

## UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

### RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

### DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”**

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



*Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia*

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD "DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO"  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ  
ESCUELA DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

"CREACIÓN DE MODELO DE EDEMA  
CEREBRAL EN CONEJOS MEDIANTE LA  
APLICACIÓN DIRECTA DE LUZ ULTRAVIOLETA"

ALUMNOS:

Br. KRYSSIA GUILLERMINA DÍAZ RODRÍGUEZ  
Br. GLORIA BEATRIZ GONZÁLEZ IRAHETA

ASESOR:

Dr. FRANCISCO SANSIVIRINI VALLE, MD. PhD.

ENERO 2011

## **AGRADECIMIENTOS.**

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo de mis padres Aparicio y Marlene de Díaz, que en todas las circunstancias han estado con conmigo apoyándome y dándome ánimos para seguir siempre adelante a pesar de las circunstancias. Los Amo!

A mi hija Sofía, por ser la luz de mi vida.

A nuestro asesor Francisco Sansivirini por estar siempre presente en este trabajo instruyéndome y guiándome para hacerlo lo mejor posible, y por su dedicación a las investigaciones.

Pero sobre todo gracias a Dios todo poderoso por permitirme llegar hasta este momento de la carrera y hacer posible la realización y la culminación de este trabajo. La Gloria y Honra sea para nuestro Dios!

Kryssia Guillermina Díaz.

Este trabajo se lo dedico a mi papá Benjamín, por ser mi ejemplo como persona y como profesional, a mi mamá Gloria, por ser quien me ha apoyado siempre y sé que su sacrificio es por amor.

A mi Oma y mis hermanos. Los amo. Quiero agradecer primero a Dios por ser Quien me ilumina y acompaña siempre.

A nuestro asesor Dr. Francisco Sansivirini Valle por enseñarnos el gusto por la investigación y por su valioso aporte para el desarrollo de este trabajo.

Gracias a todos los catedráticos que ayudaron en mi desarrollo como persona y como profesional.

Gracias a todas las personas que conocí a lo largo de la carrera porque sin duda han dejado su huella y a los que tengo la dicha de conservar como amigos se les quiere.

Gloria Beatriz González.

## **TABLA DE CONTENIDOS.**

ABREVIATURAS.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	8
HIPÓTESIS.....	9
MARCO TEÓRICO	
EDEMA CEREBRAL.....	10
BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	14
ANATOMÍA HUMANA.....	21
ANATOMÍA VERTEBRADOS.....	25
HISTOLOGÍA.....	29
ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO.....	37
RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.....	43
METODOLOGÍA.....	46
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	49
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	51
MÉTODOS Y TÉCNICAS.....	52
ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.....	61
RESULTADOS.....	65
DISCUSIÓN.....	77
CONCLUSIONES.....	84
RECOMENDACIONES.....	85
BIBLIOGRAFÍA.....	87
ANEXOS.....	93

## **ABREVIATURAS.**

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**ATP:** adenosín trifosfato.

**BHE:** barrera hematoencefálica.

**Ca<sup>++</sup>:** Ión calcio.

**EHF:** frecuencia extremadamente alta.

**GHZ:** Giga Hertz.

**GLUT:** transportador de glucosa.

**K<sup>+</sup>:** Ión potasio.

**Kg:** kilogramo.

**LCR:** líquido cefalorraquídeo.

**MCT:** transportador monocarboxílico.

**mg:** miligramos.

**Mmol:** milimoles.

**nm:** nanómetros.

**NT:** neurotransmisor.

**PaCO<sub>2</sub>:** presión parcial de oxígeno.

**PAM:** presión arterial media.

**PIC:** presión intracraneana.

**PO<sub>2</sub>:** presión de oxígeno.

**PPC:** presión de perfusión cerebral.

**Rayos T:** rayos terahertzios.

**RM:** resonancia magnética.

**SHF:** frecuencia súper alta.

**SNC:** sistema nervioso central.

**SNP:** sistema nervioso parasimpático.

**TAC:** tomografía axial computarizada.

**THz:** Tera Hertz.

**UV:** radiación ultravioleta.

**UV-VIS:** espectrometría ultravioleta-visible.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El cerebro humano constituye la estructura conocida más compleja, con más de 100 billones de células con capacidad de respuesta eléctrica y química frente a estímulos, las neuronas, interconectadas cada una de ellas con otra.

No podemos definir una función única para el cerebro, ya que como órgano coordinador de todos los demás, y sobre la base de su capacidad de adaptación a las variaciones continuas del medio externo, el número de sus funciones básicas puede resultar incalculable.

A pesar de la enorme e inmanejable información científica publicada cada año, continúa sin poder responderse cómo un órgano de apenas 1.500 gramos y con un aspecto de masa gelatinosa, compuesto principalmente por lípidos, puede generar infinidad de respuestas complejas, adaptables de forma dinámica a un medio interno y un medio externo continuamente variables.

El edema es una reacción cerebral que conlleva un aumento del volumen de uno de los elementos importantes del compartimento intracraneal, que ocasiona un aumento en la presión intracraneana. En la práctica clínica se entiende como cualquier aumento de volumen de la masa encefálica. (1)

Las condiciones de edematización en el resto del organismo no son extrapolables al cerebro, debido a la confluencia de varios factores, tales como la ausencia de redes linfáticas y su alojamiento en el cráneo, el cual acabado el proceso de osificación no le permite posibilidades de expansión. (2)

Bajo condiciones fisiológicas normales, la barrera hematoencefálica controla el movimiento e intercambio de sustratos hidrosolubles entre el compartimento intravascular y el intersticial cerebral.

El edema cerebral es una complicación muy frecuente en aquellos pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica. Dichas alteraciones pueden ser el resultado directo de una lesión cerebral aguda tales como trauma craneoencefálico, apoplejía cerebral, anoxia global, infección o alteraciones metabólicas. <sup>(1)</sup> En presencia de ciertas patologías como las mencionadas anteriormente, la permeabilidad de los vasos sanguíneos cerebrales puede aumentar y permitir el paso indiscriminado de diferentes componentes plasmáticos llevando a un influjo neto de agua y al desarrollo del edema cerebral.

¿Cuál es la respuesta del tejido cerebral posterior a la exposición a radiación ultravioleta en un modelo experimental en conejos?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Entre las causas de edema cerebral se encuentra el trauma craneoencefálico debido a lesión directa o arma de fuego, caídas, accidentes de tránsito entre otros. Así mismo puede ocurrir en trastornos iatrogénicos, procesos infecciosos, neoplásicos, radiaciones, trastornos arterioescleróticos (accidente cerebro vascular, hemorragia e infarto) o por envenenamiento.

El traumatismo craneoencefálico es una patología frecuente en nuestro país, constituyendo una de las principales causas de muerte entre la población pediátrica y adulta joven. Tanto es así que en EE.UU., en tan solo un año, ocurren 10 millones de casos, de los que el 20% llevan asociados lesiones cerebrales. No existen datos precisos acerca de la incidencia de TCE en El Salvador, ya que no existe un registro nacional de traumatismos, y solo se registran datos de traumatismos en cualquier sitio anatómico, que para el año 2008 se reportaron 218,991 casos. (3)

Otro dato relevante es que entre las primeras causas de muerte intrahospitalarias el trauma es la número uno, seguido por tumores y en la sexta posición se encuentra las enfermedades cerebro vasculares. (3)

Por lo que en los últimos años se han elaborado un gran número de modelos experimentales que pretendían reproducir las situaciones en las que se desarrolla el edema cerebral; tales como trauma craneoencefálico, por isquemia cerebral entre otros que han servido tanto para estudiar la patogénesis como la acción de fármacos en el tratamiento del edema, en este trabajo no se mencionarán ya que no son parte de nuestros objetivos.

En El Salvador al momento no se encuentran registros de ningún modelo experimental en animales, que nos reproduzca el edema cerebral en cualquiera de sus formas ni que nos demuestre que por medio de luz ultravioleta se puede ocasionar edema cerebral.

Nuestro fin es crear un modelo experimental en el que se pueda reproducir el edema cerebral de una forma sencilla, rápida y de un bajo costo.

## **OBJETIVOS.**

### GENERAL.

Crear un modelo de edema cerebral en conejos mediante la aplicación directa de luz ultravioleta.

### ESPECÍFICO.

Comparar la anatomía cerebral del humano con la del conejo para su utilización como modelo experimental.

Describir las características macroscópicas del edema cerebral inducido por la exposición directa a la radiación ultravioleta.

Comprobar mediante la medición de la variación del volumen cerebral y el estudio histopatológico cerebral la inducción del edema inducido por radiación ultravioleta.

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.**

### HIPÓTESIS ESTADÍSTICA.

Ho

No es posible reproducir el edema cerebral con la aplicación directa de luz ultravioleta en un modelo experimental en conejos.

Hi

Es posible reproducir el edema cerebral con la aplicación directa de luz ultravioleta en un modelo experimental en conejos.

## **MARCO TEORICO.**

El cerebro tiene tres compartimentos anatómicos, que pueden acumular líquidos en cantidades excesivas:

1. El compartimento vascular compuesto de arterias, venas y capilares.

El aumento del volumen vascular puede ocurrir principalmente por dos mecanismos los cuales son: por la dilatación arterial o por la obstrucción del retorno venoso. En el primero de los casos, un cambio en el diámetro arterial coexiste con un cambio simultáneo en volumen y flujo sanguíneo del lecho capilar, respondiendo de una manera sensitiva a una variedad de estímulos de PaCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub> tisular, presión hidrostática, inervación simpática y cambios hormonales.

En cambio, la obstrucción venosa está condicionada con alteraciones como meningitis bacteriana, abscesos subdurales, deshidratación severa, trauma entre otros. (4)

2. El compartimento celular.

La tumefacción celular se origina como consecuencia de la captación excesiva de agua o de otros componentes por las células que puede permitir un grado variable de tumefacción celular. (4)

3. El compartimento extracelular compuesto de espacio intersticial y del espacio del líquido cefalorraquídeo.

La barrera hematoencefálica regula el movimiento de los líquidos y está constituida por las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares cerebrales. Cuando la regulación falla, el LCR penetra el cerebro y se esparce en los espacios extracelulares de la sustancia blanca (4)

## **EDEMA CEREBRAL.**

Es una acumulación de líquido tisular entre las células del sistema nervioso. Se produce tras lesiones de diferentes causas, debido a una alteración de la barrera hematoencefálica por isquemia, traumatismo, inflamación y trastornos metabólicos, entre otros. (1)

Bajo condiciones fisiológicas normales, la barrera hematoencefálica controla el movimiento e intercambio de sustratos hidrosolubles entre el compartimento intravascular y el intersticial cerebral. En presencia de ciertas patologías cerebrales, la permeabilidad de los vasos sanguíneos cerebrales puede aumentar y permitir el paso indiscriminado de diferentes componentes plasmáticos llevando a un influjo neto de agua y al desarrollo del edema. (1)

### **CLASIFICACIÓN:**

1. Edema vasogénico es el más común de los edemas del espacio extracelular. Este ocurre como una consecuencia de aumento en la permeabilidad de los capilares cerebrales y es una complicación frecuente en el trauma craneoencefálico, tumores, infecciones, inflamación y cierto tipo de enfermedades cerebro vascular. (4)
2. Edema citotóxico describe la alteración de la osmorregulación celular que resulta en captación anormal de líquido dentro del citoplasma. El mecanismo primario parece ser una alteración de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, que excluye al sodio y al agua del componente intracelular, así como alteraciones en el mecanismo de regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. La alteración clínica más común en producir este tipo de edema es la isquemia cerebral. (4,5)
3. Edema intersticial ocurre por trasudación de líquido a través del sistema ventricular. La eliminación del exceso de líquido depende en gran parte del líquido

cefalorraquídeo (LCR). Este es el edema característico de la hidrocefalia. Resulta de la obstrucción de los canales de drenaje de líquido cefalorraquídeo, permitiendo la distensión de los ventrículos. (4)

### FISIOPATOLOGÍA.

El edema vasogénico es el que se observa en la vecindad de los crecimientos tumorales y otros procesos localizados (p. ej., encefalopatía por plomo, hipertensión maligna).

Se limita prácticamente a la sustancia blanca, y se pone de manifiesto como atenuación disminuida de la tomografía computarizada (TC) y en la hiperintensidad de las imágenes T2 de resonancia magnética.

Posiblemente hay aumento de la permeabilidad de las células endoteliales capilares, de modo que el plasma entra en los espacios extracelulares, este incremento se atribuye a un defecto de las uniones apretadas de las células endoteliales, pero las pruebas con que se cuentan en la actualidad indican que un factor de mayor importancia, es el aumento del transporte vesicular a través de las células endoteliales.

Los factores trasudativos microvasculares, como las proteasas liberadas por las células tumorales, debilitan la barrera hematoencefálica y permiten el paso de las proteínas plasmáticas y contribuyen a este tipo de edema cerebral.

No se ha podido dilucidar la causa de la vulnerabilidad particular de la sustancia blanca; probablemente se relaciona con su organización estructural laxa, que ofrece menos resistencia al líquido bajo presión que la sustancia gris. Es posible, además, que se relacione con las características morfológicas especiales de los capilares. Cabe esperar que la acumulación de filtrado plasmático, con abundante contenido proteínico en los espacios extracelulares y entre las capas de las vainas de mielina alterará el equilibrio iónico de las fibras nerviosas y trastornara su función. (1, 4, 7)

Ocurre edema citotóxico típicamente en casos de lesión hipóxica, en la cual se embeben con líquido y se ponen tumefactos todos los elementos celulares (neuronas, glía y células endoteliales), con reducción correspondiente del espacio del líquido extracelular.

El efecto de la privación de oxígeno produce disminución de la función de la bomba de ATPasa dentro de las células; como consecuencia se acumula sodio en su interior y también el agua.

Sin embargo, hay otras diversas encefalopatías metabólicas y nutricionales frecuentes, como uremia normotensa y deficiencias de tiamina y vitamina B<sub>12</sub>, que no se acompaña de edema vasógeno ni citotóxico. Es preferible el tema de edema celular, al del edema citotóxico, porque pone en relieve la tumefacción celular más que un factor tóxico en la génesis del edema cerebral.

Como se indicó con anterioridad, se debe más a menudo a hipoxia, pero complica también a la hipoosmolaridad aguda del plasma, como sucede en caso de hiponatremia dilucional, secreción inapropiada de hormona antidiurética y síndrome de desequilibrio osmótico que se produce en caso de hemodiálisis.

El llamado edema intersticial (hidrocefálico) es un trastorno reconocible, pero probablemente tiene menos importancia clínica que el edema citotóxico o celular. Desde el punto de vista patológico en el primer trastorno el edema se extiende solo a distancia de 2 a 3 mm desde la pared ventricular. Sin embargo, la RM sugiere que el edema periventricular es más extenso que lo que se observa desde el punto de vista patológico, además, se cuenta con datos experimentales que demuestran que se emplea la vía transependimaria o periventricular para la absorción del LCR en caso de hidrocefalia. Los autores prefieren referirse a este estado como edema intersticial periventricular acompañante de la hidrocefalia a tensión. (7)

## **BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.**

El concepto de barrera hematoencefálica surgió a finales del siglo XIX cuando diversos investigadores observaron que la inyección endovenosa de un colorante teñía todo el organismo menos el cerebro y la medula espinal. Por el contrario al infundir el mismo colorante en los ventrículos cerebrales este si difundía dentro del parénquima y teñía todo el cerebro. (2,8)

La propiedad de BHE se basa en la existencia de una permeabilidad muy restringida del endotelio vascular del SNC al paso de solutos plasmáticos; de modo que, excepto el agua, gases y determinadas moléculas liposolubles muy pequeñas no pueden atravesar libremente dicho endotelio, sino que deben de hacerlo a través de sistemas de transportes específicos y finamente regulados, como se ilustra en la figura 1. (2)

Las células endoteliales que recubren la luz capilar forman uniones muy compactas que obliteran los espacios intercelulares e impiden el paso de los componentes del flujo plasmático. La membrana plasmática celular con su estructura bilipídica, su alta resistencia transendotelial y su excesivo coeficiente de reflexión constituyen una barrera adicional al movimiento de moléculas ionizadas e hidrofílicas. Las terminales astrocíticas o podocitos recubren los capilares y descansan sobre la membrana basal que separa las dos estructuras, completando así la barrera hematoencefálica. (2)

Con el desarrollo de la microscopía electrónica, pudo identificarse cuál era el elemento clave que determinaba la propiedad de la barrera: las células endoteliales. Dichas células poseen unas características morfológicas y funcionales que las diferencia y que explican la propiedad del aislamiento sanguíneo del tejido nervioso. Entre ellas (8), las más destacables son:

1. La existencia de un sellado intercelular del endotelio por medio de uniones estrechas que impiden cualquier comunicación directa.

2. La ausencia de fenestraciones, éstas son unas estructuras celulares a modo de perforaciones o discontinuidades citoplasmáticas recubiertas de membrana, con una estructura de diafragma que regula qué moléculas pueden atravesar directamente la célula, sobre la base de su tamaño y polaridad.
3. La carencia de vesículas de endocitosis intraendoteliales, por lo que predomina la endocitosis mediada por receptores.
4. El elevado número relativo de mitocondrias (que indica una actividad metabólica superior), probablemente relacionada con el mayor número y actividad de los sistemas de transporte activo transmembrana.
5. La existencia de una lámina basal simple, que rellena el estrecho espacio pericapilar entre el endotelio y los pies gliales.

#### Tipos de barreras hemáticas en el SNC:

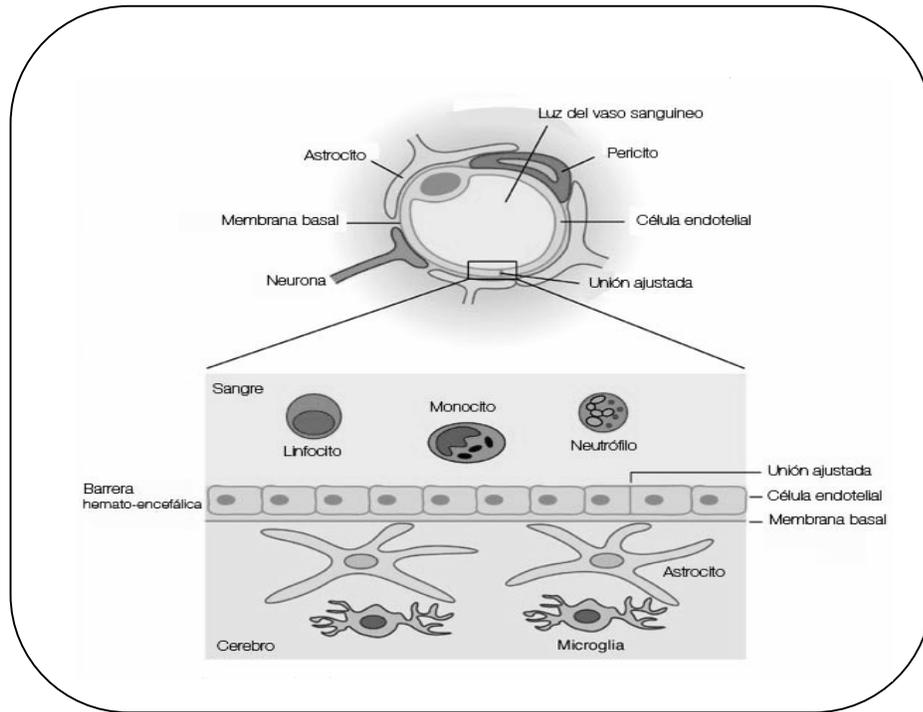
1. ENDOTELIAL. Constituída por las uniones estrechas del endotelio capilar cerebral y asociada a una envoltura pericapilar por pies de la glía.
2. HEMATOLICUORAL. Es la existente en los plexos coroideos, presentan fenestraciones y hendiduras interendoteliales. Un sellado hermético de un epitelio periendotelial forma la barrera, para evitar el paso directo de moléculas desde los plexos al líquido cefalorraquídeo de los ventrículos hasta el parénquima cerebral y el epéndimo.
3. SUBARACNOIDEA. Es la existente entre la pared de los grandes vasos duros y subaracnoideos, la constituyen células planas aracnoideas adheridas a la pared de los vasos de la duramadre. (2)

Características de la barrera hematoencefálica en condiciones fisiológicas normales:

- Expresión de uniones intercelulares complejas.
- Sistema de transporte de sustratos específicos.
- Canales iónicos.
- Alta densidad mitocondrial.
- Actividad enzimática importante.
- Presencia de una resistencia y potencial transendotelial altos.
- Coeficiente de reflexión importante.

Debido a la presencia de ésta barrera todas las sustancias deben utilizar un sistema de transporte transcelular para alcanzar el tejido cerebral. Este proceso requiere de la presencia de proteínas transportadoras, localizadas en ambos lados de la membrana celular endotelial y que poseen las siguientes características <sup>(8)</sup>:

1. Reconocimiento de un sustrato específico.
2. Unión con el receptor celular en la luz endotelial.
3. Cambios en la conformación de las proteínas de la membrana celular.
4. Disociación de dicha unión en la membrana celular en contacto con el intersticio.
5. Transporte que puede ser bidireccional.



**FIGURA 1:** Esquema de la barrera hematoencefálica.

Tomado de [http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.guiasdeneuro.com.ar/wp-content/uploads/2009/03/barrera.jpg&imgrefurl=http://www.guiasdeneuro.com.ar/barrera-hematoencefalica/&usg=\\_\\_SgwzYRP5RFgqYxVDIOF99rhIUDY=&h=581&w=587&sz=59&hl=es&start=1&zoom=1&itbs=1&tbnid=RYgli4hov0JWKM:&tbnh=134&tbnw=135&prev=/images%3Fq%3Dbarrera%2Bhematoencefalica%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=hBM-TeG7JI-q8AacmayxCg](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.guiasdeneuro.com.ar/wp-content/uploads/2009/03/barrera.jpg&imgrefurl=http://www.guiasdeneuro.com.ar/barrera-hematoencefalica/&usg=__SgwzYRP5RFgqYxVDIOF99rhIUDY=&h=581&w=587&sz=59&hl=es&start=1&zoom=1&itbs=1&tbnid=RYgli4hov0JWKM:&tbnh=134&tbnw=135&prev=/images%3Fq%3Dbarrera%2Bhematoencefalica%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=hBM-TeG7JI-q8AacmayxCg).

Hasta el momento se han descubierto varios sistemas transportadores de sustratos a través de la barrera. El más estudiado de ellos es el transportador de glucosa GLUT<sub>1</sub> que lleva la glucosa en contra de su gradiente de concentración y opera de una forma bidireccional.

