinación de su acúmulo en el cerebro.

SUSTANCIA	PROCEDIMIENTO DE DETECCIÓN	AUTOR
Fluoresceína sodica	Videomicroscopía de la superficie cerebral	Kawamura, 1992; Schürer, 1994; Härtl, 1997
Dextrano 70-C <sup>14</sup>	Escintilografía	Kroll, 1998
IgG	Inmunorreactividad	Calingasan, 1995
Sucrosa-C <sup>14</sup>	Autorradiografía	Nawashiro, 1995
Partículas de dextrano-magnetita	RM	Bulte, 1992
Gadoteridol	RM	Runge, 1994
Gadodiamida	RM	Ford, 1997
Rubidio-82	PET	Zunkeler, 1996

Tabla IX. Procedimientos de determinación de la ruptura de la BHE.

## 6.6. MODELOS EXPERIMENTALES DE EDEMA CEREBRAL VASOGENICO

Los modelos experimentales de edema cerebral vasogénico se resumen en la Tabla X. Se distinguen inicialmente por el diferente procedimiento para provocar la ruptura de la BHE.

MODELO	MODO CREACIÓN	AUTOR
LESION CRIOGÉNICA	Nitrógeno líquido a $-70^{\circ}\text{C}$ Hielo seco y acetona a $-50^{\circ}\text{C}$ Hielo seco y acetona a $-75^{\circ}\text{C}$ Barra metálica a $-80^{\circ}\text{C}$	Önal, 1997 Judy, 1994 Schilling, 1994 Kuchiwaki, 1994
RUPTURA OSMÓTICA	Manitol  Manitol, arabinósido, lactamida, salino hipertónico, urea.	Neuwelt 1981,1983,1984, 1990 Kroll, 1998
OTROS	Bradikina tópica  Infusión directa de líquido  Calor ( $38^{\circ}\text{C}$ , $100^{\circ}\text{C}$ )	Whittle, 1992; Nagashima, 1994 Whittle, 1991; Marmarou, 1982 Sharma, 1994; Barone, 1997

Tabla X. Modelos de edema cerebral vasogénico.

## 6.7. MODELOS DE RUPTURA OSMÓTICA

### 6.7.1. GENERALIDADES

Numerosas patologías encefálicas producen alteración de la BHE, pero en la inmensa mayoría de los casos esta ruptura es irreversible o está

## INTRODUCCIÓN

acompañada de lesiones cerebrales graves. La aplicación de sustancias concentradas directamente sobre los vasos piales o por vía intracarotídea ha mostrado la posibilidad de provocar una apertura reversible de la BHE. Este efecto es función de la osmolaridad, y se relaciona inversamente con la capacidad de la sustancia misma de atravesar la membrana celular (Rapoport, 1972). Varios estudios animales han demostrado que existe una concentración mínima, por debajo de la cual no se produce ruptura de la BHE. Este umbral se relaciona también inversamente con la liposolubilidad del soluto, y es bajo en el caso del manitol (25%) y el arabinósido, los agentes más utilizados para provocar la ruptura osmótica de la BHE (Rapoport, 1980).

Además, el tiempo de infusión de la solución hipertónica parece ser decisivo a la hora de romper la BHE (Rapoport, 1980). En estudios en ratas, en los que el tiempo de infusión era excesivamente largo o la concentración muy baja, no se producía la ruptura de la barrera (Neuwelt, 1984). Esto se justificaba por la rápida dilución del fármaco por la sangre que penetraba por el resto del polígono de Willis, haciendo que las concentraciones de manitol que llegaban al lecho capilar fuesen muy bajas. Hacía falta que se inyectara una mínima concentración que desalojara la sangre de los capilares antes de que fuera disuelta por la sangre proveniente de la otra carótida y en menor medida de las vertebrales.

La alteración de la BHE por este procedimiento parece un fenómeno limitado en el tiempo. Permanece abierta al paso de azul de Evans hasta 30 a 60 minutos tras la administración del manitol intracarotídeo, y después vuelve a adquirir su permeabilidad normal (Perkins, 1996). Curiosamente, la BHE se abre antes para las moléculas grandes que para las pequeñas (Neuwelt, 1983).

Aunque hay alguna evidencia de que la ruptura osmótica de la BHE es reversible y no provoca una lesión cerebral significativa, sí que se han descrito cambios transitorios en la hemodinámica cerebral. Mediante la medición con 2-deoxi-D-glucosa marcada con C<sup>14</sup>, se ha visto que el consumo de glucosa está frecuentemente elevado en los territorios cerebrales afectados. A pesar de esto, el FSCr generalmente está disminuido (Pappius, 1979). Este aparente desacoplamiento metabólico se ha puesto en relación con el incremento del contenido cerebral de agua en torno a un 1-1.5% en la mayoría de los trabajos, generalmente a expensas del volumen intravascular (edema vasogénico), impidiendo la vasodilatación. Este edema dura menos de 24 horas.

Administrando manitol a través de la arteria carótida interna a perros después de la administración de azul de Evans, se obtuvo tinción de todo el hemisferio ipsilateral a la infusión y del territorio vascular correspondiente a la arteria cerebral anterior contralateral (Neuwelt, 1984).

En un estudio realizado en 33 perros (Neuwelt, 1981), se provocó una alteración de la BHE de la fosa posterior mediante la infusión percutánea de manitol hipertónico en la arteria vertebral. En principio, no se identificó ningún signo que indicase que el procedimiento provocaba alteraciones de la función del tronco encefálico.

## **6.7.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA RUPTURA OSMÓTICA DE LA BHE**

### **6.7.2.1. Mecanismo de acción del manitol endovenoso**

Se han postulado cuáles son los efectos del manitol administrado por vía endovenosa sobre los compartimentos parenquimatoso, vascular y de LCR.

En el compartimento parenquimatoso, cuando la BHE está preservada, se establecería un gradiente osmótico entre el plasma (altas concentraciones de manitol) y el espacio extracelular (bajas concentraciones de manitol) (Kaufmann, 1992), lo que llevaría a una deshidratación del espacio intersticial. La existencia de este gradiente está controvertida. Algunos autores no son capaces de identificar cambios en el contenido de agua cerebral tras la administración del manitol (Muizelaar, 1983), y otros obtienen diferencias temporales entre el descenso de la PIC y la disminución del contenido de agua cerebral (Hartwell, 1993). Este gradiente es transitorio: sabemos que a 5

minutos de la infusión ya se determina y se normaliza al cabo de 1 hora (Pollay, 1983), como resultado de la excreción renal y de la redistribución sistémica (Kaufmann, 1992).

En el compartimento del LCR, se ha sugerido que el manitol podría activar la reabsorción de LCR. Este mecanismo no está completamente demostrado (Go, 1980).

Muizelaar (1983), mediante observación directa con la técnica de la ventana craneal, encuentra que el calibre de los vasos disminuye a partir de los 2 minutos y que alcanza su menor diámetro a los 10 minutos de la infusión del manitol endovenoso, justo cuando la disminución de la PIC es máxima. Ellos atribuyen estos cambios a la disminución de la viscosidad sanguínea ocasionada por el manitol (como efecto directo sobre los hematíes). Según la ley de Hagen-Poiseuille, inicialmente esta disminución de la viscosidad sanguínea provoca una disminución de las resistencias vasculares cerebrales, lo que a su vez lleva a un incremento del FSC. Esto, como fue demostrado por Johnston (1973), sucede muy rápidamente en circunstancias normales. Esta hiperemia produce un incremento de la oferta de oxígeno y supuestamente una disminución de los metabolitos vasodilatadores. En situación de autorregulación preservada, la respuesta de inmediato es una vasoconstricción arteriolar. Esta disminución del calibre de las arteriolas, aunque provoca una pequeña disminución del FSC, es, no obstante, suficiente para llevar a una disminución significativa de la PIC.

### 6.7.2.2. Mecanismo de acción del manitol intraarterial

Se han propuesto dos hipótesis para explicar la ruptura reversible de la BHE: 1) la apertura de las “tight junctions” por la deshidratación celular (Brightman, 1973) (fig. 12), y 2) el incremento de la pinocitosis (Hansson, 1980). No existen pruebas definitivas para apoyar una de las dos hipótesis frente a la otra, pero la que goza de mayor predicamento en la actualidad es la apertura de las “tight junctions”, que se ha demostrado en vasos piales de ranas tratados con urea hipertónica (Nagy, 1988).

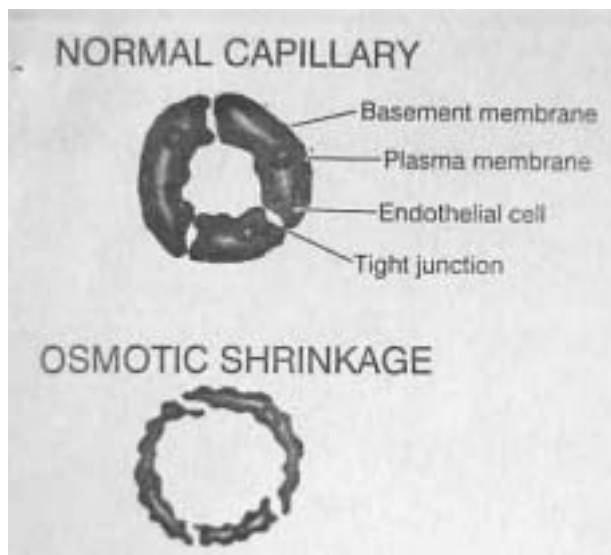


Fig. 12. Esquema de la actuación del manitol intra-carotídeo. Tomado de Kroll RA, Neuwelt EA. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. Neurosurgery 1998; 42: 1083-1100.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## *MATERIAL Y MÉTODOS*

# 1. CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio tuvo lugar en el Quirófano de Cirugía Experimental del IDIBAPS, anexo al Hospital Clínic de Barcelona. Se realizó de forma paralela a otro estudio (Beca FIS 98/1119, aprobada por el Ministerio de Educación y Ciencia), llevado a cabo con los mismos animales, cuyo objetivo consistía en la descripción de los efectos sobre la PIC y la hemodinámica cerebral del neumoperitoneo necesario para cirugía laparoscópica, en el que se incluían incrementos de la presión intraabdominal y manipulaciones de la posición del animal. Por este motivo, nuestro estudio incluye un grupo CONTROL en el que se han realizado las mismas manipulaciones abdominales y de posición que en el resto de los grupos con modelos patológicos intracraneales para descartar cualquier sesgo en los resultados.

Se trata de un estudio prospectivo randomizado y controlado con cerdos machos raza Yorkshire con peso comprendido entre 25 y 30 kg. Se crearon dos modelos experimentales: una lesión intraparenquimatosa rápidamente expansiva tipo hematoma y un edema vasogénico difuso por ruptura osmótica de la BHE. El estudio se dividió en dos fases:

- 1) Fase de comprobación del modelo de edema vasogénico. Se estudiaron tres animales.
- 2) Fase experimental. Se estudiaron 27 animales distribuidos en tres grupos:

- 1) grupo control (CONTROL): n = 5;
- 2) grupo hematoma: n = 12. A su vez dividido en dos grupos:
  - 2a) grupo hematoma sin hipertensión intracraneal (HEM): n = 8;
  - 2b) grupo hematoma con hipertensión intracraneal (HEMHTIC): n = 4;
- 3) grupo edema (EDEMA): n = 10.

## **2. PREPARACIÓN E INSTRUMENTACIÓN DE LOS ANIMALES**

### **2.1. ANESTESIA**

En todos los animales se llevó a cabo el mismo procedimiento de sedación, preparación y anestesia. Los animales fueron proporcionados al laboratorio por una única granja especializada en la crianza de animales para investigación (Laboratorios Prolabor). Los cerdos llegaban al estabulario entre 2 y 3 días antes del estudio. Se mantuvieron en ayunas durante las 24 horas previas al trabajo, con libre acceso al agua. La sedación se realizó con azaperona (Stresnil®, Esteve Veterinaria) intramuscular a dosis de 8-10 mg/kg. A los 30 minutos se les colocó en decúbito supino en una mesa especialmente

diseñada para animales grandes. Se practicó venoclisis de vena auricular con Medicuth® 20 G y se indujo la anestesia con tiopental sódico (Tiobarbital Braun®, Braun Medical S.A.) endovenoso a dosis de 15-18 mg/kg a través de la vena auricular. Se procedió entonces a la intubación por vía orotraqueal con tubo nº 6.5 y ventilación controlada (Servo Ventilator 900D, Siemens AG, Munich, Alemania), modificando la frecuencia respiratoria y el volumen corriente para mantener una presión de CO<sub>2</sub> espirada final (P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>) entre 30 y 40 mmHg, medido mediante capnógrafo modelo Hewlett-Packard 54S (Hewlett-Packard, Boeblingen, Alemania).

La fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) se mantuvo en 0.5. No se aplicaron ni presión espiratoria final positiva (PEEP) ni suspiros. La presión inspiratoria máxima de vías aéreas (P<sub>imáx</sub>) fue monitorizada continuamente por el propio Servo Ventilator 900D.

El mantenimiento de la anestesia se hizo con isofluorano (Forane®, Abbott), a concentraciones alveolares mínimas (CAM) de 0.7-0.8. La CAM equivale a la concentración alveolar del anestésico a la que el 50% de los individuos responden al dolor y el otro 50% no lo hacen. Como analgesia se administró fentanilo (Fentanest®, Syntex Latino) en perfusión continua. La relajación muscular se mantuvo con perfusión de atracurio (Tracrium®, Wellcome Farmacéutica S.A.). En 500 cc de suero salino fisiológico se diluyeron 100 microgramos de fentanilo y 200 mg de atracurio. La velocidad de

## MATERIAL Y MÉTODOS

infusión del suero fue de 15 a 20 ml/hora, dependiendo de la respuesta del animal.

Al animal se le aplicó calor externo para que la variación de la temperatura central no fuese mayor de 1.5 °C.

Una vez intubado el animal, se fijaron sus patas a la mesa quirúrgica con vendas para garantizar su inmovilidad.



Fig. 13. Vista general del montaje del experimento.

## **2.2. INSTRUMENTACIÓN EN LA FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA**

La comprobación del modelo de edema cerebral se llevó a cabo en tres animales, que se emplearon exclusivamente para este cometido. Tras la anestesia e intubación de los animales según el procedimiento antes precisado, se realizó la disección cervical derecha y la ligadura carotídea, tal como se especificará posteriormente. Proximalmente, se introdujo en la arteria carótida común un catéter Arrow® de una luz. Se procedió a realizar una craneotomía frontoparietal derecha. Una vez abierta la dura y expuesto el córtex, se resecó un fragmento cúbico de cerebro (incluyendo córtex y sustancia blanca) de

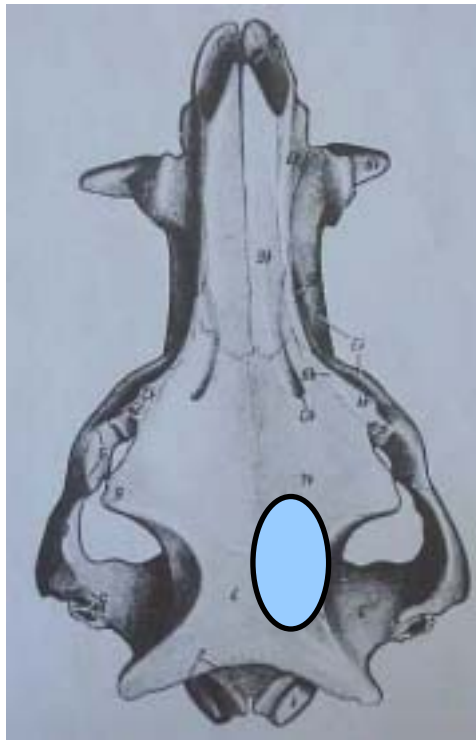


Fig. 14. Esquema de la craneotomía para obtención de muestras para la determinación del grado de edema.

## MATERIAL Y MÉTODOS

aproximadamente 1cm x 1cm x 1cm, y se colocó sobre papel de plata. Además, se recogió un pequeño fragmento de aproximadamente 2 mm x 2 mm x 2 mm de córtex y se incluyó en glutaraldehído. Se administró manitol a las dosis y a la velocidad de infusión que se comentarán a continuación y se esperó 15 minutos, considerados los mínimos imprescindibles para que se rompiera la BHE (Neuwelt, 1980).

Tras ese tiempo, se volvieron a recoger dos muestras de igual tamaño que las previas, y se colocaron en sus respectivos recipientes.

El objetivo de las muestras mayores era obtener una cuantificación del incremento del contenido de agua cerebral utilizando cada cerdo como control de sí mismo. Para ello, se utilizó el procedimiento de desecación, más sencillo que la gravimetría. La primera pesada (peso fresco) se realizó de forma inmediata tras la obtención de las muestras. Posteriormente, se introdujeron en una estufa a 70°C y se volvieron a pesar al cabo de 48 y 72 horas de la primera pesada, comprobándose que las diferencias entre las determinaciones a las 48 y 72 horas eran mínimas (peso prácticamente estable). El porcentaje de agua se calculó según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ agua} = (\text{peso del tejido fresco} - \text{peso del tejido seco}) \times 100 / \text{peso del tejido fresco}.$$

Como peso de tejido seco se consideró el obtenido a las 72 horas. Las muestras más pequeñas se usaron para poner de manifiesto la presencia de edema mediante microscopías óptica y electrónica.

Para microscopía óptica se utilizaron cortes semifinos (1 micra de grosor) teñidos con azul de toluidina.

Las muestras para microscopía electrónica se fijaron inicialmente en glutaraldehído al 2.5% en tampón fosfato pH 7.4 durante 24 horas en nevera. Tras lavados en tampón fosfato, postfijación en tetróxido de osmio durante 2 horas a temperatura ambiente y nuevos lavados con tampón fosfato, las muestras se deshidrataron con acetona en gradación creciente, una de ellas con acetato de uranilo, y finalmente se incluyeron en Araldita-Durcupán. De las dos mezclas realizadas, la mezcla de polimerización se colocó en una estufa a 60°C durante 48 horas. Una vez realizados los bloques, se obtuvieron secciones finas de un grosor aproximado de 50 nm y se pasaron a las rejillas, para estudio ultraestructural previo contrastado con citrato de plomo.



## **2.3. INSTRUMENTACIÓN EN LA FASE EXPERIMENTAL**

### **2.3.1. COLOCACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS INTRACEREBRALES PARA MONITORIZACIÓN DE LA PIC Y DEL FLUJO DE LA MICROCIRCULACIÓN CEREBRAL (MC)**

Con el animal en decúbito supino se flexionó la cabeza 90° y se realizó incisión paramediana frontoparietal derecha seguida de desperiostización. Se practicaron dos trepanaciones parasagitales alineadas anteroposteriormente. Para la anterior se utilizó broca Camino® de 2,71 mm (Camino Neurocare, San Diego, EEUU) con tope de seguridad, y para la posterior, broca Camino® de 4 mm. Para todos los orificios se utilizó pistola manual Codman® 72 26-1080 (Johnson and Johnson, Raynham, EEUU). En los casos en los que con el propio trépano no se consiguió apertura dural, se realizó la misma con pinzas de McIndoe® y coagulación monopolar a través del orificio mayor, y con el estilete de exploración de Camino® y coagulación monopolar por el menor.

El dispositivo de monitorización de PIC utilizado es un sensor intraparenquimatoso tipo OLM de Camino®, que incluye un tornillo con doble rosca (una para fijación al cráneo y otra para fijación del catéter al propio tornillo), un catéter de fibra óptica y una funda. Por el orificio anterior se

introdujo y se fijó el tornillo. Tras conectar el catéter al monitor y calibrarlo al aire ambiente, se introdujo por el tornillo hasta que la doble raya del catéter (correspondiente a 5 cm) quedó a la altura de la porción más externa del tornillo. A partir de este punto se modificó la profundidad del catéter unos milímetros hasta conseguir una onda correcta de PIC con la menor presión posible. Se fijaron la rosca externa de seguridad del catéter y la funda protectora, consiguiéndose de esta manera que el extremo del sensor de PIC quedase introducido en el espesor del parénquima cerebral frontal derecho.

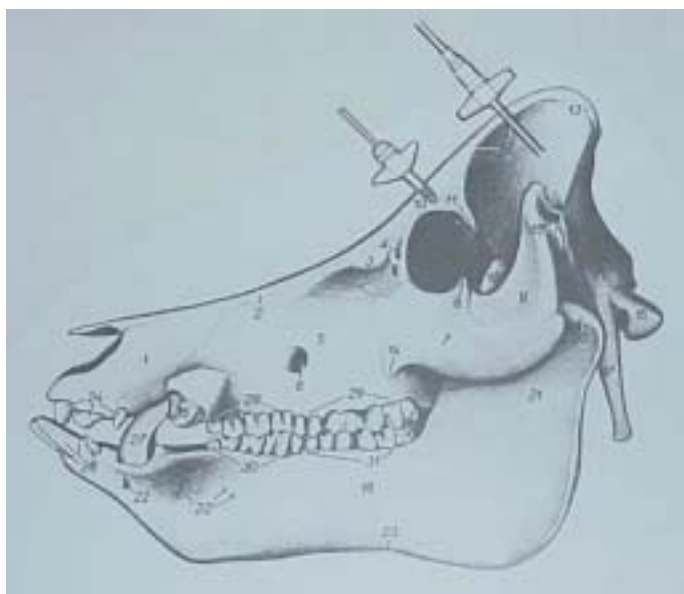


Fig. 15. Esquema de la colocación del sensor de PIC y de la sonda de láser-Doppler.

En el trépano posterior se colocó un tornillo Camino® de 6 mm de grosor incluido en el Micro Ventricular Bolt Pressure monitoring Kit modelo 110-4HM®. A través de él, se introdujo un catéter láser-Doppler para microcirculación

## MATERIAL Y MÉTODOS

Periflux PF3® suministrado por Perimed AB (Estocolmo, Suecia). Para fijar el catéter al tornillo se utilizaron dos elementos del kit Camino®. Por un lado, se aumentó el grosor del catéter láser-Doppler introduciendo éste en un fragmento del catéter ventricular Camino®. Por otro lado, se usó la funda del Camino® y

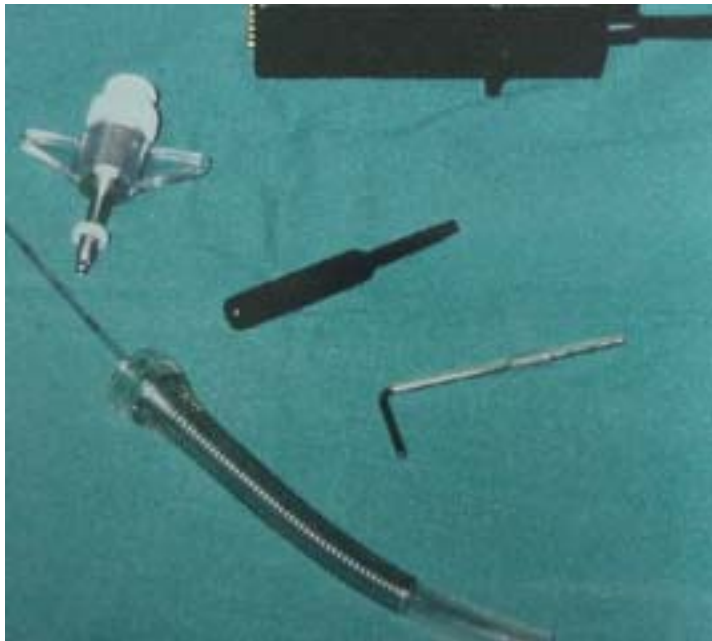


Fig. 16. Dispositivo para la colocación del sensor de PIC.



Fig. 17. Dispositivo para la colocación de la sonda de láser-Doppler.

se fijó al tornillo. El catéter de microcirculación se introdujo dentro del cráneo hasta alcanzar una profundidad de unos 2 cm en el espesor (sustancia blanca) del lóbulo parietal del animal.

Una vez colocados los dispositivos de monitorización intracraneales, se procedió a la extensión cuidadosa de la cabeza del animal.

La comprobación de los catéteres de PIC y MC se realizó por tres procedimientos:

- 1) Identificación de una morfología correcta de la onda de PIC y de una variabilidad adecuada del registro de MC.

- 2) Control por radioscopia de la colocación de ambos catéteres en el interior del cerebro del animal. Se utilizó un aparato Siemens tipo Siremobil Compact (Siemens AG, Munich, Alemania). Realizado en cuatro animales seleccionados aleatoriamente.

- 3) Visualización directa de la ubicación subcortical de los dos catéteres tras craniectomía y extracción del cerebro una vez acabado el experimento y sacrificado el animal. Realizado en dos animales.

### 2.3.2. DISECCIÓN CERVICAL DERECHA

Se realizó incisión paramediana cervical anterior derecha, medial al músculo cleidooccipital, de aproximadamente 7-8 cm de longitud. Se seccionó el musculocutáneo y se retrajo lateralmente el músculo cleidooccipital, accediendo a la vaina carotídea. Se abrió la misma y se disecaron la arteria carótida común y la vena yugular interna del tronco vagosimpático.



Fig. 18. Disección cervical derecha.

A continuación, se ligó la arteria carótida común derecha. Distalmente a la ligadura se realizó arteriotomía y se colocó un catéter de polivinilo de una luz (Arrow International Inc., Reading, EEUU) avanzando unos 10 cm en el interior de la carótida para monitorización cruenta de la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC), así como para la obtención de gasometrías

arteriales. La correcta colocación del catéter se hizo mediante el control de la morfología de la curva de la presión arterial.



Fig. 10. Detalle anatómico del cuello del cerdo. Aparecen la arteria carótida común, la vena yugular interna y el tronco vagosimpático. Tomado de Popesko P. Atlas de Anatomía Topográfica de los Animales Domésticos. Tomo I. Salvat. Barcelona 1981.

Posteriormente, se practicó venotomía de la vena yugular interna y se introdujo distalmente un catéter Swan-Ganz de 7 Fr (Baxter Healthcare Corporation, Irvine, EEUU) hasta alcanzar la arteria pulmonar para obtener determinaciones hemodinámicas sistémicas (gasto cardiaco y presión venosa central), medición de la temperatura central y obtención de gasometrías de sangre venosa mixta. Se aseguró el mantenimiento de la posición del catéter en la vena con ligadura de seda. La correcta colocación del catéter se comprobó mediante la morfología de la onda de presión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La medición del gasto cardiaco se hizo mediante termodilución, con mediciones repetidas inyectando 10 ml de suero salino fisiológico cada vez. Se registró el promedio de los valores. El monitor utilizado era un Hewlett-Packard 54 S (Hewlett-Packard, Boeblingen, Alemania), con 6 canales de trabajo.

Por una nueva venotomía en la vena yugular interna realizada más proximalmente se introdujo hacia la base craneal un catéter de polivinilo de una luz (Arrow International Inc., Reading, EEUU) hasta obtener una resistencia supuestamente atribuible a la proximidad a la base craneal (Mostert, 1970; Cruz, 1993). El catéter se fijó a la vena con ligadura de seda. Por este catéter se hicieron determinaciones de la presión venosa yugular y se obtuvieron muestras de sangre para determinaciones gasométricas.

La comprobación de la colocación adecuada del catéter en la vena yugular interna se realizó mediante dos procedimientos:



Fig. 20. Control radioscópico de la colocación del catéter yugular.



Fig. 21.  
Inyección  
retrograda de  
contraste por el  
catéter yugular.

1) Control radioscópico (fig. 20). Se consideró aceptable la ubicación del catéter en la proyección lateral sobre el borde inferior del arco posterior de C<sub>1</sub> con la cabeza en extensión (Sahuquillo, 1996).

2) Inyección de contraste radioopaco Omnigraf 300 (Iohexol, Schering AG, Berlín) a través de la luz distal del catéter (fig. 21). Se comprobó que resaltasen el flujo sanguíneo venoso intracraneal y epidural espinal

Ambos procedimientos de comprobación se realizaron en 5 animales elegidos aleatoriamente. En los otros cerdos del estudio, se utilizó exactamente la misma técnica.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Las gasometrías arteriales, venosas mixtas y yugulares se procesaron de forma inmediata en un analizador Cornig® 288 Blood Gas System (Ciba-Cornig Diagnostics Corporation, Medfield, EEUU), situado en el mismo quirófano.

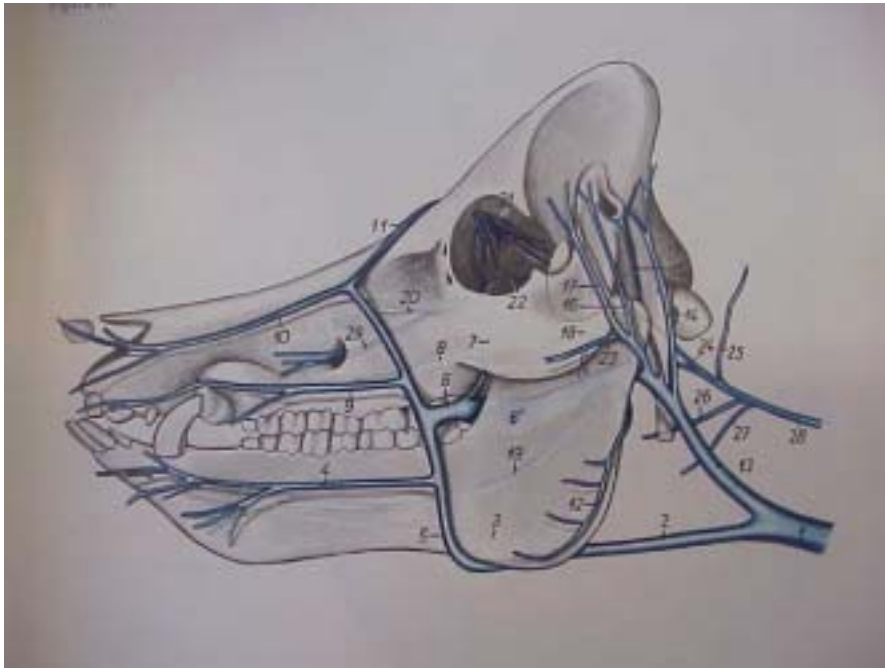


Fig. 22. Esquema anatómico del drenaje venoso craneal del cerdo. El número 28 representa a la vena yugular interna. El número 25 a la vena occipital. Tomado de Popesko P. Atlas de Anatomía Topográfica de los Animales Domésticos. Tomo I. Salvat. Barcelona 1981.

### 2.3.3. DISECCIÓN CERVICAL IZQUIERDA

En el lado izquierdo, tras disección quirúrgica cervical siguiendo la misma metodología que en el lado derecho, se localizó la vaina carotídea por dentro del músculo cleidooccipital y se disecó la arteria carótida común. En torno a la carótida se colocó un flujómetro perivascular Transonic® de 3 mm (Transonic Systems Inc., Ithaca, Nueva York, EEUU). Se fijó el cable del

flujómetro con puntos de seda a la piel del animal. Los datos se registraron en el monitor Transonic® HT207 (Transonic Systems Inc., Ithaca, Nueva York, EEUU). Se utilizó la modalidad de lectura de bajo flujo (ml/minuto). El lecho de disección se mantuvo en todo momento bañado en suero fisiológico.



Fig. 23. Flujómetro perivascular para medición del flujo en la arteria carótida común izquierda.



Fig. 24. Monitores de PIC y de flujo carotídeo.

