



11262
2 ej 1
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ANÁLISIS ELECTROGRÁFICO Y NEUROLÓGICO
DEL EFECTO PROTECTOR DEL ACETATO DE
ALFADOLONA/ALFAXALONA EN EL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL DEL GATO SOMETIDO A
ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA.

T E S I S
QUE PRESENTA EL DOCTOR
GERARDO ESTEBAN ALVAREZ RESENDIZ
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

México, D. F.

1987

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE**PAGINAS**

INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	15
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	35

LOS INTRACELULARES, ASÍ COMO DE PROTEÍNAS Y ENZIMAS CITOSÓLICAS, QUE PUEDEN CONducIR A LA AUTÓLISIS CELULAR²⁷⁻³²; ALTERACIONES DEL RECAMBIO DE NEUROTRANSMISORES Y DEFECTOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA^{11,33-36}; MODIFICACIÓN EN LA DINÁMICA DE LOS IONES INTRA Y EXTRACELULARES³⁷⁻⁴⁰; DETERIORO EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA, EDEMA INTERSTICIAL, AUMENTO DE LA PRESIÓN PERIVASCULAR Y DEL TONO DEL MÚSCULO LISO VASCULAR QUE CONducEN AL "FENÓMENO DE NO REFLUJO"⁴¹⁻⁵⁰ Y ACTIVIDAD EPILEPTOIDE^{13,14,51,52}, LA INTERACCIÓN DE ESTOS FENÓMENOS ES COMPLEJA^{10,40-50} Y SUS CONSECUENCIAS SOBRE LA INTEGRIDAD ANATOMOFUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SE RELACIONA CON LA VULNERABILIDAD NEURONAL Y LA DURACIÓN DE LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL⁵³⁻⁶⁰, ESTOS PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS (FIG 1) Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, EN EL HUMANO FORMAN PARTE DE LA LLAMADA "ENFERMEDAD POSTRESUCITACIÓN".

LOS PROCEDIMIENTOS TERAPEÚTICOS QUE SE HAN PUESTO EN PRÁCTICA EN ESTOS PACIENTES, TIENEN COMO OBJETIVOS PRINCIPALES: MANTENER LA PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO (PAO₂) EN CIFRAS MAYORES DE 13,33 KPA (100 TORRS)^{0,01,02}; PROMOVER EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL (FSC) HACIA ZONAS ISQUÉMICAS^{0,40,51,62}; DISMINUIR EL EDEMA CEREBRAL Y LA PRESIÓN INTRACRANEANA^{0,51,62-64}; RESTITUIR Ó MEJORAR EL BALANCE ENTRE LA DISPONIBILIDAD Y CONSUMO CEREBRAL DE OXÍGENO^{14,22,62,65,69}; PRODUCIR ESTABILIDAD MEMBRANAL⁶⁸⁻⁶⁹; INHIBIR LA FORMACIÓN Y LOS EFECTOS LESIVOS DE LOS RADICALES IÓNICOS LIBRES SOBRE ESTRUCTURAS CELU-

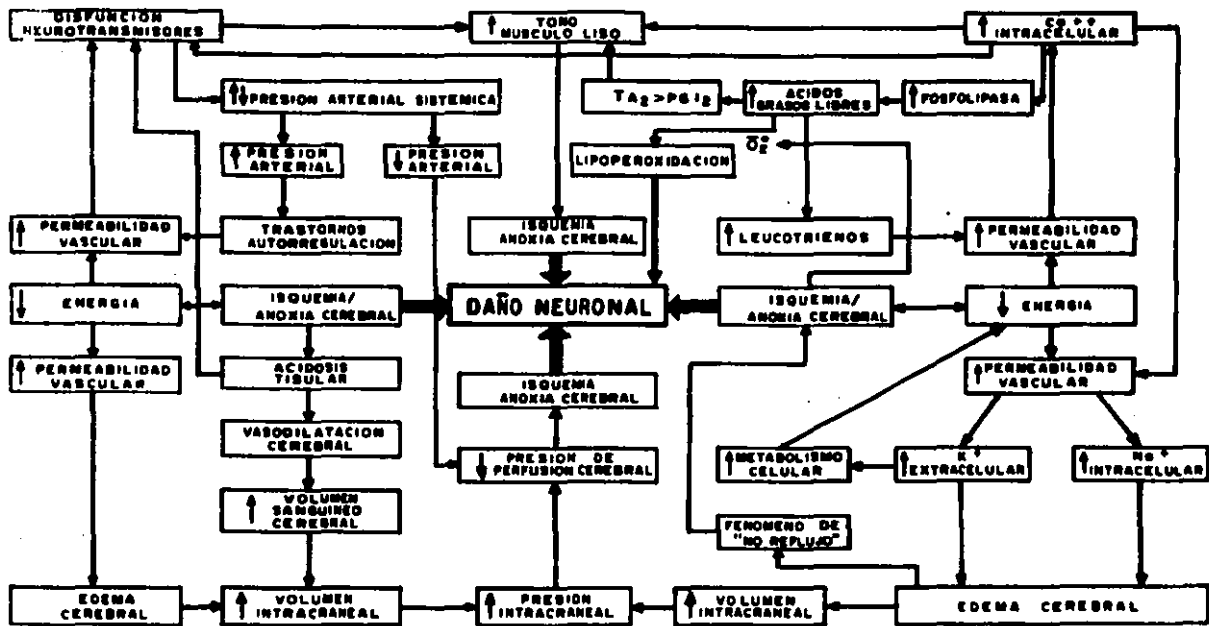


FIG. No. 1.- FISIOPATOLOGIA DEL DAÑO NEURONAL EN EL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