Los transportadores de aminoácidos pueden o no depender de la energía liberada por el movimiento de iones sodio; mientras que el paso del sodio y otros electrólitos es llevado a cabo por medio de canales o de mecanismos de intercambio iónico por la bomba Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa. (1)

**Cuadro 1:** Sistemas transportadores importantes localizados en la barrera hematoencefálica. (1, 8)

SUSTRATO	TRANSPORTADOR
Glucosa	GLUT <sub>1</sub>
Acido Láctico	MCT <sub>1</sub>
Fenilalanina	Cisterna L <sub>1</sub>
Lisina	Cisterna y <sup>+</sup>
Agua	Acuoporinas
Medicaciones (vincristina) y toxinas (ivermectina)	Glicoproteína (impide el paso)
Electrolitos	Canales iónicos, bombas de ATPasa, Sistema de intercambio iónico
Catecolaminas	Sistema L <sub>1</sub> , sistema A
Linfocitos y células mononucleares	Proteínas ICAM- 1, V CAM- 1, selectinas E y P

### LAS CÉLULAS GLIALES Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA BHE.

#### LOS ASTROCITOS.

Son las células con forma de estrella que presentan múltiples prolongaciones filiformes que terminan en expansiones similares a pies aplanados que envuelven en los vasos sanguíneos y las sinapsis; son los denominados pies perivasculares. (18)

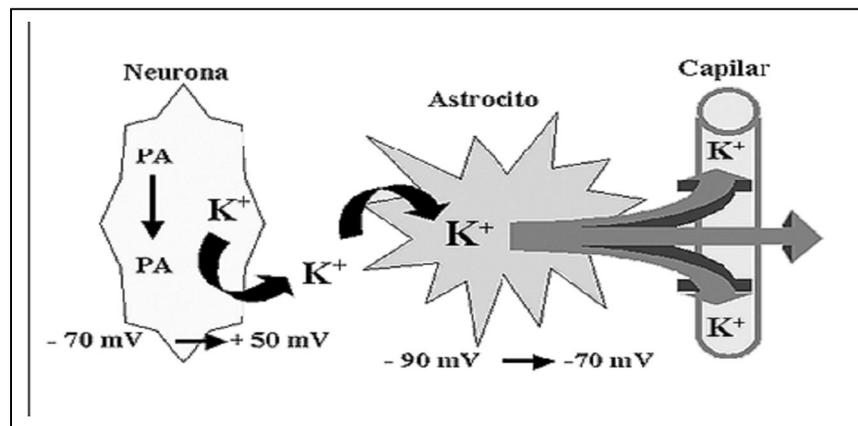
El análisis micro estructural de la superficie de los pies pericapilares astrocitarios mediante microscopía electrónica y técnica de criofractura ha demostrado que las membranas gliales en contacto con los vasos están repletas de unos relieves con formas geométricas rectangulares llamadas ordenaciones ortogonales de partículas y están constituidas por proteínas trasmembranas de entre cuatro y treinta partículas. Éstas no aparecen de forma homogénea en toda la superficie de la

membrana glial; ocupan preferencialmente la superficie pericapilar de los pies hasta en un 50%.

Si no existiese la barrera hematoencefálica, los cambios de composición del medio sanguíneo se equilibrarían en cada momento con los del medio extracelular cerebral, y enmascararían los cambios de concentración iónica generados por la actividad neuronal en dicho medio, así como el acumulo transitorio del NT asociado a los potenciales de acción. (8)

Si el medio extracelular del SNC se aísla de la sangre mediante la interposición de una barrera; las células gliales son capaces de detectar la actividad neuronal mediante:

- La captación inmediata del aumento de  $K^+$  extracelular liberado por las neuronas durante la generación del potencial de acción. Como se observa en la figura 2.
- La captación del exceso de NT liberados en la hendidura sináptica durante la neurotransmisión y no unidos a receptores pos sinápticos. (2)



**FIGURA 2:** Fisiología de los astrocitos corticales. Función de acoplamiento eléctrico-iónico de neurona y glía. Los astrocitos como las neuronas presentan un potencial de membrana negativo. Cuando una neurona dispara un potencial de acción, invierte su potencial de membrana en reposo, que se hace positivo, mediante la entrada citoplasmática de sodio y la salida de potasio al espacio extracelular. Tomado de "La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite heterogeneidad funcional del Sistema Nervioso Central. Revista Neurología 2004. Página 571.

## LAS CELULAS DE LA MICROGLIA.

Fueron descritas por primera vez por F. Robertson y Franz Nissl como *staebchenzellen* que significa células alargadas. Pio del Rio Hortega las diferenció de las otras células gliales y les dio su nombre. <sup>(9)</sup>

Son pequeñas células que derivan del mesodermo, se caracterizan por un núcleo alargado denso, escaso citoplasma y prolongaciones retorcidas de corto alcance con pequeñas espinas, además son intersticiales migratorias que forman parte del sistema nervioso central.

Representan a los macrófagos del sistema nervioso central por lo que forman parte del sistema inmune. Están inactivas en el SNC normal, pero en caso de inflamación o de daño, la microglía digiere los restos de las neuronas muertas y de los microorganismos que penetran.

Las células endoteliales son aquellas que forman el revestimiento de los ventrículos del encéfalo. Posee una morfología columnar en un único estrato; la superficie de la célula que se orienta al ventrículo suele presentar cilios mientras que, las de la cara opuesta tienen unas fibras que le ayudan en su función conectiva. La función principal está atada a la producción de LCR, y se unen entre sí por complejos de unión similar al epitelial pero carece de zona de oclusión lo que facilita el paso del líquido. <sup>(9)</sup>

## AUTOREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL.

Cuando la presión de perfusión cerebral (PPC) aumenta o disminuye, existen cambios concomitantes del flujo sanguíneo cerebral. Como recordaremos la PPC se calcula restándole a la presión arterial media (PAM) la presión intracraneana (PIC). Ello implica que dicho flujo permanece constante durante las variaciones de la PAM para mantener una PPC normal. Los mecanismos encargados de esta autorregulación son de tipo metabólico y de tipo muscular.

Los factores sistémicos que más influyen en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral son la entrega de oxígeno y la viscosidad sérica. <sup>(1)</sup>

## **ANATOMIA CEREBRAL HUMANA.**

El cráneo es la estructura ósea más compleja del organismo, envuelve al encéfalo, alberga los órganos sensoriales y rodea los orificios de los tractos respiratorio y digestivo. (10)

El cráneo, puede ser considerado desde el interior de esa cavidad como "endocráneo", o desde el exterior como "exocráneo". A su vez, en conjunto, se pueden distinguir dos partes: la calota como parte superior y la base del cráneo.

La clasificación topográfica del cráneo es:

\*Viscerocráneo: compuesto por los huesos que participan en la conformación del macizo facial y las cavidades bucal, nasal y orbitaria.

\*Neurocráneo: compuesto por los huesos que forman la cavidad cráneo-encefálica.

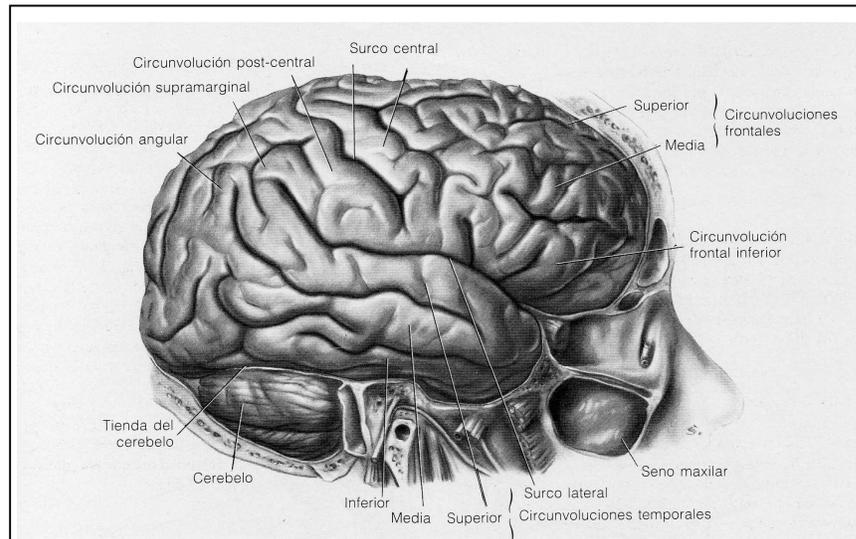
La bóveda está formada por el frontal (parte vertical), los parietales, las escamas de los temporales y el occipital (parte superior).

Está cubierta por el cuero cabelludo; los huesos se unen por unas articulaciones llamadas suturas: Sutura coronal o frontoparietal (entre el frontal y las parietales), sutura sagital o interparietal (entre los dos parietales), y sutura lambdoidea o parietooccipital (entre el occipital y los parietales). El punto de unión de las suturas coronal y sagital se llama bregma y allí se localiza, en el recién nacido, una zona de forma romboidal llamada fontanela anterior o bregmática. La base comprende el resto de las partes del esqueleto del cráneo. El límite entre la base y la bóveda está representado por una línea sinuosa circunferencial que va desde el surco naso frontal hacia la protuberancia occipital externa.

## EL ENCÉFALO.

Desde el exterior el encéfalo aparece dividido en tres partes distintas pero conectadas: el cerebro, el cerebelo y el tronco cerebral. El encéfalo humano tiene tres componentes estructurales principales, las cuales se describen a continuación y pueden observarse en la Figura 3:

- el cerebelo
- el tronco cerebral
- los hemisferios cerebrales



**FIGURA 3:** Visión lateral del cerebro, expuesto tras extirpar la bóveda craneal. Tomado de Anatomía con orientación clínica. Editorial Médica Panamericana. España, 1993. Capítulo 7: Página 703.

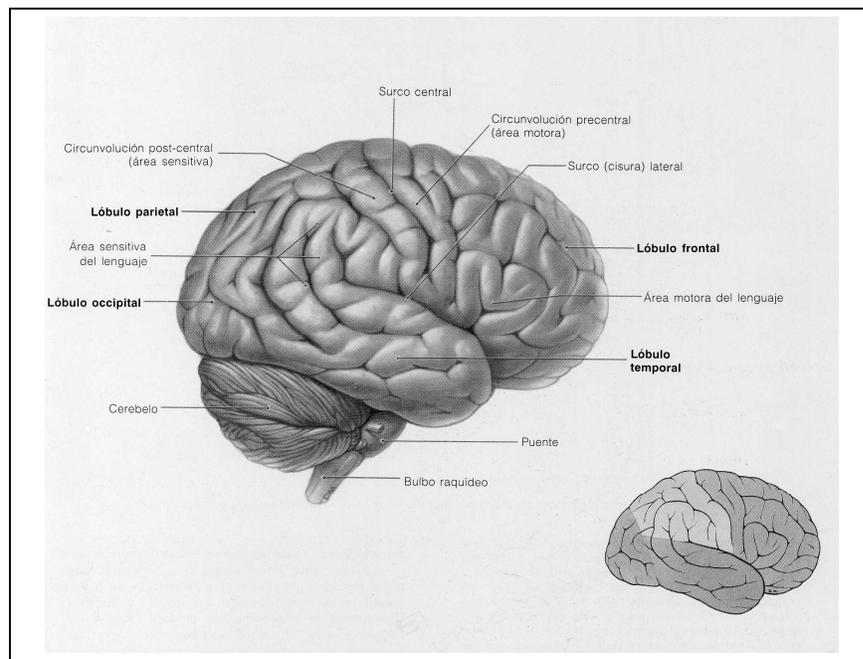
El encéfalo está protegido por el cráneo y además cubierto por tres membranas denominadas meninges. Desde la más externa se encuentra la duramadre, la intermedia es la aracnoides y en la parte interior se encuentra la piamadre.

El cerebro (figura 4) es la parte constitutiva del encéfalo, se dice que pesa aproximadamente 1,3 kg y es una masa de tejido gris-rosáceo que se estima está

compuesta por unos 100 billones de células nerviosas o neuronas. Así mismo el cerebro dará lugar al telencéfalo y al diencefalo. El primero está formado principalmente por los hemisferios cerebrales (corteza cerebral y ganglios basales). Los hemisferios se dividen en derecho e izquierdo por una fisura longitudinal. Cada uno a su vez está dividido por una serie de cisuras en cinco lóbulos. Cuatro de los lóbulos se denominan como los huesos del cráneo que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital.

El diencefalo origina el tálamo quien recibe las señales sensoriales a excepción de las olfativas y el hipotálamo quien es el encargado de regular las actividades vitales del organismo: ciclo circadiano, comportamiento afectivo y actividad sexual. También controla funciones viscerales a través del sistema nervioso autónomo.

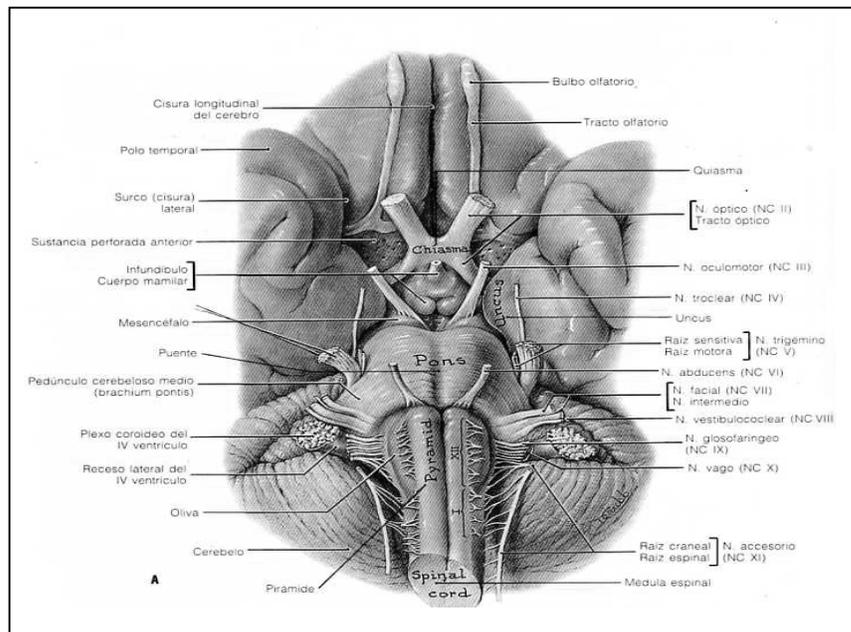
El cerebelo se encuentra en la parte posterior del cráneo, por debajo de los hemisferios cerebrales. Es un centro reflejo que actúa en la coordinación y el mantenimiento del equilibrio y del tono del músculo voluntario.



**FIGURA 4:** Lóbulos cerebrales: frontal (en color púrpura); parietal (en color naranja); occipital (en color verde); y temporal (en color azul). Tomado de Anatomía con orientación clínica. Editorial Médica Panamericana. España, 1993. Capítulo 7: Página 723.

El tronco cerebral (figura 5) está constituido por tres partes:

- El bulbo raquídeo: a través de éste se conducen las vías principales de fibras nerviosas tanto ascendentes como descendentes. También se localizan los centros de control de las funciones cardíacas, vasoconstrictoras y respiratorias, así como otras actividades reflejas.
- El puente de Varolio: situado entre la médula espinal y el mesencéfalo, esta protuberancia está localizada enfrente del cerebelo. Conecta el bulbo raquídeo con los hemisferios cerebrales.
- El mesencéfalo: contiene una red de células llamadas formación reticular que es la que gobierna los estados de alerta, llega a éste la información visual y auditiva.



**FIGURA 5:** Cara inferior del encéfalo que muestra el origen superficial de los 12 nervios craneales. El bulbo olfatorio, en el que terminan los nervios olfatorios (NC I), se relaciona con la lamina cribiforme. El infundíbulo de los cuerpos mamilares se encuentra en la fosa craneal media, al igual que los lóbulos temporales, laterales a ellos. El puente, el bulbo raquídeo y el cerebelo están situados en la fosa craneal posterior. **I** indica las raicillas nerviosas del primer segmento cervical de la médula espinal. El tronco cerebral es la porción troncular del encéfalo que comunica los hemisferios cerebrales con la médula espinal. Tomado de Anatomía con orientación clínica. Editorial Médica Panamericana. España, 1993. Capítulo 7: Página 722.

## ANATOMIA DE LOS VERTEBRADOS.

### SUSTANCIA GRIS.

Situada a ambos lados del surco endimario, su estructura se complica cada vez más, aunque siempre se pueden separar dos tipos celulares fundamentales: las células funiculares, en el axón que discurre por el lado homolateral, y las células comisurales, cuyo axón se dirige hacia el lado contralateral.

La zona de relevo de las fibras sensitivas, situada en el extremo del asta dorsal, forma la sustancia gelatinosa de Rolando.

El asta ventral se caracteriza por la presencia de pequeñas neuronas en la región dorsomedial y, en la región ventrolateral, por la de grandes neuronas motoras cuyas dendritas se ramifican en la superficie de la médula, originando una red dendrítica densa. (11)

### SUSTANCIA BLANCA.

Se caracteriza por el conjunto de fibras (amielínicas en los ciclóstomos) que se escinden de cada lado en 3 cordones separados por las dos astas de sustancia gris hemisección. (11)

### ENCÉFALO.

En el transcurso de los primeros estadios de vida embrionaria (figura 6), tres regiones del tubo nervioso anterior se dilatan, formando las tres vesículas encefálicas primarias: el prosencéfalo, el mesoencéfalo y el rombencéfalo. El prosencéfalo se inclina ventralmente por la flexión encefálica del tubo nervioso. Otra flexión es la pónica, situada entre el rombencéfalo y el mesencéfalo, y dirigida en sentido inverso a la precedente, tiende a levantar el tubo nervioso. Al mismo tiempo, el romboencéfalo se divide en dos vesículas: el metencéfalo anterior y el mielencéfalo posterior; del prosencéfalo se evaginan lateralmente los hemisferios que constituyen el telencéfalo. El resto del prosencéfalo se convierte en diencéfalo.

De esta manera se forma el estadio de cinco vesículas, común a todos los embriones de vertebrados.

La cavidad endimaria se estrecha en los espacios situados entre las vesículas mientras que se dilata, formando: un ventrículo lateral en cada hemisferio, el tercer ventrículo en el diencefalo y el cuarto ventrículo en el mielencéfalo.

A nivel del mesencéfalo, la cavidad es estrecha y constituye el acueducto de Silvio. Cada uno de los ventrículos laterales, 1 y 2, comunica con el ventrículo 3 por el agujero de Monro.

El mielencéfalo desarrolla en particular sus placas alares y basales, que son prolongaciones hacia delante de las de la médula. Las placas alares se separan del plano sagital medio, ensanchando el 4° ventrículo, cuyo techo está formado por una tela coroidea, ricamente vascularizada, que resulta de la fusión del techo mielencefálico fino con la piamadre.

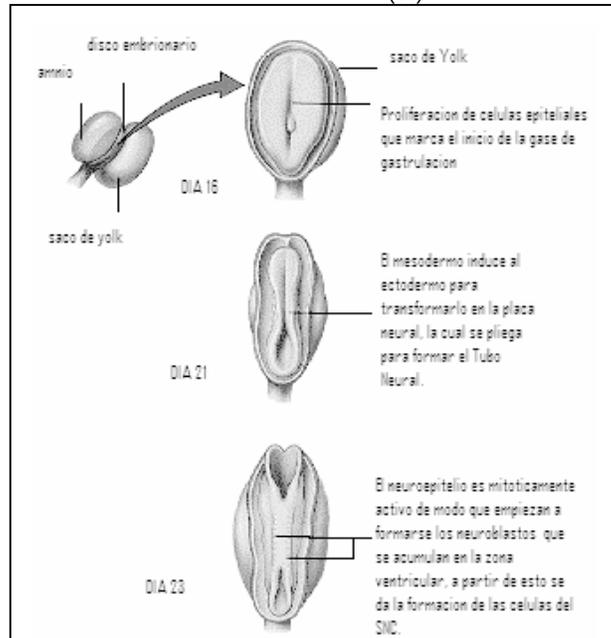
El metencéfalo se diferencia en un tegumento, (continuación rostral del mielencéfalo), al cual se añade dorsalmente, un cerebellum. El tegumento se prolonga hacia delante hasta debajo del techo óptico del mesencéfalo.

El techo del diencefalo permanece membranoso y forma una tela coroidea, salvo en su porción posterior que constituye los ganglios de la habénula. Por delante se evagina la epífisis; se escinden en un tálamo, dorsal, y un hipotálamo, ventral, en relación con la hipófisis.

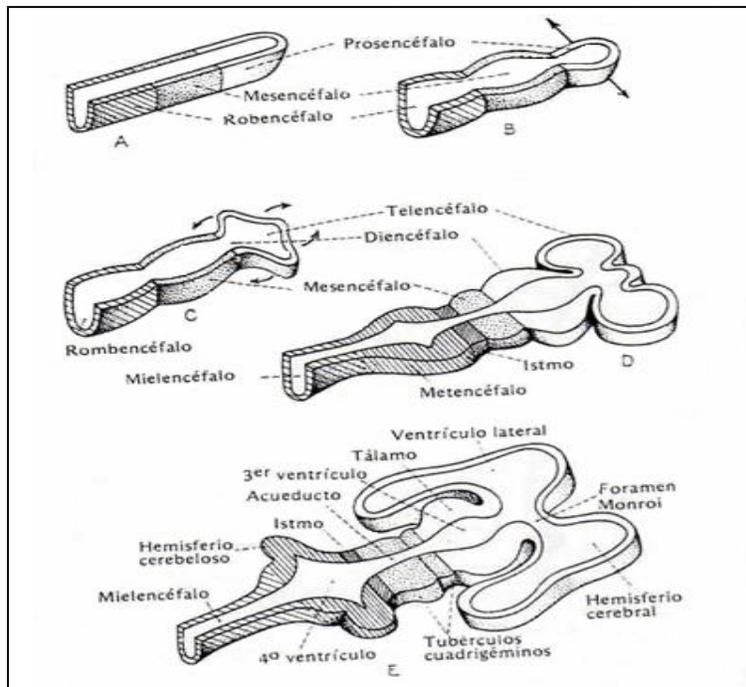
Cada hemisferio cerebral, evaginación de la lámina terminal prosencefálica, está constituido fundamentalmente por 4 núcleos: el arquipalio (dorsomedial); el paleopalio (dorsolateral); el núcleo estriado (ventrolateral) y el tabique (ventromedial). Los dos últimos se encuentran bien desarrollados en todos los vertebrados.

En los mamíferos, una flexión telencefálica empuja a los hemisferios hacia atrás, sobre el diencefalo, formando un conjunto muy complejo; una nueva formación, el neopalio, el cual se desarrolla entre los dos núcleos dorsales primitivos empujándolos ventralmente. Además éste asegura el dominio del telencefalo sobre

los demás niveles; su diferenciación termina con la formación del córtex o corteza. (figura 7) Las proporciones de las diferentes vesículas, una en relación a la otra, varían mucho según las clases de vertebrados. (11)

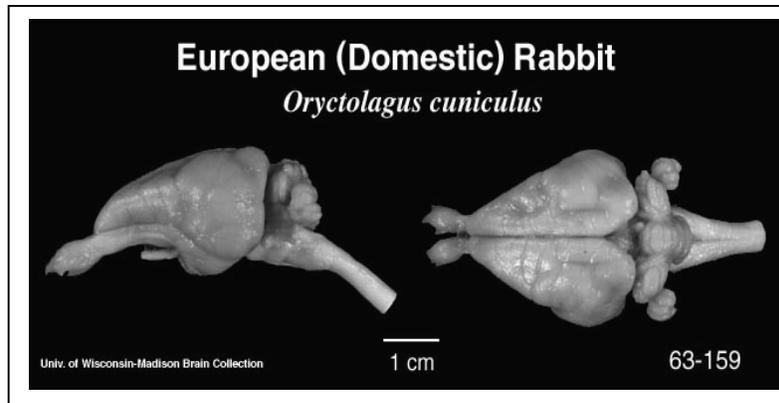


**FIGURA 6:** Desarrollo embrionario del Sistema Nervioso Central en los Vertebrados. Tomado de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/programneuro.htm>.