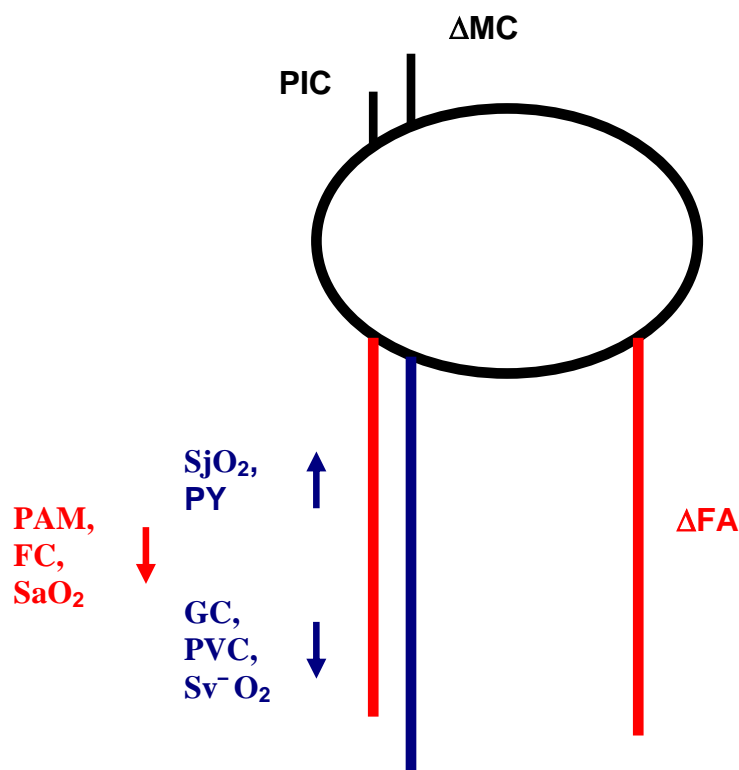


Fig. 25. Esquema general de monitorización.

### 3. CREACIÓN DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES

#### 3.1. CREACIÓN DE LOS MODELOS DE HEMATOMAS INTRAPARENQUIMATOSOS

En ambos grupos de hematoma se realizó una nueva trepanación en el lado derecho de la cabeza con broca Camino de 4 mm, aproximadamente equidistante de las realizadas para la colocación del sensor de PIC y la sonda

de medición de la microcirculación y alineada con ellas. En el momento de la creación del modelo de hematoma, se abrió la dura con pinzas de McIndoe® y coagulación monopolar y se introdujo unos 2-3 cm en el interior del parénquima cerebral (sustancia blanca parietal) una sonda de Foley de 10 Ch con el balón deshinchado. Para garantizar la estabilidad del balón se pinzó la sonda con clamp vascular.

En el caso del grupo hematoma sin hipertensión intracraneal (HEM), se alcanzó una PIC que aumentó como mínimo un 75% de la basal, pero sin superar los 25 mmHg. En el caso de grupo hematoma con hipertensión intracraneal (HEMHTIC), se superaron los 25 mmHg. El balón se mantuvo hinchado el resto del estudio.



Fig. 26. Colocación de sensor de PIC, sonda de Foley y sonda de láser-Doppler.

En todos los animales, el líquido utilizado para hinchar el balón de la sonda de Foley fue suero salino fisiológico, salvo en cuatro, en los que se utilizó contraste Omnigraf® 300 (Iohexol, Schering AG, Berlín) para comprobación radioscópica del modelo. La cantidad aproximada de líquido requerida tanto en el caso del suero salino fisiológico como del contraste yodado para conseguir el incremento de la PIC deseado en el grupo HEMHTIC fue de unos 10-15 cc.

### 3.1.1. COMPROBACIÓN DEL MODELO DE HEMATOMA

La comprobación de la posición del balón se verificó mediante dos procedimientos:

- 1) Control radioscópico tras el relleno del balón con contraste yodado. Se realizó en cuatro casos (fig. 27).



Fig. 27. Control radioscópico de la posición del balón.

2) Craniectomía y extracción cerebral parcial (fig. 28). De esta manera, se aseguró que el hematoma se situaba en el interior del parénquima cerebral. Se realizó en dos casos de entre los incluidos en el estudio, seleccionados aleatoriamente.

Tras sacrificar al animal, se realizó una incisión cutánea semicircular bilateral sobre la superficie craneal frontoparietal y se elevó un flap musculocutáneo pediculado hacia detrás. A continuación, se realizó craniectomía frontoparietal circunferencial bilateral semejante a la utilizada para la descompresión cerebral de los infartos hemisféricos masivos. Para realizar la apertura craneal, se llevaron a cabo numerosos trépanos con broca Camino de 4 mm de diámetro y se completó la sección ósea con escoplo Aesculap FL 512® de 8 mm de ancho y martillo Aesculap FL 66® 550g. Se utilizó elevador tipo Yonker® para levantar el fragmento óseo.



Fig. 28. Craniectomía circunferencial.

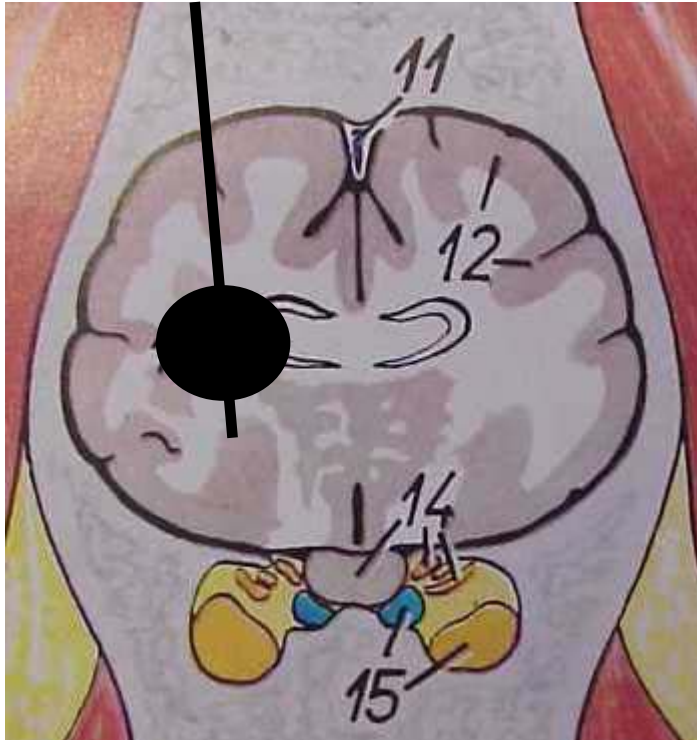


Fig. 27. Esquema de ubicación del hematoma intraparenquimatoso. Grupo HEMHTIC.

Se realizó apertura dural en forma de dos semicírculos con base al seno longitudinal superior, que finalmente se seccionó anterior y posteriormente. Se utilizó una ligadura para evitar que sangrara la porción más posterior del seno.

Se realizó corticotomía y disección subcortical con hoja de bisturí de 24 mm. Se extrajo el cerebro primero parcialmente y después por completo. La totalidad de la extracción se comprobó mediante palpación de las fosas anterior y media y la visualización del tentorio cerebeloso.

### **3.2. CREACIÓN DEL MODELO DE EDEMA CEREBRAL**

En el grupo edema cerebral, en la arteria carótida común previamente disecada, se introdujo un catéter de polivinilo de una luz (Arrow International Inc., Reading, EEUU) proximalmente a la ligadura hasta alcanzar la base craneal. A través de este catéter se administró manitol al 25% (Servicio de Farmacia del Hospital Clínic) intracarotídeo directo en bolus rápido a dosis de 3 ml/kg en un plazo de tiempo inferior a 30 segundos (adaptado de Werba, 1990 y 1992), con el objetivo de producir una ruptura difusa de la barrera hematoencefálica y un edema vasogénico secundario.

#### **3.2.1. COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA CEREBRAL**

Se incluye en la fase del estudio previa a la Fase Experimental.



## 4. DETERMINACIÓN DE LA REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR

### 4.1. DETERMINACIÓN DE LA VASORREACTIVIDAD AL CO<sub>2</sub>

La metodología es la descrita por Enevoldsen (1978) y Sahuquillo (1996). Inicialmente, se procedió a la extracción de gasometrías arterial y yugular como determinaciones basales. A continuación se modificaron los parámetros respiratorios hasta conseguir un aumento mínimo de 5 mmHg en la P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>. Se esperó 10-15 minutos y se obtuvieron nuevas muestras para gasometrías arterial y yugular.

A continuación se modificaron los parámetros respiratorios para volver a la situación basal.

Con los resultados de las gasometrías se realizaron los siguientes cálculos:

1) Diferencia arterio-yugular de oxígeno (DAJO<sub>2</sub>):

$$DAJO_2 = 1.34 \times Hb \times (SaO_2 - SjO_2) / 100$$

Incluimos dos DAJO<sub>2</sub>:

Basal (antes de la modificación de la PaCO<sub>2</sub>)

Post (después de la modificación de la PaCO<sub>2</sub>)

2) Índice de flujo sanguíneo cerebral [IFSC(CO<sub>2</sub>)] para la prueba de vasorreactividad al CO<sub>2</sub>:

$$\text{IFSC (CO}_2\text{)} = (1/\text{DAJO}_2 \text{ post- } 1/\text{DAJO}_2 \text{ basal}) \times 100 / (1/\text{DAJO}_2 \text{ basal})$$

Entre la determinación basal y la postmodificación de la PaCO<sub>2</sub> no se realizó ninguna manipulación que pudiera hacer sangrar al animal. Además, el tiempo que medió entre una y otra determinación fue de 10 a 15 minutos. Por tanto, sería esperable que la concentración de hemoglobina (Hb) se hubiera mantenido constante. Al encontrarse tanto en el numerador como en el denominador en la fórmula del IFSC, el cálculo de este índice en las condiciones antes mencionadas se puede considerar independiente de la concentración de hemoglobina.

3) Porcentaje de reactividad al CO<sub>2</sub>:

$$\text{CO}_2 (\%) = \text{IFSC (CO}_2\text{)} / \Delta\text{paCO}_2$$

Se consideró que la reactividad al CO<sub>2</sub> estaba conservada cuando el CO<sub>2</sub>(%) era superior al 1% y alterada cuando era inferior o igual al 1%.

## **4.2. DETERMINACIÓN DE LA AUTORREGULACIÓN**

El método de determinación de la autorregulación siguió también las directrices de Enevoldsen (1978) y Sahuquillo (1996).

Siempre después de haber realizado la determinación de la vasorreactividad al CO<sub>2</sub>, se procedió a administrar una perfusión de fenilefrina al 1% (Servicio de Farmacia del Hospital Clínic) a dosis de 10 mg disueltos en 500 ml de suero salino fisiológico a un ritmo de infusión que permitiera aumentar la presión arterial media (PAM) basal en un 25%. Se obtuvieron gasometrías arteriales y yugulares antes de la administración de la fenilefrina y después de haber conseguido un incremento mínimo de la PAM en el rango que se ha señalado anteriormente y haber alcanzado una situación de estabilidad durante al menos 3 minutos.

Se hicieron los siguientes cálculos:

1) Diferencia arterio-yugular de oxígeno (DAJO<sub>2</sub>):

$$DAJO_2 = 1.34 \times Hb \times (SaO_2 - SjO_2) / 100$$

Incluimos dos DAJO<sub>2</sub>:

Basal (antes de la administración de fenilefrina)

Post (después de la administración de fenilefrina)

2) Índice de flujo sanguíneo cerebral [IFSC(a)] para la prueba de autorregulación:

$$\text{IFSC(a)} = (1/\text{DAJO}_2 \text{ basal} - 1/\text{DAJO}_2 \text{ post}) \times 100 / (1/\text{DAJO}_2 \text{ basal})$$

Por las mismas razones comentadas en la determinación de la vasorreactividad al CO<sub>2</sub>, se considera que la determinación del IFSC es independiente de la concentración de hemoglobina.

3) El cociente final que se obtuvo, al que para simplificar denominaremos COCIENTE DE AUTORREGULACION, fue:

$$\text{CA} = \text{IFSC(a)} / \text{CO}_2 (\%)$$

Se consideró que la autorregulación estaba preservada si el cociente final era inferior al 20% y alterada si era superior al 20%.

## **5. OTROS PROCEDIMIENTOS**

### **5.1. MANIPULACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL**

Se realizó una punción abdominal directa con una aguja de Veress® en el cuadrante superior izquierdo del abdomen del animal. A continuación se conectó

## MATERIAL Y MÉTODOS

la aguja a una bomba de infusión abdominal de CO<sub>2</sub> Electronic laparoflator 264300® 20 de Storz (Storz, Tuttlingen, Alemania). Se utilizaron tres presiones intraabdominales: 10, 15 y 20 mmHg. La correcta insuflación abdominal se comprobó mediante la adecuada timpanización del abdomen por percusión.

Al final del experimento se desconectó la aguja de Veress® de la bomba de insuflación abdominal y se realizaron 3 ó 4 pequeñas incisiones transversales en la pared abdominal de unos 2 cm de longitud a ambos lados de la línea media para facilitar la desuflación de la cavidad peritoneal. La apertura de la pared se realizó mediante disección convencional con tijeras de Metzemaum. Se traccionó del peritoneo con mosquitos y se seccionó el mismo con tijeras de Metzemaum. En todo momento se evitaron las venas de grueso calibre de la pared abdominal para evitar una hemorragia significativa.

### **5.2. MANIPULACIÓN DE LA POSICIÓN DEL ANIMAL** **RESPECTO DEL PLANO HORIZONTAL**

Se modificó la posición del animal, partiendo inicialmente del supino paralelo con el suelo y colocándolo posteriormente en Trendelemburg y anti-Trendelemburg con un ángulo de 25° con la horizontal, durante un tiempo aproximado de 5 minutos en cada posición.

## 6. VARIABLES DETERMINADAS

Las variables que se determinaron han sido:

### 6.1. VARIABLES DE LA FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA

1) Porcentaje de agua cerebral (% AC): %, calculado según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ AC} = (\text{peso del tejido fresco} - \text{peso del tejido seco}) \times 100 / \text{peso del tejido fresco}.$$

Como peso seco se consideró el peso de la muestra cerebral tras 72 horas en una estufa a 70°C.

2) Incremento del agua cerebral tras la creación del edema cerebral ( $\Delta$  AC): %. Se calculó como la diferencia entre los % AC después y antes de la creación del edema para cada animal.

## **6.2. VARIABLES DE LA FASE EXPERIMENTAL**

### **6.2.1. VARIABLES SISTÉMICAS**

3) Presión arterial media (PAM): mmHg.

4) Frecuencia cardíaca (FC): latidos/minuto.

5) Gasto cardíaco (GC): litros/minuto.

6) Presión venosa central (PVC): mmHg.

7) Resistencias vasculares sistémicas (RVS):  $\text{dina} \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-5}$ . Se

calcularon con la siguiente fórmula:

$$\text{RVS} = [(\text{PAM} - \text{PVC}) / \text{GC}] \times 80$$

8) Saturación arterial de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ): %.

9) Saturación venosa mixta de oxígeno ( $\text{Sv}^- \text{O}_2$ ): %.

10) Extracción sistémica de oxígeno ( $\text{SEO}_2$ ): %. Se calculó como la diferencia entre la  $\text{SaO}_2$  de y la  $\text{Sv}^- \text{O}_2$  (González, 1972; Cruz, 1993).

11) Presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ): mmHg.

12) Temperatura central (T): °C.

La medición de estas dos últimas variables sólo se realizó para comprobar de que se mantenían constantes y no eran causa de alteración del flujo sanguíneo cerebral. En el caso de las pruebas de vasorreactividad al

CO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> se incluyó como parte de las determinaciones necesarias para los cálculos.

### **6.2.2. PRESIÓN INTRACRANEAL Y VARIABLES DE HEMODINÁMICA CEREBRAL**

13) Presión intracraneal (PIC): mmHg.

14) Presión de la vena yugular interna (PY): mmHg.

15) Variación del flujo arterial carotídeo ( $\Delta$ FA): %.

16) Variación del flujo de la microcirculación ( $\Delta$ MC): %.

En la estos dos últimos parámetros se consideraron las determinaciones basales como el 100%, y, a partir de aquí, se calculó el incremento del flujo expresado en porcentajes.

17) Presión de perfusión cerebral (PPC): mmHg. Se calculó como la diferencia entre la PAM y la PIC.



### **6.2.3. VARIABLES DE REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR**

18) Porcentaje de reactividad al  $\text{CO}_2$  antes y después de las modificaciones de la  $\text{PaCO}_2$  [ $\text{CO}_2$  (%)]: %.

19) Cociente de autorregulación (CA): sin unidades.

### **6.2.4. VARIABLES HEMOMETABÓLICAS CEREBRALES**

20) Saturación venosa en la vena yugular interna ( $\text{SjO}_2$ ): %.

21) Extracción cerebral de oxígeno ( $\text{CEO}_2$ ): %. Se calculó como la diferencia entre la  $\text{SaO}_2$  y la  $\text{SjO}_2$ .

## **7. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### **7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS MOMENTOS DE TOMA DE VARIABLES**

Se determinaron todas las variables en tres tiempos diferentes, a excepción de las relacionadas con la comprobación del modelo de edema:

1) Tiempo basal ( $T_b$ ). Se tomó como el tiempo de partida, sin los modelos creados. Considerado como el 100%, ha sido la referencia para el cálculo de las variaciones de los flujos de la microcirculación cerebral y el flujo arterial carotídeo.

2) Tiempo 0 ( $T_0$ ). Inmediatamente después de tomar las variables en  $T_b$  se crearon los modelos. Se dejaron pasar sesenta minutos como PERIODO DE ESTABILIZACION de los modelos, y se tomaron nuevas determinaciones. Este se tomó como tiempo 0 ( $T_0$ ). En el grupo CONTROL, se esperó el mismo tiempo sin introducir ninguna modificación cerebral. Es una determinación de los cambios introducidos por cada una de los modelos en la hemodinámica y hemometabolismo cerebrales y en la hemodinámica sistémica.

3) Tiempo final ( $T_f$ ). Nueva determinación tras un mínimo de 3 horas desde  $T_0$ . Los modelos siguieron creados. Es una determinación de la estabilidad o variabilidad de los cambios inducidos por los modelos.

## **7.2. DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA TEMPORAL DE MANIOBRAS**

Una vez anestesiados los animales, se procedió con las maniobras de instrumentación para monitorizar las variables antes descritas. En lo que se refiere a las maniobras craneales, tanto en el grupo CONTROL como en el grupo

## MATERIAL Y MÉTODOS

EDEMA sólo se realizaron dos trépanos. En los grupos HEM y HEMHTIC, desde el principio se realizaron tres.

Tras una espera de unos 15-30 minutos para la estabilización de los parámetros, se procedió a la recogida de las variables en la hoja de datos (Tb).

Acto seguido, se indujo el modelo experimental correspondiente. En el caso de los grupos HEM y HEMHTIC en este momento se introdujo la sonda de Foley y se hinchó según la técnica descrita. Se esperó durante 60 minutos para que se estabilizara el modelo. También se esperó durante 60 minutos en el caso del grupo CONTROL.

Transcurridos los 60 minutos, se realizó una nueva toma de variables (T0).

A continuación se inició el PERIODO DE MANIPULACIONES. Se procedió a la colocación de aguja de Veress e insuflación abdominal hasta alcanzar una presión intraabdominal de 10 mmHg. Se esperaron 10 minutos y se cambió la posición del animal primero a Trendelemburg durante 5 minutos y después a anti-Trendelemburg durante otros 5 minutos.

A continuación se devolvió al animal a la posición plana y se incrementó la presión intraabdominal a 15 mmHg y, tras esperar 10 minutos, se volvió a modificar la posición de la misma manera que a 10mmHg. Una vez el animal estuvo plano otra vez, se aumentó nuevamente la presión intraabdominal a 20

mmHg, y, tras 10 minutos, se realizaron los cambios de posición ya descritos para las otras presiones intraabdominales.

Las determinaciones de variables realizadas a estas diferentes presiones intraabdominales y en estas diferentes posiciones no se incluyen en esta tesis por ser objeto de otro estudio.

Acto seguido, se procedió a la desuflación de la cavidad peritoneal. Tras esperar 15 minutos, se recogieron las variables. A este tiempo se le denomina tiempo final (Tf).

En dos de los animales del grupo HEM, en dos del HEMHTIC y en dos del grupo EDEMA, se realizaron estudios de reactividad cerebrovascular en Tb, T0 y Tf. Se consideró cada animal como control de sí mismo. Esto supuso un aumento del tiempo de la recogida de las variables de 20 minutos en cada ocasión.

En 4 animales de los grupos hematoma se realizaron controles por radioscopia de la colocación de los dispositivos de monitorización intracraneales y de la sonda de Foley.

En 5 cerdos elegidos aleatoriamente se comprobó mediante radioscopia la colocación del catéter de oximetría yugular en la posición correcta.

MATERIAL Y MÉTODOS

La distribución general del experimento se muestra en la Tabla I. En la Tabla II se recogen los tiempos transcurridos entre las diferentes determinaciones de variables. En la Tabla III se especifican las maniobras de manipulación abdominal y de posición realizadas a los animales.

FASE COMP. EDEMA	FASE EXPERIMENTAL						
	GRUPOS	ESTUDIO EXPERI- MENTAL	ESTUDIO REACT. VASCUL.	COMPROBACIONES			
				EXTRAC. CEREB.	RADIOG HEMAT.	RADIOG PIC Y MC	RADIOG SjO <sub>2</sub>
n = 3	GRUPO CONTR.	n = 5				4	5
	GRUPO HEM	n = 8	2				
	GRUPO HEMHTIC	n = 4	2	2	4		
	GRUPO EDEMA	n = 10	2				

Tabla XI. Esquema general del estudio con la distribución de los animales utilizados para cada propósito. FASE COMP. EDEMA: fase de comprobación de edema. ESTUDIO REACT. VASCUL.: estudio reactividad cerebrovascular. EXTRAC. CEREB.: craneotomía y extracción cerebral para comprobación del modelo de hematoma. RADIOG. HEMAT.: radiografía craneal para comprobación del modelo de hematoma. RADIOG. PIC Y MC: radiografía craneal para comprobación de la colocación del sensor de PIC y de la sonda de láser-Doppler. RADIOG. SjO<sub>2</sub>: radiografía cervical para comprobación de la colocación del catéter de oximetría yugular.

Tb	PERIODO DE ESTABILIZACION	T0	PERIODO DE MANIPULACIONES	Tf
	1 h		2-3 h	

Tabla XII. Esquema general de los tiempos de la fase experimental.

<b>T0</b>	<b>PIA 10 mmHg</b>	<b>10'</b>	<b>=</b> <b>↑↓</b>	<b>PIA 15 mmHg</b>	<b>10'</b>	<b>=</b> <b>↑↓</b>	<b>PIA 20 mmHg</b>	<b>10'</b>	<b>=</b> <b>↑↓</b>	<b>PIA 0 mmHg (desufl.)</b>	<b>15'</b>	<b>Tf</b>
-----------	----------------------------	------------	-----------------------	----------------------------	------------	-----------------------	----------------------------	------------	-----------------------	-------------------------------------	------------	-----------

Tabla XIII. Esquema de los tiempos mínimos entre las manipulaciones abdominales y de posición. Manipulaciones abdominales: **PIA 10, 15 y 20 mmHg y PIA 0 mmHg (desufl.)**: presiones intraabdominales de 10, 15 y 20 mmHg y presión intraabdominal de 0 mmHg tras desuflación. Manipulaciones de posición: **= ↑↓**: plano, Tren, anti-Tren.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se consideraron desde dos puntos de vista. Por un lado, se consideró la estabilidad de la variable a lo largo del tiempo en cada grupo. Se utilizó como criterio de estabilidad que los cambios en relación con el tiempo anterior (Tf con T0 y T0 con Tb) no excedieran del 25% del valor previo de la propia variable. Por otro, se realizó un análisis estadístico de las modificaciones de las variables entre los diferentes grupos y el CONTROL. Todas las variables se incluyeron en el estudio estadístico, salvo las de comprobación del modelo de edema y las de reactividad cerebrovascular, por ser sólo dos casos en cada situación, y la SaO<sub>2</sub>, la Sv<sup>-</sup>O<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> y la T, ninguna de las cuales se esperaba que se modificase de forma significativa.

El análisis estadístico se basa en la comparación de las medias de los distintos grupos de animales. El objetivo es contrastar la hipótesis nula de igualdad de medias  $H_0: \mu_1 = \dots = \mu_m$ , donde cada  $\mu_i$  es la media del grupo  $i$ -

## MATERIAL Y MÉTODOS

ésimo, frente a la hipótesis alternativa de que las medias no son iguales. Para ello asumimos que las submuestras están extraídas de una distribución normal con la misma varianza (previamente se ha comprobado mediante el test de igualdad de varianzas). Para realizar este contraste de hipótesis se procede a descomponer la varianza total de la variable respuesta en dos partes: una parte corresponderá a la variabilidad entre los grupos y la otra a la variabilidad dentro de cada grupo. Si la primera es muy grande en relación a la segunda, se rechaza  $H_0$ .

La variabilidad total se puede descomponer de la siguiente forma:

$$\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x} \dots)^2 = \sum_{i=1}^m n_i (x_{i.} - \bar{x} \dots)^2 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_{i.})^2$$

siendo

$$\bar{x}_{i.} = \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} / n_i \quad \bar{x} \dots = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} / n \quad (i = 1, \dots, m)$$

Para efectuar el contraste de hipótesis indicado utilizaremos el hecho de que, si  $H_0$  es cierta, entonces el estadístico

$$F = \left[ \left( \sum_{i=1}^m n_i (\bar{x}_{i.} - \bar{x} \dots)^2 \right) / (m-1) \right] / \left[ \left( \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_{i.})^2 \right) / (n-m) \right]$$

sigue una distribución F de Fisher con  $m-1$ ,  $n-m$  grados de libertad y con un nivel de significación  $\alpha$ . Si este cociente es muy grande significa que la variabilidad entre los diferentes grupos es grande en relación con la variabilidad dentro de los grupos y, por tanto, debe rechazarse la hipótesis de que todos los grupos son iguales en promedio. Si finalmente se rechaza  $H_0$ , entonces se da un intervalo de confianza al 95% para las medias de los dos grupos.

Las variables se expresan como medias con desviación estándar ( $\bar{x} \pm SD$ ). Se consideran que las diferencias con el CONTROL son estadísticamente significativas cuando los valores de  $p$  son inferiores a 0.05.

No se incluyen en el análisis estadístico las variables de reactividad cerebrovascular ni las de comprobación del modelo de edema, por ser muy pequeño el tamaño de la muestra. En estos casos el control es el propio animal en situación basal.



# RESULTADOS

## RESULTADOS

# 1. FASE DE COMPROBACIÓN DEL MODELO DE EDEMA VASOGÉNICO

Se estudiaron tres animales. Cada animal se consideró control de sí mismo.

## 1.1. MEDICIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA CEREBRAL

En la Tabla XIV se muestran las diferencias en el contenido de agua cerebral entre las piezas extraídas antes (control) y después (edema) de la realización del modelo de edema.

	GRUPO	PESO FRESCO	PESO SECO 48 HORAS	PESO SECO 72 HORAS	% AC	$\Delta$ AC
<b>CASO 1</b>	CONTROL	0,2930g	0,1409g	0,1407g	51,98%	6,8%
	EDEMA	0,3850g	0,1590g	0,1587g	58,78%	
<b>CASO 2</b>	CONTROL	0,1953g	0,1342g	0,1328g	32%	2,43%
	EDEMA	0,2265g	0,1495g	0,1485g	34,43%	
<b>CASO 3</b>	CONTROL	0,3295g	0,2435g	0,2425g	26,40%	7,33%
	EDEMA	0,5101g	0,3390g	0,3380g	33,73%	

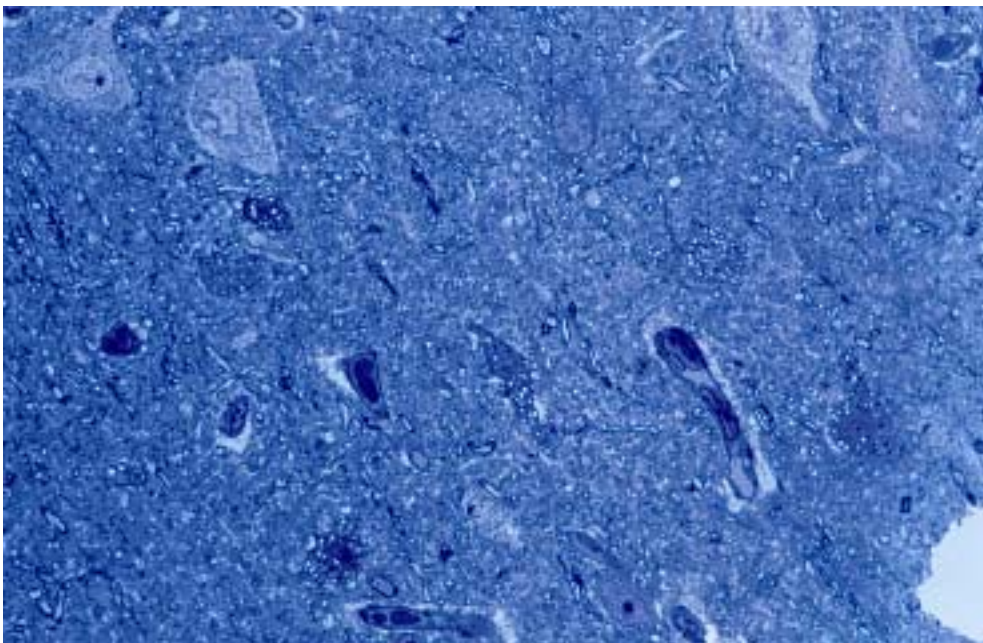
Tabla XIV. Comprobación del modelo de edema. %AC: porcentaje de agua cerebral.  $\Delta$  AC: incremento del contenido de agua cerebral.

## RESULTADOS

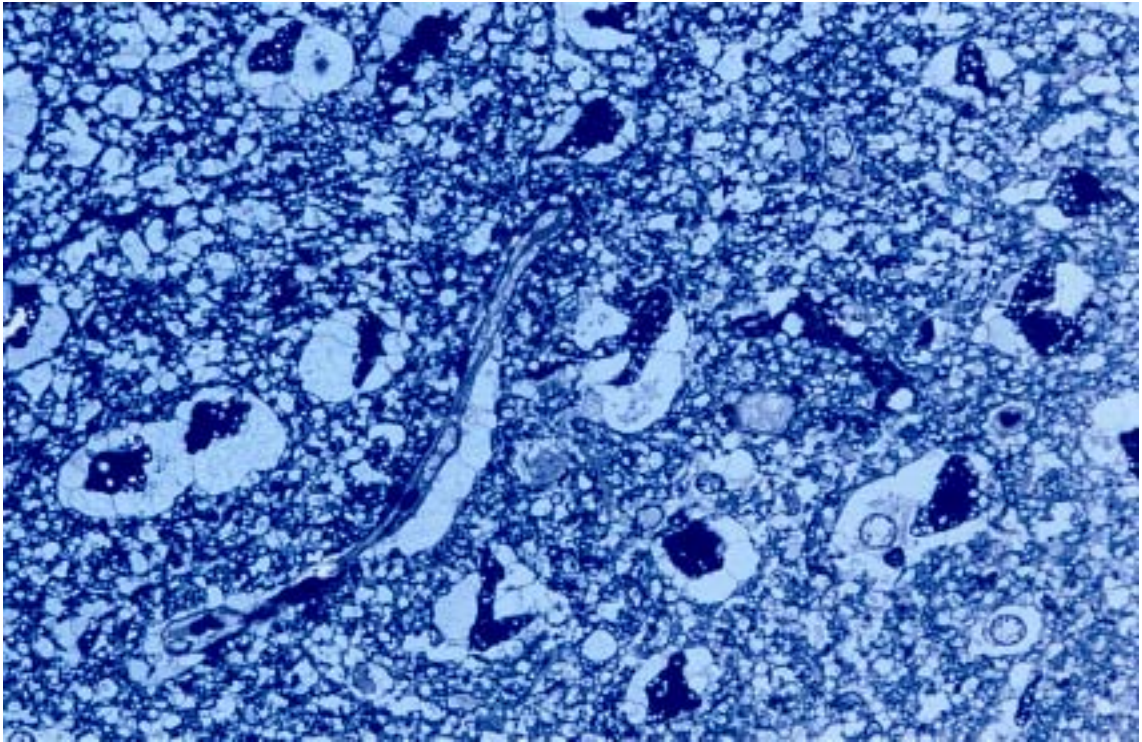
La diferencia del contenido de agua cerebral a los 15 minutos de haberse administrado el manitol intracarotídeo osciló entre un 2,43% y un 7,3% en relación con las piezas cerebrales consideradas como control.