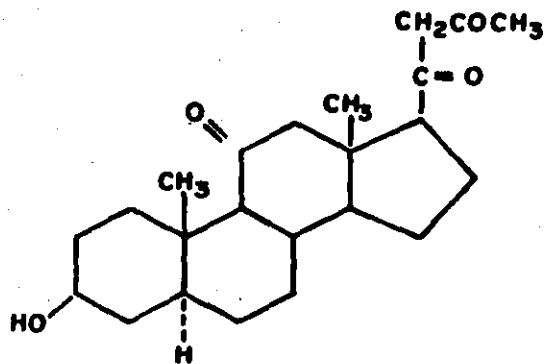
LARES 14, 33, 45, 69, 70

SE HA DEMOSTRADO EN HUMANOS Y EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN, QUE DIVERSOS FÁRMACOS PUEDEN MODIFICAR UNO Ó VARIOS DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DAÑO CEREBRAL CONSECUATIVO A LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA Y POR LO TANTO, POSEEN EFECTOS FARMACOLÓGICOS CON POSIBILIDADES DE DISMINUIR LAS SECUELAS NEUROLÓGICAS; ESTOS FÁRMACOS INCLUYEN: BARBITÚRICOS^{1, 2, 5, 8, 49-51, 65, 71-77}, ISOFLUORANO⁷⁸, ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA^{67, 68, 79, 80}, ETOMIDATO⁸¹, BENZODIACEPINAS^{67, 82, 83}, DIMETILSULFÓXIDO^{84, 84, 85}, FENITOINA^{86, 87}, BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO^{88, 88-91}, LIDOCAINA^{25, 92} Y NALOXONA⁹³⁻⁹⁶. SIN EMBARGO, ALGUNAS DE ESTAS DROGAS POSEEN EFECTOS FARMACOLÓGICOS QUE PUEDEN SER INDESEABLES DURANTE EL PARO CARDIORRESPIRATORIO Ó LA RESUCITACIÓN, Ó BIEN SU EFECTO PROTECTOR CONTRA EL DAÑO CEREBRAL NO HA SIDO CONSISTENTEMENTE COMPROBADO Y LOS MECANISMOS CORRESPONDIENTES NO HAN SIDO CARACTERIZADOS DE MANERA SUFICIENTE PARA TENER ACEPTACIÓN GENERAL, DE TAL FORMA QUE, SU USO CLÍNICO AÚN ES MOTIVO DE CONTROVERSIA^{5, 68, 97-113}.

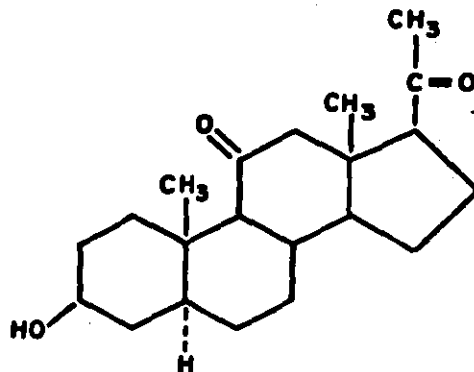
EL ESTUDIO DE LOS FENÓMENOS FARMACOLÓGICOS CONCERNIENTES AL EFECTO PROTECTOR DE LOS ANESTÉSICOS CONTRA EL DAÑO CEREBRAL HA SIDO MOTIVO DE ESPECIAL ATENCIÓN, ASÍ LA ADMINISTRACIÓN DE BARBITÚRICOS COMO PARTE DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PARO CARDIORRESPIRATORIO ES UN RECURSO FARMACOLÓGICO QUE HA SIDO UTILIZADO FRECUENTEMENTE, SIN EMBARGO SU USO CLÍ

NICO ESTA CONDICIONADO POR EL ESTADO HEMODINÁMICO DE LOS PA -
 CIENTES , PUES LA DOSIS QUE SE REQUIERE PARA LOGRAR EL EFECTO -
 PROTECTOR DEL FÁRMACO CONTRA EL DAÑO NEURONAL DE LA ISQUEMIA /
 ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA | 113.49 $\mu\text{M}/\text{KG}$ (30 MG/KG) IV | -
 PUEDE POR SI MISMA SE CAUSA DE HIPOTENSIÓN ARTERIAL, DISRRIT -
 MIAS CARDIACAS Y AÚN PARO CARDIORRESPIRATORIO ^{8.59.113-116} , -
 OTROS INCONVENIENTES DEL USO DE LOS BARBITÚRICOS EN LOS PACIEN -
 TES DURANTE EL PERÍODO POSTRESUCITACIÓN SE HAN RELACIONADO CON -
 FENÓMENOS DE TOLERANCIA AGUDA, EFECTOS ACUMULATIVOS, REACCIONES
 ANAFILACTOIDES Y LA POSIBILIDAD DE PROVOCAR HIPERTENSIÓN IN -
 TRACRANEAL MALIGNA POR LA ADMINISTRACIÓN TARDÍA DE LOS BARBI -
 TÚRICOS ^{88.102} .