**FIGURA7:** Distintos estadios del desarrollo del cerebro. A. estadio primario. B. Diferenciación de las 3 vesículas. C. Evaginación del telencéfalo. D. Diferenciación de las 5 vesículas. E. Esquema de un cerebro de vertebrado en el curso del período postembrionario. Tomado de Vertebrados, Anatomía comparada. Sistema Nervioso. Página 243.

En el conejo el peso del cerebro es de aproximadamente de 4 gramos y mide 2.5 centímetros de longitud, como se muestra en la figura 8.



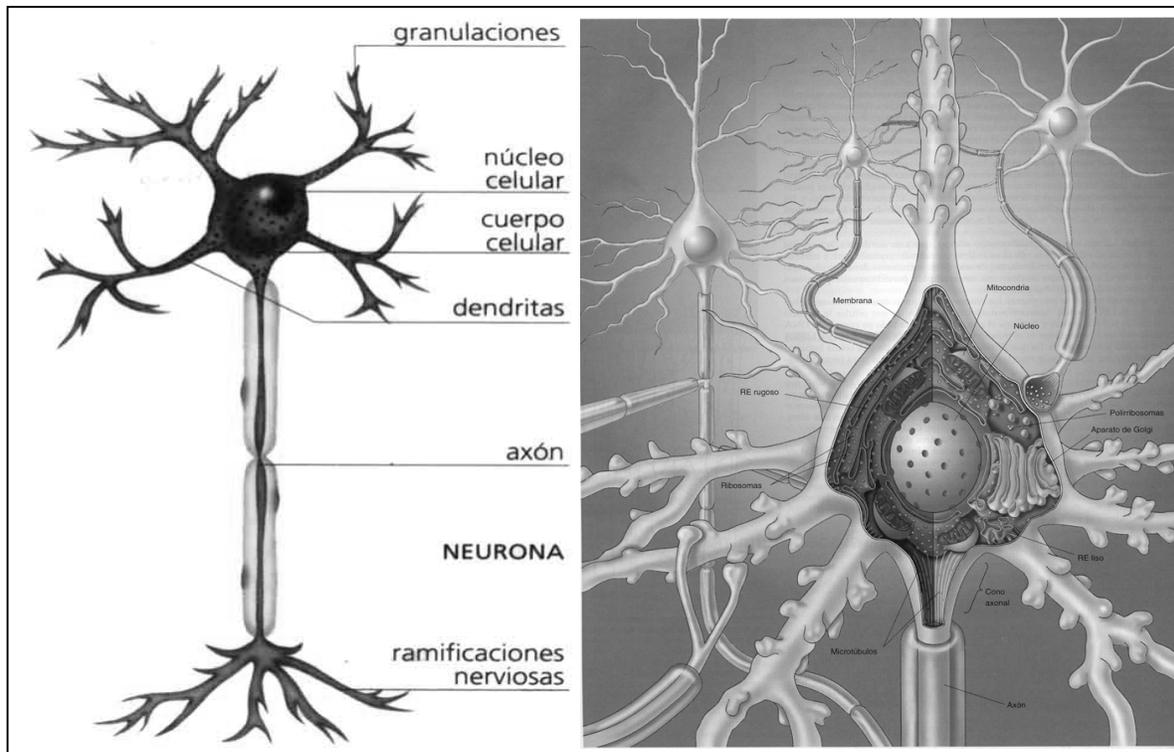
**FIGURA 8:** Vista lateral del encéfalo del conejo y Vista dorsal del encéfalo del conejo. Tomado de [www.brainmuseum.org](http://www.brainmuseum.org).

## HISTOLOGIA DE LOS VERTEBRADOS.

### HISTOLOGIA DEL CONEJO.

#### NEURONAS.

Son las células nerviosas que constituyen los elementos estructurales y funcionales del sistema nervioso. (figura 9) Se envían información entre ella por medio de prolongaciones y forman redes intercomunicadas, en las que se elabora y almacena información. Además una parte de las neuronas está relacionada con receptores; a través de los cuales reciben comunicaciones procedentes del exterior o del interior del organismo hacia los efectores, ya sea por impulsos eléctricos o químicos. Las neuronas están tan especializadas que la mayor parte no se reproduce o pierde su viabilidad si no tiene suministro de oxígeno aunque sea por pocos minutos. Otra característica es que poseen una amplia diversidad de formas y tamaños. (9,12)



**FIGURA 9:** Esquema de una neurona motora.

El pericarion, las dendritas y la porción inicial del axón se encuentran dentro del Sistema Nervioso Central. El axón abandona el SNC y ya en el parasimpático forma parte de un nervio que se extiende hasta llegar a sus efectores.

Tomado de

[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.vitadelia.com/images/2010/01/neurona1.jpg&imgrefurl=http://www.vitadelia.com/tag/ciencia&usg=\\_\\_hzcwFJ1O\\_MBssRh5JolHQVi3Hg=&h=910&w=720&sz=608&hl=es&start=5&zoom=1&itbs=1&tbnid=W4wpQ4kDsv9IMM:&tbnh=147&tbnw=116&prev=/images%3Fq%3Dneurona%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=5hl-TdXILYP\\_8AbG7vXCCg](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.vitadelia.com/images/2010/01/neurona1.jpg&imgrefurl=http://www.vitadelia.com/tag/ciencia&usg=__hzcwFJ1O_MBssRh5JolHQVi3Hg=&h=910&w=720&sz=608&hl=es&start=5&zoom=1&itbs=1&tbnid=W4wpQ4kDsv9IMM:&tbnh=147&tbnw=116&prev=/images%3Fq%3Dneurona%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=5hl-TdXILYP_8AbG7vXCCg)

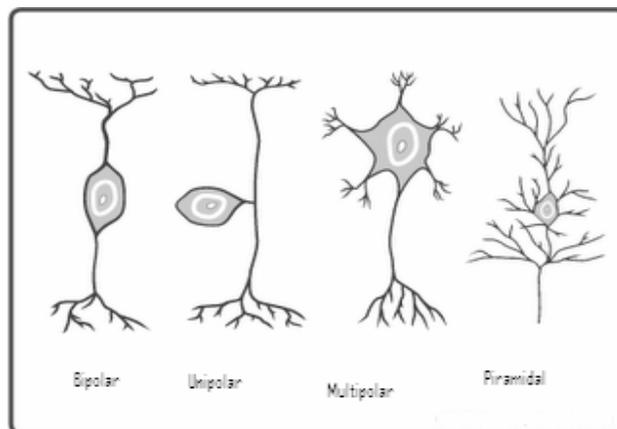
## TIPOS DE NEURONAS.

Las neuronas unipolares verdaderas poseen un solo axón y su distribución está limitada al sistema nervioso en desarrollo; sin embargo se describen raramente en especies inferiores de vertebrados; son más comunes en organismos invertebrados.

Las neuronas pseudounipolares son la mayoría de neuronas sensoriales primarias; en ellas la dendrita única y el axón surgen del cuerpo desde un tronco común. Se argumenta que este tronco se forma por la fusión durante el desarrollo embriológico de la primera porción de la dendrita y el axón de una neurona de tipo bipolar.

Las neuronas bipolares tienen solamente una dendrita única que surge desde el polo de la célula opuesta al origen del axón. Estas neuronas son escasas y actúan como receptores de los sentidos del olfato, vista y equilibrio.

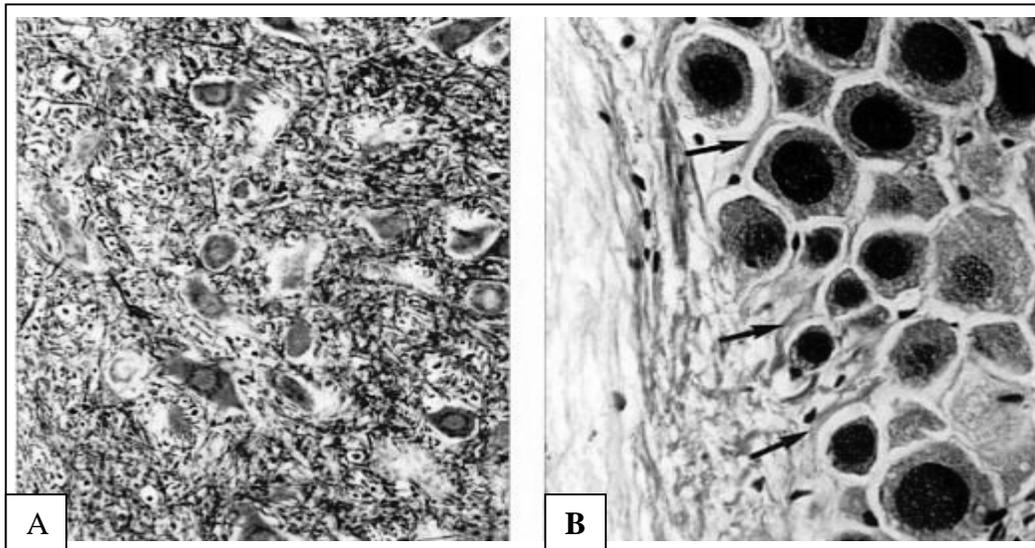
Las neuronas multipolares son las formas neuronales más frecuentes, las cuales muestran numerosas dendritas que salen del cuerpo celular y poseen un axón; todas las dendritas pueden surgir desde un extremo de la célula o pueden extenderse desde todas las partes del soma. Los tipos de neuronas que presentan este patrón son las intermediarias, integradoras y motoras. (figura 10)



**FIGURA 10:** Tipos de neuronas. Tomado de

[http://www.google.com/imgres?imgurl=http://3.bp.blogspot.com/\\_I9Vwch7msF0/ShxkMG6wYUI/AAAAAAAAABM/pwleMxYx\\_Yk/s320/tipos%2Bneurona.png&imgrefurl=http://materialbiologiaygeologia3eso.blogspot.com/&usg=\\_\\_6XEEd1KHdclUrvY4HhInkAHex8kE=&h=240&w=320&sz=58&hl=es&start=1&zoom=1&itbs=1&tbnid=ayU24mBDx0P7xM:&tbnh=89&tbnw=118&prev=/images%3Fq%3Dtipos%2Bde%2Bneurona%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=jxg-TdnJFMKt8AbTq4DsDQ](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://3.bp.blogspot.com/_I9Vwch7msF0/ShxkMG6wYUI/AAAAAAAAABM/pwleMxYx_Yk/s320/tipos%2Bneurona.png&imgrefurl=http://materialbiologiaygeologia3eso.blogspot.com/&usg=__6XEEd1KHdclUrvY4HhInkAHex8kE=&h=240&w=320&sz=58&hl=es&start=1&zoom=1&itbs=1&tbnid=ayU24mBDx0P7xM:&tbnh=89&tbnw=118&prev=/images%3Fq%3Dtipos%2Bde%2Bneurona%26hl%3Des%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=jxg-TdnJFMKt8AbTq4DsDQ)

En las figuras 11 y 12 se muestran fotos de cortes histológicos de las células del sistema nervioso central.

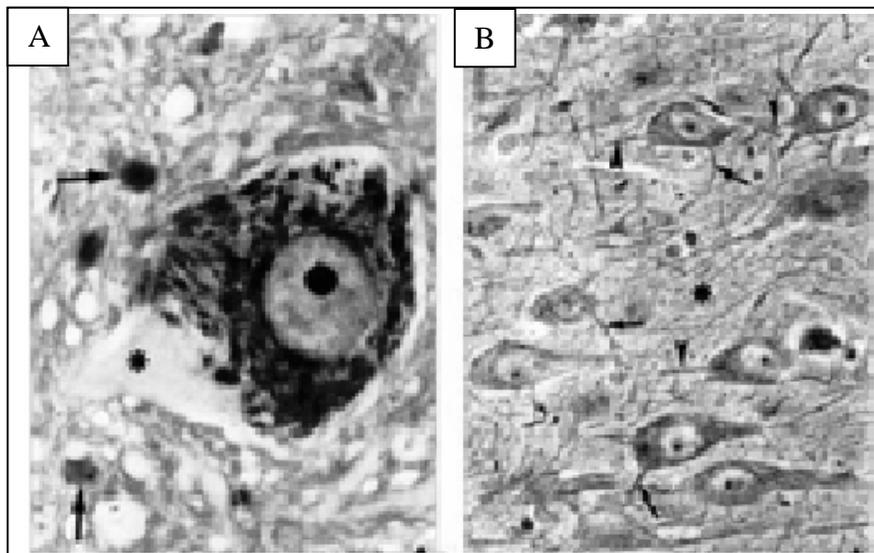


**FIGURA 11:**

A. Tejido nervioso de mamífero. Se muestran células nerviosas en variedad de formas y tamaños inmersas entre sus prolongaciones. Impregnación argento – aúrica de Rio Hortega 400x

B. Se observan neuronas en desarrollo que presentan una sola prolongación axónica; el citoplasma no es abundante pero destaca el núcleo esférico con su cromatina condensada. Doble impregnación argento-aúrica de Rio Hortega 1200x

Tomadas de Atlas de Histología de los Vertebrados. Primera edición, México. 2002. Capítulo 4: Página 68.



**FIGURA 12:**

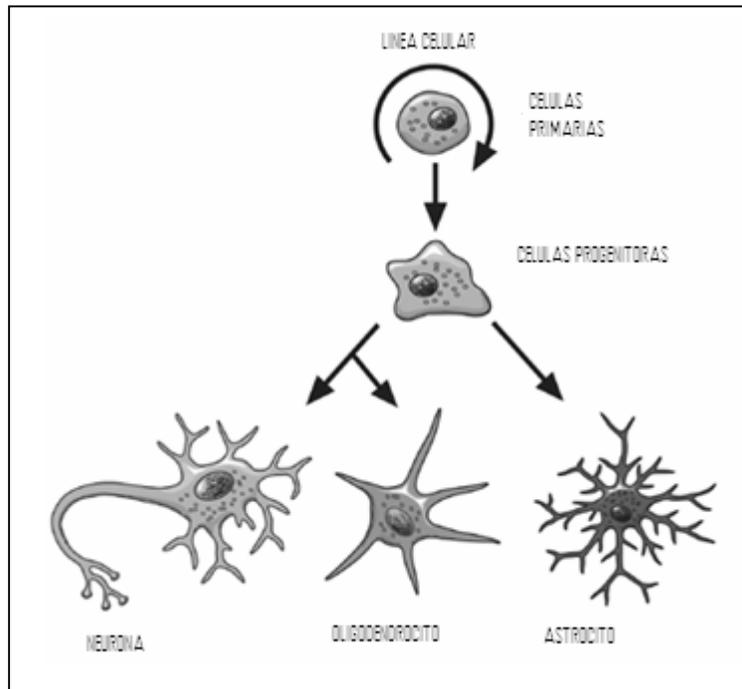
A. Médula espinal de mamífero, sustancia gris de *Felis domesticus* (gato). Neurona multipolar en la que destaca el núcleo esférico con un nucléolo prominente. El citoplasma presenta gránulos basófilos que se denominan sustancia de Nissi. Nótese que la base del axón (\*) está desprovista de esta sustancia. Edemas con notorios los pequeños cuerpos celulares de los oligodendrocitos. Violrta de Cresilo 1200x.

B. Corteza de mamífero *felis domesticus* (gato), se observan neuronas que muestran sus dendritas y su axón que destacan del fondo homogéneo denominado neuropilo (\*). Impregnación argento áurica de Rio Hortega 600x.

Tomadas de Atlas de Histología de Vertebrados. Primera edición, México. 2002. Capítulo 4. Página 69.

## LA GLÍA.

Las células gliales del sistema nervioso central son denominadas en conjunto como neuroglia, ya que sirven como sostén o estroma del SNC. (Figura 13)

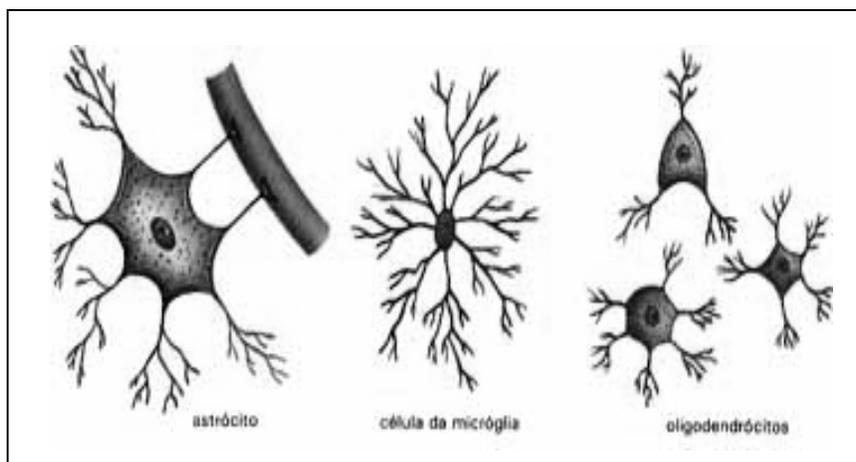


**FIGURA 13:** Diferenciación celular. Esta se lleva a cabo mediante el crecimiento del cuerpo celular, la elaboración de axones y dendritas y la adquisición de la propiedad de propagar potenciales de acción. Tomada de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/programneuro.htm>

Además de su función de soporte, también protege, nutre y realiza otras funciones vitales para la integridad de las neuronas. El SNC también tiene células microglía. Las células neuroglia disponen de una gran cantidad de prolongaciones extremadamente ramificadas, con las cuales forman una red tridimensional en la que están inmersos las neuronas, sus prolongaciones y los vasos sanguíneos.

Se reconoce cuatro tipos de neuroglia (figura 14) en el sistema nervioso:

- a) los astrocitos fibrosos y protoplásmicos;
- b) los oligodendrocitos;
- c) la microglía o célula de Rio Hortega y
- d) las células epindimarias.



**FIGURA 14:** Células de neuroglia: astrocito, micro glía y oligodendrocitos. Tomada de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/programneuro.htm>

## ESTRUCTURAS DE LAS CELULAS GLIALES O NEUROGLIAS.

### ASTROCITOS.

Son las células gliales más numerosas de la sustancia gris, tienen prolongaciones largas muy ramificadas que ocupan la mayoría de los espacios interneuronales.

Dichas prolongaciones hacen contacto por un lado, con los vasos capilares y, por otro, con las células nerviosas; por lo tanto, proporcionan soporte mecánico y están reservadas a actuar como mediadores y de control para el intercambio de sustancias entre la sangre y las neuronas, constituyendo de esta manera a la llamada barrera hematoencefálica. Los astrocitos también juegan un papel importante en la reparación de tejido nervioso después de una herida o daño por enfermedad.

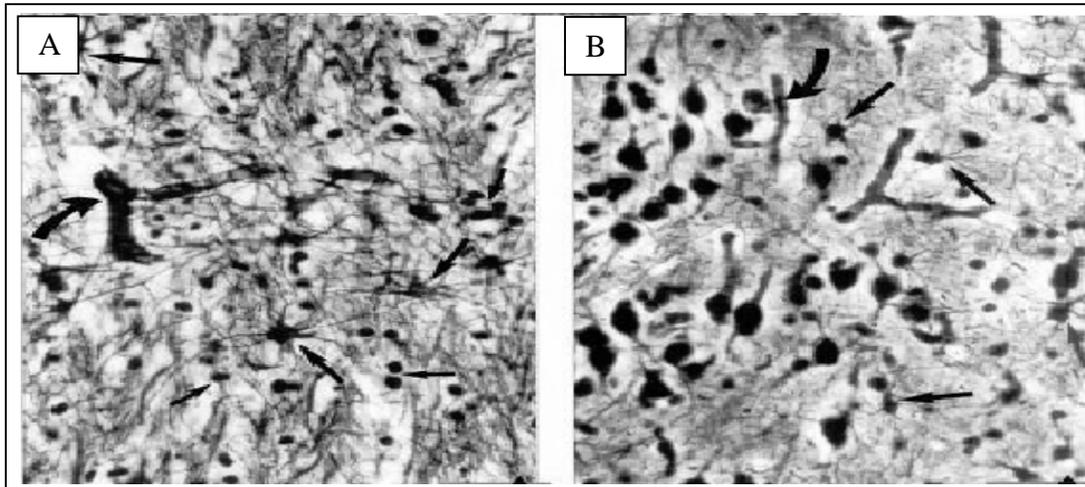
En la sustancia gris, muchas de las prolongaciones astrocitarias terminan en expansiones adyacentes a regiones no sinápticas de las neuronas, otras prolongaciones de los mismos astrocitos terminan sobre las membranas basales de los capilares y son los pies perivasculares que cubren la mayor parte de la superficie de la membrana basal de los capilares. Además, hay prolongaciones perivasculares que revisten la membrana basal que descansa entre el SNC y la capa

más interna de las meninges, la piamadre, formando una barrera relativamente impermeable llamada la glía limitante.

Los astrocitos (figura 15) contienen fascículos de filamentos y micro túbulos intracelulares. Estos son particularmente prominentes en los astrocitos de la sustancia blanca, los cuales tiene pocas prolongaciones citoplasmáticas rectas y son conocidos como astrocitos fibrosos. Por el contrario, los de la sustancia gris tiene numerosas prolongaciones citoplasmáticas cortas intensamente ramificadas; se denominan como astrocitos protoplásmicos. Ambos tipos celulares tiene núcleos grandes, redondos u ovalados y pálidos, ya que los gránulos de cromatina son finos, pero se agrupan cerca de la membrana nuclear. Los filamentos intermedios (situados en todo el cuerpo celular y sus prolongaciones) están formados por una proteína exclusiva de los astrocitos llamadas proteína gliofibrilar ácida.

#### OLIGODENDROCITOS.

Los oligodendrocitos (figura 16), fueron denominadas por los primeros neurohistólogos quiénes, mediante métodos clásicos de impregnación argéntica, las identificaron por sus escasas prolongaciones cortas y ramificadas, además de tener un citoplasma escaso, núcleo pequeño, ovalado o redondo y una moderada cantidad de heterocromatina; pero según el estado de madurez, el núcleo puede ser grande y pálido o pequeño y oscuro; sin embargo, es menor y más redondo que el de los astrocitos. Hoy se sabe que los oligodendrocitos son las células responsables de la mielinización de los axones del SNC, esta función influye sobre la velocidad de conducción a lo largo de dicho procesos. (9,13)

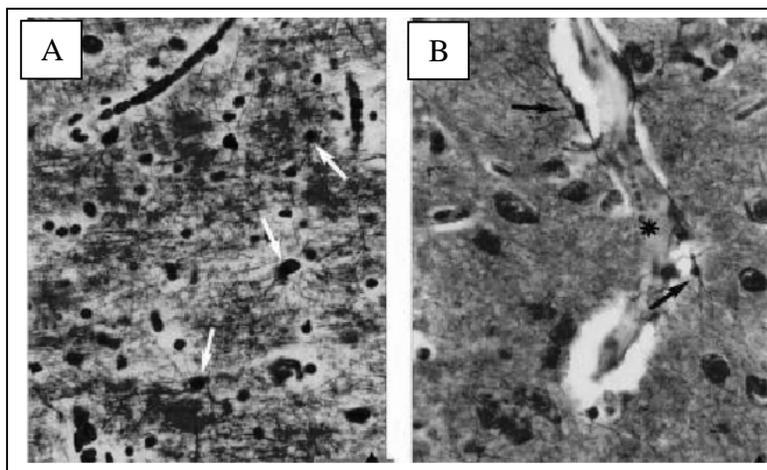


**FIGURA 15:**

a. Sustancia blanca cerebral de *Felis domesticus* (gato). Se observan astrocitos fibrosos entre las fibras nerviosas (flechas grandes), algunas de sus prolongaciones alcanzan la pared de un vaso sanguíneo (flechas curvas). También se ven los núcleos pequeños de los oligodendrocitos (flechas pequeñas). Impregnación argento áurica de Cajal 400x.

b. Corteza cerebral de *Felis domesticus* (gato). Se muestran los astrocitos protoplasmáticos (flechas grandes) cuyo cuerpo celular aparece más denso con gruesas y escasas prolongaciones citoplasmáticas. Hay algunos vasos sanguíneos (flechas curvas) y neuronas oscuras hacia la izquierda. Impregnación argento áurica de Cajal 400x.