### 1.2. MICROSCOPIA ÓPTICA Y ELECTRÓNICA

En las páginas siguientes se muestran dos cortes de microscopía óptica y dos de microscopía electrónica antes y después de la creación del modelo de edema. Los cortes obtenidos después de la creación del edema proceden de muestras cerebrales extraídas tras 15 minutos de la inyección del manitol intracarotídeo.

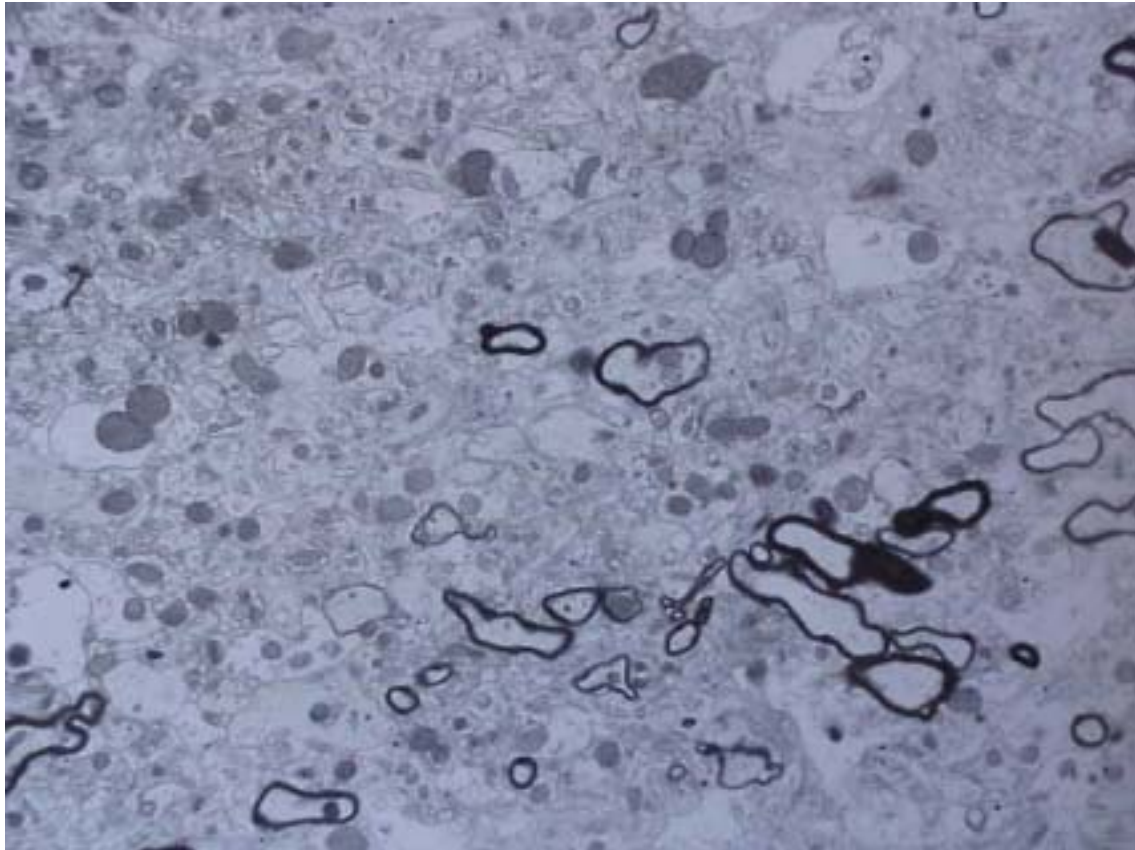


Corte nº 1. Microscopía óptica. 400 X. CONTROL (muestra antes de la inyección de manitol). Muy escasa o nula vacuolización (ausencia de edema).



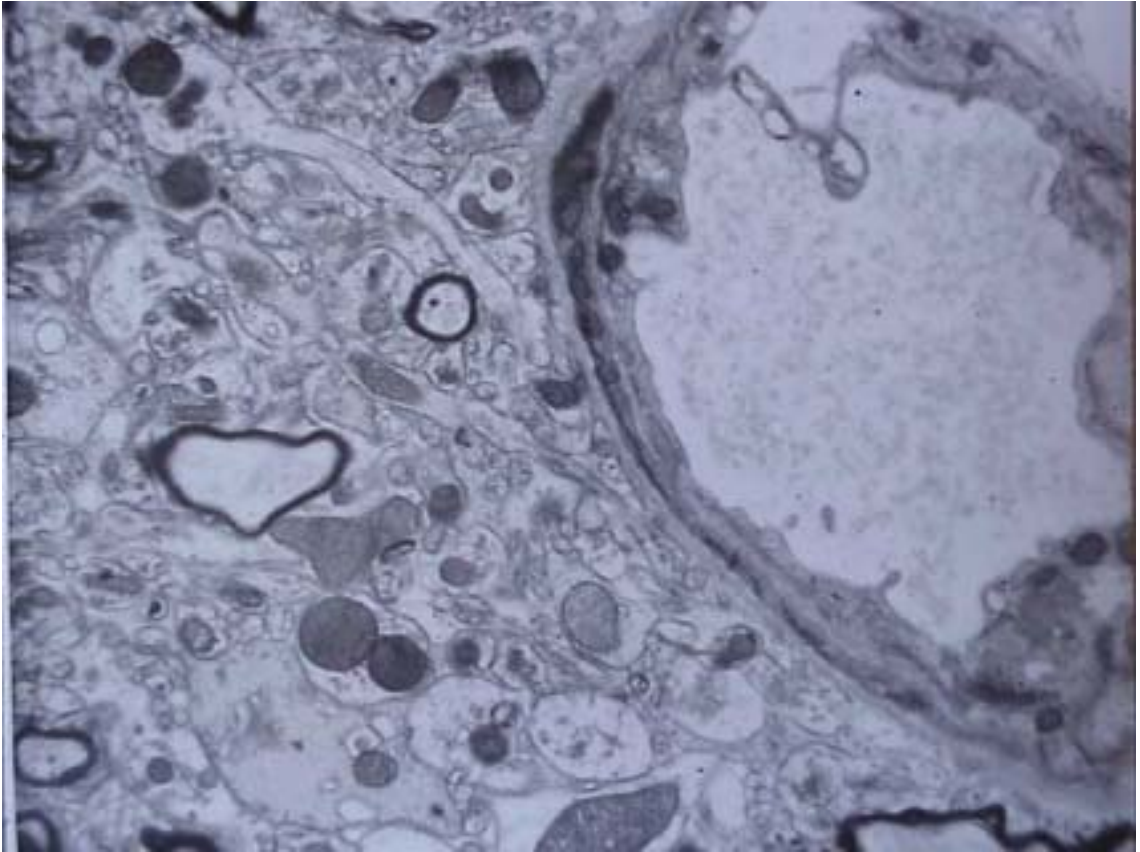
Corte nº 2. Microscopía óptica. 400 X. EDEMA (muestra después de la inyección de manitol). Marcada vacuolización en citoplasma neuronal y en neuropilo. Vacuolas pericelulares. Edema muy intenso.

RESULTADOS



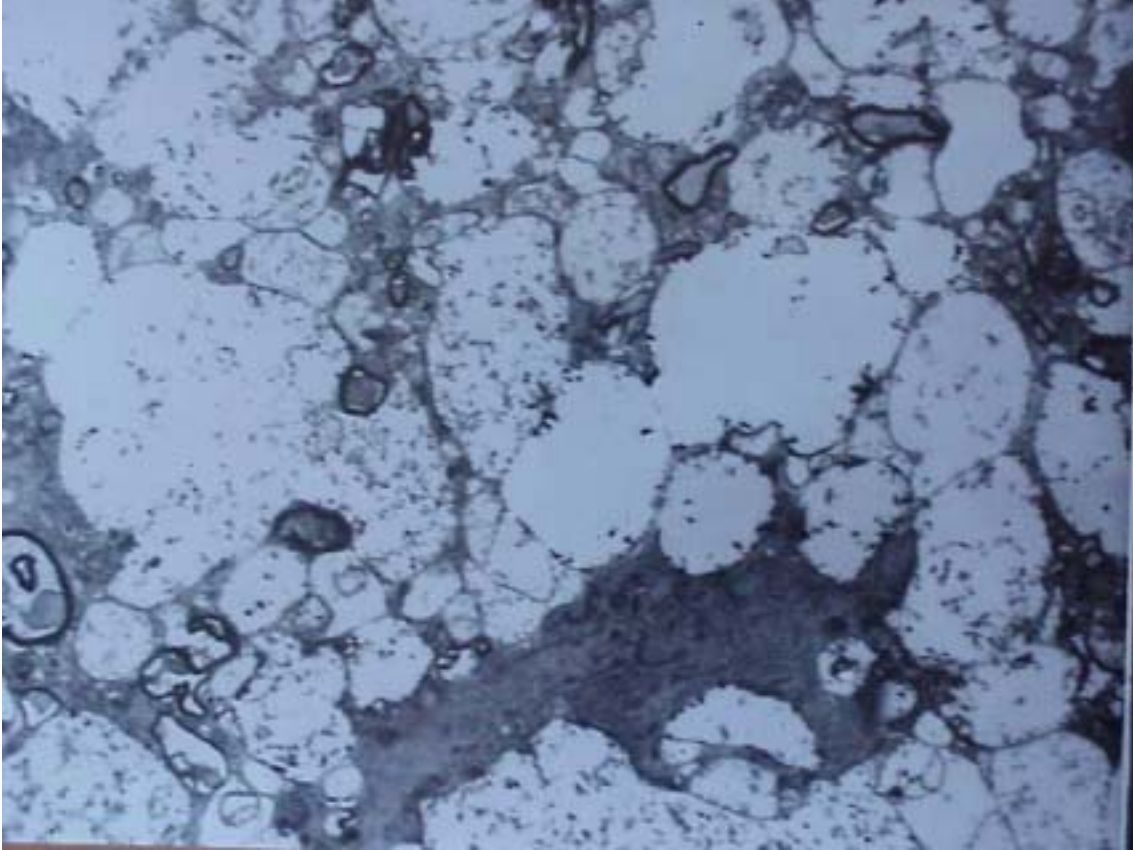
Corte nº 3. Microscopía electrónica. 3000 X. CONTROL (muestra antes de la inyección de manitol). Corteza cerebral sin hallazgos patológicos significativos.





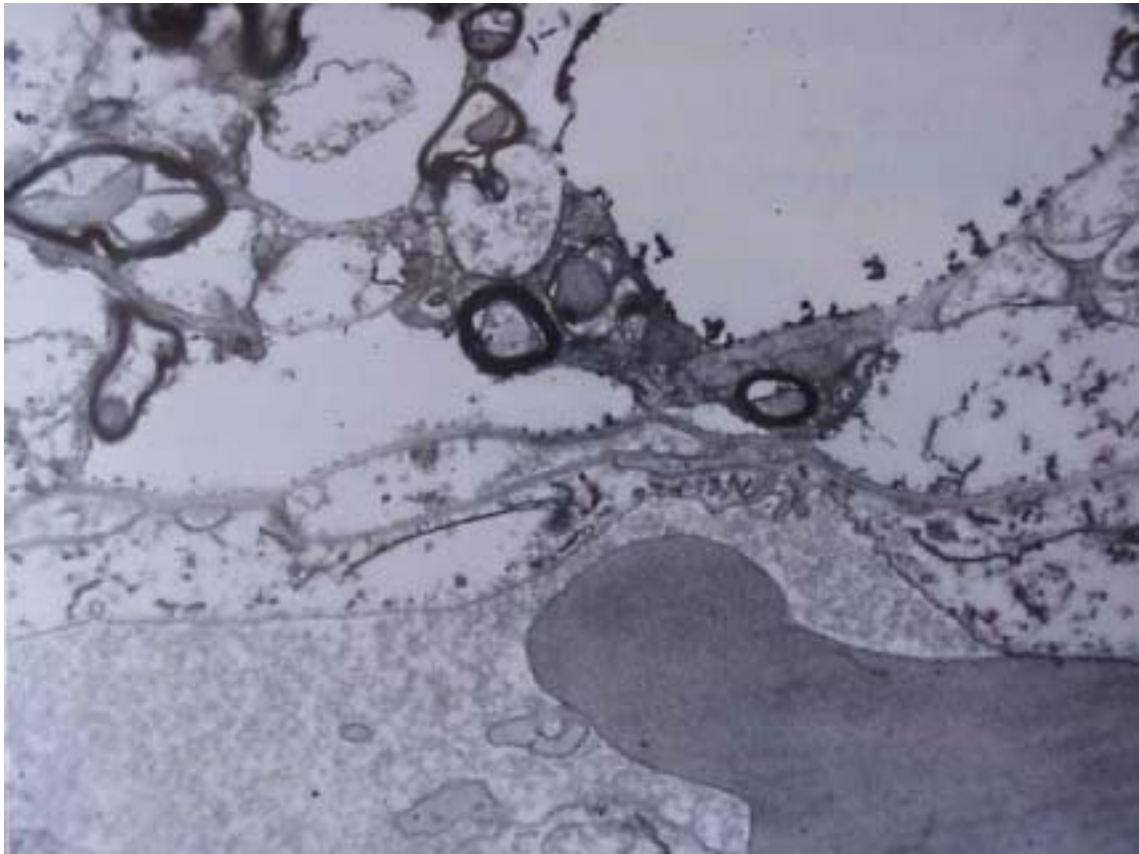
Corte nº 4. Microscopía electrónica. 4500 X. CONTROL (muestra antes de la inyección de manitol). Estructura vascular sin hallazgos patológicos significativos.

## RESULTADOS



Corte nº 5. Microscopía electrónica. 3000 X. EDEMA (muestra después de la inyección de manitol). Incremento del líquido intracelular en astrocitos y prolongaciones astrocitarias, así como en el espacio intercelular, todo ello compatible con edema vasogénico.





Corte nº 6. Microscopía electrónica. 4500 X. EDEMA (muestra después de la inyección de manitol). Detalle de endotelio vascular con aumento del contenido hídrico intracelular.

## 2. FASE EXPERIMENTAL

Se estudiaron 27 animales, de los que 5 pertenecían al grupo CONTROL, 12 a ambos grupos de hematomas (HEM y HEMHTIC) y 10 al grupo EDEMA.

Cuatro cerdos fueron excluidos del estudio por diversos motivos. Dos fallecieron durante la inducción anestésica, uno en relación con problemas de intubación y otro por hipertermia maligna. Otro murió antes de concluirse el experimento por una inestabilidad hemodinámica aguda y el cuarto fue excluido por encontrarse en situación de inestabilidad hemodinámica desde el inicio del estudio.

En todos se determinaron las variables sistémicas, la PIC y las variables hemodinámicas y hemometabólicas cerebrales. Todas se incluyeron en el estudio estadístico, salvo la  $SaO_2$ , la  $Sv^-O_2$ , la  $PaCO_2$  y la T, ninguna de las cuales se esperaba que se modificase de forma significativa. En los sucesivos apartados se exponen los resultados de estas variables en forma de media y desviación estándar, a excepción de la  $PaCO_2$  y la T, cuya utilidad consistía en controlar que no se produjeran cambios sistémicos que pudieran alterar la hemodinámica cerebral.

Se representaron todos los resultados en gráficos y se compararon las tendencias de los grupos HEM, HEMHTIC y EDEMA con el grupo CONTROL.

De los grupos HEM, HEMHTIC y EDEMA, se seleccionaron de forma aleatoria dos animales de cada grupo y se realizaron estudios de reactividad cerebrovascular, cuyos resultados se incluyen en las tablas. Cada animal se consideró control de sí mismo.

## **2.1. GRUPOS HEMATOMA Y HEMATOMA CON HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL**

En el grupo HEM se incluyeron ocho animales, en el HEMHTIC cuatro y en el CONTROL cinco.

### **2.1.1. CAMBIOS SISTÉMICOS**

En las tablas XV, XVI y XVII se exponen los valores de las variables sistémicas de los grupos CONTROL, HEM y HEMHTIC.

RESULTADOS

CONTROL	Tb	T0	Tf
PAM (mmHg)	73,20±7,2	92,00±16,3	96,00±16,5
FC (lat/min)	95,60±30,7	101,80±32,9	100,40±31
GC (l/min)	2,65±0,1	2,61±0,4	2,37±0,4
PVC (mmHg)	13,20±3,6	12,20±1,9	12,80±4,2
RVS (dina/sxcm <sup>5</sup> )	1805,71±168,4	2433,00±388	2921,70±944,1
SaO <sub>2</sub> (%)	99,64±0,3	99,62±0,1	99,58±0,2
Sv <sup>-</sup> O <sub>2</sub> (%)	88,13±6,8	86,98±5	87,04±3,3
SEO <sub>2</sub> (%)	11,65±5,8	12,64±5	12,54±3,3

Tabla XV. Variables sistémicas. Grupo CONTROL.

HEM	Tb	T0	Tf
PAM (mmHg)	75,37±18,1	78,00±19,6	72,25±10,2
FC (lat/min)	99,14±25	103,00±22,1	100,71±32,3
GC (l/min)	2,59±0,3	2,53±0,3	2,30±0,3
PVC (mmHg)	13,12±2,6	12,87±2,4	11,00±2,6
RVS (dina/sxcm <sup>5</sup> )	1941,35±625,5	1953,57±431,9	2190,85±352,6
SaO <sub>2</sub> (%)	99,33±0,4	99,53±0,4	98,55±1,9
Sv <sup>-</sup> O <sub>2</sub> (%)	87,33±2,9	88,83±2,3	85,53±10,9
SEO <sub>2</sub> (%)	11,86±2,2	10,70±2,43	12,62±7,2

Tabla XVI. Variables sistémicas. Grupo HEM.

HEMHTIC	Tb	T0	Tf
PAM (mmHg)	71,75±8,4	74,25±18,6	67,00±7,6
FC (lat/min)	82,75±11,9	103,00±5,5	70,75±18,2
GC (l/min)	2,76±0,7	2,84±0,9	2,35±0,7
PVC (mmHg)	10,00±1,4	14,00±2,8	15,75±2,9
RVS (dina/sxcm <sup>5</sup> )	1870,90±504,9	1714,11±77,6	1888,17±645,4
SaO <sub>2</sub> (%)	99,63±0,1	99,43±0,3	99,60±0,1
Sv <sup>-</sup> O <sub>2</sub> (%)	83,47±3,6	91,30±1,4	85,50±4,2
SEO <sub>2</sub> (%)	16,20±3,5	8,30±1	14,10±4,1

Tabla XVII. Variables sistémicas. Grupo HEMHTIC.

### 2.1.1.1. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM)

La PAM se mantuvo globalmente estable a lo largo del estudio en ambos grupos de hematomas. El aumento progresivo que aparecía en el grupo CONTROL no existió entre Tb y T0 en los modelos de hematoma (de  $75,37 \pm 18$  mmHg a  $78 \pm 19,6$  mmHg en el grupo HEM y de  $71,75 \pm 8,4$  mmHg a  $74,25 \pm 18,6$  mmHg en el grupo HEMHTIC). Entre T0 y Tf descendió mínimamente tanto en el grupo HEM ( $78,00 \pm 19,6$  mmHg a  $72,25 \pm 10,2$  mmHg) como en el HEMHTIC ( $74,25 \pm 18,6$  mmHg a  $67,00 \pm 7,6$  mmHg). La diferencia de la PAM en Tf fue estadísticamente significativa en relación con el grupo CONTROL en ambos grupos ( $p=0.008$  para el grupo HEM y  $p=0.01$  para el grupo HEMHTIC). (fig. 30)

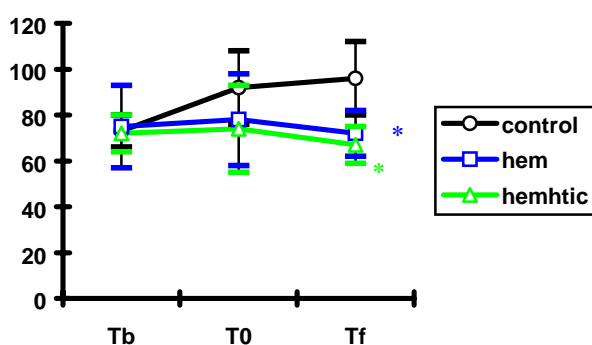


Fig. 30. PAM (mmHg)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.1.2. FRECUENCIA CARDIACA (FC)

La frecuencia cardiaca se mantuvo estable en el grupo HEM. En el grupo HEMHTIC presentó una tendencia al descenso entre T0 y Tf que no fue ni clínica ni estadísticamente significativa ( $103 \pm 5.5$  lat/min en T0;  $70.75 \pm 18.2$  lat/min en Tf). (fig. 31)

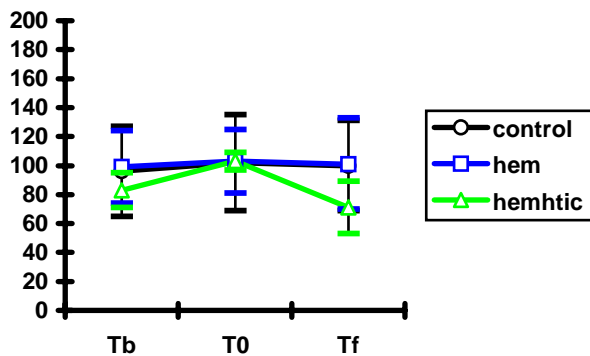


Fig. 31. FC (lat/min)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.1.3. GASTO CARDIACO (GC) Y PRESIÓN VENOSA CENTRAL (PVC)

El gasto cardiaco permaneció sin cambios a lo largo del estudio en los dos grupos de hematoma. La PVC se mantuvo estable en el grupo HEM, y

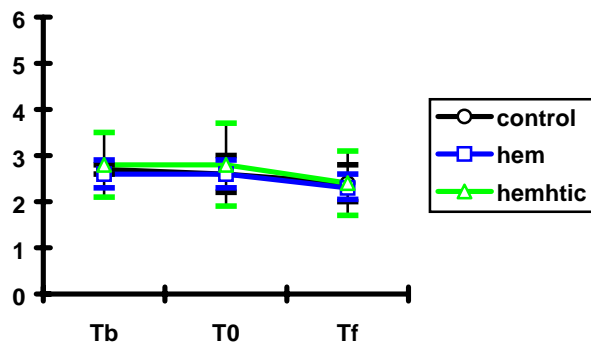


Fig. 32. GC (l/min)  
hematomas-CONTROL

experimentó un incremento no significativo entre Tb y T0 en el grupo HEMHTIC. (fig. 32 y 33).

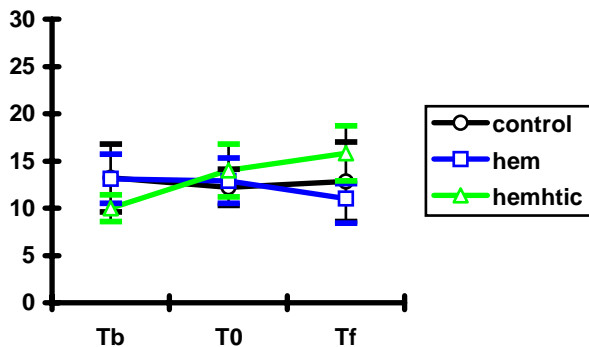


Fig. 33. PVC (mmHg)  
hematomas-CONTROL

#### 2.1.1.4. RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS (RVS)

Las resistencias vasculares sistémicas tanto en el HEM como en el HEMHTIC tendieron a mantenerse globalmente estables, y no mostraron la tendencia al ascenso del grupo CONTROL. La comparación del valor en T0 del grupo HEMHTIC con el CONTROL mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.009$ ). (fig. 34)

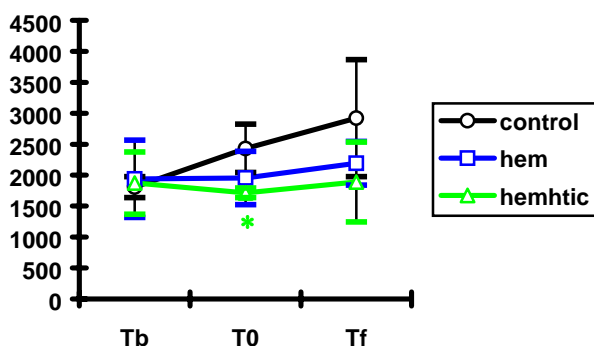


Fig. 34. RVS (dina x s<sup>-1</sup> x cm<sup>-5</sup>)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.1.5. EXTRACCIÓN SISTÉMICA DE OXÍGENO (SEO<sub>2</sub>)

No presentó cambios destacables a lo largo del estudio en ninguno de los grupos de hematoma. Las medias se encontraron levemente por debajo del límite inferior de la normalidad para seres humanos (14-29%) tanto en el grupo CONTROL como en los dos grupos de hematomas (fig. 35).

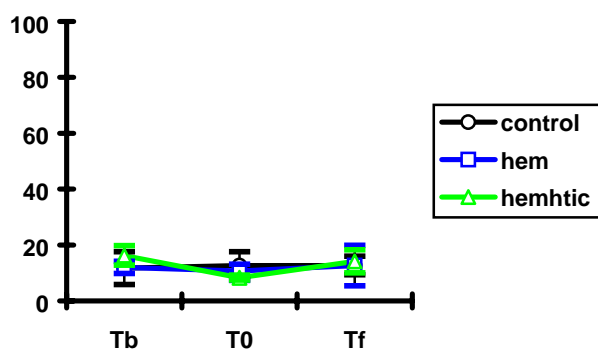


Fig. 35. SEO<sub>2</sub> (%)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.1.6. RESUMEN

La PAM, el GC y las resistencias vasculares sistémicas se mantuvieron globalmente estables a lo largo del estudio. Lo mismo sucedió con la PVC y la FC, a excepción del grupo HEMHTIC, en el que la PVC aumentó mínimamente entre Tb y T0 y la FC disminuyó un poco entre T0 y Tf, aunque estos cambios no fueron significativos.



En relación con el grupo CONTROL, no existió la tendencia al aumento de la PAM y de las resistencias vasculares sistémicas. En ambos hematomas, la PAM fue significativamente menor que en el CONTROL en Tf. Las resistencias vasculares sistémicas fueron significativamente menores en T0 en el grupo HEMHTIC.

### **2.1.2. CAMBIOS EN LA PIC Y EN LA HEMODINÁMICA**

#### **CEREBRAL**

En las Tablas XVIII, XIX y XX se muestran los valores de la PIC y las variables hemodinámicas cerebrales en los diferentes grupos.

<b>CONTROL</b>	<b>Tb</b>	<b>T0</b>	<b>Tf</b>
<b>PIC (mmHg)</b>	10,75±5,9	10,00±5,4	10,00±3,6
<b>PY (mmHg)</b>	16,80±3,8	16,00±3,7	16,00±3,9
<b>ΔFA (%)</b>	100	103,10±32,3	93,42±36,5
<b>ΔMC (%)</b>	100	100	102,76±9,6
<b>PPC (mmHg)</b>	63±9,6	80,00±14,6	92,50±9,8

Tabla XVIII. PIC y variables hemodinámicas cerebrales. Grupo CONTROL.

<b>HEM</b>	<b>Tb</b>	<b>T0</b>	<b>Tf</b>
<b>PIC (mmHg)</b>	6,87±2,2	15,50±5	14,37±4,5
<b>PY (mmHg)</b>	15,83±1,8	16,50±2,4	16,60±2,3
<b>ΔFA (%)</b>	100	95,05±21,6	82,87±26,8
<b>ΔMC (%)</b>	100	97,12±22,7	100,82±23,5
<b>PPC (mmHg)</b>	68,50±19,2	62,50±19,1	57,12±10,3

Tabla XIX. PIC y variables hemodinámicas cerebrales. Grupo HEM.

RESULTADOS

HEMHTIC	Tb	T0	Tf
PIC (mmHg)	9,00±3,7	32,50±5,2	33,00±8,8
PY (mmHg)	12,75±4,3	13,50±4,7	13,50±5,7
ΔFA (%)	100	111,68±37,4	75,99±38,2
ΔMC (%)	100	101,60±37,5	141,35±30,7
PPC (mmHg)	62,75±8,8	41,75±19,7	34,00±12,2

Tabla XX. PIC y variables hemodinámicas cerebrales. Grupo HEMHTIC.

### 2.1.2.1. PRESIÓN INTRACRANEAL (PIC)

La PIC, tal como habíamos planificado inicialmente, aumentó más de un 100% del valor basal en el grupo HEM (de  $6,87 \pm 2,2$  mmHg a  $15,50 \pm 5,01$  mmHg) sin que llegara a crearse hipertensión intracraneal y se mantuvo a lo largo del estudio (valor final de  $14,37 \pm 4,50$  mmHg). En cambio, en el grupo HEMHTIC la PIC pasó de  $9 \pm 3,7$  mmHg en el Tb a  $32,5 \pm 5,2$  mmHg en T0 y alcanzó  $33 \pm 8,8$  mmHg en Tf. La diferencia de los valores de T0 y Tf fue estadísticamente significativa entre el grupo HEMHTIC y el grupo CONTROL ( $p=0.0009$  y  $p=0.0028$  respectivamente). (fig. 36)

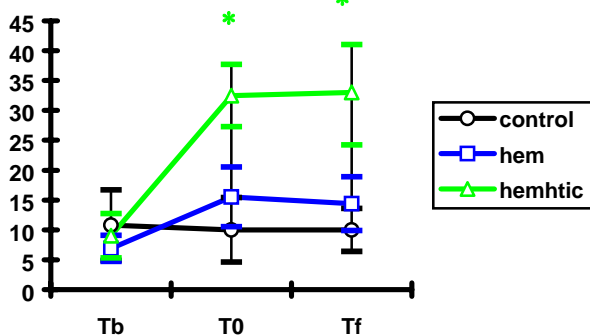


Fig. 36 PIC (mmHg)  
hematomas-CONTROL

## 2.1.2.2. VARIACIÓN DEL FLUJO CAROTÍDEO ( $\Delta$ FA) Y PRESIÓN YUGULAR (PY)

El flujo carotídeo se mantuvo estable en el grupo HEM. En el grupo HEMHTIC cayó entre T0 y Tf de forma no significativa. La presión de la vena yugular interna no se modificó de forma llamativa durante el estudio. (figs. 37 y 38).

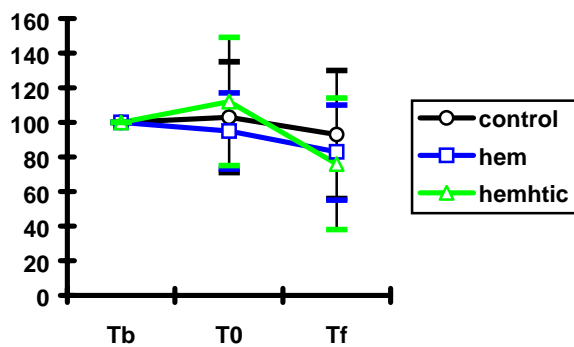


Fig. 37.  $\Delta$ FA (%)  
hematomas-CONTROL

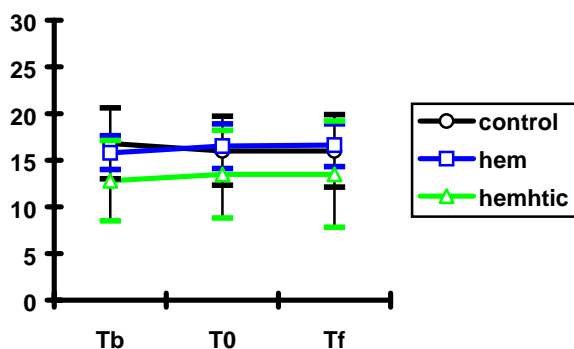


Fig. 38. PY (mmHg)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.2.3. VARIACIÓN DEL FLUJO EN LA MICRO-CIRCULACIÓN CEREBRAL ( $\Delta$ MC)

El flujo de la microcirculación permaneció constante en el grupo HEM a lo largo de todo el estudio. Sin embargo, en el grupo HEMHTIC el comportamiento fue diferente. Entre Tb y T0, existió estabilidad del flujo y, sin embargo, entre T0 y Tf se produjo un incremento, alcanzando valores cuya diferencia con el CONTROL fue estadísticamente significativa ( $p=0.034$ ). (fig. 39)

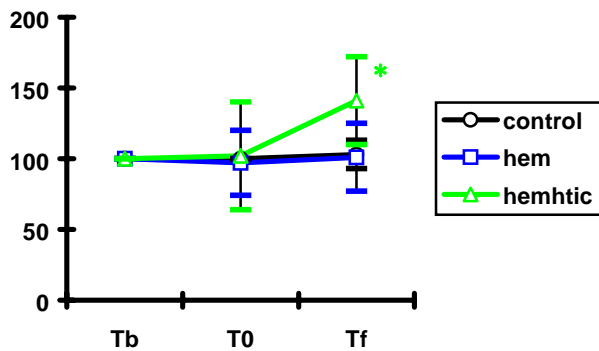


Fig. 39.  $\Delta$ MC (%) hematomas-CONTROL

### 2.1.2.4. PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL (PPC)

La PPC cayó en ambos grupos a lo largo del estudio. En T0, la diferencia del grupo HEMHTIC con el grupo CONTROL fue estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ), y en Tf alcanzó significación estadística en ambos grupos de hematoma ( $p=0.0002$  para el grupo HEM y  $p=0.0003$  para el grupo

HEMHTIC). En el grupo HEMHTIC llegó en Tf a valores tan bajos como 34.00 mmHg. (fig. 40)

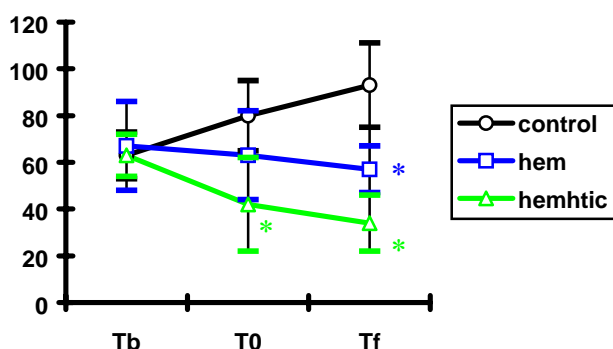


Fig. 40. PPC (mmHg) hematomas-CONTROL

### 2.1.2.5. RESUMEN

En ambos modelos conseguimos el aumento de PIC deseado, que se mantuvo estable en el tiempo.

En el modelo HEM se produce un incremento de la PIC no estadísticamente significativo. Sin embargo, dada la tendencia de la PAM a disminuir, sí que aparecen alteraciones significativas de la PPC en Tf. La presión yugular y los flujos carotídeo y de la microcirculación se mantienen estables.

En el modelo HEMHTIC la PIC aumenta de forma estadísticamente significativa, con una caída de la PPC también significativa tanto en T0 como en Tf. La microcirculación cerebral aumenta de forma significativa en Tf. El

## RESULTADOS

flujo carotídeo cae en Tf, aunque de forma no significativa. La presión yugular no se modifica de forma significativa.

### 2.1.3. CAMBIOS EN LA REACTIVIDAD CEREBRO-VASCULAR

En las Tablas XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV y XXVI se representan el cociente de autorregulación (CA) y el porcentaje de reactividad al CO<sub>2</sub> (%CO<sub>2</sub>) de los grupos HEM y HEMHTIC, así como los parámetros que son necesarios para su cálculo.

Caso 1	bAC	bDC	bAA	bDA	oAC	oDC	oAA	oDA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,4	98,0	98,9	98,9	99,1	98,4	99,2	99,3	99,3	98,7	99,1	99,4
SjO <sub>2</sub> (%)	73	88,4	80,2	87,9	74,7	71,0	73,5	82,0	79,1	86,5	84,8	86,8
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40,2	56,3	-	-	31,8	53,4	-	-	35,4	50,4	-	-
PAM (mmHg)	-	-	96	124	-	-	113	167	-	-	116	162

Tabla XXI. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEM. Caso nº 1.

**bAC:** Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC:** Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA:** Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA:** Tb después de la prueba de autorregulación. **oAC:** T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oDC:** T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oAA:** T0 antes de la prueba de autorregulación. **oDA:** T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC:** Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC:** Tf después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA:** Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA:** Tf después de la prueba de autorregulación.

Caso 2	bAC	bDC	bAA	bDA	oAC	oDC	oAA	oDA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,1	98,3	98,8	98,9	98,9	97,5	98,6	98,5	98,1	93,1	98,3	98,0
SjO <sub>2</sub> (%)	92,6	87,8	90,7	91,7	93	90,7	91,5	86,5	88	84,5	94,3	95,1
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,0	56,9	-	-	48,1	60,3	-	-	42,7	63,4	-	-
PAM (mmHg)	-	-	83	127	-	-	79	110	-	-	86	147

Tabla XXII. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEM. Caso nº 2.

**bAC:** Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC:** Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA:** Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA:** Tb después de la prueba de autorregulación. **oAC:** T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oDC:** T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oAA:** T0 antes de la prueba de autorregulación. **oDA:** T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC:** Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC:** Tf después de

RESULTADOS

prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA**: Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA**: Tf después de la prueba de autorregulación.

Caso 1	bAC	bDC	bAA	bDA	0AC	0DC	0AA	0DA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,6	99,3	99,5	99,6	99,1	98,8	99,5	99,7	99,5	99,4	99,7	99,7
SjO <sub>2</sub> (%)	62,6	57,5	59,8	67,3	83,0	85,4	88,8	96,7	81,8	81,3	82,1	83,3
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	30,2	36,4	-	-	33,5	44,4	-	-	42,1	49,1	-	-
PAM (mmHg)	-	-	45	60	-	-	53	74	-	-	58	85

Tabla XXIII. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEMHTIC. Caso n° 1.

**bAC**: Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC**: Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA**: Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA**: Tb después de la prueba de autorregulación. **0AC**: T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **0DC**: T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **0AA**: T0 antes de la prueba de autorregulación. **0DA**: T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC**: Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC**: Tf después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA**: Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA**: Tf después de la prueba de autorregulación.

Caso 2	bAC	bDC	bAA	bDA	0AC	0DC	0AA	0DA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,7	99,6	99,7	99,8	99,6	99,4	99,5	99,7	99,7	99,5	99,7	99,7
SjO <sub>2</sub> (%)	86,8	82,7	87,1	91,5	82,8	80,7	83,6	87,5	77,5	77,9	78,4	81,3
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	32,6	39,6	-	-	28,5	38,6	-	-	28,1	45,2	-	-
PAM (mmHg)	-	-	69	112	-	-	58	99	-	-	66	108

Tabla XXIV. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEMHTIC. Caso n° 2.

**bAC**: Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC**: Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA**: Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA**: Tb después de la prueba de autorregulación. **0AC**: T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **0DC**: T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **0AA**: T0 antes de la prueba de autorregulación. **0DA**: T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC**: Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC**: Tf después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA**: Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA**: Tf después de la prueba de autorregulación.

	Tb				T0				Tf			
	CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>	
Caso 1	6,44	Cons	10,86	Cons	97,11	Alter	0,5	Alter	3,1	Cons	4,37	Cons
Caso 2	6,22	Cons	2,01	Cons	37,67	Alter	1,1	Cons	45,05	Alter	0,84	Alter

Tabla XXV. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEM.

**CA**: cociente de autorregulación. **%CO<sub>2</sub>**: porcentaje de vasorreactividad al CO<sub>2</sub>. **Cons.**: conservada. **Alter.**: alterada.

## RESULTADOS

	Tb				T0				Tf			
	CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>	
<b>Caso 1</b>	12,38	Cons.	1,85	Cons.	138,73	Alter.	1,85	Cons.	24,39	Alter.	0,3	Alter.
<b>Caso 2</b>	4,63	Cons.	3,38	Cons.	30,32	Alter.	1,00	Alter.	98,50	Alter.	0,16	Alter.

Tabla XXVI. Reactividad cerebrovascular. Grupo HEMHTIC.

**CA:** cociente de autorregulación. **%CO<sub>2</sub>:** porcentaje de vasorreactividad al CO<sub>2</sub>. **Cons.:** conservada. **Alter.:** alterada.

### 2.1.3.1. GRUPO HEM

En T0 uno de los animales presentó una vasoparálisis completa que fue transitoria (la reactividad cerebrovascular se ha recuperado en Tf). En cambio, el otro animal presentó en T0 una vasoparálisis disociada, que se hizo completa en Tf.

### 2.1.3.2. GRUPO HEMHTIC

En T0, uno de los cerdos presentó una vasoparálisis disociada y el otro completa. En Tf, ambos animales presentaron una vasoparálisis completa.

## 2.1.4. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS HEMOMETABÓLICOS

### CEREBRALES

En las Tablas XXVII, XXVIII y XXIX se muestran los valores de los parámetros hemometabólicos para los grupos CONTROL, HEM y HEMHTIC.



CONTROL	Tb	T0	Tf
SjO <sub>2</sub> (%)	89,68±4,9	87,78±2,9	90,82±4
CEO <sub>2</sub> (%)	9,96±5,1	11,84±2,9	8,80±4

Tabla XXVII. Variables hemometabólicas cerebrales. Grupo CONTROL.

HEM	Tb	T0	Tf
SjO <sub>2</sub> (%)	82,90±14,2	84,00±13,1	78,33±19,3
CEO <sub>2</sub> (%)	16,30±13,9	15,46±13,1	19,83±17,3

Tabla XXVIII. Variables hemometabólicas cerebrales. Grupo HEM.

HEMHTIC	Tb	T0	Tf
SjO <sub>2</sub> (%)	78,45±11,9	86,75±4,9	84,50±7,1
CEO <sub>2</sub> (%)	21,17±11,9	13,10±4,7	15,10±7,1

Tabla XXIX. Variables hemometabólicas cerebrales. Grupo HEMHTIC.

Tanto las determinaciones de la SjO<sub>2</sub> como de la CEO<sub>2</sub> se mantuvieron sin cambios apreciables a lo largo del estudio en ambos grupos de hematoma.

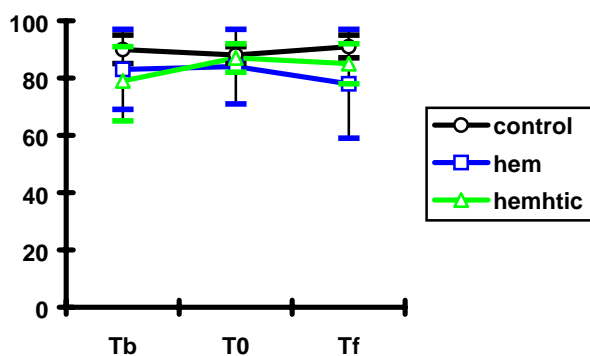


Fig. 41. SjO<sub>2</sub> (%) hematomas-CONTROL

## RESULTADOS

La  $SjO_2$  y la  $CEO_2$  presentaron, tanto en el grupo CONTROL como en los HEM y HEMHTIC, valores altos y bajos respectivamente para los considerados como normales en seres humanos (figs. 41 y 42).

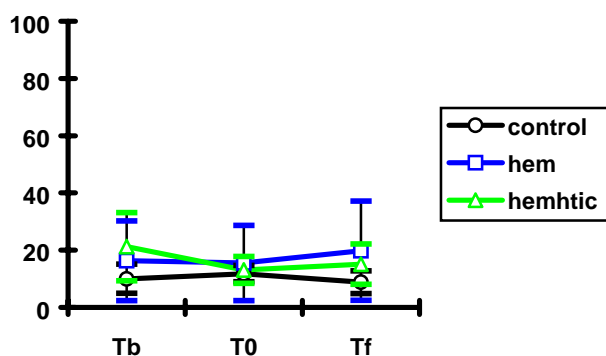


Fig. 42.  $CEO_2$  (%)  
hematomas-CONTROL

### 2.1.4.1. RESUMEN

Los modelos HEM y HEMHTIC no producen modificaciones relevantes de los parámetros hemometabólicos.

## 2.2. GRUPO EDEMA

En el grupo EDEMA se estudiaron 10 animales y en el CONTROL cinco.

### 2.2.1. CAMBIOS SISTÉMICOS

En las Tablas XXX y XXXI se incluyen los valores de los parámetros hemodinámicos sistémicos de los grupos CONTROL y EDEMA.

CONTROL	Tb	T0	Tf
PAM (mmHg)	73,20±7,2	92,00±16,3	96,00±16,5
FC (lat/min)	95,60±30,7	101,80±32,9	100,40±31
GC (l/min)	2,65±0,1	2,61±0,4	2,37±0,4
PVC (mmHg)	13,20±3,6	12,20±1,9	12,80±4,2
RVS (dina/sxcm <sup>5</sup> )	1805,71±168,4	2433,00±388	2921,70±944,1
SaO <sub>2</sub> (%)	99,64±0,31	99,62±0,13	99,58±0,18
Sv <sup>-</sup> O <sub>2</sub> (%)	88,13±6,76	86,98±5,04	87,04±3,34
SEO <sub>2</sub> (%)	11,65±5,8	12,64±5	12,54±3,3

Tabla XXX. Variables sistémicas. Grupo CONTROL.

EDEMA	Tb	T0	Tf
PAM (mmHg)	77,90±17,6	86,40±12	86,30±15,4
FC (lat/min)	100,90±16,9	108,40±27,8	124,80±33,4
GC (l/min)	3,31±1,2	3,51±1,3	3,19±1,4
PVC (mmHg)	10,70±2	12,00±4,2	11,00±3,9
RVS (dina/sxcm <sup>5</sup> )	1776,90±750,8	1967,63±820,8	2244,15±1228,6
SaO <sub>2</sub> (%)	99,42±0,3	99,30±0,5	99,27±0,4
Sv <sup>-</sup> O <sub>2</sub> (%)	87,01±5,7	85,88±6,7	87,78±3,6
SEO <sub>2</sub> (%)	12,37±5	13,38±6,2	11,48±3

Tabla XXXI. Variables sistémicas. Grupo EDEMA.

### 2.2.1.1. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM)

La PAM se mantuvo prácticamente estable a lo largo del estudio, y no presentó diferencias significativas con el grupo CONTROL. (fig. 43)

## RESULTADOS

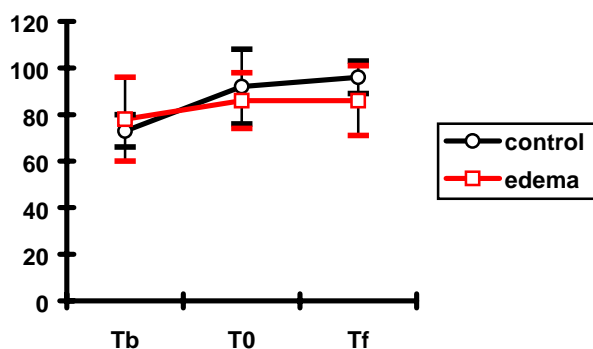


Fig. 43. PAM (mmHg)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.1.2. FRECUENCIA CARDIACA (FC)

La frecuencia cardiaca permaneció globalmente estable a lo largo de todo el estudio (fig. 44).

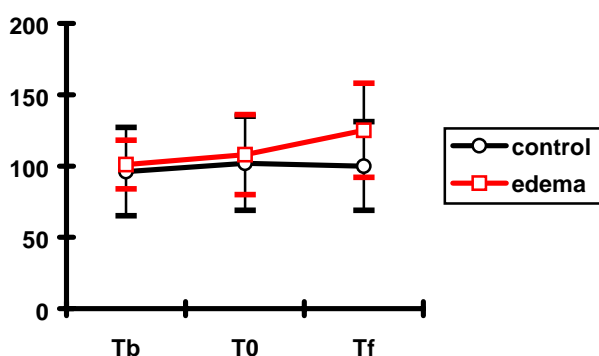


Fig. 44. FC (lat/min)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.1.3. GASTO CARDIACO (GC) Y PRESIÓN VENOSA CENTRAL (PVC)

La PVC y el gasto cardiaco no presentaron cambios destacables a lo largo del estudio. (figs. 45 y 46)

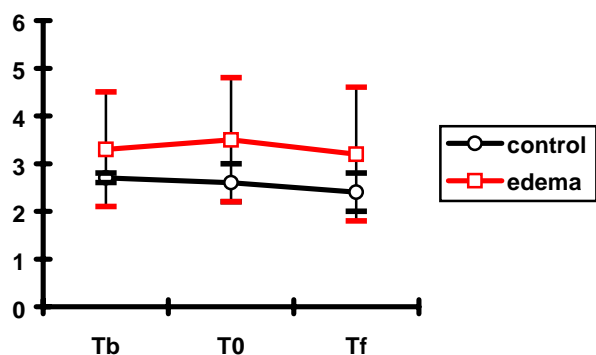


Fig. 45. GC (l/min)  
EDEMA-CONTROL

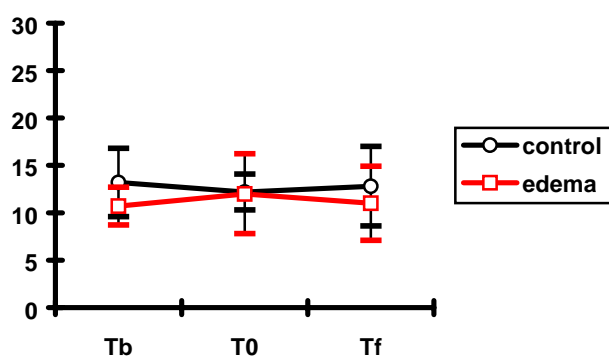


Fig. 46. PVC (mmHg)  
EDEMA-CONTROL

#### 2.2.1.4. RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS (RVS)

Las resistencias vasculares sistémicas no mostraron la tendencia al aumento del grupo CONTROL ( $1776.90 \pm 750.8$  en Tb;  $1967.63 \pm 820.8$  en T0;  $2244.15 \pm 1228.6$  en Tf). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (fig. 47)

## RESULTADOS

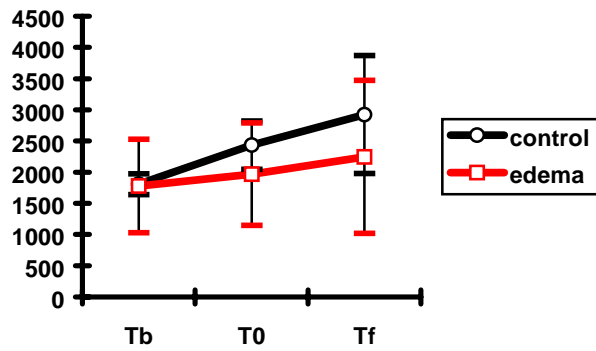


Fig. 47. RVS ( $\text{dina} \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ )  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.1.5. EXTRACCIÓN SISTÉMICA DE OXÍGENO ( $\text{SEO}_2$ )

La  $\text{SEO}_2$  se mantuvo también constante. Las medias fueron bajas en relación con los valores normales en seres humanos (fig. 48).

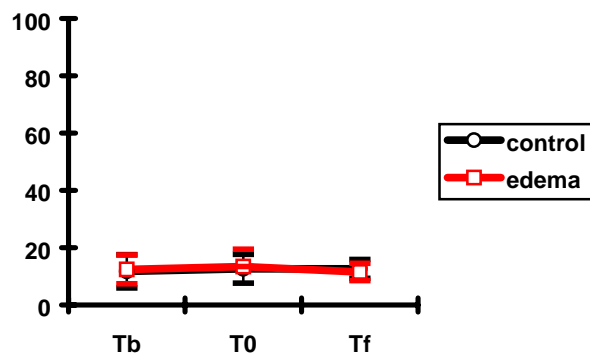


Fig. 48.  $\text{SEO}_2$  (%)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.1.6. RESUMEN

No existieron diferencias significativas entre el grupo EDEMA y el CONTROL. La tendencia al incremento de la PAM y de las RVS fue menos evidente que en el grupo CONTROL.

### 2.2.2. CAMBIOS EN LA PIC Y LA HEMODINÁMICA CEREBRAL

En las Tablas XXXII y XXXIII se incluyen los valores de la PIC y los parámetros hemodinámicos cerebrales de los grupos CONTROL y EDEMA.

CONTROL	Tb	T0	Tf
PIC (mmHg)	10,75±5,9	10,00±5,4	10,00±3,6
PY (mmHg)	16,80±3,8	16,00±3,7	16,00±3,9
ΔFA (%)	100	103,10±32,3	93,42±36,5
ΔMC (%)	100	100	102,76±9,6
PPC (mmHg)	63±9,6	80,00±14,6	92,50±9,8

Tabla XXXII. PIC y variables hemodinámicas cerebrales. Grupo CONTROL.

EDEMA	Tb	T0	Tf
PIC (mmHg)	7,70±2,8	8,70±3,7	8,90±4,7
PY (mmHg)	14,90±1,9	16,00±2,4	13,60±2,1
ΔFA (%)	100	124,18±65,6	114,50±83,7
ΔMC (%)	100	136,11±36,3	145,65±32,5
PPC (mmHg)	70,20±17,9	77,70±13,5	77,40±15,7

Tabla XXXIII. PIC y variables hemodinámicas cerebrales. Grupo EDEMA.

### 2.2.2.1. PRESIÓN INTRACRANEAL (PIC)

La PIC se mantuvo estable a lo largo de todo el estudio ( $7,70 \pm 2,8$  mmHg en Tb,  $8,70 \pm 3,7$  mmHg en T0 y  $8,9 \pm 4,7$  mmHg en Tf), sin diferencias con el grupo CONTROL (fig. 49).

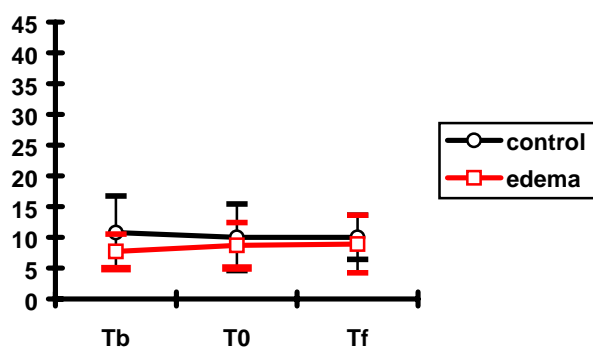


Fig. 49. PIC (mmHg)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.2.2. VARIACIÓN DEL FLUJO CAROTÍDEO ( $\Delta$ F<sub>A</sub>) Y PRESIÓN YUGULAR (PY)

El flujo carotídeo aumentó entre Tb y T0, aunque esta diferencia no fue significativa con respecto al grupo CONTROL. No hubo variaciones relevantes en la presión yugular del grupo EDEMA a lo largo del estudio (fig. 50 y 51).



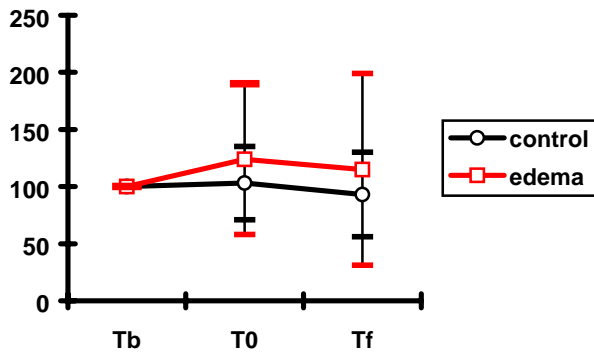


Fig. 50. ΔFA (%)  
EDEMA-CONTROL

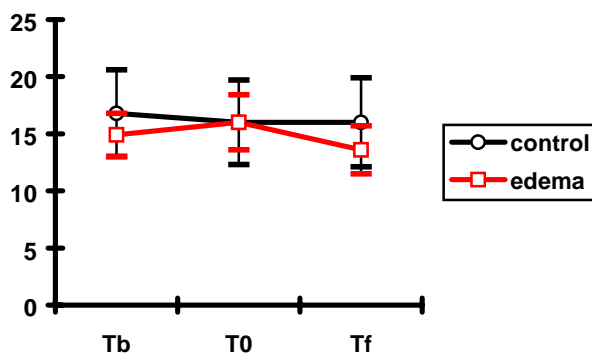


Fig. 51. PY (mmHg)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.2.3. VARIACIÓN DE FLUJO EN LA MICRO-CIRCULACIÓN CEREBRAL (ΔMC)

El flujo de la microcirculación se incrementó de forma notable pero no significativa en T0, y esta elevación persistió en Tf (136.11 ± 36.3 % en Tb; 145.65 ± 32.5 % en Tf), donde se hizo estadísticamente significativa (p=0.034) (fig. 52).

## RESULTADOS

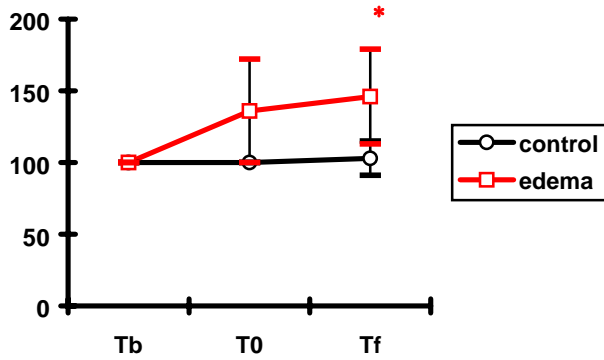


Fig. 52.  $\Delta$ MC (%)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.2.4. PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL (PPC)

La PPC se mantuvo sin cambios en todo el estudio. Esto contrasta con la tendencia al aumento de la PPC en el grupo CONTROL por efecto de la elevación de la PAM (fig. 53).

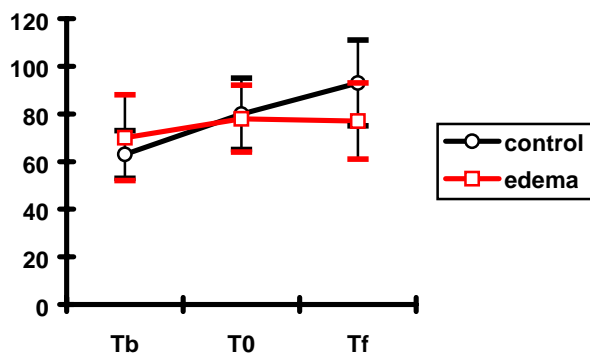


Fig. 53. PPC (mmHg)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.2.5. RESUMEN

El modelo de EDEMA no indujo cambios relevantes en la PIC, la PY o la PPC, pero sí ocasionó un incremento del flujo carotídeo y un aumento significativo de la microcirculación.

### 2.2.3. CAMBIOS EN LA REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR

En las Tablas XXXIV, XXXV y XXXVI se representan el cociente de autorregulación (CA) y el porcentaje de reactividad al CO<sub>2</sub> (%CO<sub>2</sub>) del grupo EDEMA, así como los parámetros que son necesarios para su cálculo.

Caso 1	bAC	bDC	bAA	bDA	oAC	oDC	oAA	oDA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,6	99,4	99,7	99,7	99,6	99,2	99,3	99,5	99,6	98,7	99,6	99,6
SjO <sub>2</sub> (%)	84,7	86,9	83,5	82,8	80,6	87,8	83,4	76,9	78,2	84,7	86,7	84,5
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	33,9	46,0	-	-	36,7	49,4	-	-	38,8	53,2	-	-
PAM (mmHg)	-	-	89	130	-	-	92	142	-	-	100	130

Tabla XXXIV. Reactividad cerebrovascular. Grupo EDEMA. Caso nº 1.

**bAC:** Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC:** Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA:** Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA:** Tb después de la prueba de autorregulación. **oAC:** T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oDC:** T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oAA:** T0 antes de la prueba de autorregulación. **oDA:** T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC:** Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC:** Tf después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA:** Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA:** Tf después de la prueba de autorregulación.

Caso 2	bAC	bDC	bAA	bDA	oAC	oDC	oAA	oDA	fAC	fDC	fAA	fDA
SaO <sub>2</sub> (%)	99,1	97,2	98,8	99,5	99,3	98,5	98,8	99,4	99,4	98,9	99,5	99,6
SjO <sub>2</sub> (%)	73,4	74,9	79,6	77,5	70,4	66,8	79,6	67,8	82,7	87,2	87,2	73,0
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	48,5	54,3	-	-	34,2	51,9	-	-	42	55,2	-	-
PAM (mmHg)	-	-	69	100	-	-	73	102	-	-	84	107

Tabla XXXV. Reactividad cerebrovascular. Grupo EDEMA. Caso nº 2.

**bAC:** Tb antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bDC:** Tb después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **bAA:** Tb antes de la prueba de autorregulación. **bDA:** Tb después de la prueba de autorregulación. **oAC:** T0 antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oDC:** T0 después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **oAA:** T0 antes de la prueba de autorregulación. **oDA:** T0 después de la prueba de autorregulación. **fAC:** Tf antes de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fDC:** Tf después de prueba de reactividad al CO<sub>2</sub>. **fAA:** Tf antes de la prueba de autorregulación. **fDA:** Tf después de la prueba de autorregulación.

	Tb				T0				Tf			
	CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>		CA		%CO <sub>2</sub>	
Caso 1	2,62	Cons	1,58	Cons	5,65	Cons	5,24	Cons	3,97	Cons	3,67	Cons
Caso 2	4,83	Cons	2,63	Cons	80,1	Alter	0,49	Alter	16,64	Cons	3,23	Cons

Tabla XXXVI. Reactividad cerebrovascular. Grupo EDEMA.

**CA:** cociente de autorregulación. **%CO<sub>2</sub>:** porcentaje de vasorreactividad al CO<sub>2</sub>. **Cons.:** conservada. **Alter.:** alterada.

## RESULTADOS

La autorregulación y la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> estuvieron preservadas durante todo el estudio en uno de los animales. En cambio, el otro presentó una vasoparálisis completa en T0, que fue transitoria (reactividad cerebrovascular normalizada en Tf).

### **2.2.4. CAMBIOS HEMOMETABÓLICOS CEREBRALES**

En las Tablas XXXVII Y XXXVIII se incluyen los valores de los parámetros hemometabólicos cerebrales de los grupos CONTROL Y EDEMA.

<b>CONTROL</b>	<b>Tb</b>	<b>T0</b>	<b>Tf</b>
<b>SjO<sub>2</sub> (%)</b>	89,68±4,9	87,78±2,9	90,82±4
<b>CEO<sub>2</sub> (%)</b>	9,96±5,1	11,84±2,9	8,80±4

Tabla XXXVII. Variables hemometabólicas cerebrales. Grupo CONTROL.

<b>EDEMA</b>	<b>Tb</b>	<b>T0</b>	<b>Tf</b>
<b>SjO<sub>2</sub> (%)</b>	79,78±10,9	82,23±11,5	85,36±6,9
<b>CEO<sub>2</sub> (%)</b>	18,52±10,6	16,97±11,7	13,87±7

Tabla XXXVIII. Variables hemometabólicas cerebrales. Grupo EDEMA.