Tomada de Atlas de Histología de Vertebrados. Primera edición, México. 2002. Capítulo 4. Página 69.



**FIGURA 16:**

a. Cerebro de mamífero *Ratus rattus* (rata albina). Zona de transición de la sustancia gris-blanca en donde se observan algunos oligodendrocitos, presentan un cuerpo celular esférico y pocas prolongaciones (flechas). Doble impregnación argento-áurica de Río Hortega 600x.

b. Cortez cerebral de mamífero *Sylvilagus floridanus* (conejo). Las células de microglía muestran un cuerpo celular con citoplasma escaso y alargado, y pocas prolongaciones con ramificaciones cortas (flechas) dispuestas cerca de un vaso sanguíneo (\*). Doble impregnación argento-áurica de Río Hortega 600x.

Tomada de Atlas de Histología de Vertebrados. Primera edición, México. 2002. Capítulo 4. Página 70.

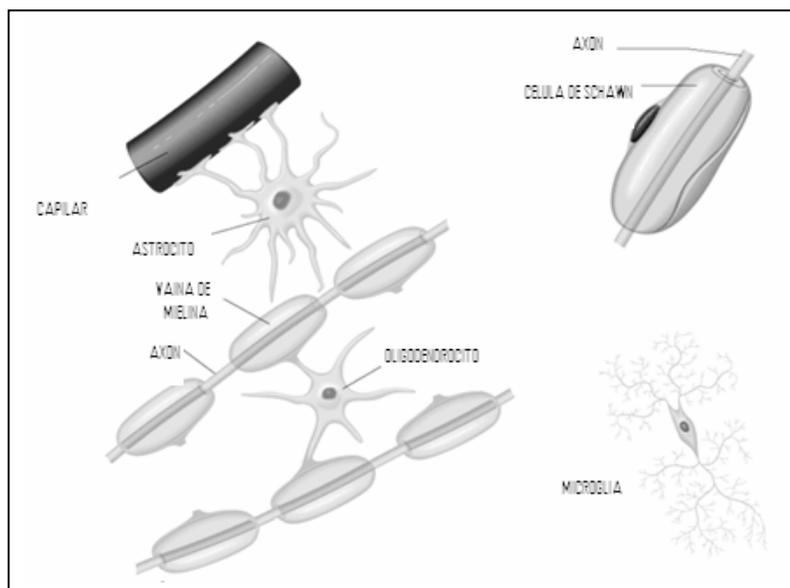
## MICROGLIAS.

Están dispersas en todo el SNC, y se encuentran pequeñas cantidades en condiciones normales. Son de origen mesodérmico

Son células pequeñas y aún más oscuras que los oligodendrocitos. Su núcleo es denso, tienen escaso citoplasma y prolongaciones retorcidas de corto alcance con pequeñas espinas.

En las zonas de lesión, las microglías se dividen, aumentan de tamaño y adquieren facultades fagocitarias.

Las células satélites, células de Schwann y células del epéndimo se pueden considerar células gliales periféricas. (figura 17) (9,13)



**FIGURA 17:** Se observan las células macrogliales (astrocito y oligodendrocito) y las células microgliales. Tomado <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/programneuro.htm>

## CÉLULAS EPENDIMARIAS.

Es una capa de células cuboides o cilíndricas que reviste cavidades: los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal.

Sus características morfológicas y funcionales se relacionan con el transporte de fluidos. La capa neuroepitelial de la cual se origina, es ciliada en algunas regiones, y el epéndimo maduro también lo es.

En distintas localizaciones del encéfalo, las células ependimarias se modifican para formar el epitelio secretor de los plexos coroideos. (9,13)

## ESPECTO ELECTROMAGNÉTICO.

Es el rango de todas las radiaciones electromagnéticas posibles. El espectro de un objeto es la distribución característica de la radiación electromagnética de ese objeto. <sup>(14)</sup>

La energía electromagnética en una longitud de onda particular  $\lambda$  (en el vacío) tiene una frecuencia asociada  $f$  y una energía fotónica  $E$ . Así, el espectro electromagnético puede expresarse en términos de cualquiera de estas tres variables, que están relacionadas mediante distintas ecuaciones.

De este modo, las ondas electromagnéticas de alta frecuencia tienen una longitud de onda corta y energía alta; lo contrario ocurre con las ondas de frecuencia baja que tienen una longitud de onda larga y una energía baja.

Siempre que las ondas de luz (y otras ondas electromagnéticas) se encuentran en un medio (materia), su longitud de onda se reduce. Las longitudes de onda de la radiación electromagnética, sin importar el medio por el que viajen, son por lo general, citadas en términos de longitud de onda en el vacío. La radiación electromagnética se clasifica por la longitud de onda, como se muestran en la figura 18 y 19 en:

- Ondas de radio.
- Ondas de microondas.
- Rayos T.
- Onda infrarroja.
- Radiación visible.
- Luz Ultravioleta.
- Rayos X.
- Rayos Gamma.

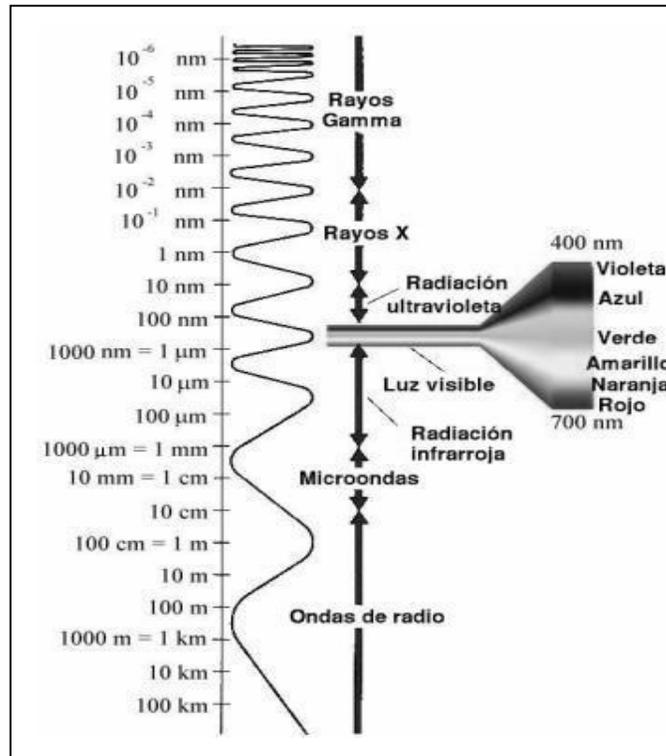


FIGURA 18: Distintos tipos de Radiación. Tomada de:

[www.google.com/imgres?imgurl=http://www.amyisrael.net/espectro\\_electromagnetico.jpg&imgrefurl=http://www.amyisrael.net/ondas.htm&usg=\\_\\_6cBskTTCoxRxN8dgC9QRXArWX84=&h=455&w=340&sz=24&hl=es&start=5&zoom=1&itbs=1&tbnid=s\\_-ig7Js7](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.amyisrael.net/espectro_electromagnetico.jpg&imgrefurl=http://www.amyisrael.net/ondas.htm&usg=__6cBskTTCoxRxN8dgC9QRXArWX84=&h=455&w=340&sz=24&hl=es&start=5&zoom=1&itbs=1&tbnid=s_-ig7Js7)

N\_M:&tbnh=128&tbnw=96&prev=/images%3Fq%3Despectro%2Belectromagn%25C3%25A9tico%26hl%3Des%26sa%3DX%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=WRK-TZLsEMH88AbhiNnHCg

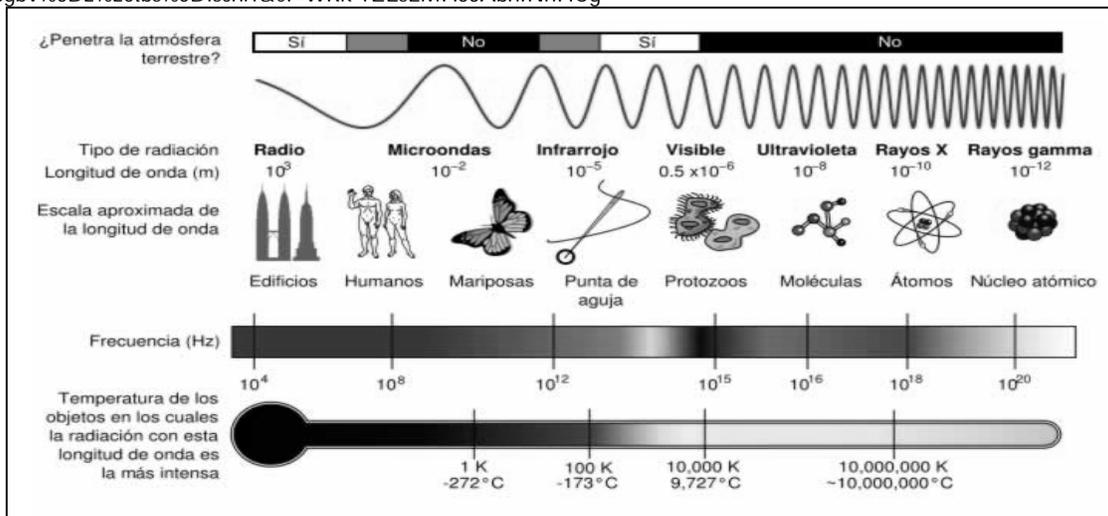


FIGURA 19: Diferentes tipos de Radiación. Tomado de: [http://www.google.com/imgres?imgurl=http://img.seti.cl/2-espectro-espanol.jpg&imgrefurl=http://www.seti.cl/guias-seti-cl-conceptos-basicos-en-radioastronomia/&usg=\\_\\_Vy\\_w4\\_l8frIDcvlOZrCe6gLrH1s=&h=336&w=575&sz=129&hl=es&start=18&zoom=1&itbs=1&tbnid=6ALN1uh1803bM:&tbnh=78&tbnw=134&prev=/images%3Fq%3Despectro%2Belectromagn%25C3%25A9tico%26hl%3Des%26sa%3DX%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=WRK-TZLsEMH88AbhiNnHCg](http://www.google.com/imgres?imgurl=http://img.seti.cl/2-espectro-espanol.jpg&imgrefurl=http://www.seti.cl/guias-seti-cl-conceptos-basicos-en-radioastronomia/&usg=__Vy_w4_l8frIDcvlOZrCe6gLrH1s=&h=336&w=575&sz=129&hl=es&start=18&zoom=1&itbs=1&tbnid=6ALN1uh1803bM:&tbnh=78&tbnw=134&prev=/images%3Fq%3Despectro%2Belectromagn%25C3%25A9tico%26hl%3Des%26sa%3DX%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=WRK-TZLsEMH88AbhiNnHCg)

nid=6ALN1uh1803bM:&tbnh=78&tbnw=134&prev=/images%3Fq%3Despectro%2Belectromagn%25C3%25A9tico%26hl%3Des%26sa%3DX%26gbv%3D2%26tbs%3Disch:1&ei=WRK-TZLsEMH88AbhiNnHCg

## RADIOFRECUENCIA.

Las ondas de radio suelen ser utilizadas mediante antenas del tamaño apropiado, con longitudes de onda en los límites de cientos de metros hasta aproximadamente un milímetro. Se usan para la transmisión de datos, a través de la modulación.

Las ondas de radio pueden transportar información variando la combinación de amplitud, frecuencia y fase de la onda dentro de una banda de frecuencia.

También hace que ciertas moléculas absorban la energía y se calienten.

## MICROONDA.

La frecuencia súper alta (SHF) y la frecuencia extremadamente alta (EHF) de las microondas son las siguientes en la escala de frecuencia.

La energía de microondas se produce con tubos klistrón y tubos magnetrón, y con diodos de estado sólido como los dispositivos Gunn e IMPATT. Las microondas son absorbidas por la moléculas que tienen un momento dipolar en líquidos.

## RAYOS T.

La radiación de terahertzios (o Rayos T) es una región del espectro situada entre el infrarrojo lejano y las microondas. Hasta hace poco, este rango estaba muy poco estudiado, sin embargo, están apareciendo aplicaciones para mostrar imágenes y comunicaciones.

## RADIACIÓN INFRARROJA.

La parte infrarroja del espectro electromagnético cubre el rango desde aproximadamente los 300 GHz (1 mm) hasta los 400 THz (750 nm).

La radiación infrarroja puede estar dividida en tres partes:

\* Infrarrojo lejano, desde 300 GHz (1 mm) hasta 30 THz (10  $\mu$ m). La parte inferior

de este rango también puede llamarse microondas. Esta radiación es absorbida por los llamados modos rotatorios en las moléculas en fase gaseosa, mediante movimientos moleculares en los líquidos, y mediante fotones en los sólidos. El agua en la atmósfera de la Tierra absorbe tan fuertemente esta radiación que confiere a la atmósfera efectividad opaca. Sin embargo, hay ciertos rangos de longitudes de onda ("ventanas") dentro del rango que permiten la transmisión parcial, y pueden ser usados en astronomía.

El rango de longitud de onda de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  hasta unos pocos mm suele llamarse "radiación submilimétrica" en astronomía, reservando el infrarrojo lejano para longitudes de onda por debajo de los 200  $\mu\text{m}$ .

\* Infrarrojo medio, desde 30 a 120 THz (10 a 2.5  $\mu\text{m}$ ). Los objetos calientes (radiadores de cuerpo negro) pueden irradiar fuertemente en este rango.

Se absorbe por vibraciones moleculares, es decir, cuando los diferentes átomos en una molécula vibran alrededor de sus posiciones de equilibrio. Este rango es llamado, a veces, región de huella digital, ya que el espectro de absorción del infrarrojo medio de cada compuesto es muy específico.

\* Infrarrojo cercano, desde 120 a 400 THz (2500 a 750 nm). Los procesos físicos que son relevantes para este rango son similares a los de la luz visible.

#### RADIACIÓN VISIBLE (LUZ).

Este es el rango en el que el sol y las estrellas similares a él emiten la mayor parte de su radiación. La luz visible es absorbida y emitidas por electrones en las moléculas y átomos que se mueven desde un nivel de energía a otro. La luz que vemos con nuestros ojos es realmente una parte muy pequeña del espectro electromagnético.

La radiación electromagnética con una longitud de onda entre aproximadamente 400 nm y 700 nm es detectado por el ojo humano y percibida como luz visible.

El sistema visual de nuestro cerebro procesa la multitud de frecuencias reflejadas en diferentes sombras y matices, y a través de este fenómeno psicofísico que todavía no se entiende completamente, es como percibiríamos los objetos.

La fibra óptica transmite luz que, aunque no es la más adecuada para la visión directa, puede transportar datos que luego son traducidos en sonido o imagen.

La codificación usada en tales datos es similar a lo que se utiliza con las ondas de radio.

#### LUZ ULTRAVIOLETA.

La siguiente frecuencia en el espectro es el ultravioleta (llamado también rayos UV), que es la radiación cuya longitud de onda es más corta que el extremo violeta del espectro visible. Al ser muy energética, la radiación ultravioleta puede romper enlaces químicos, haciendo a las moléculas excepcionalmente reactivas o ionizándolas, lo que hace que dichas moléculas cambien su comportamiento.

#### RAYOS X.

Los rayos X duros tienen longitudes de onda más cortas que los rayos X suaves.

Se usan generalmente para ver a través de algunos objetos, así como para la física de alta energía y la astronomía.

Las estrellas de neutrones y los discos de acreción alrededor de los agujeros negros emiten rayos X los cuales han permitido el estudio de dichos agujeros.

Los rayos X pasan por la mayor parte de sustancias, y esto los hace útiles en medicina y en la industria. Un aparato de radiografía funciona disparando un haz de electrones sobre un "objetivo", dichos electrones se deben de disparar con la

suficiente energía, para que se puedan producir los rayos X.

#### RAYOS GAMMA.

Después de los rayos X duros vienen los rayos gamma. Son los fotones más energéticos, y no se conoce el límite más bajo de su longitud de onda. Son útiles a los astrónomos en el estudio de objetos o regiones de alta energía, y son útiles para los físicos gracias a su capacidad penetrante y su producción de radioisótopos.

La longitud de onda de los rayos gamma puede llegar a medirse con una gran exactitud por medio de dispersión Compton. (14)

Se utiliza en medicina para tratamientos radioterapéuticos contra el cáncer.

## **RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.**

La espectrometría ultravioleta-visible o espectrofotometría UV-Vis implica la espectroscopía de fotones en la región de radiación ultravioleta-visible.

Esta técnica es complementaria de la espectrometría de fluorescencia, que trata con transiciones desde el estado excitado al estado basal, mientras que la espectrometría de absorción mide transiciones desde el estado basal al estado excitado.

## **CARACTERÍSTICAS DE LAS RADIACIONES UV.**

Llamamos radiaciones ultravioleta (UV) al conjunto de radiaciones del espectro electromagnético con longitudes de onda menores que la radiación visible (luz), desde los 400 hasta los 150 nm.

Las radiaciones UV son radiaciones de alta energía que desnaturalizan las proteínas, sobre todo los que poseen grupos sulfhidrilo, inactivando irreversiblemente las enzimas, liberando gran cantidad de radicales libres, los cuales alteran la membrana lisosomal, facilitando consecuentemente la salida de hidrolasas ácidas.

Se suelen diferenciar tres bandas de radiación UV: UV-A, UV-B y UV-C.

UV-A.- Banda de los 320 a los 400 nm. Es la más cercana al espectro visible y no es absorbida por el ozono.

UV-B.- Banda de los 280 a los 320 nm. Es absorbida casi totalmente por el ozono, aunque algunos rayos de este tipo llegan a la superficie de la Tierra. Es un tipo de radiación dañina, especialmente para el ADN. Provoca melanoma y otros tipos de cáncer de piel. También puede estar relacionada, aunque esto no es tan seguro, con daños en algunos materiales, cosechas y formas de vida marina.

UV-C.- Banda de las radiaciones UV menores de 280 nm. Este tipo de radiación es extremadamente peligroso, pero es absorbido completamente por el ozono y el oxígeno.

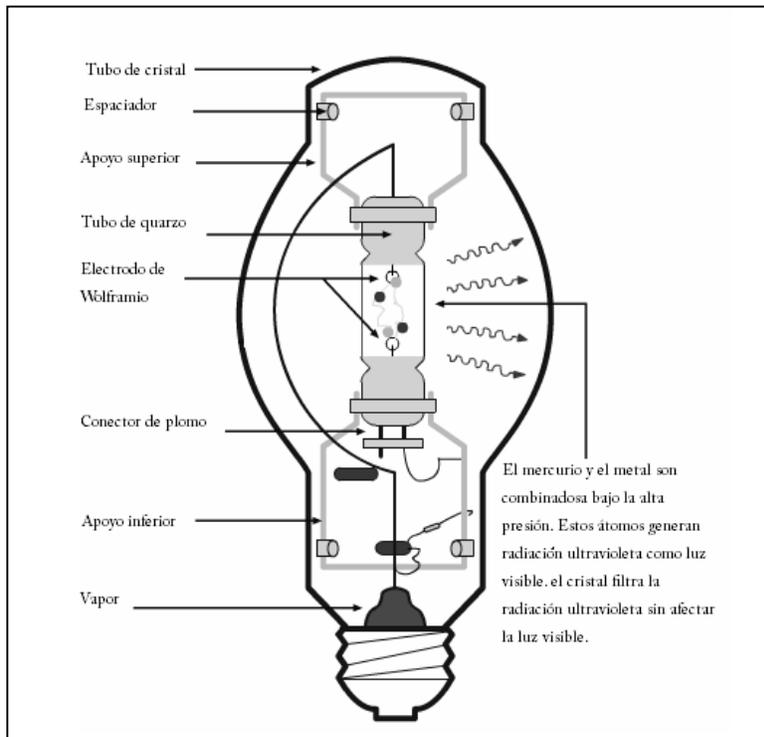
La luz ultravioleta se produce por medio de lámparas de vapor de mercurio de alta y baja presión, siendo más populares las últimas.

Estas lámparas tienen una duración de 10.000 horas, lo que en términos prácticos y teniendo en cuenta el recambio cuando ha descendido su intensidad a 70-75 %, significa una vida útil de nueve meses a un año de trabajo sin interrupción.

Las lámparas de arco de mercurio a baja presión producen una longitud de onda de luz ultravioleta cerca de 254 nm.

El mecanismo que usa la lámpara ultravioleta es sencillo: dentro de la lámpara, que es un tubo hecho de cuarzo o sílice, un arco eléctrico golpea una mezcla de vapor de mercurio y argón que hay en el interior.

Cuando la corriente eléctrica golpea la mezcla, el argón no participa, ya que su función es solo ayudar a arrancar la lámpara, extender la vida del electrodo y reducir las pérdidas, pero las moléculas del mercurio se excitan y cuando los electrones de las órbitas externas descienden a órbitas de menor nivel energético, emiten la energía sobrante en forma de radiación ultravioleta.



**FIGURA 20:** Esquema de las partes de una lámpara de mercurio. Tomado de <http://www.all-reefs.com/inicio/showthread.php?t=3387>

Los arrancadores tienen la misión de producir una descarga fuerte que genera la primera ionización del gas. Establecen un cortocircuito sobre la lámpara, que precalienta los electrodos, interrumpe luego bruscamente la corriente, lo que origina en la reactancia inductiva del balasto un pico de alta tensión que inicia el arco. Los balastos fijan la corriente de operación (y por consiguiente la tensión) de la lámpara, presentan una alta impedancia hacia la red en el momento de arranque y producen una resistencia óhmica baja, de manera que las pérdidas de potencia (calor generado) sean mínimas. En una palabra, el balasto es un elemento que ordena el flujo de electrones dentro del tubo. (16.17)

## METODOLOGÍA.

TIPO DE ESTUDIO: Experimental.

UNIVERSO Y MUESTRA: el universo estuvo conformado por una población de conejos neozelandeses de granja. Como muestra, se eligió aleatoriamente un grupo de 25 conejos que cumplieran con los criterios de inclusión. Adicionalmente, se obtuvo un grupo de 3 conejos de las mismas características y obtenidas del mismo universo, que sirvió para ensayar las técnicas propuestas por los autores para provocar el edema cerebral.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Conejos Machos
- Con un peso de 0.5 a 1.0 Kilogramos.
- Entre 45 y 65 días de edad.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Conejos que padezcan algún tipo de enfermedad o lesión previo al momento de la intervención.
- Conejos que mueran durante el desarrollo del estudio por una causa ajena a su intervención quirúrgica.
- Conejos hembras.