La SjO<sub>2</sub> y la CEO<sub>2</sub> se mantuvieron sin cambios en todo el estudio. Los valores medios fueron altos para la SjO<sub>2</sub> y bajos para la CEO<sub>2</sub> en relación con las medias normales en humanos, como sucedía con el grupo CONTROL.(fig. 54 y 55)

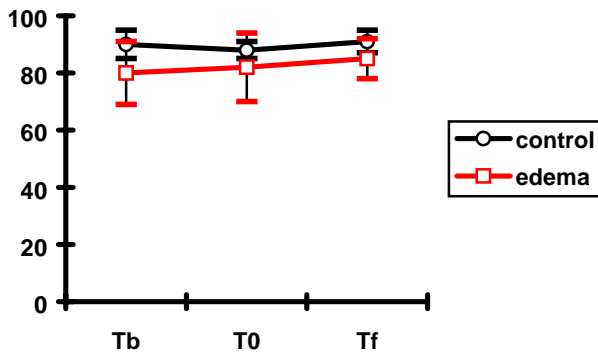


Fig. 54. SjO<sub>2</sub> (%)  
EDEMA-CONTROL

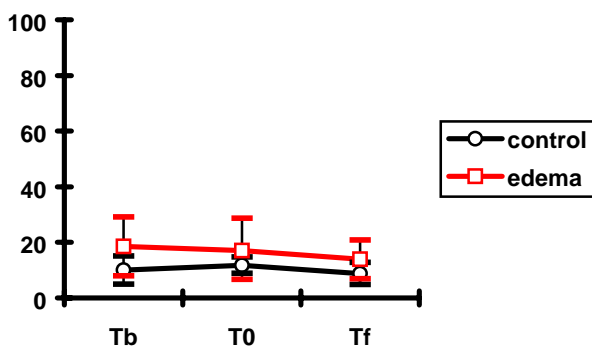


Fig. 55. CEO<sub>2</sub> (%)  
EDEMA-CONTROL

### 2.2.4.1. RESUMEN

El edema cerebral producido por este modelo no se tradujo en cambios significativos en los parámetros hemometabólicos en relación con el grupo CONTROL.

# **DISCUSIÓN**

## *DISCUSIÓN*

# **1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA MONITORIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN AMBOS MODELOS**

## **1.1. VARIABLES SISTÉMICAS**

### **1.1.2. SEO<sub>2</sub>**

Los valores de la extracción sistémica de oxígeno (SEO<sub>2</sub>) en nuestro estudio fueron menores que las medias consideradas como normales en humanos (14-29%) (Cruz, 1991). La SEO<sub>2</sub> depende de la saturación arterial de oxígeno, del consumo metabólico sistémico de oxígeno y del gasto cardiaco (González, 1972; Cruz, 1991). La saturación arterial de oxígeno se mantuvo siempre en niveles próximos al 100%. El gasto cardiaco basal en los diferentes grupos osciló entre 2,59 y 3,31 l/min, rangos prácticamente normales según los parámetros de referencia en seres humanos (2.8-4.2 l/min [Greenberg, 1994]). Fármacos anestésicos como el isofluorano disminuyen el consumo tisular sistémico de oxígeno, lo que hace que la saturación venosa mixta (Sv<sup>-</sup> O<sub>2</sub>) sea mayor y que, por tanto, la SEO<sub>2</sub> disminuya.



## **1.2. VARIABLES HEMODINÁMICAS Y HEMOMETABÓLICAS CEREBRALES**

### **1.2.1. PIC**

La utilización de un sensor de PIC Camino intraparenquimatoso es un procedimiento validado en experimentación con modelos experimentales en cerdos (Josephs, 1994; Schöb, 1996; Rosenthal, 1997; Moncure, 1999). Al igual que en humanos, permite no sólo obtener datos numéricos, sino también una onda de PIC, con los armónicos correspondientes, que podría ser utilizada para estudios de complianza cerebral.

### **1.2.2. OXIMETRÍA YUGULAR**

Los valores de la saturación yugular de oxígeno ( $SjO_2$ ) y la extracción cerebral de oxígeno ( $CEO_2$ ) mostraron en todos los grupos unos valores alejados en relación con los considerados como normales para humanos (excesivamente alto para la  $SjO_2$  y bajo para la  $CEO_2$ ). El aumento de la  $SjO_2$  y la disminución de la  $CEO_2$  indican, en principio, un flujo sanguíneo cerebral (FSC) excesivo para el consumo metabólico cerebral. Esto puede producirse por un aumento relativo del flujo (hiperemia o perfusión de lujo) o por un infarto cerebral masivo (efecto shunt).

Los factores del propio modelo que podrían condicionar alteraciones del FSC fueron controlados a lo largo del estudio. La temperatura no aumentó en más de 1.5 °C en ninguno de los casos. Los animales habían seguido estrictos controles veterinarios, de tal manera que no era esperable que presentaran ninguna patología intracraneal que alterase el FSC. La PaCO<sub>2</sub> se mantuvo en rangos de normocapnia en todo el estudio, salvo en los momentos y en los casos en los que se realizaron tests de vasorreactividad al CO<sub>2</sub>.

El isofluorano produce una disminución del consumo metabólico cerebral de oxígeno y apenas del FSC a la concentración alveolar mínima utilizada en nuestro estudio (Stullken, 1977; Drummond, 1986). En nuestro grupo CONTROL, las variables que reflejan el FSC global o regional no han experimentado cambios, probablemente porque a la concentración alveolar mínima (CAM) utilizada estos efectos no son importantes.

Las modificaciones del FSC inducidas por el atracurio son transitorias y duran sólo unos minutos. Schramm (1998) encontró en un estudio clínico una disminución de minutos de duración del FSC tras la administración de atracurio endovenoso, seguida de una hipercompensación con incremento del FSC que persistió de 9 a 12 minutos. Otros autores no han encontrado modificación alguna del consumo metabólico de oxígeno por el atracurio (Lanier, 1985).

## DISCUSIÓN

La ligadura de la arteria carótida común derecha podría hacer pensar en un infarto cerebral masivo como justificación del aumento de la  $SjO_2$  y la caída de la  $CEO_2$ . En nuestro estudio no se han incluido determinaciones de lactatos en la sangre de la vena yugular interna para descartar este hecho.

En el cerdo, debido a sus peculiaridades anatómicas, sólo la arteria carótida común es accesible con facilidad para su canulación (Werba, 1992). La ligadura continua de esta arteria ha provocado en modelos experimentales en monos una mayor incidencia de apnea, bradicardia, hipotensión y lesiones cerebrales permanentes (Perkins, 1994). Sin embargo, en cerdos, Werba (1990) ha demostrado que este mismo procedimiento, mantenido al menos durante 1 hora, no produce ninguna de estas alteraciones hemodinámicas ni rotura de la BHE evidenciada por tinción con azul de Evans. Este hecho es congruente con las descripciones anatómicas en cerdos de grandes conexiones arteriales extradurales irrigadas por ambas arterias carótidas comunes y de numerosas colaterales entre ramas de la arteria carótida externa y la interna, y con la existencia de circuitos anastomóticos arteriales funcionantes en la base cerebral del cerdo (retes mirabiles rostral y caudal) como para suplir una oclusión de la arteria carótida interna (Ghoshal, 1982) (fig. 56).

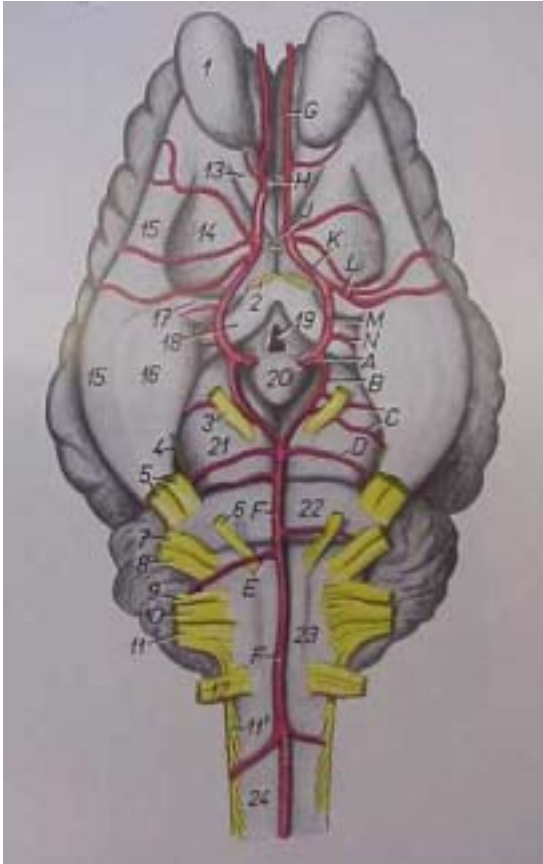


Fig. 56. Anastomosis arteriales en la base cerebral del cerdo. Tomado de Popesko P. Atlas de Anatomía Topográfica de los Animales Domésticos. Salvat. Barcelona 1981.

La monitorización del flujo de la microcirculación no mostró ninguna modificación en el grupo CONTROL. Además, si hubiera existido una isquemia cerebral masiva que progresase hasta un infarto, la  $SjO_2$  debería haber mostrado una evolución secuencial, pasando inicialmente por una fase en la que hubiera caído progresivamente hasta aumentar después como consecuencia del infarto. En nuestro estudio, la  $SjO_2$  se mantuvo estable.

La explicación de este hecho está probablemente en las particularidades anatómicas del drenaje venoso del cerdo.

## DISCUSIÓN

En los seres humanos se calcula que las determinaciones de la oximetría del bulbo de la vena yugular interna están contaminadas por un 2% de sangre extracraneal (Shenkin, 1948). En animales grandes de laboratorio, tales como perros y gatos, se sabe que esta proporción es mayor (Purves, 1972). Stodkilde-Jorgensen (1986) ha descrito una gran cantidad de anastomosis entre la vena yugular interna y la circulación vertebral en cerdos. En las venografías retrógradas que hemos realizado a través del catéter yugular, hemos obtenido frecuentes rellenos de contraste del plexo espinal peridural cervical y de la vena occipital (fig. 21).

Esto haría pensar que el registro yugular en cerdos es representativo de los cambios cerebrales de forma muy limitada, tal como defiende Rudinsky (1991). Sin embargo, existen diversos trabajos en los que, utilizando este procedimiento en cerdos, se obtienen modificaciones de la oximetría yugular congruentes con la situación cerebral (Buckman, 1997; Mutch 1998; Mutch, 1997; Moncure, 1999).

Además, varios estudios demuestran una buena correlación entre la oximetría yugular y otras pruebas de determinación del FSC en cerdos. Safi (1995) encuentra resultados congruentes entre la oximetría yugular, espectroscopía dual y flujometría con láser-Doppler en animales sometidos a parada cardiorrespiratoria. McDaniel (1994) y Mutch (1997) obtienen en cerdos una buena relación entre los cambios de señal de RM potenciada en T2 y la

oximetría yugular en casos de bypass cardiopulmonar, tal como está descrito en seres humanos.

Por otra parte, en nuestra experiencia, aunque los cambios intracraneales inducidos por nuestros modelos experimentales no han tenido repercusiones en la oximetría yugular, sí que se han puesto de manifiesto alteraciones de la autorregulación y reactividad al CO<sub>2</sub>.

Lo que sí habría que replantearse son las cifras consideradas como normales en las determinaciones de la oximetría yugular en cerdos. En las publicaciones recogidas (Tabla XXXIX), estas cifras alcanzan en algunas ocasiones un 87%, probablemente por el efecto de un mayor porcentaje de contaminación extracraneal que en el ser humano. En nuestro estudio, estos valores se movieron entre 78.45 y 89.65 %, dependiendo del grupo.

Pensamos que, a falta de una determinación de los valores basales, la utilidad de la oximetría yugular en cerdos es evidenciar cambios significativos que orienten hacia variaciones hemometabólicas cerebrales.

AUTOR	AÑO	BASALES	COMENTARIOS
Buckman	1997	87±5 %	Anestesia con halotano
Mutch	1997	55±9 %	Anestesia con isoflurano. SjO <sub>2</sub> después de ligadura de ramas venosas extracraneales de la vena yugular interna
Mutch	1998	74.3±15.8 %	Igual que el anterior
Moncure	1999	82.6±15.4 %	Anestesia con pentobarbital
Rudinsky	1991	54.5±9%	Anestesia con pentobarbital, relajación con D-tubocurarina

Tabla XXXIX. Valores basales de la SjO<sub>2</sub> en cerdos.

### **1.2.3. AUTORREGULACIÓN Y VASORREACTIVIDAD AL CO<sub>2</sub>**

En cerdos, las determinaciones de la autorregulación y la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> descritas por Enevoldsen (1978) y Sahuquillo (1996) son un procedimiento seguro y fiable. A este último hecho contribuyen dos circunstancias: 1) En los seis animales en los que se realizaron estas pruebas ambos mecanismos de regulación estaban preservados en Tb, lo cual se corresponde con lo esperable. 2) Si partimos de la base de que la autorregulación es mucho más sensible a la lesión que la vasorreactividad al CO<sub>2</sub>, en ninguno de los animales se dio una alteración de esta última sin una lesión autorregulatoria.

### **1.2.4. FLUJO CAROTÍDEO**

El uso de flujómetros perivasculares ultrasónicos es un procedimiento utilizado con frecuencia en la práctica experimental animal y en clínica humana en numerosos territorios vasculares (Gordon, 1994; Canver, 1994; Goldin, 1996; Bernadich, 1996; Salman, 1998; Charbel, 1999; Sundeman, 1999; Agustí, 2000) y tiene la gran ventaja de que no requiere una canalización cruenta de la arteria que ponga en riesgo su flujo.

### 1.2.5. FLUJO DE LA MICROCIRCULACIÓN

El láser-Doppler es una técnica de monitorización de la microcirculación validada en el territorio cerebral por numerosos trabajos (Rosenblum, 1987; Skarpherdinsson, 1988; Fasano, 1988; Arbit, 1989; Florence, 1992; Werner, 1997). Permite no sólo la cuantificación del flujo de la microcirculación, sino el registro de la oscilación de la pulsatilidad del flujo vascular, que nos garantiza que las determinaciones sean correctas. Los factores limitantes de esta técnica son tres: 1) que, aunque sólo se realice a través de una pequeña trepanación, es cruenta (de todos modos, la agresión producida es mínima); 2) que registra un territorio muy pequeño, de tal manera que ignoramos lo que sucede unos centímetros más allá (como veremos en el modelo de hematoma, esto da sólo una orientación parcial de los sucesos), y 3) que se artefacta con facilidad con los movimientos de la cabeza del animal (por este motivo hay que garantizar la fijación del dispositivo al cráneo). Aun así hay descritos artefactos en la lectura por los cambios cerebrales propios de los ciclos respiratorios (Bolognese, 1993).



## **2. GRUPOS HEMATOMA Y HEMATOMA CON HIPERTENSION INTRACRANEAL**

### **2.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS GRUPOS HEM Y HEMHTIC**

Nuestro estudio utiliza un modelo experimental de hematoma mediante el aumento de volumen de un balón intracerebral, cuyo objetivo es averiguar los efectos del incremento de la presión tisular por una lesión rápidamente expansiva en el interior del parénquima cerebral.

Los modelos experimentales de hematoma intraparenquimatoso que se realizan con sangre habitualmente se hacen con inyección de sangre autóloga a presión, y tienen la ventaja de que, además del efecto masa del hematoma, estudian las consecuencias de los productos de degradación de la sangre sobre el parénquima cerebral circundante. Tienen la desventaja de que la serie puede perder homogeneidad, pues la sangre, como sucede en la práctica clínica diaria, puede abrirse al espacio subaracnoideo o intraventricular en una medida a veces difícilmente controlable (González-Darder, 1990; Bullock, 1988).

La introducción de la sonda de Foley de 10Ch no es especialmente traumática. Su grosor es algo superior al de un drenaje ventricular. No pensamos que esta maniobra modifique sustancialmente los resultados en relación con el grupo CONTROL. Creemos que es un modelo fácilmente reproducible, y que induce unos cambios fisiopatológicos que siguen en marcha a lo largo de todo el estudio. A diferencia del modelo de edema, que discutiremos posteriormente, es un modelo muy cambiante en el tiempo, como así lo es en la práctica clínica la patología que intenta remedar.

## **2.2. CAMBIOS SISTÉMICOS DE LOS GRUPOS HEM Y HEMHTIC**

Como esperábamos en un principio, los cambios sistémicos del grupo HEM fueron mucho más escasos que en el grupo HEMHTIC. En el grupo HEM, la PAM no aumentó como en el grupo CONTROL, sino que cayó muy levemente, existiendo una diferencia estadísticamente significativa en Tf entre ambos grupos. Las resistencias vasculares sistémicas, el gasto cardiaco, la PVC, la frecuencia cardiaca y la  $SEO_2$  se mantuvieron constantes.

En cambio, en el grupo HEMHTIC, como era asumible, la repercusión sistémica fue mucho mayor. Aparte de que la PAM tendió a caer muy levemente (con significación estadística también en Tf), las resistencias vasculares sistémicas no aumentaron tanto en T0 (diferencia estadísticamente

## DISCUSIÓN

significativa con el CONTROL), la frecuencia cardiaca cayó entre T0 y Tf y la PVC aumentó entre Tb y T0. El gasto cardiaco y la  $SEO_2$  se mantuvieron estables.

En definitiva, en ambos grupos de hematoma, apareció una hipotensión relativa final, acompañada en el grupo HEMHTIC de una bradicardia relativa también al final del estudio. Sólo en el grupo HEMHTIC, en T0, las resistencias vasculares sistémicas cayeron y la PVC aumentó.

No entraremos a analizar con detalle los posibles motivos del aumento de la PAM y, consecuentemente, de las resistencias vasculares sistémicas en el grupo CONTROL. Probablemente se debió a una reacción adrenérgica por las manipulaciones abdominales y las producidas por los dispositivos de monitorización. No parece que estos efectos estén producidos por los fármacos anestésicos. El isofluorano disminuye las resistencias vasculares periféricas, produciendo una caída en la PAM (Warren, 1986), y puede incrementar la frecuencia cardiaca. En relación con el gasto cardiaco, tiene el mayor margen de seguridad terapéutica de todos los anestésicos halogenados (Eger, 1984). El atracurio, por su parte, puede producir una disminución de la PAM, pero ésta es transitoria, y sus máximos se registran a los 2-4 minutos de la infusión (Schramm, 1998), probablemente por los efectos secundarios histaminérgicos de este fármaco.

### 2.2.1. PAM, FC, GC Y RVS

En la mayoría de los estudios experimentales con modelos de hematomas intraparenquimatosos, la respuesta sistémica obtenida tras un incremento de la PIC es un reflejo de Cushing más o menos completo (Bullock, 1988; González-Darder, 1990; Qureshi, 1999). La respuesta de Cushing se atribuye a una activación vagosimpática por isquemia de tronco. El componente simpático justifica el aumento de la PAM por vasoconstricción sistémica, en particular de los territorios mesentérico y renal, como ya fue expuesto por el propio Cushing (“intestino anémico”). Al componente vagal se le hace responsable de la bradicardia, que a su vez produciría un aumento del volumen sistólico y contribuiría al aumento de la PAM. De esta manera, el encéfalo consigue a toda costa un incremento de la PAM que mantenga la perfusión bulbar.

Esto no sucedió en nuestro estudio. A pesar de conseguir PIC de 30 mmHg en el grupo HEMHTIC, no obtuvimos aumento de la PAM, incremento de las resistencias vasculares sistémicas o modificaciones del gasto cardiaco. Curiosamente, lo que apareció fue una leve tendencia a la hipotensión en ambos grupos de hematoma y, en el grupo HEMHTIC, un menor aumento de las resistencias vasculares sistémicas y una caída de la frecuencia cardiaca final. Es decir, una respuesta que remeda a una activación vagal.

## DISCUSIÓN

Hay evidencia diversa en la literatura de modelos experimentales con lesiones expansivas intracraneales que llevan aparejada una caída de la PAM (González, 1972; Ganz, 1990; Marshman, 1997). Esta respuesta, denominada por algunos investigadores “variante del reflejo de Cushing” (Marshman, 1997), ya fue reconocida por el propio Cushing (1902) en sus trabajos originales. Este autor evidenció que, en ocasiones, tras la creación repentina de una lesión expansiva intracraneal, era posible una activación vagal que podía provocar una parada cardíaca completa.

Un problema más difícil es intentar tipificar en qué circunstancias se desencadena la respuesta clásica de Cushing y en qué momentos aparece esta “variante” del reflejo de Cushing.

Para Marshman (1997) la circunstancia determinante es el ritmo de creación de la hipertensión intracraneal y los niveles de PIC alcanzados. Numerosos estudios muestran que la respuesta clásica de Cushing se alcanza tras aumentar progresivamente la PIC hasta llegar a las cifras de la PAM, momento a partir del cual ambas aumentan de forma paralela (Kety, 1948; Hoff, 1969; Zierski, 1987; Rudehill, 1987; Marshman, 1997).

Se piensa que la PIC creciente provoca una isquemia craneocaudal, considerada como la causa de la respuesta vasopresora. En la primera fase, en la que la PIC es inferior a la PAM, sólo el encéfalo supratentorial está

isquémico, y aparece una disminución de la frecuencia cardíaca, la PAM y el gasto cardíaco (de alguna manera atribuibles a una activación vagal). En la segunda fase, en la que la PIC iguala a la PAM, la parte alta del tronco entra en isquemia, apareciendo un reflejo mixto vagosimpático que se manifiesta como la respuesta clásica de Cushing (bradicardia, hipertensión e irregularidades respiratorias). En la tercera fase, cuando la PIC supera a la PAM, se produce una isquemia de la parte inferior del bulbo, predominando la respuesta simpática y apareciendo un estado hiperdinámico con aumento de la frecuencia cardíaca y de la PAM, generalmente una situación preterminal (Marshman, 1997).

Marshman (1997), en un modelo experimental en ratas con hemorragia subaracnoidea, encuentra que la respuesta más frecuente de la PAM a la elevación de la PIC (hasta 53 mmHg) es la hipotensión, que se asocia significativamente con cambios bruscos de la PIC. Los animales que presentan un cambio más gradual en la PIC presentan con más frecuencia hipertensión arterial. Además, la respuesta de hipotensión era más frecuente en los animales que se encontraban en los rangos más bajos de la PIC una vez creado el modelo. Por tanto, con hipertensión intracraneal hasta unos ciertos límites, sobre todo si el incremento de la PIC es muy brusco, es posible que aparezca hipotensión.

## DISCUSIÓN

Ganz (1990) opina que es determinante el hecho de que coexista hipoxia o hipercapnia con el incremento de la PIC para que se desencadene el reflejo de Cushing. Además, la hipoxia es un potente vasoconstrictor periférico, sobre todo de la circulación esplácnica. Por tanto, en animales sometidos a ventilación mecánica, en los que no existe hipoxia o hipercapnia, es posible que no aparezca la respuesta vasoconstrictora que provoca que la PAM aumente en la respuesta de Cushing, y en contrapartida suceda hipotensión. Orlin (1992) apoya las hipótesis de Ganz, pues obtuvo respuesta de Cushing como signo preterminal en cerdos con un hematoma subdural agudo no sometidos a ventilación mecánica. En los ventilados mecánicamente, los cambios en la presión arterial fueron mucho más modestos.

Otra hipótesis, suscitada por Korner (1983), es una interrupción de las vías de control de la función del centro vasomotor procedente de localizaciones superiores, en especial del hipotálamo.

En nuestro estudio, no pensamos que hayamos obtenido cifras de PIC suficientemente elevadas como para que acontezca una isquemia bulbar. Nuestras PIC, determinadas en el compartimento supratentorial, han llegado hasta 30 mmHg en el grupo HEMHTIC, pero tenemos motivos para pensar que las PIC infratentoriales son menores. Langfitt (1964) demostró en primates que el gradiente de PIC entre los compartimentos supra e infratentorial podía llegar a ser de hasta 50 mmHg. Ganz (1990), con PIC y PPC supratentoriales de 58.9

mmHg y 28 mmHg respectivamente, registra PIC y PPC en la cisterna magna de 26.3 y 60.6 mmHg. González (1972), cuando consigue determinaciones de PIC en la convexidad cerebral de 60 y 100 mmHg, registra cifras de presión en la cisterna magna de 20 y 40 mmHg respectivamente. Esto es consistente con otros estudios que muestran que a medida que se incrementa el volumen de la lesión el gradiente también aumenta, probablemente por bloqueo subaracnoideo a nivel de la incisura tentorial (Smyth, 1938). Por tanto, pensamos que en nuestro estudio, en el que las PIC llegan a 30mmHg y la PPC baja hasta 34 mmHg en Tf en el grupo HEMHTIC, la PIC y la PPC en el compartimento infratentorial son sustancialmente diferentes.

Por otra parte, no tenemos indicios de que exista una isquemia cerebral hemisférica mantenida como para pensar que se haya producido un frente de isquemia rostrocaudal que llegue a afectar al bulbo (la  $SjO_2$  es estable y el flujo en la microcirculación no cae). Además, la PIC se mantiene en todo momento alejada de la PAM.

En nuestro modelo se dieron las circunstancias de un incremento de la PIC brusco y no muy elevado, en animales ventilados mecánicamente sin hipoxia ni hipercapnia. Es posible que el modelo de hematoma produjera una distorsión de las estructuras de control suprabulbar. Por tanto, parece la situación idónea para que predomine una activación vagal que justifique los cambios sistémicos obtenidos.



## *DISCUSIÓN*

No descartamos el hecho de que, si hubiéramos aumentado más la PIC, es posible que hubiese aumentado el gasto cardiaco, las resistencias periféricas y la PAM, como parte de la respuesta de Cushing, pero este hecho no sucedió a las PIC citadas y durante el tiempo de nuestro estudio.

Se podría argumentar el hecho de que la disección cervical bilateral podría lesionar las vías eferentes del reflejo de Cushing. En la preparación del modelo realizamos una disección vascular cervical bilateral. Anatómicamente, en el cerdo la arteria carótida común y la vena yugular interna están contenidas dentro de una membrana fibrosa que envuelve también al tronco vagosimpático (Ghoshal, 1982). En ninguno de nuestros casos tenemos constancia de haber producido una sección bilateral del tronco vagosimpático. La disección quirúrgica fue cuidadosa y no se produjeron durante la misma alteraciones de la PAM ni de la frecuencia cardiaca que nos lleven a pensar que en algún caso se haya lesionado el nervio.

### **2.2.2. PVC**

El aumento de la PVC en el grupo HEMHTIC es de 4 mmHg (de 10,00 mmHg en Tb a 14,00 mmHg en T0). Este incremento no es suficientemente alto para ser considerado clínicamente relevante, sobre todo en presencia de un gasto cardiaco estable (Marino, 1998). A pesar de esto, la diferencia de las

resistencias vasculares periféricas entre el grupo HEMHTIC y el grupo CONTROL es estadísticamente significativa en T0.

### **2.2.3. SEO<sub>2</sub>**

González (1972) obtiene una disminución de la diferencia entre la saturación arterial de oxígeno y la venosa mixta, es decir, la SEO<sub>2</sub> con PIC de 60 y 100 mmHg, que pone en relación con un aumento del gasto cardiaco, pues la saturación arterial de oxígeno y el consumo metabólico sistémico de oxígeno, medido en el territorio femoral, permanecieron sin alteraciones en su estudio. En nuestro experimento, en los rangos de PIC en los que hemos trabajado, el gasto cardiaco no se ha modificado y las saturaciones arteriales de oxígeno se han mantenido elevadas pero constantes. Si a PIC de 60 y 100 mmHg el consumo metabólico sistémico no cambió (González, 1972), probablemente tampoco esto sucedió en nuestro estudio. Por tanto, era esperable, que la SEO<sub>2</sub> permaneciera sin cambios.

## **2.3. EFECTOS SOBRE LA PIC**

En los dos grupos de hematoma se indujo la aparición de un cuarto componente intracraneal aparte del parénquima, el VSC y el LCR: una lesión expansiva, que produce una serie de cambios en el tejido nervioso circundante, en el árbol vascular y sobre las vías de circulación del LCR.

## DISCUSIÓN

En el grupo HEM, la PIC media estuvo en torno a 15 mmHg, con lo que es muy probable que los cambios inducidos sobre los componentes de la cavidad intracraneal hayan sido discretos, como analizaremos a continuación, y que, además, los mecanismos de compensación de la PIC no se hayan agotado. De todos modos, no podemos precisar si nos situamos en una zona de complianza alta o baja, pues no se han hecho determinaciones de la misma en nuestro estudio.

Una situación diferente es la del grupo HEMHTIC. La PIC media en T0 se situó alrededor de 30 mmHg. Excedimos, por tanto, la frontera de los 25 mmHg propuesta por Leech (1974), y es probable que la complianza fuera baja.

La presencia de un hematoma de cierto volumen provoca la aparición de cambios en el parénquima circundante (principalmente edema cerebral) y en los vasos sanguíneos, y si es de suficiente entidad puede producir herniaciones cerebrales (en nuestro caso subfalcial y transtentorial) que pueden bloquear la circulación de LCR, contribuyendo a su retención y a un mayor incremento de la PIC (como mínimo no actuaría de sistema tampón).

Los efectos sobre la circulación cerebral y, por tanto, sobre el VSC se tratarán con más detenimiento en los siguientes apartados. En lo referido al LCR, Bullock (1994) señala que la probabilidad de una herniación tentorial

empieza a ser considerable con PIC a partir de 40 mmHg. Por tanto, en nuestro caso es posible que las vías del LCR no estuvieran demasiado alteradas, y que éste sistema aún haya podido actuar como tampón.

A continuación analizaremos en detalle el efecto de la lesión expansiva producida por los modelos de hematoma sobre el componente parenquimatoso (edema).

### **2.3.1. EFECTO SOBRE EL PARÉNQUIMA CEREBRAL (EDEMA)**

El edema cerebral alrededor de un hematoma no es estático, sino que es un fenómeno evolutivo. En ocasiones su volumen puede llegar a ser mucho mayor que el del hematoma en sí, de tal manera que sea el responsable en gran medida del efecto masa global del hematoma (Lee, 1997). Aunque se identifica ya en las primeras horas después de producirse el hematoma, se incrementa notablemente durante las primeras 24 horas, llegando a un pico seguido de una estabilidad a lo largo de los primeros 4-5 días después de la exposición del cerebro a la sangre. A partir de este momento, empieza la fase de resolución (Lee, 1996).

Esta secuencia temporal no se corresponde con la evolución de la ruptura de la BHE en el tejido cerebral alrededor del hematoma. La BHE se

## *DISCUSIÓN*

mantiene intacta en la mayoría de los estudios en las primeras horas después de la creación del hematoma (que es cuando se sitúa nuestro experimento), se empieza a hacer evidente en torno a las primeras 12 horas y es significativa a las 48 horas (Yang, 1994).

La evolución en el tiempo de la alteración de la BHE hace pensar que el edema vasogénico no representa un papel importante en la pequeña cantidad de edema que haya podido aparecer en las primeras horas tras la creación del modelo, que es donde se sitúa nuestro estudio. Los mecanismos invocados para justificar la formación de este edema son varios: 1) isquemia cerebral, aunque como veremos posteriormente la importancia de este fenómeno de forma inmediata tras un hematoma intraparenquimatoso está discutida en los estudios experimentales; 2) hiperosmolaridad tisular, producida por productos de la degradación del hematoma, y 3) neurotoxicidad directa, producida por sustancias de degradación del coágulo como la trombina (Lee, 1996).

En nuestro estudio, que se centra en esta fase inmediata, al no utilizar sangre, no es posible que se haya creado un medio hiperosmolar ni que se hayan generado sustancias neurotóxicas derivadas de la sangre. Además, no tenemos indicios para pensar que haya existido una isquemia cerebral importante y mantenida ni siquiera en el grupo HEMHTIC. Por tanto, no es esperable que haya aparecido un edema cerebral volumétricamente

significativo en ninguno de los dos grupos de hematoma. Esto es congruente con el hecho de que la PIC no aumentara más entre T0 y Tf en ambos grupos.

## **2.4. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL, LA REGULACIÓN CEREBROVASCULAR Y EL HEMOMETABOLISMO CEREBRAL**

### **2.4.1. FLUJO CAROTÍDEO Y PRESIÓN YUGULAR**

El flujo carotídeo no se modificó en el grupo HEM y, sin embargo, cayó de forma no significativa al final del estudio en el grupo HEMHTIC. Las presiones yugulares se mantuvieron estables en ambos grupos sin cambios.

En el grupo HEMHTIC en Tf, en el que la microcirculación aumentó y se produjo una vasoparálisis completa, con una  $SjO_2$  y una  $CEO_2$  mantenidas, es difícil pensar que las resistencias vasculares cerebrales hayan aumentado de forma importante, a pesar del efecto compresivo del hematoma. Por tanto, parece razonable atribuir la caída del flujo carotídeo en gran medida a la disminución de la PAM.

Además, hay que tener en cuenta que el flujo carotídeo se registró en la arteria carótida común. Dadas las peculiaridades anatómicas del cerdo, en el

## DISCUSIÓN

que la mayor parte del flujo de la arteria carótida común se desvía por la carótida externa (Ghoshal, 1982), el incremento de las resistencias vasculares cerebrales habría tenido que ser importante para repercutir sobre el flujo de la carótida interna y de la carótida común.

En el grupo HEMHTIC es posible que se produjera un desplazamiento de sangre venosa de la cavidad craneal por las yugulares. Sin embargo, esto no produjo modificación de las presiones yugulares.

### **2.4.2. FLUJO EN LA MICROCIRCULACIÓN, PRESIÓN DE PERFUSIÓN CEREBRAL, REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y HEMOMETABOLISMO CEREBRAL**

En nuestro estudio, la PPC experimentó una caída en ambos grupos de hematoma, que en el grupo HEM fue significativa sólo en Tf, y en el grupo HEMHTIC lo fue tanto en T0 como en Tf. A pesar de este comportamiento de la PPC, la microcirculación se mantuvo sin caer en el grupo HEM, y en el grupo HEMHTIC no sólo no cayó, sino que incluso se incrementó significativamente entre T0 y Tf.

En el grupo HEM, uno de los animales presentó una vasiparálisis completa en T0 con recuperación completa posterior y el otro presentó una vasoparálisis disociada que se transformó en completa en Tf.

En el grupo HEMHTIC, uno de los animales presentó una vasoparálisis disociada y otro una vasoparálisis completa en T0. En Tf ambos animales presentaron una vasoparálisis completa.

La  $SjO_2$  y la  $CEO_2$  se mantuvieron constantes en los grupos HEM y HEMHTIC incluso entre T0 y Tf.

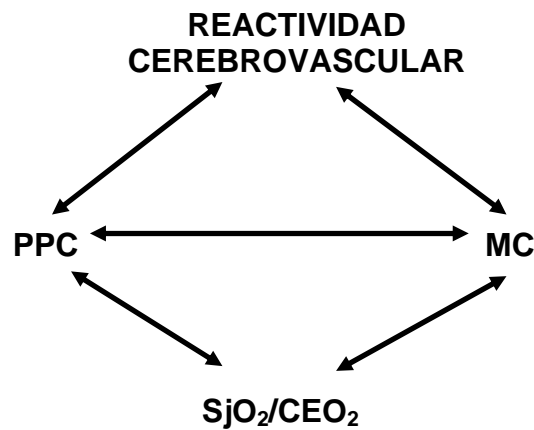


Fig. 57. Interacción entre reactividad cerebrovascular, presión de perfusión cerebral, flujo en la microcirculación y parámetros hemometabólicos cerebrales.

Para intentar justificar la interacción entre la presión de perfusión cerebral, el flujo en la microcirculación, las alteraciones de la reactividad cerebrovascular y el comportamiento de los parámetros hemometabólicos cerebrales, hemos de analizar estas relaciones por separado (fig. 57).



#### **2.4.2.1. REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y PPC**

El hecho de que en el grupo HEM apareciera una alteración de la autorregulación en los dos casos hace pensar que la autorregulación es altamente sensible a la compresión, aunque ésta no implique un aumento importante de la PIC ni una isquemia cerebral.

En el grupo HEMHTIC, aparte del efecto lesivo por la propia compresión, las cifras de PPC alcanzadas en T0 y en Tf (41.75 y 34.00 mmHg respectivamente) sitúan al cerebro de los animales del grupo en el límite inferior de la curva de autorregulación y fuera del mismo.

Como era esperable, la reactividad al CO<sub>2</sub> no se lesionó en ninguno de los casos en ambos grupos sin que estuviera dañada la autorregulación, lo cual demuestra que es un mecanismo más resistente a la agresión que la autorregulación.

Además, la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> presentó un comportamiento más predecible en el grupo HEMHTIC, en el que estuvo sistemáticamente alterada en Tf. Esto hace pensar que el mantenimiento de semejante presión tisular, aun en ausencia de sangre intraparenquimatosa, produce una progresiva

alteración de la reactividad vascular, primero de la autorregulación y posteriormente de la reactividad al CO<sub>2</sub>.

Por otra parte, el hecho de en uno de los animales del grupo HEM la alteración de la autorregulación fuera transitoria hace pensar en la importancia del “golpe” compresivo inicial producido por la creación del modelo en la génesis de la alteración de la autorregulación. Se han descrito alteraciones transitorias de la musculatura lisa vascular cerebral como consecuencia de trastornos electrofisiológicos pasajeros (Wahl, 1987). Es posible que el efecto de hinchar el balón en el interior del parénquima cerebral en nuestro estudio produjera un trastorno pasajero de la actividad eléctrica cerebral que provocase una alteración de la reactividad cerebrovascular.

#### **2.4.2.2. REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y MC**

En el grupo HEMHTIC, se produjo un incremento significativo del flujo de la microcirculación, coincidente con una situación de vasoparálisis completa en los dos animales estudiados. Es bien conocido (Enevoldsen, 1978; Wahl, 1993) que la vasoparálisis completa provoca una disminución del tono vascular y un aumento del flujo de la microcirculación.

### 2.4.2.3. PPC Y $SjO_2/CEO_2$

Los parámetros hemometabólicos cerebrales no indican isquemia cerebral, sino que se mantienen constantes en todo momento. Este resultado es esperable en el grupo HEM, en el que las PPC sólo bajaron a 62.50 mmHg en T0 y a 57.12 mmHg en Tf. Sin embargo, es sorprendente en el grupo HEMHTIC, en el que se registraron PPC mucho más bajas (41,75 mmHg en T0 y 34,00 mmHg en Tf).

Varios estudios con lesiones expansivas intracraneales de diferente naturaleza demuestran que el FSC no disminuye hasta que la PPC no cae por debajo de 40 mmHg (Jonhston, 1973; Nitta, 1990), siempre y cuando descendan las resistencias vasculares cerebrales de forma compensatoria al hematoma (fig. 58). Esto es consistente con el hecho de que aumente el flujo de la microcirculación por disminución del tono vascular en el seno de una vasoparálisis completa.

$$\mathbf{FSC = PPC / RVC}$$

Fig. 58. Fórmula de cálculo del FSC en función de la PPC.

Por otra parte, la caída del FSC no necesariamente implica que se produzca isquemia cerebral. Valores bajos de FSC pueden estar perfectamente acoplados a las necesidades metabólicas cerebrales. Flujos sanguíneos cerebrales superiores a 23 ml/100 g/min no producen infarto, incluso en situaciones de isquemia permanente (Lee, 1997). En nuestro estudio, con una CAM baja, la administración de isoflurano probablemente produjo una disminución del metabolismo celular cerebral (Stullken, 1977; Drummond, 1986). Este hecho, sumado a la correcta oxigenación en situación de ventilación controlada, probablemente protegieron al cerebro de la isquemia y lo hicieron más resistente a la disminución de la PPC. En este sentido, Cruz (1991) ha descrito el concepto de RESERVA HEMODINÁMICA CEREBRAL (CHR), que relaciona la  $CEO_2$  con la PPC. Es posible que, en las condiciones de nuestro experimento, nuestros animales vieran incrementada su reserva hemodinámica cerebral y estuvieran más protegidos frente a la isquemia cerebral.

Además, es crucial el tiempo de permanencia de la disminución del FSC. En monos, un FSC inferior a 10-12 ml/100 g/min provoca infarto sólo si se mantiene en estos niveles durante 2-3 horas (Jones, 1981). No podemos descartar el hecho de que se habrían producido alteraciones sugestivas de isquemia en los parámetros hemometabólicos cerebrales si el estudio se hubiera prolongado.

## DISCUSIÓN

En el caso concreto de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos, los estudios experimentales han demostrado que el FSC adyacente a un hematoma intraparenquimatoso cae de forma transitoria, volviendo posteriormente a niveles normales (Nath, 1987; Nehls, 1990; Yang, 1994). Sin embargo, algunos autores no obtienen evidencia de que el grado o la duración de la hipoperfusión alrededor de un hematoma intraparenquimatoso sea suficiente para producir una lesión isquémica (Lee, 1997; Qureshi, 1999).

### **2.4.2.4. $SjO_2/CEO_2$ Y MC**

Las determinaciones de la oximetría yugular no muestran cambios en el hemometabolismo cerebral ni la aparición de isquemia o hiperemia de forma significativa. Sin embargo, estas determinaciones reflejan modificaciones hemometabólicas globales del cerebro, y no son necesariamente reflejo de los cambios locales, que son los que registramos con una sonda de láser-Doppler. Esta es una de las principales limitaciones de las determinaciones mediante la oximetría yugular. Es posible que en nuestro estudio haya existido una franja hipoperfundida alrededor del hematoma rodeada por una zona de perfusión de lujo, tal como se ha demostrado en estudios experimentales con modelos de hematomas (Uemura, 1986) y en otras lesiones expansivas intracraneales (Paulson, 1969; Bruce, 1973), y que ambas se compensen, no produciendo modificaciones en los parámetros hemometabólicos.

La existencia en diferentes modelos de patología intracraneal de áreas con comportamientos hemodinámicos y hemometabólicos diferentes ya ha sido descrita previamente (Pickard, 1993; Schneider, 1993), y constituye las bases del denominado “split brain” o “cerebro hendido o partido”. Si existe una lesión intracraneal, habrá zonas del cerebro muy lesionadas, otras menos y otras que posiblemente se mantengan íntegras, al menos por un tiempo.

En este sentido, el incremento de la microcirculación obtenido en Tf en el grupo HEMHTIC se puede deber a que: 1) tras una disminución transitoria del FSC como se ha descrito en los modelos experimentales de hematomas intraparenquimatosos, se ha producido una hiperemia secundaria en una situación de vasoparálisis completa, ó 2) hemos registrado los cambios en la microcirculación en un área de perfusión de lujo alrededor de una zona hipoperfundida. Si esta última posibilidad es correcta, el área hipoperfundida debe ser un pequeño anillo alrededor del hematoma, porque el extremo de la sonda de microcirculación se sitúa relativamente próximo a la lesión.

#### **2.4.2.5. PPC Y MC**

En el grupo HEM es comprensible que el flujo de la microcirculación se mantenga sin cambios. En el grupo CONTROL, en el que no hay patología intracraneal, el aumento de la PAM y de la PPC no revierte en modificaciones de la MC porque la autorregulación, como es lógico suponer, se mantiene

## DISCUSIÓN

intacta. En el grupo HEM, la alteración de la autorregulación es posible tanto en T0 como en Tf. Sin embargo, las medias de la PPC (62,50 mmHg en T0 y 57,12 mmHg en Tf) no hacen previsible grandes repercusiones sobre el flujo de la microcirculación a menos que se produzca un desplazamiento notable del límite inferior de la autorregulación. Esto sucede en situaciones de tono simpático aumentado (Ropper, 1993). En nuestro estudio, tal como hemos comentado anteriormente, tenemos motivos para pensar en un tono vagal aumentado, más que simpático, en ambos grupos de hematoma.

En el grupo HEMHTIC, las cifras de la PPC son más bajas aún, y en Tf el flujo de la microcirculación aumenta significativamente, en vez de disminuir. Ungersbock (1995) encontró que el FSC de la microcirculación medido con láser-Doppler empezaba a disminuir con PPC inferiores a 30mmHg.

El hecho de que se produzca un aumento del flujo de la microcirculación con una PPC tan baja implica necesariamente una disminución mayor aún de las resistencias vasculares cerebrales (fig. 58) al menos en las regiones cerebrales en las que se produce la perfusión de lujo. Si esto es así, en estas zonas la autorregulación debe estar al menos parcialmente preservada (Rosner, 1990). Al no utilizar determinaciones de flujo que permitan hacer un mapa hemodinámico cerebral, los estudios de autorregulación realizados nos dan una idea global, y es pensable que el concepto de "cerebro hendido" también incluya áreas de autorregulación abolida por completo y otras de

autorregulación sólo lesionada. Por otra parte, pensamos que con este método es difícil concretar en nuestro estudio si hablamos de alteración parcial o completa.

### **3. MODELO DE EDEMA VASOGENICO DIFUSO**

#### **3.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL MODELO DE EDEMA VASOGENICO DIFUSO**

El modelo de edema vasogénico es estable a lo largo del tiempo estudiado desde el punto de vista hemodinámico sistémico y cerebral. Los cambios inducidos no parecen poner en peligro la vida del animal, salvo la posible alteración de la reactividad cerebrovascular en los momentos de disrupción-recuperación de la BHE y el incremento de la microcirculación cerebral. Desconocemos si ésta hubiera seguido aumentando si hubiésemos continuado el estudio hasta límites que pudiesen reflejarse en otros parámetros hemodinámicos o hemometabólicos cerebrales.



## DISCUSIÓN

No hemos realizado mediciones del contenido de agua cerebral a 2-3 horas de la creación del modelo. Varios autores (Reulen, 1978) muestran que el líquido edematoso (incluidas las proteínas plasmáticas) tiende a desplazarse hacia los ventrículos cerebrales y pasar al líquido cefalorraquídeo, fundamentalmente siguiendo un gradiente de presión hidrostática ("bulk flow"). Este gradiente se mantiene mientras se siga produciendo edema vasogénico, es decir, mientras la BHE esté rota. Cuando ésta se restituye, el único mecanismo de resolución del edema es la difusión de las moléculas a través del espacio intersticial y del epéndimo hacia el LCR (Reulen, 1978). El lavado del edema por difusión es mucho más lento que el "bulk flow". Sustancias tales como la sucrosa, de peso molecular semejante al manitol, se desplazan de 2 a 3 mm en 6 horas por difusión (Reulen, 1978). En nuestro estudio, en el que la recuperación de la BHE es rápida, la difusión es probablemente el mecanismo predominante de resolución del edema vasogénico. Por tanto, es probable que la cantidad de edema obtenido se haya mantenido relativamente constante en el tiempo que dura nuestro experimento.

El análisis fisiopatológico de este modelo incluye por un lado los posibles efectos debidos al edema cerebral y, por otro, los efectos producidos por el propio manitol intracarotídeo sobre la hemodinámica sistémica y cerebral y sobre el hemometabolismo.

La ventaja del modelo de ruptura osmótica de la BHE es que produce cambios difusos como mínimo en el hemisferio ipsilateral a la inyección del manitol, y probablemente también en el hemisferio contralateral (Werba, 1992). Otros modelos, como el de lesión criogénica (Reulen, 1978), ocasionan lesión cerebral con área de necrosis y edema vasogénico perilesional, con un gradiente de la concentración de edema y probablemente de los cambios fisiopatológicos desde la zona de la lesión hacia la periferia. Por tanto, nuestro modelo se asemeja más al edema cerebral difuso que aparece en traumatismos craneoencefálicos, hemorragias subaracnoideas y encefalopatías metabólicas y por intoxicación.

## **3.2. EFECTOS SISTÉMICOS DEL MODELO**

### **3.2.1. PAM, FRECUENCIA CARDIACA, RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS**

En nuestro modelo experimental existió una menor tendencia de las resistencias vasculares sistémicas a aumentar en relación con el grupo CONTROL. La frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, la PVC y la  $SEO_2$  se mantuvieron estables. La PAM tampoco se modificó de forma significativa.

La respuesta hemodinámica inicial a la ruptura osmótica de la BHE que se obtiene habitualmente en la práctica clínica suele ser bradicardia e hipotensión arterial, generalmente transitorias, que revierten antes de 30 minutos (Gumerlock, 1990). Este mismo autor comparó los efectos sobre la PAM de una infusión de manitol intracarotídeo con otra de suero salino fisiológico perfundido al mismo ritmo. El hecho de que sólo obtuviera efectos sobre la PAM en el grupo con manitol le lleva a la conclusión de que es el propio manitol intraarterial y no la mera infusión intracarotídea el que produce estos efectos. El mecanismo fisiopatológico de esta hipotensión no está dilucidado. Nosotros registramos la PAM en T0 al cabo de 1 hora de la administración del manitol, luego es esperable que no se den diferencias significativas.

Aun así, la tendencia global de las resistencias vasculares sistémicas es a aumentar menos que en el grupo control. El hecho de que el incremento de la osmolaridad tisular produzca vasodilatación en diferentes territorios vasculares está probado en animales (Gazitua, 1971; Willerson, 1972; Hutton, 1975) e incluso en algunas regiones anatómicas en el hombre (Willerson, 1975). Krishnamurty (1977) llega a la conclusión de que el manitol hiperosmolar produce una inhibición de la respuesta contráctil del músculo liso arterial a sustancias como la norepinefrina y el potasio. Los mecanismos invocados son: 1) el antagonismo competitivo o no competitivo frente a sustancias mediadoras de vasoconstricción a nivel de las membranas del músculo liso; 2) la alteración de los mecanismos de transporte del calcio; 3) la alteración del tamaño celular, con los consiguientes cambios relativos en la concentración iónica celular; 4) la reducción pasiva del tamaño de las células endoteliales o la deshidratación de las fibras musculares lisas, lo que provoca un incremento del diámetro luminal, y/o 5) la disminución de la actividad de la ATPasa de la actomiosina como consecuencia de la deshidratación celular (Krishnamurty, 1977).

Por tanto, no es sorprendente que en relación con el grupo CONTROL obtengamos un menor aumento de las resistencias vasculares sistémicas, con poca repercusión sobre la PAM en el caso de nuestro estudio.

Una posibilidad adicional que podría justificar las diferencias en la hemodinámica sistémica en relación con el grupo CONTROL es que la apertura

## DISCUSIÓN

de la BHE hiciera que los agentes anestésicos pasasen mejor al espacio intersticial y quizá intracelular y tuviesen más efecto sobre los mecanismos de control del sistema nervioso central sobre las constantes hemodinámicas sistémicas. El tiopental, el fentanilo y el isoflurano son moléculas de pequeño peso y altamente liposolubles, que atraviesan rápidamente la BHE en situaciones normales (Marshall, 1996). Por tanto, es improbable que su farmacocinética a través de la BHE se vea sustancialmente alterada por la ruptura de la misma (Perkins, 1994).

El problema lo plantean los relajantes musculares. A pH fisiológico son moléculas que están cargadas y tienen pesos moleculares que oscilan entre 397 (succinilcolina) y 1243 daltons (atracurio) y, por tanto, quedan excluidas por la BHE en situaciones normales (Fahey, 1989; Waser, 1987).

Werba (1992), en estudios experimentales en cerdos, ha encontrado que tras la ruptura osmótica de la BHE las concentraciones de pancuronio y vecuronio en el LCR son significativamente mayores. Sin embargo, dada su vida media (Taylor, 1996), es improbable que el atracurio que haya podido pasar al espacio intersticial durante los minutos de la ruptura de la BHE siga teniendo efecto al cabo de varias horas. Cuando se administra de forma endovenosa, sus efectos cardiovasculares consisten en una disminución de la PAM de forma transitoria (dura aproximadamente 2-4 minutos).

### **3.2.2. PRESIÓN VENOSA CENTRAL**

El efecto del manitol sobre la presión venosa central es un aspecto controvertido en la literatura. Ravussin (1985 y 1988) obtiene incrementos de la PVC en estudios clínicos con infusión de manitol endovenoso. Sin embargo, Brown (1979) no encuentra cambios significativos en el volumen sanguíneo sistémico a 2 horas de la infusión del manitol endovenoso.

En nuestro estudio, no hemos obtenido modificaciones significativas de la PVC con la administración intracarotídea.

### **3.2.3. GASTO CARDIACO**

El manitol hiperosmolar produce en animales de experimentación y en humanos una disminución de las resistencias vasculares coronarias y un aumento del flujo sanguíneo miocárdico, mejorando la función ventricular, incluso en presencia de isquemia miocárdica aguda (Willerson, 1972 y 1975). El manitol tiene, por tanto, un efecto estimulante del gasto cardiaco (Brown, 1979). Algunos autores (Coté, 1979) consideran esta respuesta como un mecanismo de compensación reflejo para mantener las resistencias vasculares sistémicas cuando la administración del manitol es rápida.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, a pesar de la tendencia que antes hemos comentado, las resistencias vasculares sistémicas no experimentaron modificaciones significativas en relación con el control. Quizá por este motivo el gasto cardiaco permaneció constante.

### **3.2.4. $SEO_2$**

La leve tendencia a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas aparentemente no produjo modificaciones en el metabolismo sistémico que tuviesen traducción en la  $SEO_2$ .

## **3.3. EFFECTOS SOBRE LA PIC**

En nuestro modelo, la ruptura osmótica de la BHE con manitol aumenta el contenido de agua parenquimatosa fundamentalmente extracelular (edema vasogénico) entre un 2,43% y un 7,3%. No se han realizado mediciones del contenido de agua cerebral al final del estudio.

Por otra parte, los estudios de la ruptura osmótica de BHE realizados en modelos experimentales semejantes muestran una afectación homogénea del territorio carotídeo del hemisferio ipsilateral a la inyección del manitol, y una pequeña y variable afectación del contralateral, generalmente en el área de irrigación de la arteria cerebral anterior (Neuwelt, 1984). Esto hace suponer que

el incremento del agua cerebral se restringe mayoritariamente al hemisferio derecho en nuestro estudio, y, al mismo tiempo, que hemos obtenido un modelo difuso, al menos para ese hemisferio. No hemos realizado determinaciones del contenido de agua cerebral en el hemisferio contralateral.

El incremento del contenido hídrico cerebral conlleva el aumento del componente intracraneal parenquimatoso. Además, como desarrollaremos en detalle en los apartados siguientes, tenemos motivos para pensar que se produce una vasodilatación de la microcirculación y un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) durante todo el experimento. El aumento de los componentes parenquimatoso y vascular se tiene que compensar, por tanto, con una disminución del compartimento del LCR, cuyas vías de circulación en principio no están alteradas por el modelo de edema.

En nuestro estudio, no hemos obtenido modificaciones significativas de la PIC. Esto implica que los mecanismos de compensación volumétricos no están saturados. Desconocemos si estamos en la fase de alta o en la de baja complianza con PIC normal, puesto que no hemos realizado estudios específicos al respecto. Dado que nos mantenemos en cifras de PIC semejantes a las del CONTROL, nos inclinamos a pensar que nos situamos en la fase de alta complianza de la curva presión-volumen.



## DISCUSIÓN

Varios estudios experimentales han demostrado que la infusión intracarotídea de manitol produce un aumento del contenido de agua cerebral (Neuwelt 1984; Perkins 1994). Este incremento está en función del ritmo de infusión del manitol (Perkins, 1994). En estudios en monos Rhesus se ha comprobado que es posible una ruptura de la BHE sin un incremento significativo del contenido de agua cerebral (aproximadamente un 1.5%) a dosis de 4-8 ml/segundo de manitol al 25% en 30 segundos (Kroll, 1998). Sin embargo, a un ritmo de infusión excesivamente alto se puede llegar a producir edema difuso grave con elevaciones de la PIC de hasta 140 mmHg (Neuwelt, 1981). Generalmente el edema cerebral asociado a este modelo dura menos de 48 horas.

El ritmo de infusión de manitol utilizado en humanos para el tratamiento intraarterial con metotrexate es de 180-300 ml (entre 2.5 y 4 ml/kg para una media de peso de 70 kg) en más de 30 segundos (Perkins, 1994). Nosotros hemos utilizado un ritmo de infusión discretamente mayor (3 ml/kg en menos de 30 segundos), con lo que, como era esperable, nuestro grado de edema fue mayor. Sin embargo, llegó hasta el 7.3% en un caso, lo que demuestra que no sigue una proporcionalidad con la dosis o el ritmo de infusión del manitol.

Para aproximarnos a los mecanismos íntimos de actuación del manitol intraarterial sobre el contenido de agua parenquimatosa, hemos de referirnos a

cómo funciona el manitol endovenoso. Los mecanismos invocados para justificar su actuación sobre el volumen hídrico cerebral son:

1) El manitol activaría la reabsorción de LCR, lo que incrementaría el gradiente osmótico líquido extracelular-LCR, potenciándose el “bulk flow” y disminuyendo el agua cerebral extracelular (Kaufmann, 1992). Este mecanismo se ha puesto en duda (Go, 1980).

2) Cuando la BHE está preservada, se establecería un gradiente osmótico entre el plasma (altas concentraciones de manitol) y el espacio extracelular (bajas concentraciones de manitol) (Kaufmann, 1992). Este gradiente es transitorio, pues sabemos que a 5 minutos de la infusión ya se determina, pero se normaliza al cabo de 1 hora (Pollay, 1983), como resultado de la excreción renal y de la redistribución sistémica (Kaufmann, 1992).

Sin embargo, y aún tratándose de situaciones experimentales con BHE preservada, Kaufmann (1992), en un modelo experimental de edema vasogénico creado mediante lesión criogénica, demostró que con una sola administración de manitol endovenoso ya se acumula una pequeña proporción en las sustancias gris y blanca del cerebro. Es previsible que en nuestro modelo, en el que se induce una ruptura aguda de la BHE, el propio manitol administrado intraarterialmente pase al espacio intersticial cerebral. Es posible que al principio, y en función del grado de lesión de la BHE, se alcanzase una

## DISCUSIÓN

situación de equilibrio, sin un movimiento significativo de agua entre los diferentes compartimentos. Sin embargo, en 30 minutos aproximadamente, la BHE se debería restablecer, quedando manitol en el espacio intersticial. El movimiento del manitol dentro del espacio intersticial probablemente es por difusión en nuestro modelo, como hemos comentado previamente (Reulen, 1978), y su lavado es mucho más lento que en el plasma. Por tanto, tras una hora (T<sub>0</sub>) de la infusión de manitol, la BHE debería estar reestablecida, las concentraciones plasmáticas de manitol probablemente serían muy escasas y aún debería persistir manitol en el espacio intersticial, con lo que es posible que se haya producido una situación de gradiente osmótico inverso, con paso de agua del espacio vascular al intersticio (fig. 59 y 60). Es posible, por tanto, que, si hubiésemos determinado el contenido de agua cerebral en T<sub>0</sub> o en T<sub>f</sub>, habríamos encontrado que éste hubiera aumentado en relación con los niveles obtenidos en la Fase de Comprobación del Modelo de Edema.

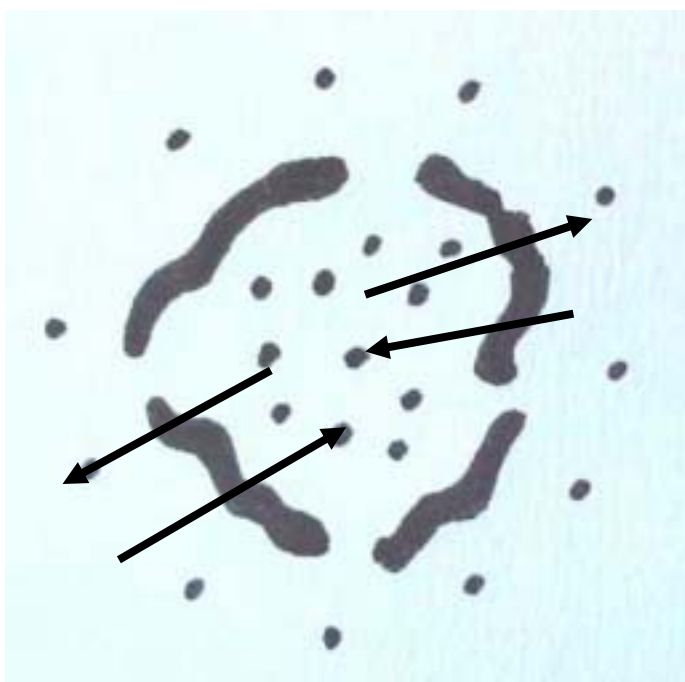


Fig. 59. Situación de equilibrio osmótico. BHE abierta.

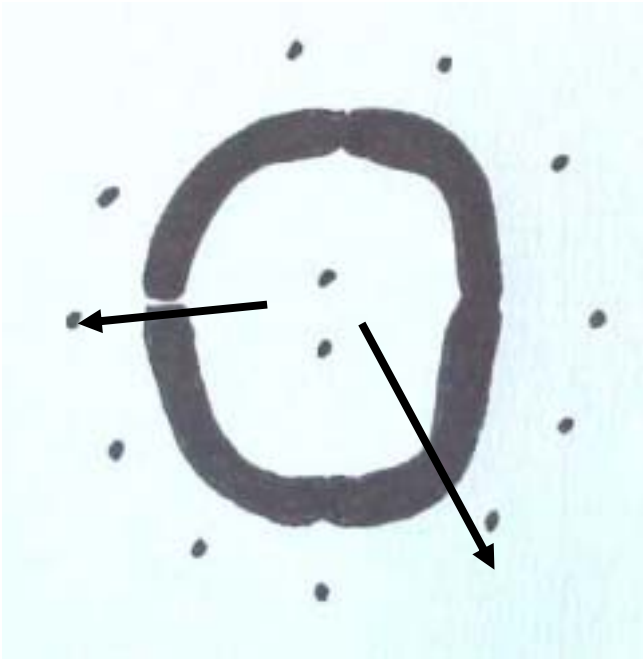


Fig. 60. Gradiente osmótico inverso. BHE restablecida.

Ohno (1978), en un estudio con ratas, demostró que el manitol que se extravasa al espacio intersticial no penetra en las células. De esta manera, se debería crear un gradiente osmótico a través de la membrana celular, existiendo también un cierto grado de deshidratación celular.

### **3.4. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA CEREBRAL, LA REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y EL HEMOMETABOLISMO CEREBRAL**

Los incrementos del flujo arterial carotídeo y la presión yugular no registran cambios en este estudio. La microcirculación experimenta un incremento progresivo que llega a ser significativo en Tf. La PPC aumenta

## DISCUSIÓN

menos que en el grupo CONTROL, como consecuencia del menor aumento de la PAM.

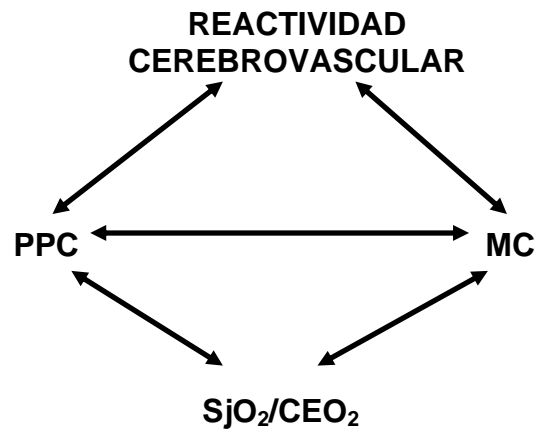


Fig. 61. Interacción entre reactividad cerebrovascular, presión de perfusión cerebral, flujo en la microcirculación y parámetros hemometabólicos cerebrales.