### ALEATORIZACIÓN DE LA MUESTRA:

Los conejos seleccionados al azar se fueron enumerando del número 1A al 10 A, luego del 1B al 10B y del 1C a 5C.



**FOTOGRAFÍA 1:** Se observan los 20 conejos con las orejas numeradas del 1 al 10 del grupo A o B.

Posteriormente utilizando una tómbola fueron seleccionados al azar para formar los grupos experimentales.

#### VARIABLES:

Las variables tomadas en cuenta fueron:

- Peso Cerebral: al extraer cada una de las muestras se colocaban en una báscula previamente calibrada y se registró como se observa en los cuadros 10, 11 y 12 de acuerdo al grupo al que pertenecían.
- Volumen cerebral: se estimó por la medición de la longitud, el ancho y el alto de cada uno de los cerebros.
- Extensión del edema: se otorgó el puntaje, de acuerdo al reporte histopatológico.
- Escala neurológica: se evaluaba cada sujeto a las 24 horas posteriores a la radiación previamente antes de ser sacrificados para el primer grupo y para el grupo de 7 días se evaluó a las 24hrs, a las 72 hrs y antes de ser sacrificados.
- Complicaciones post quirúrgicas: se evaluó la presencia o ausencia según el reporte histopatológico.

Las cuales resumimos en el cuadro 2:

**Cuadro 2:** Variables.

<b>Variables Dependientes</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>
Extensión del edema	Serie de cambios histológicos producidos en el tejido cerebral posterior a la radiación.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exudado inflamatorio</li> <li>2. Hiperemia</li> <li>3. Reacción glial</li> <li>4. Hemorragia</li> <li>5. Necrosis</li> </ol>	<p>Escala numérica establecida con puntaje de 0-3, donde</p> <p>0: ausencia,</p> <p>1: niveles mínimos</p> <p>2: niveles moderados</p> <p>3: niveles altos de los parámetros considerados.</p>
Escala neurológica	Evaluación del estado neurológico del animal de experimentación posterior a la radiación.	Sumatoria de un puntaje de 9 puntos si el estado es normal y menor a éste se consideraría deficiente.	<p>Parámetros:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprensión en la extremidad anterior derecha e izquierda</li> <li>2. Fuerza posterior en extremidad derecha e izquierda.</li> <li>3. Reflejo retorno de la cabeza al inclinarla hacia la derecha y hacia la izquierda.</li> <li>4. Postura anormal, flexión de miembros anterior, cuerpo enrollado y posición de orejas.</li> </ol>
Complicaciones Post quirúrgicas	Condiciones anómalas que se producen posteriores a la craniectomía.	<p>Infección del sitio operatorio.</p> <p>Hemorragia subaracnoidea</p>	<p>Presencia (1) o ausencia (0) de microorganismos.</p> <p>Presencia (1) o ausencia (0) en el reporte</p>

## **DISEÑO EXPERIMENTAL.**

### **GRUPO A ó 24 HORAS.**

Conformado por 10 conejos a los cuales se les realizó una craneotomía de 5 por 8 milímetros a 3 milímetros de la línea media, que posteriormente se expondrá a luz ultravioleta de la lámpara de mercurio previamente encendida por espacio de 15 minutos para conseguir una intensidad homogénea de la luz. La distancia entre la lámpara y el córtex fue de 8.5 centímetros y el tiempo de irradiación fue de 20 minutos, luego de 24 horas se sacrificó para proceder al estudio patológico.

### **GRUPO B ó 7 DÍAS.**

Conformado por 10 conejos a los cuales se les realizó una craneotomía de 5 por 8 milímetros a unos 3 milímetros de la línea media, que posteriormente se expondrá a luz ultravioleta de la lámpara de mercurio previamente encendida por espacio de 15 minutos para conseguir una intensidad homogénea de la luz. La distancia entre la lámpara y el córtex fue de 8.5 centímetros y el tiempo de irradiación es de 20 minutos, luego de 1 semana se sacrificó para proceder al estudio patológico.

### **GRUPO C ó CONTROL.**

Conformado por 5 conejos a los cuales se les realizó una craneotomía sin haber recibido luz ultravioleta y poder tener parámetro comparativo.

### **IRRADIACIÓN DE LUZ ULTRAVIOLETA. (LÁMPARA)**

Descripción general: 150 watts, 3000 Kelvin.

Radiación de ondas cortas de luz Ultravioleta.

Pulso de base media.

Foco: ED 17 claro.

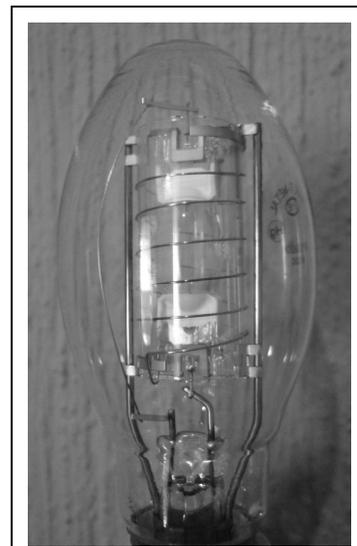
Código: MP150/U/3K.

Código ANSI: M102/O.

Lumen inicial: 13000.

Lumen medio: 10,000.

Tiempo de vida: 15,000 horas.



**FOTOGRAFÍA 2:** Lámpara de Mercurio

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism versión 5.3. ©

No se realizó ANOVA porque la distribución de la muestra no es normal, eso se verificó por la prueba de Kolomogorov-Smirnov; por lo que se utilizó la siguiente evaluación estadística:

La prueba de Kruskal-Wallis que es un método no paramétrico para probar si un grupo de datos proviene de la misma población, este procedimiento se emplea cuando el modelo experimental contiene más de dos muestras independientes.

Se utiliza cuando son muestras pequeñas y se utiliza escala ordinal, como es el caso de este trabajo.

La prueba U de Mann-Whitney se usa para comprobar la heterogeneidad de dos muestras ordinales. Se utilizará cuando:

- Las observaciones de los grupos sean independientes.
- Sean variables continuas pero no tengan una distribución normal.
- Las distribuciones de partida de ambas distribuciones es la misma.
- Cuando los valores de una de las muestras tienden a exceder a los de la otra:  
 $P(X > Y) + 0.5 P(X = Y) > 0.5$ .

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para la realización de éste documento se buscó normas éticas para la experimentación con animales en El Salvador pero no se encontró, por lo cual fueron tratados según las normas éticas ya establecidas por el Canadian Council on Animal Care, <sup>(3)</sup> utilizando anestésicos y analgésicos, <sup>(23)</sup> y con éstos se evitó cualquier tipo de dolor o sufrimiento innecesario

Además, se le administró una dosis profiláctica de antibiótico intramuscular con el fin de evitar infecciones en la herida operatoria, que pudieron alterar el resultado de la investigación y minimizar las complicaciones al animal. <sup>(24)</sup>

Todos los sujetos de experimentación tuvieron disponible alimentación y protección antes y durante el estudio, en jaulas acondicionadas para dicho propósito. Así mismo se brindaron los cuidados necesarios con el fin de evitar la hipotermia, canibalismo o sufrimiento. <sup>(25, 26,27)</sup>

Por efectos de la metodología de este trabajo, los animales de experimentación fueron sacrificados siguiendo la Guía de Eutanasia propuesta por American Veterinary Medical Association. <sup>(28,29)</sup>

## MÉTODOS Y TÉCNICA.

### PREPARACIÓN PRE OPERATORIA:

El primer paso fue la previa selección del equipo de craniectomía y los materiales a utilizar durante el procedimiento como lo son gasas, campos estériles, vasijas.

Se realizó la esterilización del equipo de craniectomía y del resto de materiales por medio de una autoclave.

Se utilizó un equipo quirúrgico individual para cada conejo.



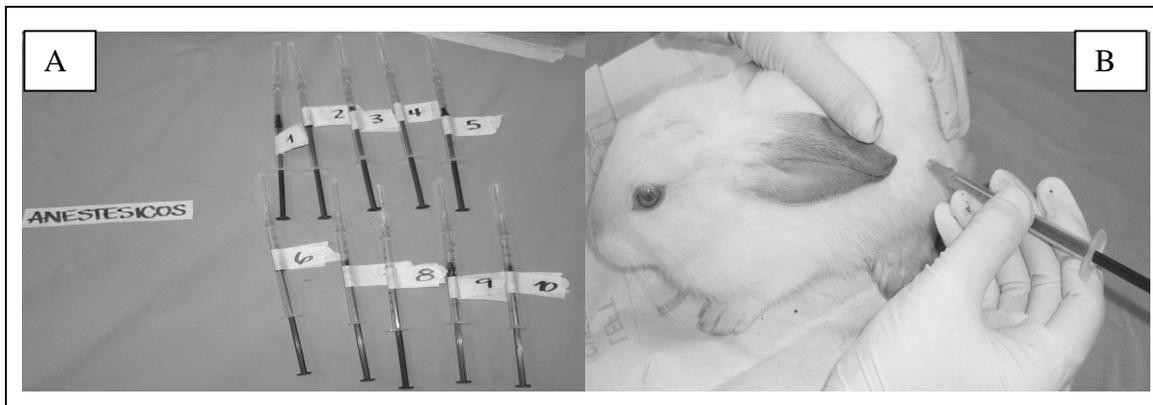
**FOTOGRAFÍA 3:** Muestra del equipo y material médico a utilizar.

Los sujetos de experimentación fueron sometidos a un ayuno completo de 6 horas previas a la intervención quirúrgica.

Se realizó la limpieza de la mesa de trabajo con Fenol al 5% y se colocó un campo quirúrgico estéril descartable e individual sobre la mesa de trabajo.

Se administró un antibiótico profiláctico intramuscular a razón de una dosis, el medicamento que utilizado fue ceftriaxona a dosis de 50 mg/Kg. de peso, 30 minutos antes de la intervención.

Luego se introdujo anestesia mediante la inyección IM de Maleato de Acepromacina a una dosis de 0.1mg/kg, y Ketamina dosis de 30 mg/kg.



**FOTOGRAFÍA 4:**

- A. Se muestra la combinación de anestésicos previamente preparados y numerados.
- B. Se observa el momento de la colocación de la anestesia en el musculo de la pata posterior.

Las dosis de mantenimiento de anestesia consistieron en la aplicación intramuscular de 15mg/kg para Ketamina y 0.1mg/kg de Maleato de Acepromacina aplicados cada 15 minutos, lo cual fue necesario aplicar una sola dosis.

## PROCEDIMIENTO OPERATORIO.

**Paso N°1:** Se rasuró el pelo de la cabeza.

**Paso N°2:** Se desinfectó con solución yodada el área desde línea media de ambos ojos hasta el punto medio entre ambas orejas.



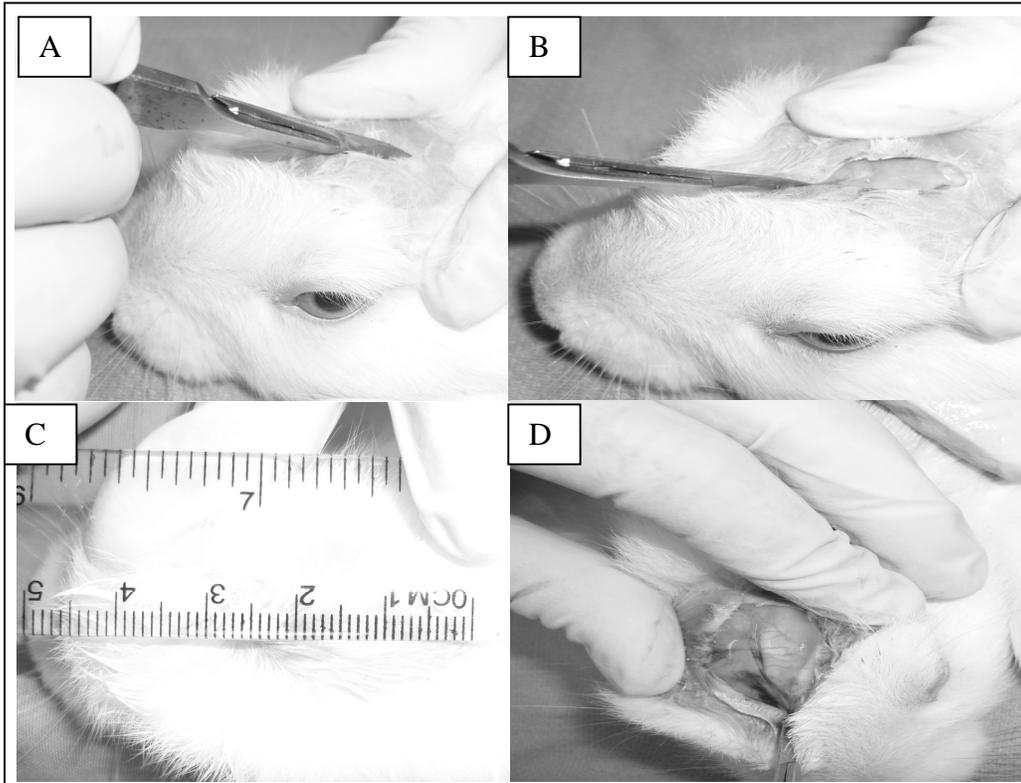
**FOTOGRAFÍA 5:** Asepsia de la cabeza con solución yodada.

**Paso N°3:** Se aplicó lidocaína como anestésico local, tal como se muestra en la fotografía 6.



**FOTOGRAFÍA 6:** Se observa el momento de la aplicación de la lidocaína subcutánea.

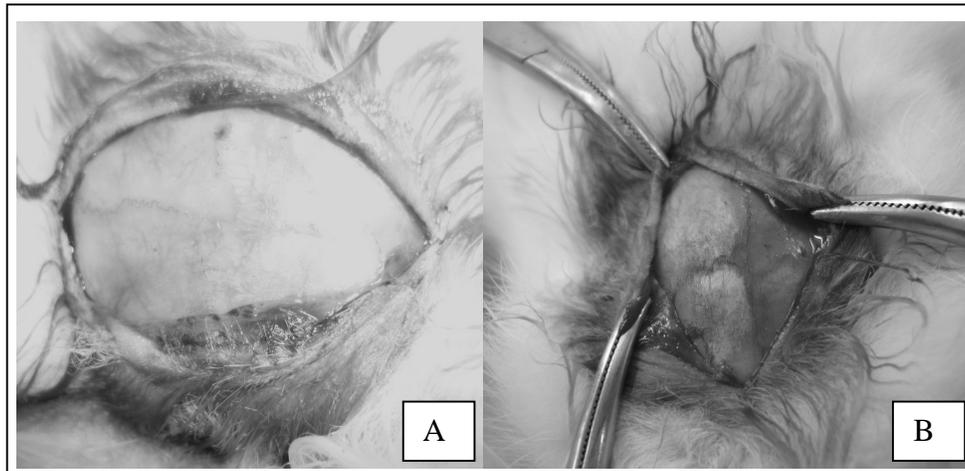
**Paso N°4:** Se llevó a cabo una incisión de 3 - 4 centímetros en la línea media con un bisturí N° 15. Se fue disecando por planos piel; tejido celular subcutáneo, galea y periostio hasta exponer un área de 2 por 2 centímetros de calota.



**FOTOGRAFÍA 7:**

- A. Momento del inicio de la incisión.
- B. Imagen de la incisión.
- C. Medición de la longitud de la incisión
- D. Exposición del cuero cabelludo.

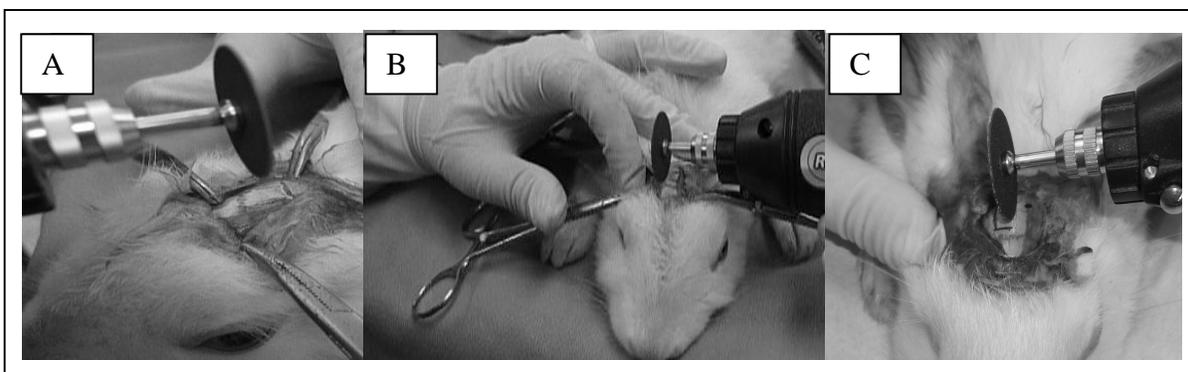
**Paso N° 5:** Se llevó a cabo el raspado del periostio del hueso parietal derecho.



**FOTOGRAFÍA 8:**

- A. Se observa la calota craneana.
- B. Se observa las suturas que serian tomadas como guía para la craniectomía.

**Paso N°6:** Se realizó la craniectomía de 5 por 8 milímetros, a unos 3 milímetros de la línea media para no dañar seno longitudinal superior ni la duramadre. La hemorragia de tejidos blandos se controló con hemostasia rigurosa con agua oxigenada.



**FOTOGRAFÍA 9:**

- A. Vista lateral del momento en que se realizaba la craniectomía.
- B. Vista medial del momento en que se realizaba la craniectomía.
- C. Acercamiento de la vista medial de cómo se delimitaba el área de la craniectomía.

**Paso N°7:** Una vez expuesta la duramadre; se escindió exponiendo aproximadamente un área de 5 por 5 milímetros.



**FOTOGRAFÍA 10:** En ambas se observa el momento en que se desprende el colgajo óseo.

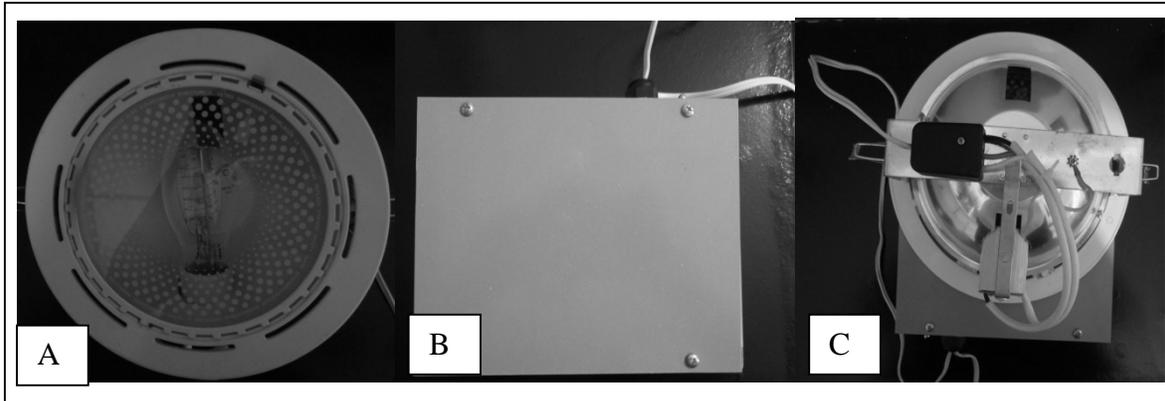
**Paso N°8:** Se procede a la colocación de una cubierta de papel de aluminio con una ventana de 1 por 1 centímetro que nos sirvió para delimitar el campo de irradiación. Esto se realizó con el objetivo de proteger el cráneo y el resto del cuerpo del calor por encima de la craniectomía.



**FOTOGRAFÍA 11:**

Se observa la lámina de papel aluminio con la abertura de 1 por 1 centímetro que delimita el área de la craniectomía.

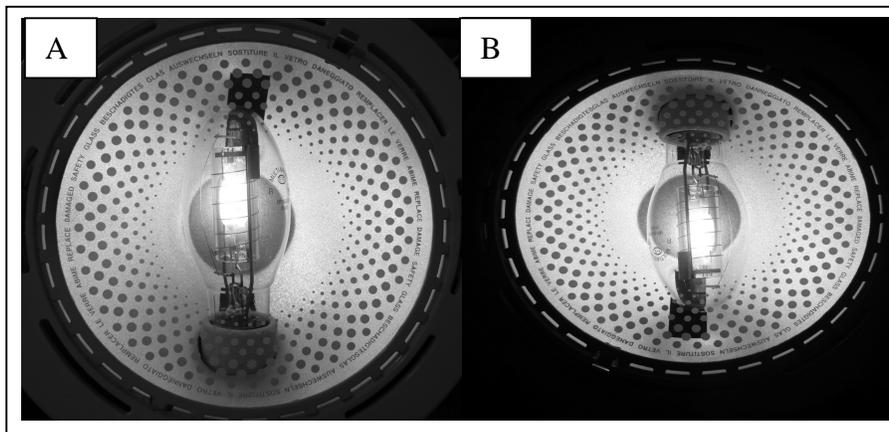
**Paso N°9:** Se expuso el córtex cerebral directamente a la luz de una lámpara de alta presión de vapores de mercurio, con filtro.



**FOTOGRAFÍA 12:**

- A. Se observa el filtro con el cual se protege al foco de luz ultravioleta.
- B. Se observa la caja que contiene el balastro y el switch para encender la lámpara.
- C. Se observa la conexión entre la lámpara y la caja de arranque.

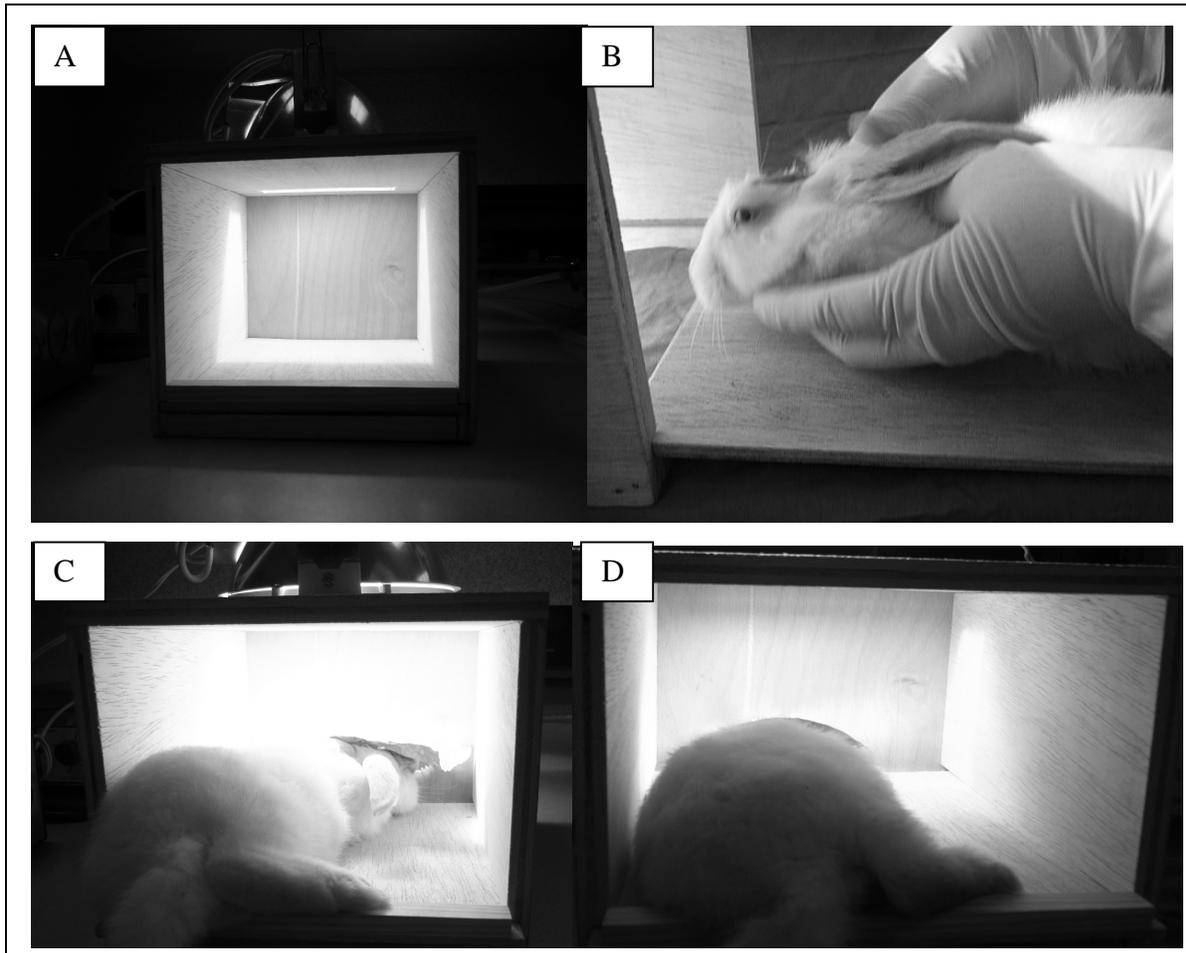
Dicha lámpara estuvo previamente encendida por espacio de 15 minutos para conseguir intensidad homogénea de la luz.



**FOTOGRAFÍA 13:**

- A. Al momento que se enciende la lámpara.
- B. Quince minutos posterior al encendido de la lámpara.

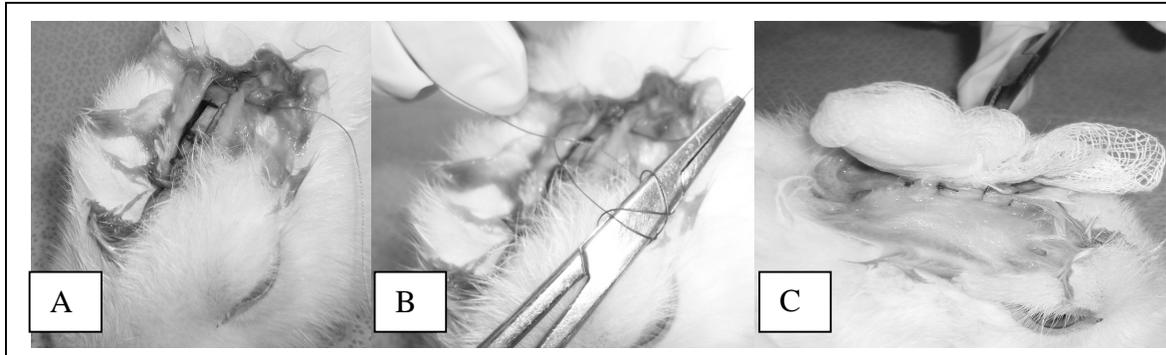
El sujeto de experimentación se introducía en la caja de madera para protegernos de la radiación. La distancia entre la lámpara y el córtex fue de 8.5 centímetros y el tiempo de irradiación de 20 minutos.



**FOTOGRAFÍA 14:**

- A. Se observa la caja donde recibirían la radiación.
- B. Se observa cómo se coloca el sujeto de experimentación previo a someterlo a la radiación.
- C. Se observa el sujeto de experimentación mientras está siendo radiado, con su cubierta de papel aluminio sobre la cabeza.
- D. Vista posterior del sujeto de experimentación.

**Paso N°10:** Finalizando el tiempo de exposición, se realizó el cierre de la herida quirúrgica en un solo plano con Vicryl 4-0 con punto simple separado.



**FOTOGRAFÍA 15:**

- A. Inicio de la sutura.
- B. Finalización del primer punto simple.
- C. Sutura del cuero cabelludo posterior a la radiación.

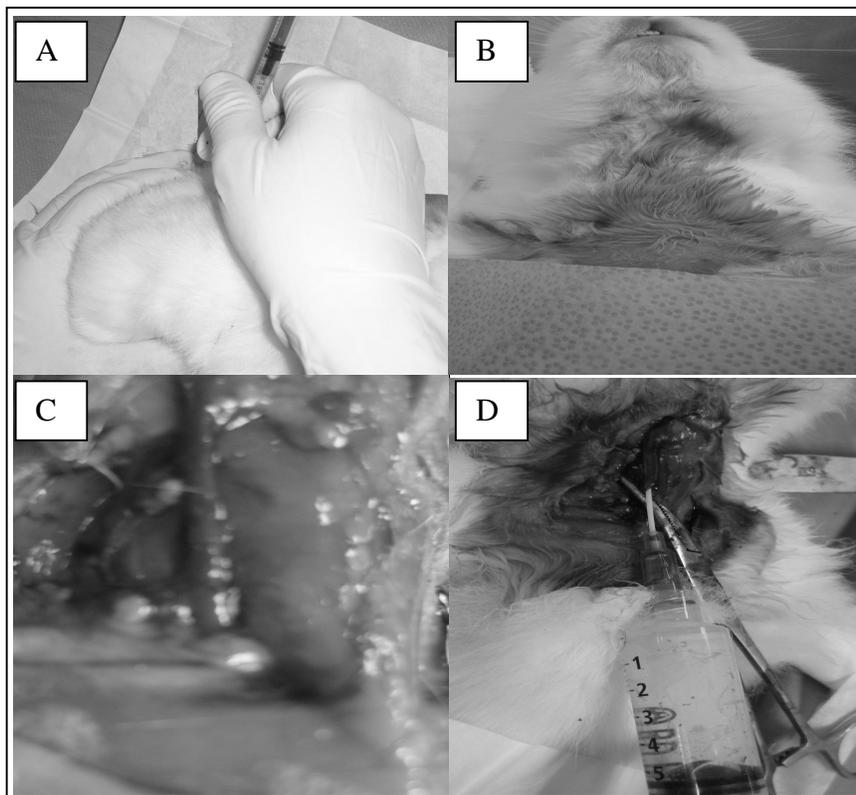
#### POST OPERATORIO.

Tras finalizada la intervención los conejos fueron trasladados a sus respectivas jaulas, cumpliendo con 6 horas de ayuno y fueron controlados regularmente, además de evaluarlos mediante el Neuroscore con el propósito de detectar complicaciones post operatorias.

## **ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.**

Posterior al cumplimiento de las 24 horas para el grupo A y la semana para el grupo B, se procedió a anestésiar al animal de experimentación según la forma antes descrita, luego a limpiar con solución yodada el área de cuello y tórax hasta más o menos la altura del apéndice xifoides, posterior a lo cual se administró lidocaína en el área para hacer una incisión de 4 cms. para ir disecando la arteria carótida común derecha, a la cual se le colocó un catéter de 22G x 2/3" introducido 0.5 a 1 centímetros para la fijación de la muestra con 10 mililitros de formaldehído al 32%. Para finalizar se llevaría a cabo la eutanasia de los conejos, al administrar cloruro de potasio intracardíaco a dosis de 2 mmol/kg.

Lo anterior también se realizó para el grupo control, inmediatamente después de haberle realizado la craniotomía.

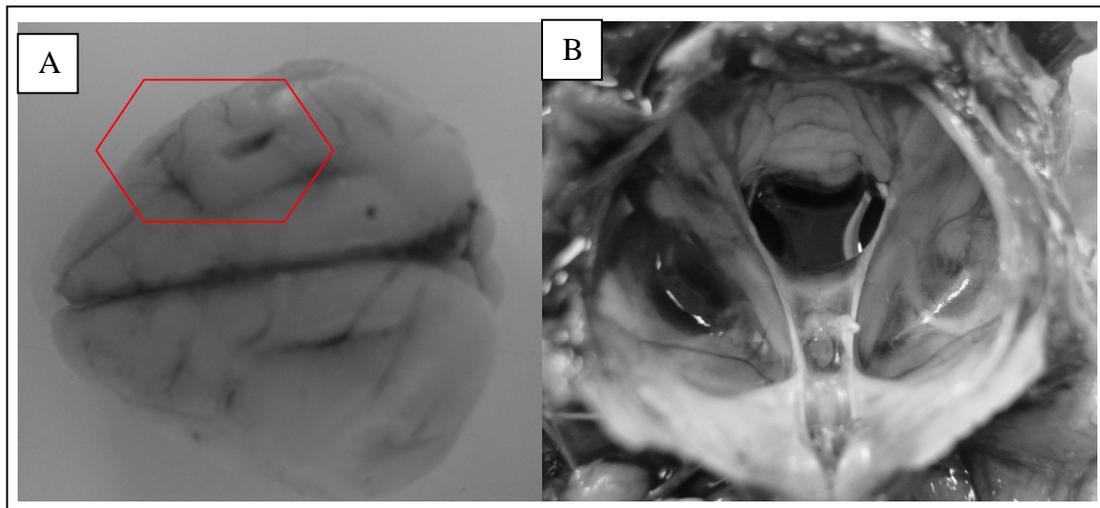


**FOTOGRAFÍA 16:**

- A. Momento de la anestesia.
- B. Asepsia de cuello y tórax.
- C. Visualización de la carótida común derecha.
- D. Colocación del catéter en carótida común para la fijación del cerebro con formalina buferizada.

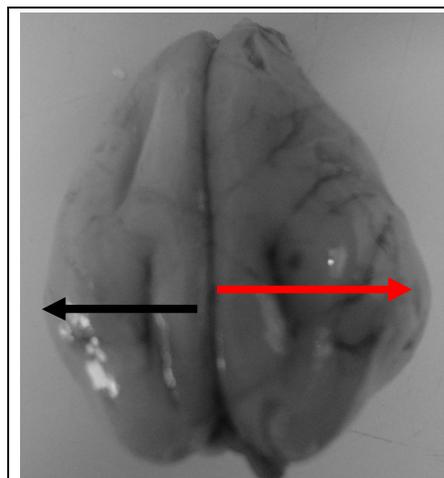
Se utilizó formalina buferizada (constituida por una parte de formaldehido al 32% y nueve partes de agua destilada), las cuáles fueron transportadas al laboratorio en frascos individuales herméticos, estériles y previamente identificados por un período no menor a 10 días.

Al extraer el cerebro del animal de experimentación, se midió la longitud por medio de una regla milimetrada y posteriormente se pesó en una báscula y se hizo una descripción macroscópica de su aspecto tal como se muestra en los cuadros 6.

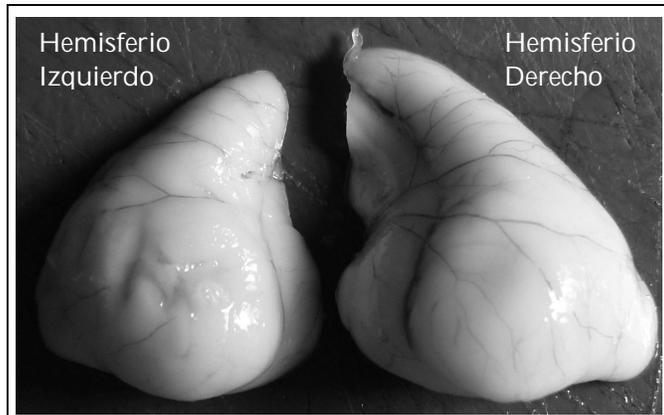


**FOTOGRAFÍA 17:**

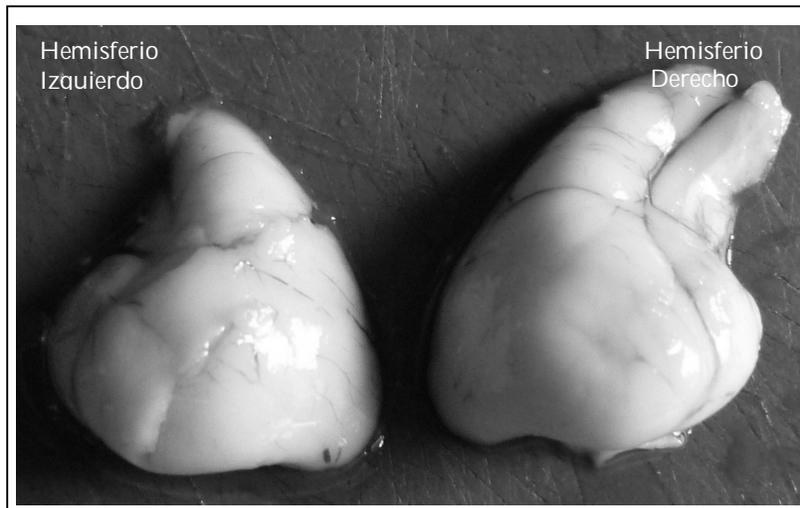
- A. Se observa una muestra del tejido cerebral, en la cual el área radiada presenta hiperemia.
- B. Se observa la base del cráneo posterior a la extracción del cerebro.



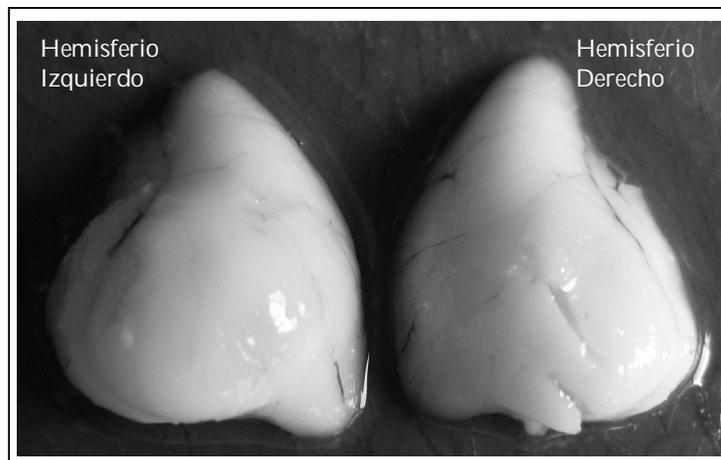
**FOTOGRAFÍA 18:** Las flecha roja señala el hemisferio que recibió radiación y la negra el no radiado.



**FOTOGRAFÍA 19:** Se observa ambos hemisferios. El Hemisferio derecho es de mayores dimensiones. Grupo A.

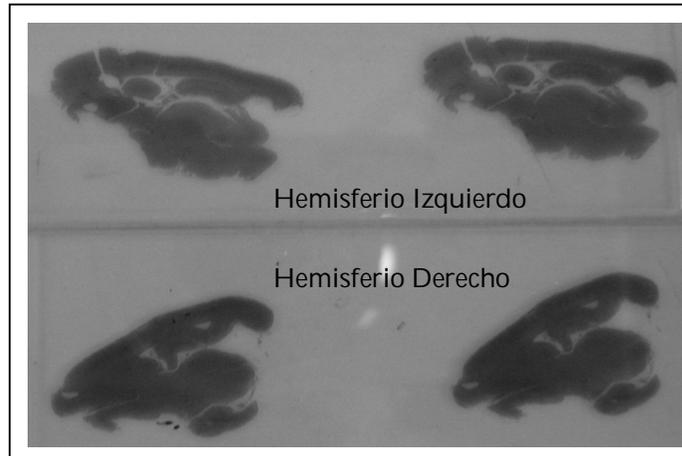


**FOTOGRAFÍA 20:** Se observa ambos hemisferios. El hemisferio derecho es de mayores dimensiones. Grupo B.



**FOTOGRAFÍA 21:** Se observan ambos hemisferios, de dimensiones similares. Grupo C.

Posteriormente fueron entregados al patólogo, para su análisis microscópico.



**FOTOGRAFÍA 22:**

Se observa lámina del sujeto de experimentación 7A.

Se observan cirunvoluciones cerebrales y sistema ventricular en el hemisferio izquierdo. Sin embargo en el hemisferio derecho casi no se observan ni las cirunvoluciones ni el sistema ventricular , a causa del edema cerebral causado por la radiación.

## **RESULTADOS.**

Los datos presentados a continuación son el resultado de la intervención de 20 conejos divididos en 2 grupos de 10 sujetos, cada uno de los cuáles recibió la radiación por medio de luz ultravioleta.

Además se tuvo un grupo control de 5 conejos que no recibió radiación.

La información brindada en el análisis histopatológico y las imágenes correspondientes de las muestras han sido producto de la descripción del patólogo que colaboró con esta investigación, y que nunca llegó a conocer la metodología a utilizar antes de la extracción del tejido cerebral. La intención de esto fue para mantener al máximo la autenticidad de los resultados.

Nuestro objetivo fue presentar una diferencia estadística significativa para poder aceptar la hipótesis de investigación y así poder rechazar la hipótesis nula.

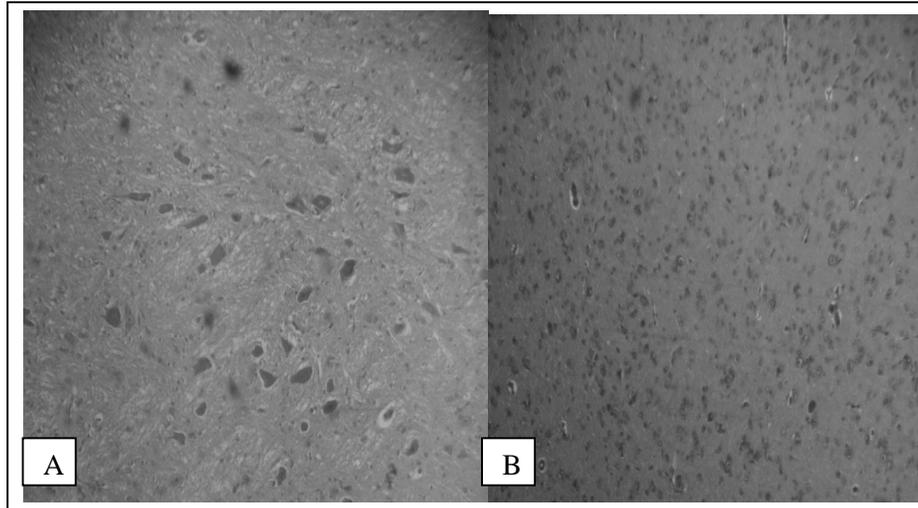
Así mismo son el resultado de un análisis por parte del grupo investigador, luego de someter a una radiación y de igualar las condiciones en las que se iban a mantener los sujetos de experimentación.

Se procederá a presentar las fotografías y las tablas de los resultados registrados anteriormente, que incluyen las variables de interés en esta investigación.

## DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA DE LOS MODELOS.

Las imágenes que se muestran a continuación, son las más relevantes de cada grupo, con tinción Hematoxilina-Eosina.

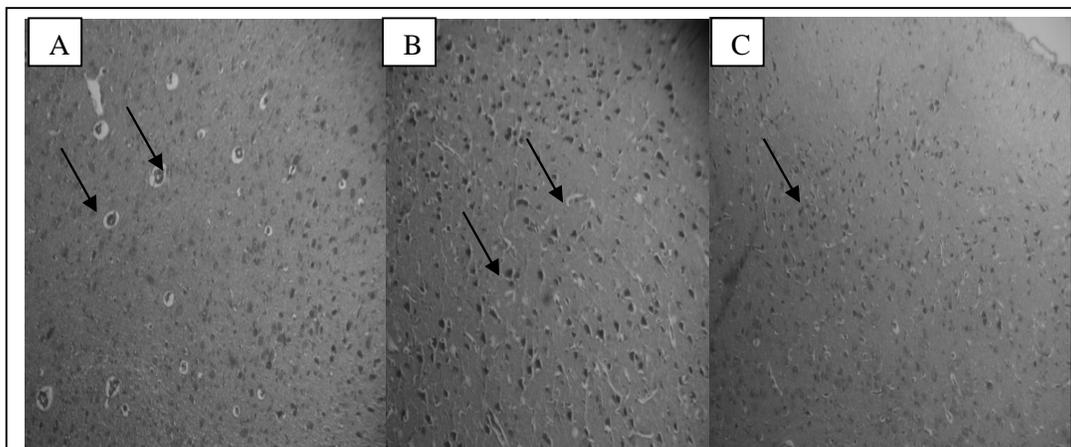
### **GRUPO C o CONTROL.**



#### **FOTOGRAFÍA 23:**

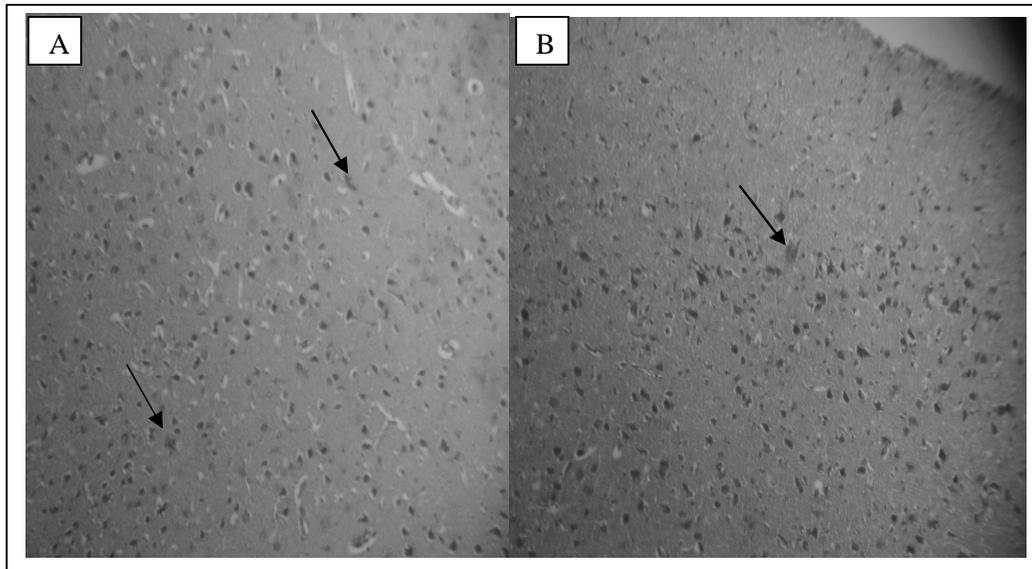
- A. Se observa lámina de cerebro de sujeto 5 C. Tejido cerebral normal. 10X.
- B. Se observa lámina de cerebro de sujeto 2 C. Tejido cerebral normal. 10X.

### **GRUPO A o 24 HORAS.**



#### **FOTOGRAFÍA 24: Hallazgos Histopatológicos del Grupo A.**

- A. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 1A. 10X.
- B. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 6 A.10X.
- C. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 5 A.10X.