Tal como hicimos al describir el modelo de hematoma, analizaremos estas relaciones por separado (fig. 61).

### 3.4.1. PPC, MC Y SjO<sub>2</sub>/CEO<sub>2</sub>

Con PPC superiores a 70 mmHg no son esperables fenómenos de isquemia cerebral (la SjO<sub>2</sub> y la CEO<sub>2</sub> permanecen constantes).

En los estudios realizados con modelos experimentales de ruptura osmótica de la BHE, se ha evidenciado un incremento del consumo de glucosa en los territorios cerebrales afectados y una disminución del FSCr (Pappius,

1979; Rapoport, 1979). En nuestro trabajo, obtenemos un incremento significativo del flujo de la microcirculación, que no tiene traducción en los parámetros hemometabólicos, quizá porque no se produzca una desproporción entre el FSC y el  $CMRO_2$ .

La explicación del aumento del flujo de la microcirculación puede provenir de las mayores dosis de manitol por unidad de tiempo empleadas, de la mayor cantidad de edema obtenido o del paso de los fármacos anestésicos al intersticio con una BHE rota.

Aunque no esté demostrado, el hecho de que la ruptura de la BHE sea difusa en el hemisferio ipsilateral a la inyección del manitol intraarterial (Neuwelt, 1984) hace pensar que la alteración de flujo de la microcirculación también lo sea.

#### **3.4.1.1. Efectos del manitol sobre la microcirculación**

En varios estudios en los que se ha aplicado manitol directamente sobre los vasos sanguíneos, se ha obtenido una respuesta de vasodilatación (Kontos, 1981; Krishnamurty, 1977). Con manitol endovenoso se ha identificado una caída de las resistencias cerebrales vasculares y un incremento del FSC, generalmente transitorio, de breve duración en algunos estudios (Johnston, 1973) y de hasta 6 horas en otros (Brown, 1979).

## DISCUSIÓN

El aumento de la osmolaridad tisular puede producir vasodilatación cerebral (Gazitua, 1971; Hutton, 1975; Wahl, 1993). El mecanismo íntimo de este fenómeno no está aún aclarado, pero es posible, como sucede a nivel sistémico, que tenga que ver con los efectos del manitol sobre el músculo liso de los vasos de resistencia cerebrales (Krishnamurty, 1977). Como vemos, el manitol hiperosmolar no sólo tiene un efecto a nivel de las células endoteliales, produciendo alteraciones de la BHE, sino también sobre las fibras musculares lisas (fig. 62).

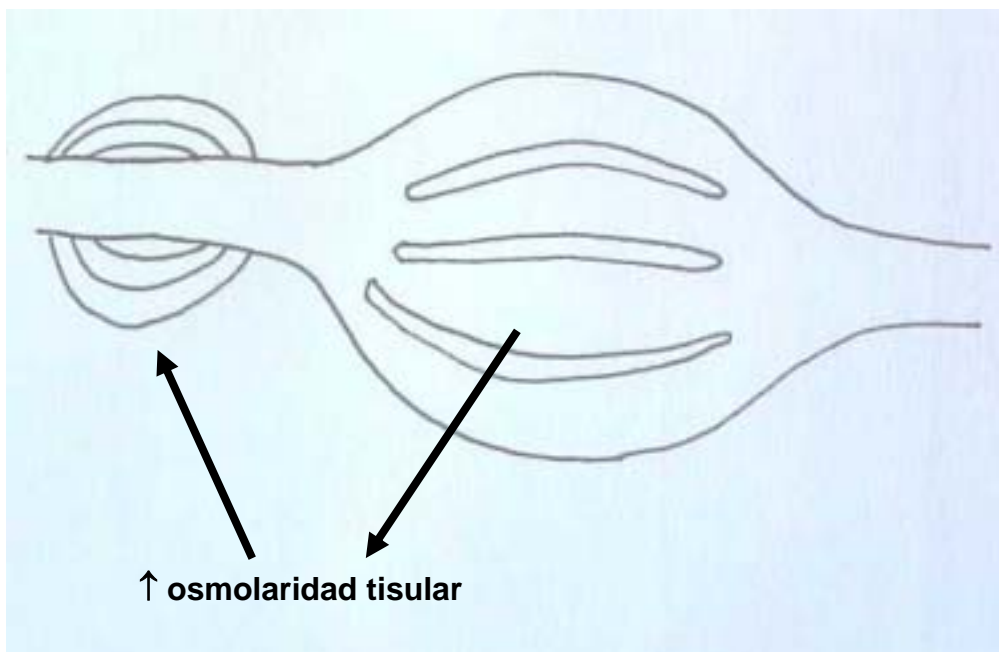


Fig. 62. Esquema que muestra el hipotético mecanismo de actuación del manitol en nuestro modelo sobre los vasos de resistencia cerebrales.

Brown (1979) justifica la elevación persistente del FSC, tras administrar manitol endovenoso con la BHE rota, por la disminución de la viscosidad sanguínea y el aumento del gasto cardiaco. En nuestro estudio no hemos encontrado efectos significativos sobre el gasto cardiaco que apoyen esta hipótesis.

#### **3.4.1.2. Efecto del edema cerebral sobre la microcirculación**

El efecto del edema cerebral sobre la microcirculación se ha descrito más extensamente en modelos de lesión criogénica, en los que existe una ruptura persistente de la BHE y un aumento de la presión tisular más prolongado (Reulen, 1978; Murr, 1993). En nuestro modelo, el gradiente hidrostático habrá desaparecido al reintegrarse la BHE y dejarse de producir nuevo edema, lo que sucede a aproximadamente 30 minutos de la infusión del manitol. Por tanto, era de esperar que en T0 no se produjese una disminución del flujo de la microcirculación por efecto del edema, sobre todo si el grado del mismo era inicialmente inferior al 10%.

En modelos experimentales de edema extracelular por infusión directa de líquidos en el parénquima cerebral no se obtienen modificaciones significativas del FSCr (Whittle, 1991).



## DISCUSIÓN

Sin embargo, Murr (1993), en un modelo experimental de edema producido por una lesión focal, encuentra una hiperemia transitoria como respuesta aguda a la creación de la lesión, que se prolonga más tiempo en animales anestesiados con isoflurano. En cualquier caso, se plantea la duda de si el comportamiento descrito de la microcirculación se debe al propio edema o a la creación de la lesión (Whittle, 1991).

### **3.4.1.3. Efecto sobre la microcirculación de los fármacos anestésicos con la BHE rota**

Como comentamos al hablar de los efectos sobre la hemodinámica sistémica, la única sustancia que podría pasar al espacio intersticial cerebral y producir efectos diferentes entre el grupo EDEMA y en el CONTROL es el atracurio.

La administración de atracurio directa sobre el SNC produce excitación de la actividad neuronal e incluso crisis epilépticas (Szenohradzky, 1993; Cardone, 1994). Este efecto excitante del atracurio sobre el SNC podría justificar un incremento del metabolismo cerebral neuronal que llevase aparejado un incremento del FSC. En un estudio con cerdos a los que se provocaba ruptura osmótica de la BHE con manitol intrarterial a dosis parecidas a las nuestras, Werba (1992) encontró que las concentraciones en LCR de pancuronio, cuya estructura molecular es muy semejante a la del atracurio,

eran significativamente mayores cuando se había roto la BHE incluso a 100 minutos de la administración del manitol. La administración de manitol la realizaba mediante un bolus inicial seguido de una perfusión posterior durante 60 minutos.

En nuestro estudio, en el que la BHE permaneció rota durante un periodo muy limitado de tiempo, es improbable que la administración de atracurio haya provocado alteraciones tan persistentes del FSC, sobre todo porque la degradación del mismo es posible en el intersticio cerebral, dada la presencia de colinesterasas (Taylor, 1996).

### **3.4.2. REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y PPC**

Los valores de la PPC medios exceden la barrera de 70 mmHg en todas las determinaciones, y no sobrepasan los 80 mmHg, con lo que nos situamos en la zona de la curva de autorregulación en que ésta debería mantenerse conservada. Sin embargo, la reactividad cerebrovascular se puede alterar de forma transitoria. Es posible que la agresión producida por la infusión intracarotídea y el efecto del manitol sobre las fibras musculares lisas de los vasos cerebrales (Krishnamurty, 1977) puedan justificar la vasoparálisis completa transitoria de la regulación cerebrovascular en T0.

### 3.4.3. REACTIVIDAD CEREBROVASCULAR Y MC

A pesar de que la reactividad cerebrovascular se restituyó en Tf, se produjo un incremento significativo del flujo de la microcirculación, lo cual quiere decir que en el modelo de edema ambos procesos van por separado. Como causas posibles de la alteración de la reactividad cerebrovascular, hemos citado previamente la agresión producida por la infusión intracarotídea y por los efectos del manitol sobre las fibras musculares lisas de los vasos cerebrales. Esta última circunstancia parece ser en nuestro estudio la que puede justificar con mayor claridad la persistencia de una microcirculación incrementada en Tf. Si esto es cierto, la reactividad cerebrovascular debería estar alterada también en Tf, y no lo está en ninguno de los dos animales. Probablemente, la infusión intracarotídea de manitol a un alto ritmo produce un efecto de “golpe” inicial, quizá con un frente de inactivación eléctrica cerebral (Wahl, 1987), que lesiona transitoriamente la reactividad cerebrovascular, algo así como lo que describimos en el grupo HEM. Si hubiésemos realizado un estudio semejante en la primera media hora, más próximos a la administración del manitol, es posible que hubiéramos encontrado más animales con alteración de la reactividad cerebrovascular.

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1) Con la metodología descrita hemos creado dos modelos experimentales de lesión expansiva intracerebral tipo hematoma con y sin hipertensión intracraneal y de edema, que se han mantenido estables durante un plazo mínimo de dos horas, lo que permite estudiar los cambios sistémicos y cerebrales inducidos.

2) Una lesión expansiva intracerebral que aumenta la PIC de forma brusca sin alcanzar cifras de hipertensión intracraneal (representada por el grupo HEM) no produce cambios hemodinámicos sistémicos (salvo sobre la presión arterial), sobre la microcirculación cerebral o sobre el hemometabolismo cerebral significativos. Sin embargo, sí que tiene suficiente capacidad para alterar la PPC y la reactividad cerebrovascular, en especial la autorregulación, con mayor o menor duración.

3) Una lesión expansiva intraparenquimatosa que produce hipertensión intracraneal en rangos bajos (representada por el grupo HEMHTIC) puede inducir una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

En esta situación, la lesión de la reactividad cerebrovascular es mucho más intensa que los cambios hemodinámicos o hemometabólicos cerebrales, y aboca inevitablemente a una vasoparálisis completa. A pesar de la disminución de la PPC a rangos tan bajos como 34 mmHg, no

## CONCLUSIONES

necesariamente tiene que producir isquemia cerebral, y el flujo de la microcirculación puede experimentar un incremento, al menos local.

4) Los cambios sistémicos y cerebrales inducidos por un modelo de edema vasogénico difuso por ruptura osmótica de la barrera hematoencefálica, al igual que sucede con los otros modelos de edema cerebral vasogénico, están muy condicionados por el mecanismo de producción del edema, en este caso por la administración de manitol intracarotídeo.

La cantidad de edema cerebral inducida no incrementa la PIC ni altera los parámetros hemodinámicos sistémicos o cerebrales, pero sí produce un incremento del flujo de la microcirculación, probablemente por acción directa del manitol.

La administración intracarotídea de manitol puede producir una alteración de la reactividad cerebrovascular, pero ésta es transitoria.

## 4. CONSIDERACIONES FINALES

Hemos creado y mantenido dos modelos experimentales (uno de lesión expansiva intracraneal tipo hematoma con y sin hipertensión intracraneal y otro de edema vasogénico difuso) durante un plazo mínimo de dos horas, lo que nos ha permitido estudiar los cambios hemodinámicos sistémicos y cerebrales inducidos por los modelos. Creemos que los modelos son fácilmente reproducibles y que en ningún caso han puesto en peligro la vida del animal durante el estudio.

El objetivo inicial que perseguíamos de crear una lesión expansiva intracraneal tipo hematoma intraparenquimatoso durante al menos dos horas se ha cumplido, pues las PIC se han mantenido estables a lo largo del estudio en los grupos HEM y HEMHTIC.

En el grupo EDEMA, tenemos la certeza de haber incrementado el contenido de agua cerebral de forma moderada. No tenemos demostración de que el contenido de agua sea el mismo en Tf, pero sabemos, basándonos en estudios previos, que la resolución del edema vasogénico tarda más de las 2-3 horas que dura nuestro estudio.



#### **4.1. GRUPOS HEM Y HEMHTIC**

En relación con las hipótesis de partida del estudio, muchos de los resultados eran previsibles. En el grupo HEM, los cambios hemodinámicos sistémicos y cerebrales y hemometabólicos cerebrales fueron despreciables a excepción del aumento provocado de la PIC. En el grupo HEMHTIC, como preveíamos, se produjeron alteraciones hemodinámicas sistémicas y cerebrales y de la reactividad cerebrovascular.

Sin embargo, algunos resultados fueron inesperados. En el grupo HEMHTIC se produjo una variante de la respuesta de Cushing, con hipotensión y bradicardia relativas y tendencia a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Los cambios de la microcirculación indicaron una tendencia a la hiperemia, lo que puede ser un cambio local en la proximidad de una hipoperfusión perilesional o una alteración reactiva más difusa posterior a una disminución transitoria del FSC. A pesar de PPC bajas, no obtuvimos isquemia cerebral. Esto hace reflexionar sobre la capacidad de la reserva hemodinámica cerebral y sobre la utilidad de la PPC como objetivo terapéutico final en la práctica clínica frente a los parámetros hemometabólicos.

En ambos grupos, la reactividad cerebrovascular, sobre todo la autorregulación, se mostró muy sensible a la aparición brusca de una lesión

intraparenquimatosa, aunque no se llegaron a cifras de HTIC (grupo HEM) o, si ésta se produjo, no se alcanzaran PIC muy altas (grupo HEMHTIC).

## **4.2. GRUPO EDEMA**

En cualquiera de los grupos de variables analizadas siempre nos hemos visto obligados a analizar la acción directa del manitol intraarterial. Como en el resto de los modelos experimentales de edema vasogénico, los cambios sistémicos y sobre todo cerebrales están muy condicionados por el modo de creación del edema.

Como esperábamos, nuestro modelo no incrementó la PIC, comprometió la PPC o produjo alteraciones hemometabólicas, pues el grado de edema obtenido no alcanzó en los casos estudiados un 10% de incremento del contenido de agua cerebral. Sin embargo, es llamativo el hecho de que aumente mucho la cantidad de edema inducido incrementando levemente el ritmo de infusión de manitol intracarotídeo a las mismas dosis que se han utilizado en clínica humana.

En contra de lo que preveíamos, sí que se produjo un aumento del flujo de la microcirculación, probablemente porque los efectos directos del manitol intraarterial predominaron sobre los efectos del propio edema.

## *DISCUSIÓN*

Próximo a la ruptura de la BHE se puede producir una alteración de la reactividad cerebrovascular, sobre todo de la autorregulación, que parece ser transitoria. La autorregulación, una vez más, muestra su sensibilidad frente a cualquier cambio cerebral de una cierta entidad.

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1) Con la metodología descrita hemos creado dos modelos experimentales de lesión expansiva intracerebral tipo hematoma con y sin hipertensión intracraneal y de edema, que se han mantenido estables durante un plazo mínimo de dos horas, lo que permite estudiar los cambios sistémicos y cerebrales inducidos.

2) Una lesión expansiva intracerebral que aumenta la PIC de forma brusca sin alcanzar cifras de hipertensión intracraneal (representada por el grupo HEM) no produce cambios hemodinámicos sistémicos (salvo sobre la presión arterial), sobre la microcirculación cerebral o sobre el hemometabolismo cerebral significativos. Sin embargo, sí que tiene suficiente capacidad para alterar la PPC y la reactividad cerebrovascular, en especial la autorregulación, con mayor o menor duración.

3) Una lesión expansiva intraparenquimatosa que produce hipertensión intracraneal en rangos bajos (representada por el grupo HEMHTIC) puede inducir una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

En esta situación, la lesión de la reactividad cerebrovascular es mucho más intensa que los cambios hemodinámicos o hemometabólicos cerebrales, y aboca inevitablemente a una vasoparálisis completa. A pesar de la disminución de la PPC a rangos tan bajos como 34 mmHg, no

## CONCLUSIONES

necesariamente tiene que producir isquemia cerebral, y el flujo de la microcirculación puede experimentar un incremento, al menos local.

4) Los cambios sistémicos y cerebrales inducidos por un modelo de edema vasogénico difuso por ruptura osmótica de la barrera hematoencefálica, al igual que sucede con los otros modelos de edema cerebral vasogénico, están muy condicionados por el mecanismo de producción del edema, en este caso por la administración de manitol intracarotídeo.

La cantidad de edema cerebral inducida no incrementa la PIC ni altera los parámetros hemodinámicos sistémicos o cerebrales, pero sí produce un incremento del flujo de la microcirculación, probablemente por acción directa del manitol.

La administración intracarotídea de manitol puede producir una alteración de la reactividad cerebrovascular, pero ésta es transitoria.

## **BIBLIOGRAFÍA**



*BIBLIOGRAFÍA*

1. Agustí M, Elizalde JI, Adalia R, Cifuentes A, Fontanals J, Taurà P. Dobutamine restores intestinal mucosal blood flow in a porcine model of intraabdominal hyperpressure. *Crit Care Med* 2000; 28: 467-472.
2. Alexander SC, Wollman H, Cohen PJ, Chase PE, Behar M. Cerebral vascular response to paCO<sub>2</sub> during halothane anesthesia in man. *J Appl Physiol* 1964; 19: 561-565.
3. Álvarez-Sabín J, Láinez-Andrés M, ed. Hematomas intraparenquimatosos de causa no hipertensiva. J.R. Rous, ed. Barcelona 1988.
4. Anderson BG, Anderson WD. Scanning electron microscopy of microcorrosion casts. Intracranial and abdominal microvasculature in domestic animals. *Am J Anat* 1978;153:523-536.
5. Andrews PJ, Dearden NM, Miller JD. Jugular bulb cannulation: description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor. *Br J Anaesth* 1991;67:553-558.
6. Arbit E, DiResta GR, Bedford RF, Shah NK, Galicich JH. Intraoperative measurement of cerebral and tumor blood flow with laser-Doppler flowmetry. *Neurosurgery* 1989; 24: 166-170.
7. Artru AA. CSF dynamics, cerebral edema, and intracranial pressure. En: Albin MS, ed. *Textbook of Neuroanesthesia with surgical and neuroscience perspectives*. McGraw-Hill. Nueva York 1997; 61-115.
8. Artru, F. Évaluation du retentissement ischémique de l'hypertension intracrânienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:410-414.
9. Barlow P, Mendelow AD, Lawrence AE, Barlow M, Rowan JO. Clinical evaluation of two methods of subdural pressure monitoring. *J Neurosurg* 1985;63:578-582.
10. Barnett GH. Intracranial pressure monitoring devices: principles, insertion, and care. En: Ropper AH. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Raven Press Ltd. Nueva York 1993;53-66.
11. Barone M, Jimenez DF, Huxley VH, Yang XF. Cerebral vascular response to hypertonic fluid resuscitation in thermal injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1997;70:265-266.

## BIBLIOGRAFÍA

12. Belayev L, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 1996; 739:88-96.
13. Bell BA, Kean DM, McDonald HL, Barnett GH, Douglas RHB, Smith MA, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet* 1987; 10:66-69.
14. Bernadich C, Fernández M, Bandi JC, Bosch J, Rodés J. Mechanical pumping of portal blood to the liver: hemodynamic effects of a new experimental treatment for portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25: 98-105.
15. Bissonette B, Ravussin P. Biomécanique et hypertension intracrânienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 389-393.
16. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 1996; 40: 936-941.
17. Bolognese P, Miller JI, Heger IM, Milhorat TH. Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery. *J Neurosurg Anesth* 1993;5:15-158.
18. Bothe HW, Lee SW, Samii M. Somatosensory evoked potentials and intracranial pressure during chronic dilatation of an artificial extraparenchymal space-occupying lesion in cats. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 122: 105-112.
19. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990;73: 368-374.
20. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1992; 77: 15-19.
21. Bouma GJ, Muizelaar JP. Evaluation of regional cerebral blood flow in acute head injury by stable xenon-enhanced computerized tomography. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59: 34-40.

## BIBLIOGRAFÍA

22. Brashear RE, Ross JC. Hemodynamic effects of elevated cerebrospinal fluid pressure: alterations with adrenergic blockade. *J Clin Invest* 1970; 49: 1324-1333.
23. Brian JE Jr. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88: 1365-1386.
24. Brightman MW, Hori M, Rapoport SI, Reese TS, Westergaard E. Osmotic opening of tight junctions in cerebral endothelium. *J Comp Neurol* 1973; 152: 317-325.
25. Brock M, Hadjidimos AA, Schurmann K. Regional cerebral blood flow in cases of brain tumor. En: Brock M, Fieschi C, Ingvar DH, ed. *Cerebral blood flow*. Springer-Verlag. Berlín 1969; 169-171.
26. Broderick JP. Stroke trends in Rochester, Minnesota, during 1945 to 1984. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 476-479.
27. Brott T, Broderick J, Kothari, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
28. Brown FD, Johns L, Jafar JJ, Crockard HA, Mullan S. Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J Neurosurg* 1979; 50: 423-432.
29. Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, Schutz H, Vapalahti MP, Stanek A, Goldberg HI. Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg* 1973; 38: 131-144.
30. Buckman RF, Badellino MM, Eynon CA, Mauro LH, Aldridge SC, Milner RE, et al. Open-chest cardiac massage without major thoracotomy: metabolic indicators of coronary and cerebral perfusion. *Resuscitation* 1997; 34: 247-253.
31. Bullock R, Brock-Utne J, van Dellen J, Blake G. Intracerebral hemorrhage in a primate model: effect on regional cerebral blood flow. *Surg Neurol* 1988; 29: 101-107.
32. Bullock R. Intracranial pressure measurement. En: *Monitoring the central nervous system*. Sebel and Fitch, 1994.
33. Bulte JW, De Jonge MW, Kamman RL, Go KG, Zuiderveen F, Blaauw B, et al. Dextran-magnetite particles: contrast-enhanced MRI of blood-brain barrier disruption in a rat model. *Magn Reson Med* 1992; 23: 215-223.

## BIBLIOGRAFÍA

34. Burrows G. On disorders of the cerebral circulation and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart. Longman. Londres 1846; 55-56.
35. Calingasan NY, Baker H, Sheu KF, Gibson GE. Blood-brain barrier abnormalities in vulnerable brain regions during thiamine deficiency. *Exp Neurol* 1995; 134: 64-72.
36. Canver CC, Dame ND. Ultrasonic assessment of internal thoracic artery graft flow in the revascularized heart. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 135-138.
37. Cardone C, Szenohradzky J, Yost S, Bickler PE. Activation of brain acetylcholine receptors by neuromuscular blocking drugs. A possible mechanism of neurotoxicity. *Anesthesiology* 1994; 80: 1155-1161.
38. Carlsson C, Hägerdal M, Siesjö BK. Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia. *Anesthesiology* 1976; 44: 27-35.
39. Chan KH, Dearden NM, Miller JD. Transcranial Doppler sonography in severe head injury. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 81-85.
40. Charbel FT, Gonzales-Portillo G, Hoffman WE, Ostergren LA, Misra M. Quantitative assessment of vessel flow integrity for aneurysm surgery. Technical note. *J Neurosurg* 1999; 91: 1050-1054.
41. Clark W, Gunion Rinker L, Lessov N, Hazel K. Citicoline treatment for experimental intracerebral in mice. *Stroke* 1998; 29: 2136-2140.
42. Côté CJ, Greenhow DE, Marshall BE. The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *Anesthesiology* 1979; 50: 30-35.
43. Cruz J. Continuous versus serial global cerebral hemometabolic monitoring: applications in acute brain trauma. *Acta Neurochir [Suppl]* 1988; 42: 35-39.
44. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. *J Neurosurg* 1990; 73: 725-730.
45. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of

## BIBLIOGRAFÍA

- cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery* 1991; 29: 743-749.
46. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM. Continuous monitoring of cerebral hemodynamic reserve in acute brain injury: relationship to changes in brain swelling. *J Trauma* 1992; 32: 629-634.
47. Cruz J. Jugular-venous oximetry. Cerebral oxygenation. Monitoring and management. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 86-90.
48. Cruz J, Jaggi J, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption? *Crit Care Med* 1993; 21: 1218-1224.
49. Cruz J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 1993; 21: 1225-1232.
50. Cruz J. Low clinical ischemic threshold for cerebral blood flow in severe acute brain trauma. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80: 143-147.
51. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. *J Neurosurg* 1995; 82: 379-385.
52. Cushing H. Concerning a definite regulating mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 290-292.
53. Cushing H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 1902; 124: 375-400.
54. Cushing H. *Studies in intracranial physiology and surgery*. Oxford University Press. Londres 1926; 19-28.
55. Dearden NM, Midgley S. Technical considerations in continuous jugular venous oxygen saturation measurement. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 91-97.
56. Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlations. *Stroke* 1996; 27: 2312-2319.

## BIBLIOGRAFÍA

57. Drummond, JC, Todd MM, Scheller MS, Shapiro HM. A comparison of the direct vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986; 65: 462-467.
58. Eger EI. The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56 Suppl 1: 71S-99S.
59. Ehrlich P. *Über die Beziehungen von chemische Constituion, Vertheilung, und Pharmakologischer Wirkung.* Collected Studies in Immunity. John Wiley. Nueva York 1906; 567-595.
60. Elger B, Seega J, Brendel R. Magnetic resonance imaging study on the effect of levemopamil on the size of intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 1994; 25: 1836-1841.
61. Elwell CE, Owen-Reece H, Cope M, Wyatt JS, Edwards AD, Delpy DT, et al. Measurement of adult cerebral haemodynamics using near infrared spectroscopy. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 74-80.
62. Enevoldsen EM, Jensen FT. Autoregulation and CO<sub>2</sub> responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 1978; 48: 698-703.
63. Espanol MT, Xu Y, Litt L, Chang LH, James TL, Weinstein PR, Chan PH. Modulation of edema by dizocilpine, kynurenate, and NBQX in respiring brain slices after exposure to glutamate. *Acta Neurochir (Suppl)*; 60: 58-61.
64. Este-McDonald JR, Josephs LG, Birkett DH, Hirsch EF. Changes in intracranial pressure associated with apneumatic retractors. *Arch Surg* 1995; 130: 362-365.
65. Fahey MR, Sessler DI, Cannon JE, Brady K, Stoen R, Miller RD. Atracurium, vecuronium, and pancuronium do not alter the minimum alveolar concentration of halothane in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 53-56.
66. Fasano VA, Urciuoli R, Bolognese P, Mostert M. Intraoperative use of laser Doppler in the study of cerebral microvascular circulation. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 95: 40-48.
67. Fenstermacher JD, Gross P, Sposito N, Acuff V, Pettersen S, Gruber K. Structural and functional variations in capillary systems within the brain. *Ann NY Acad Sci* 1988; 529: 21-30.
68. Florence G, Seylaz J. Rapid autoregulation of cerebral blood flow:

## BIBLIOGRAFÍA

- a laser-Doppler flowmetry. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 674-680.
69. Ford JC, Wood AK, Van Winkle TJ, Kundel HL. Magnetic resonance imaging observations of blood-brain barrier permeability in an animal model of brain injury. *Acad Radiol* 1997; 4: 115-126.
70. Frei HJ, Walenfang Th, Pöll W, Reulen HJ, Schubert R, Brock M. Regional cerebral blood flow and regional metabolism in cold induced oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1973; 29: 15-28.
71. Ganong WF. *Fisiología Médica*. 11ª ed. Editorial El Manual Moderno. México 1988; 501-511.
72. Ganz JC, Hall C, Zwetnow NN. Cerebral blood flow during experimental epidural bleeding in swine. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 103: 148-157.
73. García JH, Ho KL. Pathology of hypertensive arteriopathy. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 497-507.
74. Gazitua S, Scott JB, Swindall B, Haddy FJ. Resistance responses to local changes in plasma osmolarity in three vascular beds. *Am J Physiol* 1971; 220: 384-391.
75. Ghoshal NG. Corazón y arterias de los porcinos. En: Getty R, ed. *Anatomía de los animales domésticos*. 5ª ed. Salvat. Barcelona 1982; 1440-1450.
76. Go KG, Hochwald GM, Koster-Otte L, et al. The effect of cold-induced brain edema on cerebrospinal fluid formation rate. *J Neurosurg* 1980; 53: 652-655.
77. Goldin E, Casadevall M, Mourelle M, Cirera I, Elizalde JI, Panes J, et al. Role of prostaglandins and nitric oxide in gastrointestinal hyperemia of diabetic rats. *Am J Physiol* 1996; 270: G684-G690.
78. Gonzalez NC, Overman J, Maxwell JA. Circulatory effects of moderately and severely increased intracranial pressure in the dog. *J Neurosurg* 1972; 36: 721-727.
79. González-Darder JM, Durán-Cabral J. Experimental intracerebral haemorrhage in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 107: 102-107.
80. Gordon IL, Stemmer EA, Williams RA, Arafí M, Wilson SE. Changes in internal carotid blood flow after carotid endarterectomy correlate with



## BIBLIOGRAFÍA

- preoperative stenosis. *Am J Surg* 1994; 168: 127-130.
81. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. Greenberg Graphics Inc. Lakeland, Florida 1993; 548.
82. Gumerlock MK, Neuwelt EA. The effects of anesthesia on osmotic blood-brain barrier disruption. *Neurosurgery* 1990; 26: 268-277.
83. Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, Michael DB. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir [Suppl]* 1998; 71: 47-49.
84. Haberl RL, Heizer ML, Marmarou A, Ellis EF. Laser-Doppler assesment of brain microcirculation: effect of systemic alterations. *Am J Physiol* 1989; 256: H1247-H1254.
85. Hansson HA, Johansson BB. Induction of pinocytosis in cerebral vessels by acute hypertension and by hyperosmolar solutions. *J Neurosci Res* 1980; 5: 183-190.
86. Harrison W, Liebow AA. The effects of increased intracranial pressure on the pulmonary circulation in relation to pulmonary edema. *Circulation* 1952; 5: 824-832.
87. Härtl R, Medary M, Ruge M, Arfors KR, Ghajar J. Blood-brain barrier breakdown occurs early after traumatic brain injury and is not related to white blood cell adherence. *Acta Neurochir* 1997(Suppl); 70: 240-242.
88. Hartwell RC, Sutton L. Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993; 32: 444-450.
89. Hoff J, Reis DJ. The Cushing reflex: localization on pressure-sensitive areas in brainstem and spinal cord of cat. *Neurology* 1969; 19: 308.
90. Hutton I, Curry GC, Templeton GH, Willerson JT. Influence of hypertonic mannitol on regional myocardial blood flow and ventricular performance in awake, intact dogs with prolonged coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res* 1975; 9:409-419.
91. Iadecola C, Nakai M, Mraovitch S, Ruggiero DA, Tucker LW, Reis DJ. Global increase in cerebral metabolism and blood flow produced by focal electrical stimulation of dorsal medullary reticular formation in rat. *Brain Res* 1983; 372: 101-114.
92. Ikeda Y, Wang M, Nakasawa. Simple quantitative evaluation of blood-brain barrier disrruption in vasogenis brain

- edema. *Acta Neurochir* 1994 (Suppl); 60: 119-120.
93. Inao S, Kuchiwaki H, Ichimi K, Shibayama M, Yoshida J, Itoh K, et al. Assessment of vasoreactivity in brain edema by acetazolamide activation SPECT and PET. *Acta Neurochir [Suppl]* 1997; 70: 165-166.
94. Iwasaki H, Ohmachi Y, Takashima K, Tani S, Kasuya H, Shimizu T. Phenytoin-induced cerebral thrombosis in rats: cerebral ultrastructure, water content and ischaemic volume in the acute phase. *Int J Exp Path* 1996; 77: 229-236.
95. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64: 754-759.
96. James HE, Langfitt TW, Kumar VS, Ghostine SY. Treatment of intracranial hypertension. Analysis of 105 consecutive, continuous recordings of intracranial pressure. *Acta Neurochir (Wien)* 1977; 36: 189-200.
97. Jarnberg PO. Acute effects of furosemide and mannitol on central haemodynamics in the early post-operative period. *Acta Anesthesiol Scand* 1978; 22:184-193.
98. Johnston IH, Harper AM. The effect of mannitol on cerebral blood flow: an experimental study. *J Neurosurg* 1973; 38: 461-471.
99. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-782.
100. Joó F, Lengyel I, Kovacs J, Penke B. Regulation of transendothelial transport in the cerebral microvessels: the role of second-messenger generating systems. *Prog Brain Res* 1992; 91: 177-187.
101. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma* 1994; 36: 815-818.
102. Judy KD, Bulkley GB, Hedlund BE, Long DM. Proposed toxic oxidant inhibitors fail to reduce brain edema. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 89-93.
103. Kacker V, Gupta YK. An experimental model to study intracranial hypertension-induced vomiting in conscious dogs. *Methods Find Exp Pharmacol (Spain)* 1996; 18: 315-320.

## BIBLIOGRAFÍA

104. Kamiya K, Kuyama H, Symon L. An experimental study of the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1983; 59: 917-924
105. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992; 77: 584-589.
106. Kawamura S, Yasui N. Observation of the blood-brain barrier function and vasomotor response in rat microcirculation using intravital fluorescence microscopy. *Exp Neurol* 1992; 117: 247-253.
107. Kellie G. An account of the appearances observed in the dissection of two or three individuals presumed to have perished in the storm of the 3<sup>rd</sup>, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4<sup>th</sup> November, 1821, with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1824; 1: 84-169.
108. Kennady JC, Taplin GV. Shunting in cerebral microcirculation. *Am Surg* 1995; 33: 763-771.
109. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945; 143: 53-66.
110. Kety SS, Shenkin HA, Schmidt CF. The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man. *J Clin Invest* 1948; 27: 493-499.
111. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *J Neurosurg* 1995; 83: 1051-1059.
112. Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral mass: time-related effects on local cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1987; 67: 732-738.
113. Kitahara T, Yamashita T, Kashiwagi S, Kawakami N, Ishihara H, Ito H. Hemodynamics of hypertensive putaminal hemorrhage evaluated by Xenon-enhanced computed tomography and acetazolamide test. *Acta Neurol Scand* 1996; [Suppl] 166; 139-143.
114. Klein HC, Krop-Van Gastel W, Go KG, Korf J. Prediction of specific damage or infarction from the measurement of tissue impedance following repetitive brain ischaemia in

- the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19: 57-65.
115. Kondo T, Okada Y, Horikoshi A, Sugita M, Shimada K, Ohura H, et al. Experimental study of lung transplantation from non-heart-bleeding donor following brain death in canine model of left lung allotransplantation. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1994; 65: 133-145.
116. Kontos HA, Wei EP, Ellis EF, Dietrich WD, Povlishock JT. Prostaglandins in physiological and in certain pathological responses of the cerebral circulation. *Fed Proc* 1981; 40: 2326-2330.
117. Korner PI, Head GA. Cardiovascular functions of central noradrenergic and serotonergic neurons in conscious rabbits. Their contributions to the central actions of clonidine. *Chest* 1983; 83: 335-338.
118. Krasney JA, Koehler RC. Heart rate and rhythm and intracranial pressure. *Am J Physiol* 1976; 230: 1695-1700.
119. Krishnamurty VSR, Adams HR, Smitherman TC, Templeton GH, Willerson JT. Influence of mannitol on contractile responses of isolated perfused arteries. *Am J Physiol* 1977; 232: H59-H66
120. Kroll RA, Neuwelt EA. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Neurosurgery* 1998; 42: 1083-1099.
121. Kroll RA, Pagel MA, Muldoon LL, Roman-Goldstein S, Fiamengo SA, Neuwelt EA. Improving drug delivery to intracerebral tumor and surrounding brain in a rodent model: a comparison of osmotic versus bradykinin modification of the blood-brain and/or blood-tumor barriers. *Neurosurgery* 1998; 43: 879-886.
122. Kuchiwaki H, Inao S, Yamamoto M, Yoshida K, Sugita K. An assessment of progression of brain edema with amino acid levels in cerebrospinal fluid and changes in electroencephalogram in an adult cat model of cold brain injury. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 62-64.
123. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyasaka N, Akimoto H, et al. Correlations between the apparent diffusion coefficient, water content and ultrastructure after induction of vasogenic brain edema in cats. *J Neurosurg* 1999; 90: 499-503.

## BIBLIOGRAFÍA

124. Kurosawa M, Sato A, Sato Y. Stimulation of the nucleus basilaris of Meynert increases acetylcholine release in the cerebral cortex in rats. *Neurosci Lett* 1989; 98: 45-50.
125. Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral effects of pancuronium and atracurium in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 589-597.
126. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183-238.
127. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Transmission of increased intracranial pressure. I. Within the craniospinal axis. *J Neurosurg* 1964; 21: 989-997.
128. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 1965; 15: 622-641.
129. Lee KR, Betz AL, Kim S, Keep RF, Hoff JT. The role of the coagulation cascade in brain edema after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 396-400.
130. Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg* 1996; 84: 91-96.
131. Lee KR, Hoff JT. Intracranial pressure. En: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. WB Saunders Co. Filadelfia 1996; 491-518.
132. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg* 1997; 86: 272-278.
133. Leech P, Miller JD. Intracranial volume/pressure relationships during experimental brain compression in primates. 1. Pressure response to changes in ventricular volume. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1974; 37: 1093-1096.
134. Leech P, Miller JD. Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates. 3. Effect of mannitol and hyperventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 1105-1111.
135. Liem KD, Kollée LAA, Klaessens JHGM, De Haan AFJ, Oeseburg B. The influence of extracorporeal membrane oxygenation on cerebral

- oxygenation and hemodynamics in normoxemic and hypoxemic piglets. *Pediatr Res* 1996; 39: 109-215.
136. Löfgren J. Effects of variations in arterial pressure and arterial carbon dioxide tension on the cerebrospinal fluid pressure-volume relationships. *Acta Neurol Scand* 1974; 49: 586-598.
137. Lou HC, Edvinsson L, MacKenzie ET. The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol* 1987; 22: 289-297.
138. Lunberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand [Suppl]* 1960; 149: 1-193.
139. Lundberg N. Continuous recording of the ventricular fluid pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary report. *J Neurosurg* 1965; 22: 581-590.
140. Maas AI, Fleckenstein W, de Jong DA, van Santbrink H. Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 50-57.
141. MacDonald HL, Bell BA, Smith MA, Kean DM, Tocher JL, Douglas RHB, Miller JD, Best JJK. Correlation on human NMR T<sub>1</sub> values measured *in vivo* and brain water content. *Br J Radiol* 1986; 59:335-357.
142. Marino PL. *El libro de la UCI*. 2ª ed. Masson. Barcelona 1998; 175-186.
143. Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 1975; 43: 523-534.
144. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978; 48: 332-344.
145. Marmarou A, Tanaka K, Shulman K. An improved gravimetric measure of cerebral edema. *J Neurosurg* 1982; 56: 246-253.
146. Marmarou A, Bando K, Yoshihara M, Tsuji O. Measurement of vascular reactivity in head injured patients. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 18-21.

## BIBLIOGRAFÍA

147. Marshall BE, Longnecker DE. Anestésicos generales. En: Goodman Gilman A, ed. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Mc Graw-Hill. Méjico 1996; 327-352.
148. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The influence of diurnal rhythms in patients with intracranial hypertension: implications for management. *Neurosurgery* 1978; 2: 100-102.
149. Marshman LA. Cushing's "variant" response (acute hypotension) after subarachnoid hemorrhage. Association with moderate intracranial tensions and subacute cardiovascular collapse. *Stroke* 1997; 28: 1445-1450.
150. McDaniel LB, Deyo DJ, Vertrees R, Kent TA, Quast MJ. Magnetic resonance imaging of brain venous hemoglobin desaturation during cardiopulmonary bypass in infant swine [Abstract]. *Anesthesiol* 1994; 81: A693.
151. McDonald DA, Potter JM. The distribution of blood to the brain. *J Physiol* 1951; 114: 356.
152. McDowall DG. Monitoring the brain. *Anesthesiology* 1976; 45: 117-134.
153. Meixensberger J. Xenon 133-CBF measurements in severe head injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 28-33.
154. Mendelow AD, Rowan JO, Murray L, Kerr AE. A clinical comparison of subdural screw pressure measurements with ventricular pressure. *J Neurosurg* 1983; 58: 45-50.
155. Mendelow AD, Bullock R, Teasdale GM, Graham DI, McCulloch J. Intracranial hemorrhage induced at arterial pressure in rat. Part 2: short term changes in local cerebral flow measured by autoradiography. *Neurol Res* 1984; 6: 189-193
156. Mendelow AD. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage. *Stroke (Suppl)* 1993; 24: I 115-117.
157. Menzel M, Rieger A, Roth S, Sanchin L, Soukup J, Hennig C, et al. Cerebrovascular fiberoptic catheter oximetry in an intracranial pressure model in swine. New aspects of a clinical routine. *Anaesthesist* 1997; 46: 108-113. ABSTRACT
158. Menzel M, Roth S, Rieger A, Soukup J, Furka I, Miko I, et al. Comparison between continuous brain tissue measurement and

- cerebrovenous measurement of pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> and pH in a porcine intracranial pressure model. *Acta Chir Hung* 1997; 36: 226-229.
159. Milhorat TH. The third circulation revisited. *J Neurosurg* 1975; 42: 628-645.
160. Milhorat TH. The blood-brain barrier and cerebral edema. En: Cottrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. Mosby. Sant Louis 1994; 136-148.
161. Miller JD, Stanek AE, Langfitt TW. Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression. *J Neurosurg* 1973; 39: 186-196.
162. Miller JD, Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J Neurosurg* 1975; 42: 274-281.
163. Mollman HD, Rockswold GL, Ford SE. A clinical comparison of subarachnoid catheters to ventriculostomy and subarachnoid bolts: a prospective study. *J Neurosurg* 1988; 68: 737-741.
164. Moncure M, Salem R, Moncure K, Testaiuti M, Marburger R, Ye Xiaodan, et al. Central nervous system metabolic and physiologic effects of laparoscopy. *Am Surg* 1999; 65: 168-172.
165. Monro A. Observations on the structure and function of the nervous system. Creech and Johnson. Edimburgo 1783.
166. Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H. Effects of mild (33 degrees C) and moderate (29 degrees C) hypothermia on cerebral blood flow and metabolism, lactate, and extracellular glutamate in experimental head injury. *Neurol Res* 1998; 20: 719-726.
167. Mostert JW, Kenny GM, Murphy GP. Safe placement of central venous catheter into internal jugular veins. *Arch Surg* 1970; 101: 431-432.
168. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59: 822-828.
169. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984; 61: 700-706.



## BIBLIOGRAFÍA

170. Murr R, Berger S, Schürer L, Kempfski O, Staub F, Baethmann A. Relationship of cerebral blood flow disturbances with brain oedema formation. *Acta Neurochir [Suppl]* (Wien)1993; 59: 11-17.
171. Mutch WAC, Ryner LN, Kozlowski P, Scarth G, Warrian RK, Lefevre GR, et al. Cerebral hypoxia during cardiopulmonary bypass: a magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 695-701.
172. Mutch WAC, Lefevre GR, Thiessen DB, Girling LG, Warrian RK. Computer-controlled cardiopulmonary bypass increases jugular venous oxygen saturation during rewarming. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 59-65.
173. Nagashima T, Shigin W, Mizoguchi A, Arakawa M, Yamaguchi M, Tamaki N. The effect of leukotriene C4 on the permeability of brain capillary endothelial cell monolayer. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 55-57.
174. Nagy Z, Pettigrew KD, Meiselman S, Brightman MW. Cerebral vessels cryofixed after hyperosmosis or cold injury in normothermic and hypothermic frogs. *Brain Res* 1988; 440: 315-327.
175. Nakai M, Iadecola C, Reis DJ. Global cerebral vasodilation by stimulation of rat fastigial cerebellar nucleus. *Am J Physiol* 1982; 243: H226-235.
176. Nath FP, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Early hemodynamic changes in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1986; 65: 697-703.
177. Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. *J Neurosurg* 1987; 66: 555-562.
178. Nawashiro H, Shima K, Chigasaki H. Immediate cerebrovascular responses to closed head injury in the rat. *J Neurotrauma* 1995; 12: 189-197.
179. Nehls DG, Mendelow AD, Graham DI, Sinar EJ, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: progression of hemodynamic changes after production of a spontaneous mass lesion. *Neurosurgery* 1988; 23: 439-444.

## BIBLIOGRAFÍA

180. Nehls DG, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: early removal of a spontaneous mass lesion improves late outcome. *Neurosurgery* 1990; 27: 674-682.
181. Neuwelt EA, Glasberg M, Diehl J, Frenkel EP, Barnett P. Osmotic blood-brain barrier disruption in posterior fossa of the dog. *J Neurosurg* 1981; 55: 742-748.
182. Neuwelt EA, Glasberg M, Frenkel EP, Barnett P. Neurotoxicity of chemotherapeutic agents after blood-brain barrier modification: neuropathological studies. *Ann Neurol* 1983; 14: 316-324.
183. Neuwelt EA, Rapoport SI. Modification of the blood-brain barrier in the chemotherapy of malignant brain tumors. *Federation Proc* 1984; 43: 214-219.
184. Neuwelt EA, Horaczek A, Pagel M. The effect of steroids on gentamicin delivery to brain after blood-brain barrier disruption. *J Neurosurg* 1990; 72: 123-126.
185. Nilsson F, Akeson J, Messeter K, Ryding E, Rosen I, Nordstrom CH. A porcine model for evaluation of cerebral haemodynamics and metabolism during increased intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 827-834.
186. Nitta M, Tsutsui T, Ueda Y, Ladds A, Symon L. The effects of an extradural expanding lesion on regional intracranial pressure, blood flow, somatosensory conduction and brain herniation: an experimental study in baboons. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 104: 30-37.
187. Nordström CH, Rehncrona S, Siesjö BK. Cerebral metabolism. En: Youmans JR. *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co, Filadelfia, 1996, 623-651.
188. Numoto M, Donaghy RMP. Effects of local pressure on cortical electrical activity and cortical vessels in the dog. *J Neurosurg* 1970; 33: 381-387.
189. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Genarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984; 61: 241-253.
190. Ohno K, Pettigrew KD, Rapoport SI. Lower limits of cerebrovascular

## BIBLIOGRAFÍA

- permeability of nonelectrolytes in the conscious rat. *Am J Physiol* 1978; 235: H299-H307.
191. Ojemann RG, Heros RC. Spontaneous brain hemorrhage. *Stroke* 1983; 14: 468-475.
192. Önal C, Ünal F, Turantan MI, Üzüm G, Hasanoglu A, Kaynar MY. The effect of intraventricular albumin in experimental brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 661-669.
193. Orlin JR, Zwetnow NN, Björneboe A. Changes in CSF pressures during experimental acute arterial subdural bleeding in pig. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 118: 146-158.
194. Ostrup RC, Luerssen TG, Marshall LF, Zornow MH. Continuous monitoring of intracranial pressure with a miniaturized fiberoptic device. *J Neurosurg* 1987; 67: 206-209.
195. Oztas B, Kucuk M. Intracarotid hypothermic saline infusion: a new method for reversible blood-brain barrier disruption in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1995; 190: 203-206.
196. Pappius HM, Savaki HE, Fieschi C, Rapoport SI, Solokoff L. Osmotic opening of the blood-brain barrier and local cerebral glucose utilization. *Ann Neurol* 1979; 5: 211-219.
197. Paulson OB. Regional cerebral blood flow at rest and during functional tests in occlusive and non-occlusive cerebrovascular disease. En: Brock M, Fieschi C, Ingvar DH, eds. *Cerebral blood flow*. Springer-Verlag. Berlín 1969.
198. Peeling J, Yan HJ, Chen SG, Campbell M, Del Bigio MR. Protective effects of free radical inhibitors in intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 1998; 795: 63-70.
199. Perkins WJ, Neuwelt EA. Anesthetic management of patients undergoing blood-brain barrier disruption. En: *Anesthesia and Neurosurgery*. 3ª ed. Mosby. St Louis 1994; 448-462.
200. Pernicone J, Siebert JE, Laird TA, Rosenbaum TL, Potchen EJ. Determination of blood flow direction using velocity-phase image display with 3-D phase-contrast MR angiography. *AJNR* 1992; 13: 1435-1438.
201. Pickard JD, Czonsnyka M. Management of raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 845-858..
202. Pollay M, Fullenwider C, Roberts A, Stevens FA. Effect of mannitol and

- furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983; 59: 945-950.
203. Purves MJ. The physiology of the cerebral circulation. Cambridge University Press. Londres 1972.
204. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1999; 52: 266-272.
205. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999; 44: 1055-1064.
206. Raabe A, Stöckel R, Hohrein D, Schöche J. An avoidable methodological failure in intracranial pressure monitoring using fiberoptic or solid state devices. *Acta Neurochir [Suppl]* 1998; 71: 59-61.
207. Rapoport SI, Hori M, Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1972; 223: 323-331.
208. Rapoport SI, Matthews K, Thompson HK, Pettigrew KD. Osmotic opening of the blood-brain barrier in the rhesus monkey without measurable brain edema. *Brain Res* 1977; 136: 23-29.
209. Rapoport SI, Ohno K, Pettigrew KD. Drug entry into the brain. *Brain Res* 1979; 172: 354-359.
210. Rapoport SI, Fredericks WR, Ohno K, Pettigrew KD. Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood brain barrier. *Am J Physiol* 1980; 238: R421-R431.
211. Ravussin P, Archer DP, Meyer E, Abou-Madi M, Yamamoto L, Trop D. The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:506-515.
212. Ravussin P, Abou-Madi M, Archer DP, Chiolerio R, Freeman J, Trop D, et al. Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. *J Neurosurg* 1988; 69: 869-876.
213. Remsen LG, Pagel MA, McCormick CI, Fiamengo SA, Sexton G, Neuwelt EA. The influence of anesthetic choice, PaCO<sub>2</sub>, and other factors on osmotic blood-brain barrier disruption in rats with brain tumor

## BIBLIOGRAFÍA

- xenografts. *Anesth Analg* 1999; 88: 559-567.
214. Reulen HJ, Tsuyumu M, Tack A, Fenske A, Prioleau G. Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 1978; 48: 754-764.
215. Richardson TQ, Feroso JD, Pugh GO. Effect of acutely elevated intracranial pressure on cardiac output and other circulatory factors. *J Surg Res* 1965; 5: 318-322.
216. Robertson C. Measurements of cerebral blood flow and metabolism in severe head injury using the Kety-Schmidt technique. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 25-27.
217. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P Jr, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70: 222-230.
218. Ropper AH, Zervas NT. Cerebral blood flow after experimental basal ganglia hemorrhage. *Ann Neurol* 1982; 11: 266-271.
219. Ropper AH, Rockoff MA. Physiology and clinical aspects of raised intracranial pressure. En: Ropper AH, ed. *Neurological and neurosurgical intensive care*. Raven Press. Nueva York 1993; 11-27.
220. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfield M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 1990; 21: 801-807.
221. Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intra hemorrhage in the rat. *Neurology* 1997; 48: 921-926.
222. Rosenblum BR, Bonner RF, Oldfield EH. Intraoperative measurements of cortical blood flow adjacent to cerebral AVM using laser Doppler velocimetry. *J Neurosurg* 1987; 66: 396-399.
223. Rosenthal RJ, Hiatt JR, Phillips EH, Hewitt W, Demetriou AA, Grode M. Intracranial pressure. Effects of pneumoperitoneum in a large animal model. *Surg Endosc* 1997; 11: 376-380.
224. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990; 30: 933-940.
225. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical

- results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949-962.
226. Rossi S, Buzzi F, Paparella A, Mainini P, Stocchetti N. Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients. *Acta Neurochir [Suppl]* 1998; 71: 91-93.
227. Rudehill A, Hjemdahl P, Sollevi A, Sylvén C, Öwall. Changes in cardiac metabolism, perfusion, ECG and plasma catecholamines during increased intracranial pressure in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:265-272.
228. Rudinsky BF, Meadow WL. Internal jugular venous oxygen saturation does not reflect sagittal sinus oxygen saturation in piglets. *Biol Neonate* 1991; 59: 322-328.
229. Runge VM, Kirsch JE, Wells JW, Dunworth JN, Woodfolk CE. Visualization of blood-brain barrier disruption on MR images of cats with acute cerebral infarction: value of administering a high dose of contrast material. *AJR* 1994; 162: 431-435.
230. Safi HJ, Iliopoulos DC, Gopinath SP, Hess KR, Asimacopoulos PJ, Bartoli S, et al. Retrograde cerebral perfusion during profound hypothermia and circulatory arrest in pigs. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1107-1112.
231. Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, Robles A, Chasampi A, Candela E, et al. CO<sub>2</sub>-reactivity, autoregulation and hemodynamic reserve in the first 24 hours after severe head injury: bedside assessment by relative changes in AVDO<sub>2</sub>. En: Nagai H, Kamiya K, Ishii S. *Intracranial Pressure IX*. Springer-Verlag. Tokio 1994; 683-685.
232. Sahuquillo J, Poca MA, Ausina A, Báguena M, Gracia RM, Rubio E. Arterio-jugular differences of oxygen (AVDO<sub>2</sub>) for bedside assessment of CO<sub>2</sub>-reactivity and autoregulation in the acute phase of severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 435-444.
233. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza A, Pedraza S, Munar F, Poca MA, Rubio E. Alteraciones de la microcirculación y de la barrera hematoencefálica en los traumatismos craneoencefálicos. Fisiopatología del edema cerebral postraumático. En: Net A, Marruecos-Sant L. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1996; 19-44.

## BIBLIOGRAFÍA

234. Sahuquillo J, Rodríguez-Baeza M, Reina F, Poca MA, Ferrer AM, Báguena M. Alteraciones en la reactividad al CO<sub>2</sub> y la autorregulación en los traumatismos craneoencefálicos. Implicaciones terapéuticas. En: Net A, Marruecos-Sant L. Traumatismo craneoencefálico grave. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1996; 157-180.
235. Salman AB, Mutlu S, Iskit AB, Guc MO, Mutlu M, Tanyel FC. Hemodynamic monitoring of the contralateral testis during unilateral testicular torsion describes the mechanism of damage. *Eur Urol* 1998; 33: 576-580.
236. Saul TG, Ducker TB. Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982; 56: 498-503.
237. Schilling L, Wahl M. Effects of antihistaminics on experimental brain edema. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 79-82.
238. Schneider GH, vonHelden A, Franke R, Lanksch WK, Unterberg A. Influence of body position on jugular venous oxygen saturation, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 107-112.
239. Schöb OM, Allen DC, Benzel E, Curet MJ, Adams MS, Baldwin NG. A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitrous oxide, and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. *Am J Surg* 1996; 172: 248-253.
240. Schramm WM, Papousek A; Michalek Sauberer A; Czech T; Illievich U. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 123-127.
241. Schröder ML, Muizelaar JP. Monitoring of regional cerebral blood flow (CBF) in acute head injury by thermal diffusion. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 47-49.
242. Schürer L, Corvin S, Röhrich F, Abels C, Baethmann A. Leukocyte/Endothelial interactions and blood-brain barrier permeability in rats during cerebral superfusion with LTB<sub>4</sub>. *Acta Neurochir* 1994; 60(Suppl): 51-54.
243. Sharma HS, Westman J, Nyberg F, Cervos-Navarro J, Dey PK. Role of serotonin and prostaglandins in brain

- edema induced by heat stress. An experimental study in the young rat. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 65-70.
244. Shenkin HA, Harmel AM, Miller JD, et al. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60: 240-252.
245. Shigeno T, Brock M, Shigeno S, Fritschka E, Cervós-Navarro J. The determination of brain content: microgravimetry versus drying-weighting method. *J Neurosurg* 1982; 57: 99-107.
246. Shohami E, Novikov M, Horowitz M. Long term exposure to heat reduces edema formation after closed head injury in the rat. *Acta Neurochir [Suppl]* 1994; 60: 443-445.
247. Silverberg GD. Intracranial pressure monitoring. En: Wilkins RH, Renganchary SS. *Neurosurgery*. McGraw-Hill. Nueva York 1996; 185-190.
248. Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. *J Neurosurg* 1987; 66: 568-576.
249. Skarphedinsson JO, Hárðing H, Thorén P. Repeated measurements of cerebral blood flow in rats. Comparison between the hydrogen clearance method and laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol Scand* 1988; 134: 133-142.
250. Smyth GE, Henderson WR. Observations on the cerebrospinal fluid pressure on simultaneous ventricular and lumbar punctures. *J Neurol Psychiatr* 1938; 1: 226-237.
251. Stodkilde-Jorgesen H, Frokiaer J, Kirkeby HJ, Madsen F, Boye N. Preparation of a cerebral perfusion model in the pig. Technical considerations. En: Tumbleson ME, ed. *Swine in Biomedical Research*. Plenum Press. Nueva York 1986; 727-734.
252. Stullken EH, Milde JH, Michenfelder JD, Tinker JH. The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 1977; 46: 28-34.
253. Sullivan HG, Miller JD, Becker DP, Flora RE, Allen GA. The physiological basis of intracranial pressure change with progressive epidural brain compression. *An*



## BIBLIOGRAFÍA

- experimental evaluation in cats. *J Neurosurg* 1977; 47: 532-550.
254. Sundeman H, Aneman A, Broome M, Haney M, Johansson G, Haggmark S, et al. Effects of desflurane on the pig intestinal circulation during hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 1069-1077.
255. Sutton LN, McLaughlin AC, Dante S, Kotapka M, Sinwell T, Mills E. Cerebral venous oxygen content as a measure of brain energy metabolism with increased intracranial pressure and hyperventilation. *J Neurosurg* 1990; 73: 927-932.
256. Szenohradszky J, Trevor AJ, Bickler P, Caldwell JE, Sharma ML, Rampil IJ, Miller RD. Central nervous system effects of intratecal muscle relaxant in rats. *Anesth Analg* 1993; 76: 1304-1309.
257. Tasdemiroglu E, Christenberry PD, Ardell JL, Chronister RB, Taylor AE. Effects of antioxidants on the blood-brain barrier and postischemic hyperemia. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131: 302-309.
258. Taylor P. Agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autonómicos. En: Goodman Gilman A, ed. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. Mc Graw-Hill. Méjico 1996; 189-210.
259. Uemura K, Shishido F, Higano S, Inugami A, Kanno I, Takahashi K, Yasui N, Tagawa K. Positron emission tomography in patients with a primary intracerebral hematoma. *Acta Radiol Suppl (Stockh)* 1986; 369: 426-428.
260. Ungersbock K, Tenckhoff D, Heimann A, Wagner W, Kempfski OS. Transcranial Doppler and cortical microcirculation at increased intracranial pressure and during the Cushing response: an experimental study on rabbits. *Neurosurgery* 1995; 36: 147-156.
261. Vaz R, Sarmiento A, Cruz C, Azevedo T. Experimental traumatic cerebral contusion: morphological study of brain microvessels and characterization of the oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 76-81.
262. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, De Courten-Myers GM, Myers RE, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke* 1996; 27: 490-497.

263. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Zuccarello M, De Courten-Myers GM, Broderick JP, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection. *J Neurosurg* 1999; 90: 491-498.
264. Wahl M, Lauritzen M, Schilling L. Change of cerebrovascular reactivity after cortical spreading depression in cats and rats. *Brain Res* 1987; 411: 72-80.
265. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow – a brief review. *Acta Neurochir [Suppl]* 1993; 59: 3-10.
266. Warren RG. *Anestesia de animales domésticos*. Ed. Labor. Barcelona 1986; 163-186.
267. Waser PG, Wiederkehr H, Sin RA, et al. Distribution and kinetics of <sup>14</sup>C-vecuronium in rats and mice. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1044-1051.
268. Weed LH. Some limitations of the Monro-Kellie hypothesis. *Arch Surg* 1929; 18: 1049-1068.
269. Weinstein JD, Langfitt TW. Responses of cortical vessels to brain compression. Observations through a transparent calvarium. *Surg Forum* 1967; 18: 430-432.
270. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980; 52: 693-699.
271. Werba A, Gilly H, Weindlmayr-Goettl M. Concentration of pancuronium and vecuronium in cerebrospinal fluid before and after blood-brain barrier disruption in the pig. *J Neurosurg Anesthesia* 1990; 3: A247.
272. Werba A, Gilly H, Weindlmayr-Goettl M, Spiss CK, Steinbereithner K, Czech T, Agoston S. Porcine model for studying the passage of non-depolarizing neuromuscular blockers through the blood-brain barrier. *Br J Anaesth* 1992; 69: 382-386.
273. Werner C, Kochs E, Hoffman WE. Cerebral blood flow and metabolism. En: Albin MS. *Textbook of Neuroanesthesia with surgical and neuroscience perspectives*. McGraw-Hill. Nueva York 1997; 21-59.
274. Whittle IR, Piper IR, Miller JD. The contribution of arachidonic acid to the aetiology and pathophysiology of focal brain oedema; studies using an

## BIBLIOGRAFÍA

- infusion oedema model. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 113: 57-68.
275. Whittle IR, Piper IR, Miller JD. The role of bradikynin in the etiology of vasogenic brain edema and perilesional brain dysfunction. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115: 53-59.
276. Willerson JT, Powell WJ, Guiney TE, Stark JJ, Sanders CA, Leaf A. Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol. *J Clin Invest* 1972; 51: 2989-2998.
277. Willerson JT, Curry GC, Atkins JM, Parkey RW, Horwitz LD. Influence of hypertonic mannitol in ventricular performance and coronary blood flow in patients. *Circulation* 1975; 51: 1095-1100
278. Williams PL, Warwick R, Dyson M, et al. *Gray's Anatomy*, ed 37. Churchill Livingstone, Nueva York, 1989, pp 793-805.
279. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*. McGraw-Hill. Nueva York 1996.
280. Wolfla CE, Luerssen TG, Bowman RM, Putty TK. Brain tissue pressure gradients created by expanding frontal epidural mass lesion. *J Neurosurgery* 1996; 84: 642-647.
281. Wolfla CE, Luerssen TG. Brain tissue pressure gradients are dependent upon a normal spinal subarachnoid space. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998; 71: 310-312.
282. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation in intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 1998; 89: 991-996.
283. Yang G, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 1994; 81: 93-102.
284. Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. WB Saunders Co. Filadelfia 1996.
285. Zierski J. Blood flow in brain structures during increased ICP. *Acta Neurochir [Suppl]* 1987; 40: 95-116.
286. Zunkeler B, Carson RE, Olson J, Blasberg RG, Girton M, Bacher J, et al. Hyperosmolar blood-brain barrier disruption in baboons: an in vivo study using positron emission

## *BIBLIOGRAFÍA*

- tomography and rubidium-82. J Neurosurg 1996; 84: 494-502.
287. Zwetnow NN, Orlin JR, Wu WH, Tajsic N. Studies on supratentorial subdural bleeding using a porcine model. Acta Neurochir 1993; 121: 58-67.