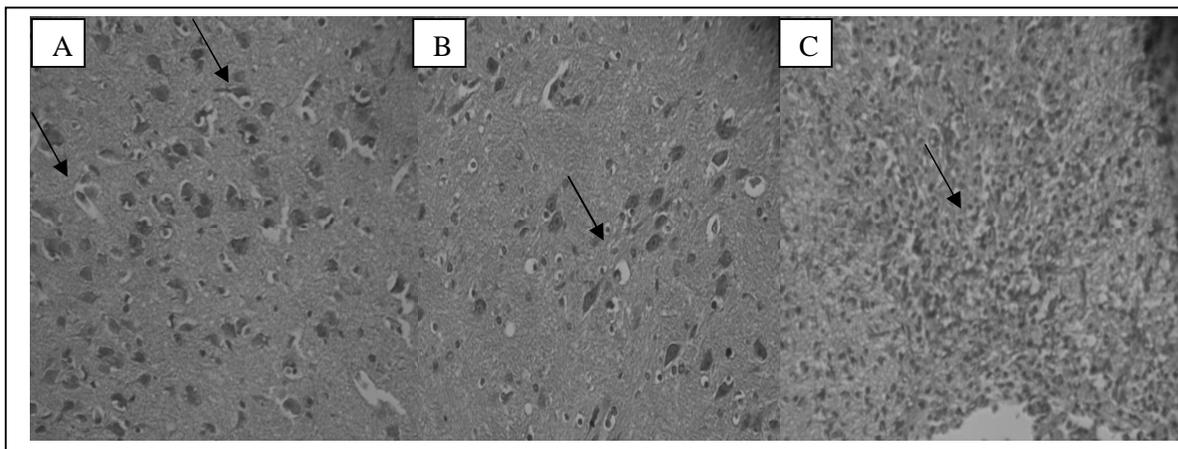


**FOTOGRAFÍA 25:** Neuronas Apoptóticas.

A: Se observan neuronas rojas o apoptóticas, en sujeto de experimentación 3 A. 10X.

B: Se observan neuronas rojas o apoptóticas, en sujeto de experimentación 10 A.10X.

### GRUPO B o 7 DÍAS.



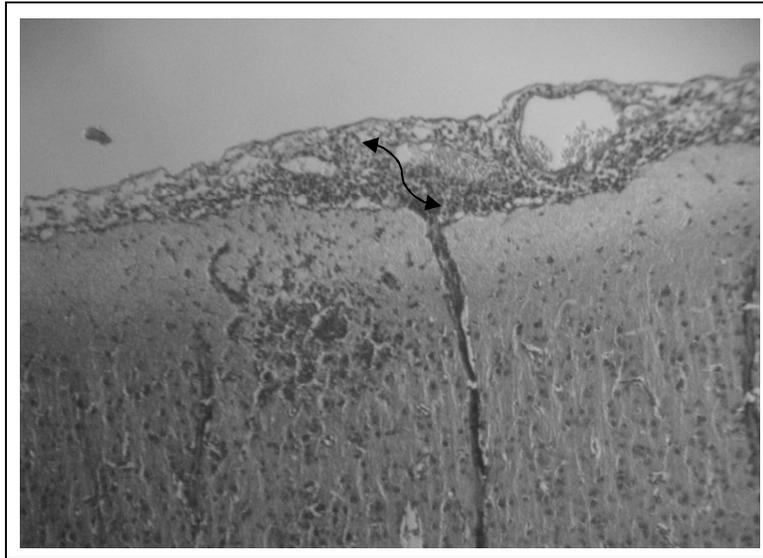
**FOTOGRAFÍA 26:** Hallazgos Histopatológicos del grupo B.

A. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 10 B. 10X.

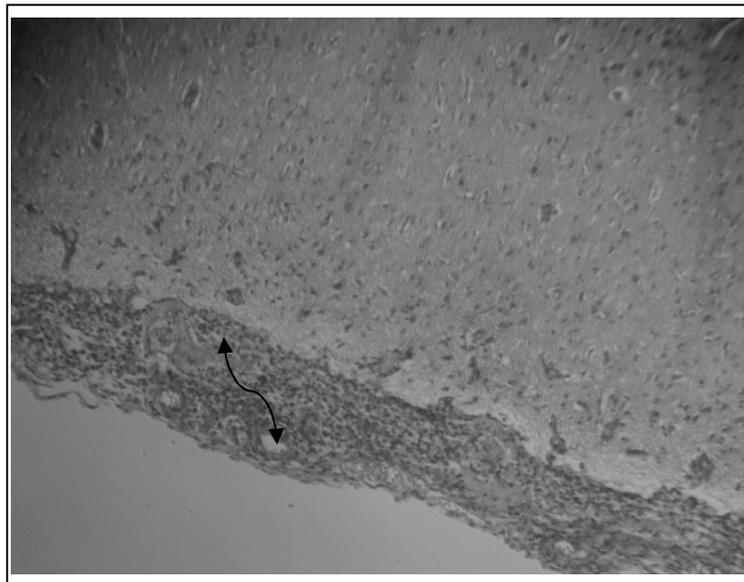
B. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 2 B. 10X.

C. Se observa reacción glial en sujeto de experimentación 7 B. 10X.

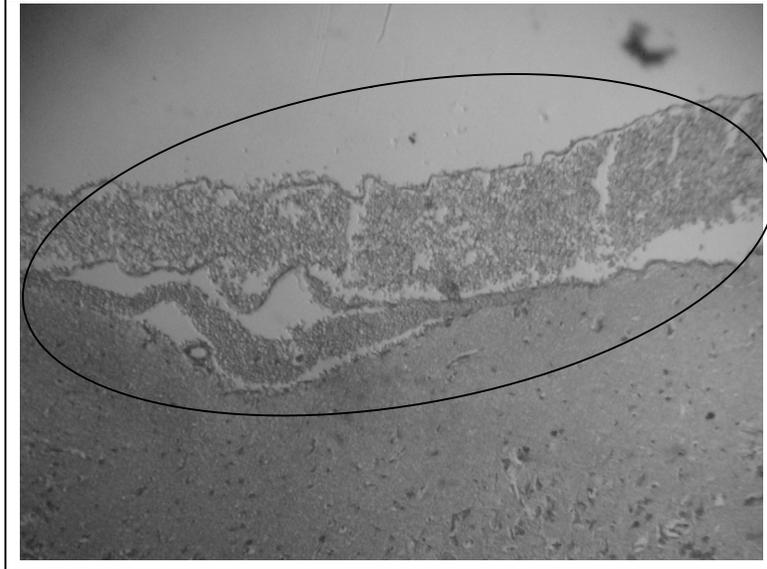
## COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.



**Fotografía 27:** Se observa meningoencefalitis, en sujeto de experimentación 7A. 40X.



**Fotografía 28:** Se observa meningoencefalitis, en sujeto de experimentación 6 B. 40X.



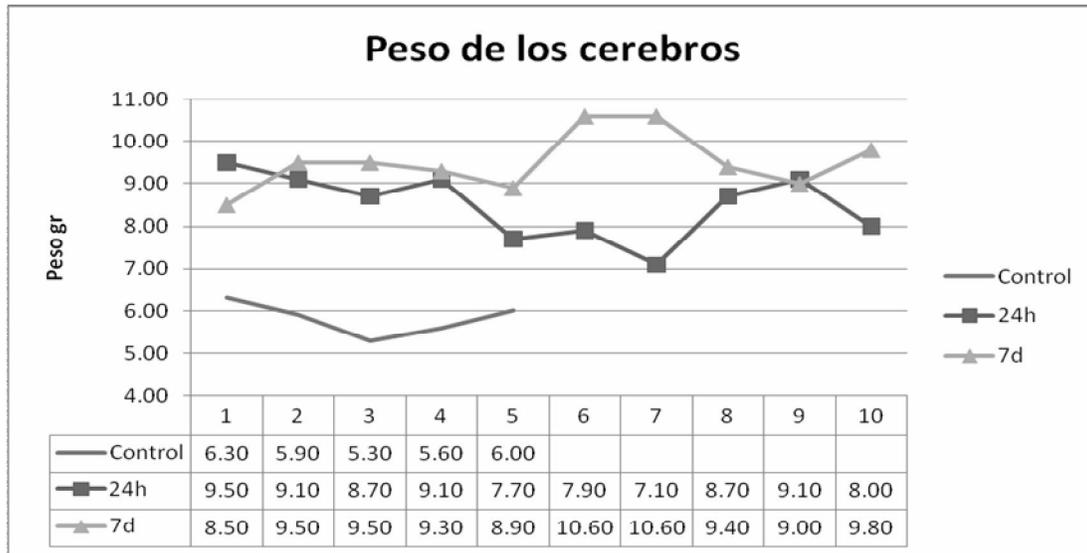
**Fotografía 29:** Se observa hemorragia subaracnoidea en el sujeto de experimentación 3 B. 40X.

## CARACTERÍSTICAS DEL MODELO DE EDEMA CEREBRAL

### REPRODUCIDO.

### MACROSCÓPICAS.

**Gráfico 1:** Peso de los cerebros.



En el gráfico 1, se observa el peso de cada uno de los cerebros de todos los sujetos de experimentación. Para el grupo control el peso promedio fue de 5.82 gramos. Para el grupo 24 horas fue de  $8.49 \pm 0.77$ gramos y para el grupo 7 días el peso fue de  $9.51 \pm 0.68$ gramos (cuadro 10)

Al comparar los pesos cerebrales del grupo control con el grupo 24 horas y 7 días se pudo observar una diferencia, la cual resultó estadísticamente muy significativa  $P < 0.01$  entre los mismos, lo cual señala el efecto de la radiación por la luz ultravioleta en la producción del edema. La diferencia entre ambos grupos experimentales fue 1.02 g.

En el cuadro 10 además se detallan los pesos mínimos, medios y máximo.

**Cuadro 3:** Peso de los cerebros de conejos.

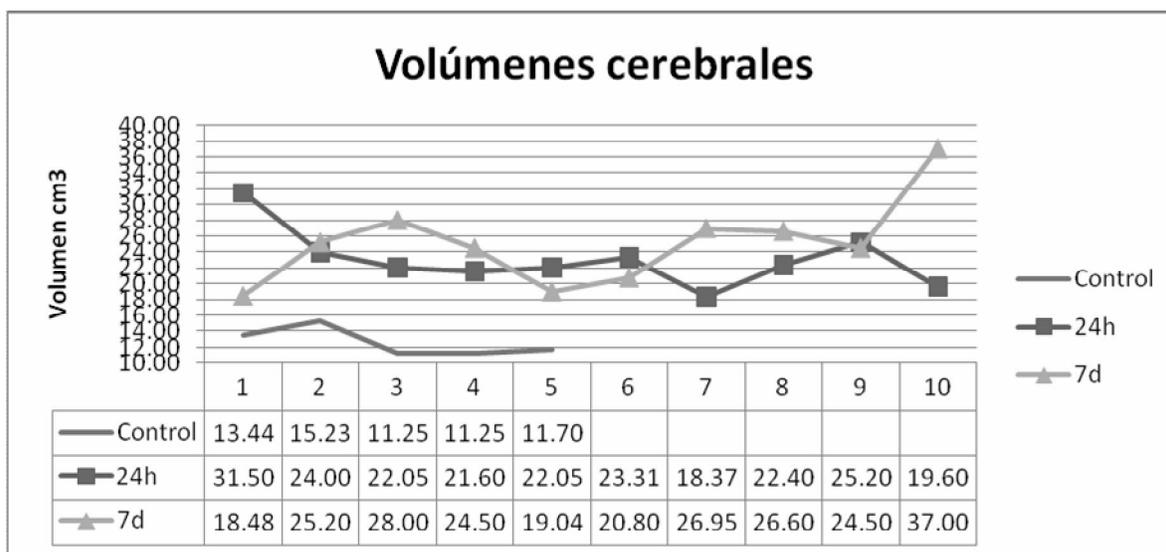
	<b>Peso Mínimo</b>	<b>Peso Promedio</b>	<b>Peso Máximo</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Margen de error</b>	<b>P valor</b>
<b>control</b>	5.30 gramos	5.82 gramos	6.30 gramos	0.38	0.17	0.0004
<b>24horas</b>	7.10 gramos	8.49 gramos	9.50 gramos	0.77	0.24	
<b>7 días</b>	8.50 gramos	9.51 gramos	10.6 gramos	0.68	0.21	

La prueba de Kruskal-Wallis indica que existe una significancia estadística en los grupos experimentales y el control, que los valores obtenidos en los grupos difícilmente se deben al azar; sino que ésta se debe a la lesión causada por la radiación sobre el tejido cerebral.

La prueba de Dunn, establece que únicamente existe una diferencia significativa entre el grupo de 7 días y el control.

Lo anterior lleva al grupo investigador a querer demostrar por medio del aumento de volumen la diferencia entre el grupo control y los grupos experimentales.

**Gráfico 2:** Volúmenes cerebrales.



En el gráfico 2, se muestra los volúmenes calculados para cada uno de los cerebros de los sujetos de experimentación.

El volumen promedio del grupo control fue de 12.57 cms<sup>3</sup>, para el grupo de grupo 24 horas de 23. ± 3.57 cms<sup>3</sup> y para el grupo 7 días de 25.11 ± 5.32 cms<sup>3</sup>.

Ésto nos indica que existe una diferencia estadística  $P < 0.05$  al comparar los grupos experimentales contra el grupo control, pero no existe diferencia al comparar ambos grupos experimentales.

La prueba de Kruskal-Wallis indica que existe una significancia estadística entre los grupos experimentales con el grupo control, demostrando que los valores obtenidos se deben a la lesión provocada por la radiación sobre el tejido cerebral.

La prueba de Dunn comprueba lo dicho anteriormente y además dice que no existe diferencia al comparar ambos grupos experimentales

En el cuadro 11 se detallan los volúmenes mínimo, medio y máximo.

**Cuadro 4:** Volumen cerebral.

	<b>Volúmen Mínimo (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Volúmen Promedio(cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Volúmen Máximo (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Margen de Error</b>	<b>P valor</b>
<b>control</b>	11.25	12.57	15.23	1.73	0.77	0.002
<b>24 horas</b>	18.37	23.01	31.50	3.57	1.13	
<b>7 días</b>	18.48	24.85	37	5.32	1.68	

## CARACTERÍSTICAS DEL MODELO DE EDEMA CEREBRAL

### REPRODUCIDO.

### **MICROSCÓPICAS**

La severidad del daño producido por la radiación con luz ultravioleta presentado en el grafico 3 no es más que la suma de todos los hallazgos histopatológicos.

**Gráfico 3:** Severidad del daño.



Recordando que el puntaje máximo obtenido en cada uno es de 30 puntos, éstos estaban conformados por la presencia de exudado inflamatorio, la hiperemia, la reacción glial, hemorragia y necrosis que son las características que se reflejan en la presencia de un edema cerebral.

Adicionalmente los grupos fueron clasificados de acuerdo al porcentaje obtenido en la reacción glial como se observa en el cuadro 12.

Se considerará la severidad del daño de acuerdo al porcentaje obtenido en la reacción glial, como se detalla a continuación:

Del 0 al 33%: leve

Del 34 al 66%: moderado

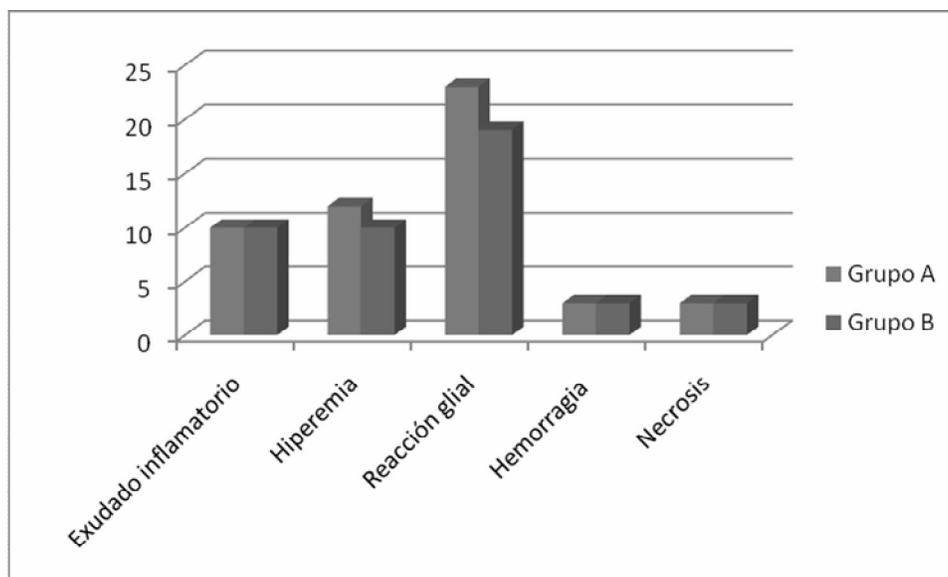
Del 67 al 100% grave.

**Cuadro 5:** Porcentaje de los hallazgos histopatológicos.

Grupo Experimental	Exudado Inflamatorio	Hiperemia	Reacción Glial	Hemorragia	Necrosis
24 horas	33%	36%	76%	10%	10%
7 días	33%	33%	63%	10%	10%

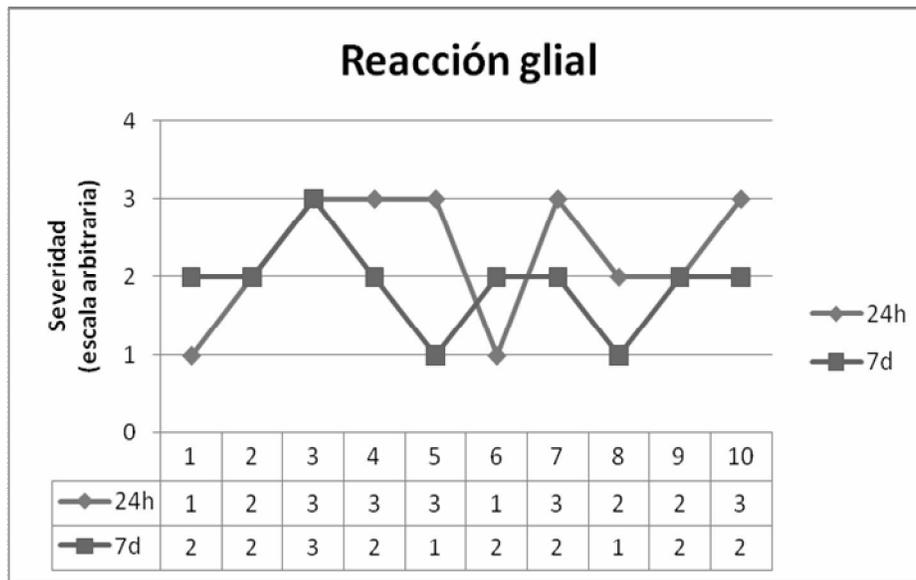
En base a la categorización realizada anteriormente para el grupo de 24 horas, la reacción glial está presente en un 76% lo que nos indica que hay presencia de edema severo, mientras que en el grupo de 7 días, la reacción glial es de 63% lo que nos indica que presenta un edema moderado.

**Gráfico 4:** Hallazgos histopatológicos.



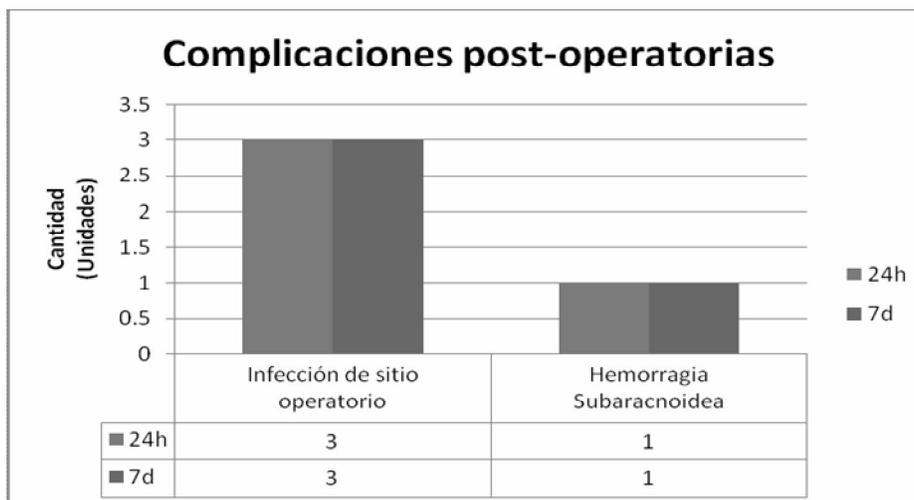
En el gráfico 4, se puede observar todos los criterios histopatológicos a evaluar en los 2 grupos experimentales. El puntaje máximo a obtener es de 30 puntos para cada uno de los parámetros por grupo. Posteriormente se presenta la reacción glial, que como hemos mencionado, es la clave de los hallazgos para determinar la presencia de edema cerebral posterior a la radiación.

**Gráfico 5:** Valoración de la reacción glial.



En el gráfico 5, se observa los puntajes obtenidos para la reacción glial que presentó cada uno de los sujetos de ambos grupos experimentales. Ésta reacción determinó la severidad del daño en el tejido cerebral.

**Gráfico 6:** Complicaciones post operatorias.



En ambos grupos experimentales se pudo observar infección del sitio operatorio, en el grupo de 24 horas se encontró en 3 sujetos al igual que en el grupo de 7 días. La hemorragia subaracnoidea se reportó en un sujeto para cada uno de los grupos experimentales.

## **DISCUSIÓN.**

Los tejidos normales están formados por diferentes células que dependen del tejido vascular para su integridad funcional. Cuando cualquier tejido es irradiado, en primer lugar se observa una disminución del número de mitosis, debido a la inhibición del proceso proliferativo. Al mismo tiempo pueden observarse aberraciones cromosómicas en aquellas células que se estaban dividiendo. Posteriormente aparecerán microhemorragias y edema celular e intersticial.

Así pues, en el apartado de los pesos cerebrales hemos encontrado una diferencia entre los grupos control y experimentales, ya que el grupo de 7 días presenta un aumento de 1.02 gramos sobre el promedio del grupo de 24 horas. Esto lo que demuestra es la reproducción del modelo de edema mediante el uso de luz ultravioleta que se encuentra presente desde las 24 horas.

Esto se puede explicar debido a que la radiación ultravioleta ha causado un daño a nivel del lecho vascular produciendo un edema intersticial y al mismo tiempo ha generado un edema celular como consecuencia del daño irreversible de ésta<sup>(32)</sup>; lo que ha incrementado el peso de los cerebros expuestos a dicha radiación, obteniendo los del grupo 24 horas un promedio de peso de 8.49 gramos, mientras que el grupo de 7 días tuvo un promedio de 9.51 gramos. La comparación entre estos dos últimos grupos no es significativa como la que se encontró al compararlos contra el grupo control.

La prueba de Kruskal-Wallis indica que existe una diferencia estadísticamente significativa ya que  $P < 0.01$  y que los valores obtenidos en los grupos difícilmente se deben al azar; sino que ésta se debe a la lesión causada por la radiación sobre el tejido cerebral.

La prueba de Dunn, establece que únicamente existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de 7 días y el control.

Los resultados arriba mencionados se pueden observar en el cuadro 13.

**Cuadro 6:** Pesos cerebrales. Análisis estadístico. Prueba Kruskal-Wallis.

Table Analyzed	Pesos cerebrales		
Kruskal-Wallis test			
P value	0.0004		
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation		
P value summary	***		
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	Yes		
Number of groups	3		
Kruskal-Wallis statistic	15.62		
Dunn's Multiple Comparison Test	Difference in rank sum	Significant P < 0.05	Summary
Control vs 24h	-9.2	No	ns
Control vs 7d	-15.8	Yes	***
24h vs 7d	-6.6	No	Ns

Al comparar el grupo control con los grupos de 24 horas y 7 días, se observa un incremento significativo de los volúmenes de los cerebros expuestos a la radiación; esto puede explicarse debido al daño ocasionado en la barrera hematoencefálica, que produce una extravasación de líquido, lo que nos refleja el aumento de los volúmenes de los grupos radiados.

El número de células funcionales que se pierden posterior a la radiación determinará el efecto del volumen, y en este caso se podrán observar complicaciones severas e irreversibles (22,25).

Bajo condiciones de lesión en la barrera hematoencefálica, la permeabilidad de los vasos sanguíneos cerebrales puede aumentar, permitiendo así el paso

indiscriminado de diferentes componentes plasmáticos, llevando a un influjo neto de agua y al desarrollo del edema cerebral.

A continuación se presenta el análisis estadístico para dichos volúmenes.

**Cuadro 7:** Volúmenes cerebrales. Prueba de Kruskal-Wallis.

Table Analyzed	Volúmenes cerebrales		
Kruskal-Wallis test			
P value	0.002		
Exact or approximate P value?	Gaussian		
P value summary	Approximation		
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	**		
Number of groups	Yes		
Kruskal-Wallis statistic	3		
	12.44		
Dunn's Multiple Comparison Test	Difference in rank sum	Significant? P < 0.05?	Summary
Control vs 24h	-10.95	Yes	*
Control vs 7d	-14.05	Yes	**
24h vs 7d	-3.1	No	Ns

La prueba de Kruskal-Wallis indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos experimentales con el grupo control, ya que  $P < 0.01$  demostrando que los valores obtenidos se deben a la lesión provocada por la radiación sobre el tejido cerebral.

La prueba de Dunn comprueba lo dicho anteriormente y además dice que no existe diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos experimentales.

En cuanto a la severidad del daño estuvo determinada por la sumatoria de los hallazgos histopatológicos conformados por la presencia de exudado inflamatorio, hiperemia, reacción glial, hemorragia y necrosis como consecuencia de la

radiación al tejido cerebral, donde la diferencia entre el grupo 24 horas y el grupo 7 días es un edema severo para el primero y un edema moderado para el segundo. El análisis estadístico se muestra en la tabla 15.

**Cuadro 8:** Severidad del daño. Prueba de Mann-Whitney.

Table Analyzed	Data 1
Column A	24h
vs	Vs
Column B	7d
Mann Whitney test	
P value	0.2147
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	Ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	121 , 89
Mann-Whitney U	34

Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Mann-Whitney nos dice que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos experimentales.

Primero aparecen células indiferenciadas que proliferan para sustituir las células desaparecidas, en esta fase se pueden seguir observando mitosis aberrantes hasta que el tejido ha sido repoblado en su totalidad. A más largo plazo, si el lecho conectivo-vascular no ha recuperado su integridad funcional y no es capaz de aportar el oxígeno y nutrientes necesarios al tejido, pueden aparecer cambios degenerativos (34,35).

Las microglías son células representantes del sistema inmunológico en el SNC. Si bien pueden permanecer en estado quiescente durante largos períodos de tiempo,

pueden modificar su comportamiento en respuesta a diversas señales provenientes del entorno celular.

De este modo, representan una defensa esencial del huésped, también un sistema de reparación, pero pueden ser responsables de la destrucción de tejidos y de la muerte neuronal, según sea el balance entre señales activadoras e inhibitorias. Por esta razón, los macrófagos cerebrales son considerados hoy, como un elemento importante en la patogenia de neuropatologías agudas, crónicas y neurodegenerativas (22,, 23).

La reacción glial se da como respuesta a un daño del tejido cerebral que lleva a un aumento de la proliferación y activación de astrocitos y células gliales. La presencia de estas células interfiere con el reparo de los axones y de las vainas de mielina.

**Cuadro 9:** Reacción glial. Prueba de Mann-Whitney.

Table Analyzed	Reacción glial
Column A	24h
vs	vs
Column B	7d
Mann Whitney test	
P value	0.2017
Exact or approximate P value?	Gaussian
P value summary	Approximation
Are medians signif. different? (P < 0.05)	ns
One- or two-tailed P value?	No
Sum of ranks in column A,B	Two-tailed
Mann-Whitney U	121 , 89
	34

Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Mann-Whitney nos dice que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

experimentales. A pesar de que se observó un aumento en la reacción glial de moderada a severa obteniendo un puntaje de 19 puntos para el grupo 7 días mientras que para el grupo de 24 horas fue de 23 puntos, lo que indica que en las primeras 24 horas dicha reacción es mayor que la respuesta presentada a los 7 días.

Otro aspecto importante a mencionar son las complicaciones post operatorias como son la infección en el sitio operatorio y la hemorragia subaracnoidea que se reportaron en el análisis histopatológico.

Se reporta la presencia de 3 sujetos con infección del sitio operatorio para ambos grupos experimentales, a pesar de que se aplicó una dosis de ceftriaxona IM 30 minutos antes del inicio del procedimiento, además de cumplir con las técnicas de asepsia y antisepsia y el uso de equipo individual para cada uno de los sujetos originando de esta forma un ambiente controlado en el lugar de trabajo.

La hemorragia subaracnoidea se puede observar en el corte del conejo 6 A y 3 B, esto pudo ser ocasionado por una perforación de la duramadre por la inexperiencia por parte del grupo experimentador.

En cuanto a la vasculitis solamente está presente en el conejo 4 A, ésto se debe a que se produce por un efecto directo de la radiación sobre el tejido vascular.

Los efectos vasculares como son el edema de células endoteliales, engrosamiento de la lámina basal y el aumento de la permeabilidad vascular se observan posterior a 24 horas de haber recibido radiación <sup>(34,35)</sup>.

Al comprobar la hipótesis, que dice que es posible reproducir el edema cerebral con la aplicación directa luz ultravioleta, es bueno considerar este modelo en comparación de otros, ya que es fácil, y es menos doloroso para los sujetos de experimentación, éstos permanecen sedados, no presentan alteraciones

neurológicas y tienen una excelente tasa de supervivencia hasta los 7 días posterior a haber sido radiados por una luz ultravioleta.

Tomando en cuenta este tipo de modelo se recomienda como una buena alternativa para futuros estudios, donde se quieran probar distintos medicamentos, ya que el edema se desarrolla desde las 24 horas y persiste sin mayor alteración hasta los 7 días.

## **CONCLUSIONES.**

1. La hipótesis es aceptada ya que existe una diferencia significativa entre el grupo control y los grupos 24 horas y 7 días. Donde se evidencia la presencia de edema cerebral luego de la exposición a radiación ultravioleta. Por lo que la hipótesis nula queda rechazada.
2. El modelo de edema cerebral inducido por radiaciones ultravioleta reúne las condiciones requeridas de producir al máximo la edematización con la mínima lesión posible.
3. En este modelo se extiende escasamente en la corteza y ampliamente en la sustancia blanca.
4. A pesar de encontrar diferencias en cuanto a volumen y peso de los cerebros del grupo 24 horas y 7 días, ésta no es significativa por lo que el edema está presente en ambos grupos, lo que se evidenció con la extracción de la muestra.
5. Al obtener los resultados patológicos y evidenciar el edema en ambos grupos, ninguno de los sujetos de experimentación presentó alteración neurológica, esto quedó demostrado en la tabla de evaluación mediante un neuroscore.
6. En todos los sujetos de experimentación sometidos a radiación se observó una reacción glial que es consecuencia del daño que sufren las células posterior al proceso, y es una característica del edema cerebral.
7. Al analizar las complicaciones reportadas por patología se pueden atribuir a la inexperiencia del grupo investigador.

## **RECOMENDACIONES.**

1. Ocupar este modelo experimental para el estudio de medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento de edema cerebral posterior a radiación ionizante.
2. Utilizar este modelo experimental para el estudio de sustancias neuroprotectores posterior a radiación ionizante.
3. Se sugiere un periodo de mayor entrenamiento para que el grupo investigador pueda realizar las craniectomías y así poder disminuir el número de complicaciones post operatorias.
4. Se recomienda que al grupo control se le realice craniectomía y se extraiga la muestra según los días establecidos para el grupo experimental y así comprobar que el edema no es ocasionado por dicho procedimiento.
5. Realizar otro estudio con la extracción de la muestra a las 72 horas ya que es el punto máximo del edema cerebral, para poder documentarlo histopatológicamente.
6. Utilizar otro tipo de antibiótico profiláctico para evitar las infecciones postquirúrgicas.
7. Medir el edema cerebral por medio del uso de una resonancia magnética posterior a la radiación, o por medio de un análisis inmunohistoquímico para comprobar el grado de edematización.

8. Dar un mayor apoyo a los estudiantes para realizar verdaderas investigaciones por parte de la Universidad, facilitando instalaciones adecuadas, instrumentos, insumos y personal colaborador, aumentando la ejecución de dichos trabajos, para poder así disminuir las limitaciones económicas y de tiempo.

Estas limitaciones se deben ya que al estar laborando en instituciones del Ministerio de Salud durante el año social, que son fuera del departamento o que hay plazas no remuneradas que dificultan el poder adquisitivo para poder invertir en un mejor presupuesto en los trabajos de investigación.

9. Promover un convenio con veterinarios, para poder iniciar trámites de un animalario para el uso de la universidad y brindar un mejor cuidado a los sujetos de experimentación; tener mayor accesibilidad a fármacos anestésicos, así como para poder obtener con mayor facilidad información para realizar investigación en animales de experimentación.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Suarez J.I., Tratamiento del edema cerebral agudo. Revista Neurología 2001; 32 (3): 275-281.
2. Pascual-Garvi J. M., González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda J.M. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. Revista Neurología 2004; 38 (6) 565-581.
3. El Salvador :: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social :: Disponible en: <http://www.mspas.gob.sv/estadisticas.asp>
4. Jaramillo-Magaña José J. Edema Cerebral. Departamento de Neuroanestesiología. División de Enseñanza. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1999: 1-4.
5. Adams, Víctor, Ropper: Principios de Neurología. 6º edición, Editorial Mc Graw Hill. México 1997: 35-41.
6. Guyton, C.G. and Hall, J.E. Tratado de Fisiología Médica. 10ª Edición. México, 2001. Capítulo 45: 621-626. Capítulo 61: 855-862.
7. John A. Kiernan, El Sistema Nervioso Humano, Séptima edición, D.F, México, McGraw-Hill Interamericana, febrero 2001. Capítulo 1 y 2: 1-41.

8. Svetlana M. Stamatovic, Richard F Keep and Anuska V. Andjelkovic. Brain endothelial cell-cell junctions: How to open the blood brain barrier. Department of Pathology, Neurosurgery and Molecular and Integrative Physiology. University of Michigan. United States of America. 2008: 179-192.
9. <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/programneuro.htm>
10. Abbot Laboratorios. División Hospitales. Programa de Actualización Continua para Anestesia. Anestesia en Neurocirugía. México 1998.
11. Keith L. Moore, Anatomía con orientación clínica, Tercera edición, Editorial Médica Panamericana, Madrid, España 1993. Capítulo 7: 663-730.
12. C. Devillers, P. Clairambault. Zoología. 2, Vertebrados, Anatomía comparada. Primera edición. Barcelona, España. Toray-Masson, 1977. Capítulo Sistema Nervioso. Páginas: 223-282.
13. Elvira Estrada Flores, María del Carmen Uribe Aranzábal. Atlas de Histología de Vertebrados. Primera edición, México. 2002. Capítulo 4: 54-91.
14. Alan Stevens, James Lowe. Anatomía Patológica. Segunda Edición, Madrid, España. 2001. Capítulo 21: 433-454.
15. [http://www.espectrometria.com/espectro\\_electromagnetico](http://www.espectrometria.com/espectro_electromagnetico).

16. Radiación Ultravioleta. Capítulo 4. [www.aquamarket.com](http://www.aquamarket.com)
17. Vallejo, Luis. Radiaciones Ultravioleta. Tema 10 Libro Electrónico. Universidad Antofagasta Departamento Física. Chile, 2002: 2-72.
18. Pasantes, Herminia. Edema Cerebral: Mecanismos celulares de control. Departamento Biofísica. Universidad Autónoma de México. 2002: 163-175.
19. D.d' Avella, R Ciccirello, F.F. Angileri, S. Lucerna, D. La Torre, F. Tomasello. Radiation-Induced Blood-Brain Barrier Changes: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications. Neurosurgical Clinical and Institute of Oncology of the University of Messina. Italy. Neurosurgical Clinic, University of Messina Medical School, Italy. 1998: 282-284.
20. Sansivirini F., Isla A. de Miguel R. Estudio sobre prevención de daño cerebral en mamíferos a consecuencia de dosis única de radiación. Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. 2000.
21. McBride, Ph.D and Chiang, C.S, Ph.D. The Response of Normal Brain Tissue to Irradiation. UCLA. Department or Radiation Oncology and Jonsson Comprehensive Cancer Center, UCLA Center Health Sciences. Capítulo 12: 159-167.

22. Steve P. Lee, M.D., M.S.; Jeremy M. G. Taylor, Ph.D., William H. Mc Bride, Ph.D. and H. Rodney Withers, M.d., D.Sc. The Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. Department of Radiation Oncology, UCLA School of Medicine. Capitulo 13: 169-183.
  
23. Guidelines on: procurement of animals used in science, Canadian Council on Animal Care. 2007: 3-23. [http://www.ccac.ca/en/CCAC\\_Main.htm](http://www.ccac.ca/en/CCAC_Main.htm)
  
24. University of Michigan, Guidelines for the performance of survival surgery on rodents. 2007: 1-14. <http://www.ucuca.umich.edu/guidesurg.htm>
  
25. Guidelines for food and water restriction or manipulation in laboratory animals. Unit for Laboratory Animal Medicine. University of Michigan Medical School. 2007: 1-7. <http://www.ucuca.umich.edu/guideqc.htm>
  
26. Office of Laboratory Animal Care, Guidelines for Anesthesia and Analgesia in Rodents and Rabbits Revised January 2006 Approved by the Animal Care and Use Committee January 2006.  
<http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/phspol.htm>
  
27. Portland Veterans Affairs Medical Center Subcommittee on Animal Studies (PVAMC SAS), Animal Care and Use Guidelines for Anesthesia, Analgesia and Tranquilization, 2001: 1-6.  
<http://www.portland.va.gov/research/documents/iacuc/GL-anes.pdf>

28. American Veterinary Medical Association, AVMA Guidelines on Euthanasia, June 2007: 1-22.  
[http://www.avma.org/issues/animal\\_welfare/euthanasia.pdf](http://www.avma.org/issues/animal_welfare/euthanasia.pdf)
  
29. American Veterinary Medical Association, Guidelines of Euthanasia. June 2007: 8-12. [http://www.avma.org/issues/animal\\_welfare/euthanasia.pdf](http://www.avma.org/issues/animal_welfare/euthanasia.pdf)
  
30. Ross, Romrell, Kaye. Histología. Editorial Médica Panamericana. 3º Edición. Argentina, 1997: Capítulo 11: 254-270.
  
31. Snell. Neuroanatomía Clínica. Editorial Médica Panamericana. 5º Edición. Uruguay 2001: Capítulo 1: 2-15 y Capítulo 2: 34-67.
  
32. Rabistein A. Treatment of Cerebral Edema. The Neurologist. Volume 12, Number 2. March 2006. Páginas 59-73.
  
33. Gobbel G, Bellinzona M, Vogt A, Gupta N, Fike J and Chan P. Response of Postmitotic Neurons to X-irradiation: Implications for the Role of DNA Damage in Neuronal Apoptosis. Brain Tumor Research Center and CNS Injury and Brain Edema Research Center. Departments of Neurological Surgery and Neurology. University of California. The Journal of Neuroscience, January 1998. 18: 147-155.

34. Li Y, Haimovitz-Friedman A, Reilly R and Shun Wong C. Endothelial Apoptosis Initiates Acute Blood-Brain Barrier Disruption after Ionizing Radiation. Department of Radiation Oncology Sunnybrook and Women`s College Health Science Center. University of Toronto. America Association of Cancer Research. 2003. Paginas 5950-5956.
  
35. Langlely RE, Bump EA, Quartuccio SG, Medeiros D and Braunhut SJ. Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells. Join Center for Radiation Therapy. Harvard Medical School and Dana-Farber Cancer Institute. Boston MA. Department of Biological Sciences. University of Massachusetts. British Journal of Cancer, 1997. Páginas 666-672.

## **ANEXOS.**

**Cuadro 10:** Peso de los conejos, fecha, tiempo de radiación y toma de muestra.

Grupo A

<b>SUJETO</b>	<b>PESO (kg)</b>	<b>FECHA DE RADIACIÓN</b>	<b>TIEMPO RADIACIÓN</b>	<b>FECHA EXTRACCIÓN DE MUESTRAS</b>
1. A	0.80	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
2. A	0.85	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
3. A	0.65	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
4. A	0.75	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
5. A	0.70	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
6. A	0.80	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
7. A	0.70	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
8. A	0.65	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
9. A	0.60	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010
10. A	0.69	9 de diciembre del 2010	20 minutos	10 de diciembre del 2010

**Cuadro 11:** Peso de los conejos, fecha, tiempo de radiación y toma de muestra.

Grupo B.

<b>SUJETO</b>	<b>PESO (Kg)</b>	<b>FECHA DE RADIACIÓN</b>	<b>TIEMPO DE RADIACIÓN</b>	<b>FECHA EXTRACCIÓN DE MUESTRA</b>
1. B	0.71	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
2. B	0.65	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
3. B	0.65	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
4. B	0.78	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
5. B	0.69	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
6. B	0.69	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
7. B	0.71	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
8. B	7.5	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
9. B	0.60	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010
10. B	0.70	10 de diciembre del 2010	20 minutos	17 de diciembre del 2010

**Cuadro 12:** Peso de los conejos y fecha de la toma de muestra.

Grupo C.

<b>SUJETO</b>	<b>PESO (kg)</b>	<b>FECHA EXTRACCIÓN DE MUESTRA</b>
1. C	0.67	7 de enero del 2010.
2. C	0.69	7 de enero del 2010.
3. C	0.65	7 de enero del 2010.
4. C	0.68	7 de enero del 2010.
5. C	0.67	7 de enero del 2010.

**Cuadro 13:** Peso, medidas y descripción de los cerebros.

<b>CONEJO</b>	<b>PESO CEREBRO</b>	<b>MEDIDAS</b>	<b>VOLÚMEN</b>	<b>DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA</b>
<b>1. A</b>	9.5 gramos	4.5x3.5x2.0 cms.	31.5 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>2. A</b>	9.1 gramos	4.0x3.0x2.0 cms.	24 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>3. A</b>	8.7 gramos	3.5x3.5x1.8 cms	22.05 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>4. A</b>	9.1 gramos	4.0x3.0x1.8 cms.	21.6 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral. Vasculitis.
<b>5. A</b>	7.7 gramos	3.5x3.5x1.8 cms	22.05 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>6. A</b>	7.9 gramos	3.7x3.5x1.8 cms	23.31 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>7. A</b>	7.1 gramos	3.5x3.5x1.5 cms	18.37 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>8. A</b>	8.7 gramos	4.0x3.5x1.6 cms	22.4 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>9. A</b>	9.1 gramos	4.0x3.5x1.8 cms	25.2 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>10. A</b>	8.0 gramos	3.5x3.5x1.6 cms	19.6 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>1. B</b>	8.5 gramos	3.5x3.3x1.6 cms	18.48 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>2. B</b>	9.5 gramos	4.0x3.5x1.8 cms	25.20 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>3. B</b>	9.5 gramos	4.0x3.5x2.0 cms	28.0 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>4. B</b>	9.3 gramos	3.5x3.5x2.0 cms	24.50 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>5. B</b>	8.9 gramos	3.5x3.2x1.7 cms	19.04 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>6. B</b>	10.6 gramos	4.0x3.5x2.2 cms	30.8 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>7. B</b>	10.6 gramos	3.5x3.5x2.2 cms	26.95 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>8. B</b>	9.4 gramos	3.8x3.5x2.0 cms	26.60 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>9. B</b>	9.0 gramos	3.5x3.5x2.0 cms	24.50 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>10. B</b>	9.8 gramos	4.0x3.7x2.5 cms	37.0 cms <sup>3</sup>	Hiperemia cerebral.
<b>1. C</b>	6.3 gramos	3.0x2.8x1.6cms	13.44 cms <sup>3</sup>	Sin alteraciones.
<b>2. C</b>	5.9 gramos	3.2x2.8x1.7cms	15.25 cms <sup>3</sup>	Sin alteraciones.
<b>3. C</b>	5.3 gramos	3.0x2.5x1.5cms	11.25 cms <sup>3</sup>	Sin alteraciones.
<b>4. C</b>	5.6 gramos	3.0x2.6x1.5cms	11.25 cms <sup>3</sup>	Sin alteraciones.
<b>5. C</b>	6.0 gramos	3.0x2.6x1.5cms	11.70 cms <sup>3</sup>	Sin alteraciones.

**Cuadro 14:** Evaluación neurológica.

Sujeto	Aprehensión extremidades		Fuerza extremidad posterior		Retorno cabeza al inclinarla		Postura Anormal			Total
	Der	Izq.	Der	Izq.	Der	Izq.	Flexión miembro Anterior	Cuerpo enrollado	Posición orejas	
1.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
2.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
3.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
4.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
5.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
6.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
7.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
8.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
9.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
10.A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
1.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
2.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
3.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
4.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
5.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
6.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
7.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
8.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
9.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
10.B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

**Cuadro 15: Análisis histopatológico.**

SUJETO	EXUDADO INFLAMATORIO	HIPEREMIA	REACCIÓN GLIAL	HEMORRAGIA	NECROSIS	TOTAL
1. A	1	1	1	0	0	3
2. A	1	1	2	0	0	4
3. A	1	1	3	0	0	5
4. A	1	1	3	0	0	5
5. A	1	2	3	0	0	5
6. A	1	1	1	3	3	9
7. A	1	1	3	0	0	5
8. A	1	1	2	0	0	4
9. A	1	1	2	0	0	4
10. A	1	1	3	0	0	5
1. B	1	1	2	0	0	4
2. B	1	1	2	0	0	4
3. B	1	1	3	3	0	8
4. B	1	1	2	0	0	4
5. B	1	1	1	0	0	3
6. B	1	1	2	0	0	4
7. B	1	1	2	0	3	7
8. B	1	1	1	0	0	3
9. B	1	1	2	0	0	4
10. B	1	1	2	0	0	4

**Cuadro 16:** Complicaciones post quirúrgicas.

<b>SUJETO</b>	<b>INFECCIÓN SITIO PERATORIO</b>	<b>HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA</b>	<b>TOTAL</b>
1. A	0	0	0
2. A	0	0	0
3. A	0	0	0
4. A	0	0	1
5. A	0	0	0
6. A	0	1	1
7. A	1	0	1
8. A	1	0	1
9. A	1	0	1
10. A	0	0	0
1. B	0	0	0
2. B	0	0	0
3. B	0	1	1
4. B	1	0	1
5. B	0	0	0
6. B	1	0	1
7. B	1	0	1
8. B	0	0	0
9. B	0	0	0
10. B	0	0	0