POR OTRA PARTE, SE HA DESCRITO QUE LA MEZCLA DE -
 ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA (FIG 2) | 7.68 $\mu\text{M}/\text{KG}$ (3 $\text{MG} / -$
 CC) + 27.07 $\mu\text{M}/\text{CC}$ (9 MG/CC)|,ES UN ANESTÉSICO POTENTE, DE RÁ -
 PIDO INICIO DE ACCIÓN, CORTA DURACIÓN, SIN EFECTOS ACUMULATIVOS
 NI DE TOLERANCIA AGUDA, ASÍ MISMO MAYOR ÍNDICE TERAPEÚTICO -
 QUE LOS BARBITÚRICOS Y MENOR DEPRESIÓN CARDIOVASCULAR ¹¹⁷⁻¹²³ -
 ADEMÁS POSEE EFECTOS FARMACOLÓGICOS SEMEJANTES A LOS QUE SE HAN
 DESCRITO COMO BASE DEL EFECTO PROTECTOR DE LOS BARBITÚRICOS -
 CONTRA EL DAÑO NEURONAL PROVOCADO POR ISQUEMIA/ANOXIA CERE -
 BRAL GLOBAL ; EN EFECTO , LA MEZCLA DE DICHS ESTEROIDES , DIS -
 MINÚYE EL CONSUMO DE OXÍGENO Y GLUCOSA A NIVEL CEREBRAL ⁷⁹ . -
^{88.124} , POSIBLEMENTE POSEA LOS EFECTOS ANTIOXIDANTE E INHIBI -
 DOR DE LA LIPOPEROXIDACIÓN DESCRITOS PARA OTROS ESTEROIDES CON



ACETATO DE ALFADOLONA



ALFAXALONA

FIG. No. 2 ESTRUCTURA QUIMICA DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA

EFFECTO ANESTÉSICO¹²⁵ ; PROVOCA ESTABILIDAD DE LA MEMBRANA NEURO
NAL Y TIENE EFECTO ANTIEPILEPTÓGENO^{16,126,127} ; PROVOCA VASOCON
TRICCIÓN CEREBRAL, CON DISMINUCIÓN DEL EDEMA CEREBRAL, DISMI
NUCIÓN DEL VOLUMEN SANGUÍNEO CEREBRAL Y DE LA PRESIÓN INTRACRA
NEAL Y EN CONSECUENCIA AUMENTO DE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN CERE
BRAL, CON REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO HACIA ZONAS ISQUÉMICAS, POR
EFECTO DE "DESPLAZAMIENTO DE FLUJO"¹²⁸⁻¹³⁰ .

ESTOS DATOS PERMITEN SUSTENTAR COMO HIPÓTESIS -
UN PROBABLE EFECTO PROTECTOR CEREBRAL DE LA MEZCLA ANESTÉSICA -
DE ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA EN EL CASO DE LA ISQUEMIA/-
ANOXIA PROVOCADA POR EL PARO CARDIORRESPIRATORIO. POR ELLO AD -
QUIERE IMPORTANCIA LA CARACTERIZACIÓN DE LOS POSIBLES EFECTOS -
PROTECTORES CONTRA EL DAÑO CEREBRAL DE ESTOS ANESTÉSICOS ESTE -
ROIDEOS, QUE JUSTIFIQUE SU USO CLÍNICO Y SIRVA COMO PUNTO DE -
PARTIDA PARA PROFUNDIZAR EN EL CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS -
DE PROTECCIÓN CEREBRAL.

MATERIAL Y METODOS.

SE UTILIZARON DOS GRUPOS DE GATOS DE CUALQUIER SEXO, BAJO ANESTESIA GENERAL CON CLORHIDRATO DE KETAMINA, -
145,88 $\mu\text{M}/\text{KG}$ (40 MG/KG) SE IMPLANTÓ A PERMANENCIA EN CADA UNO DE LOS ANIMALES UN ELECTRODO BIPOLAR CONCÉNTRICO EN LA FORMACIÓN RETICULAR MESENFÁLICA (FRM); ESTE ELECTRODO SUBCORTICAL SE CONSTRUYÓ CON ALAMBRE DE NICROMO (60 μM DE DIÁMETRO) - AISLADO EN TODA SU SUPERFICIE, EL CUAL SE COLOCÓ DENTRO DE UNA CÁNULA DE ACERO INOXIDABLE CALIBRE 25, CUBIERTO CON BARNIZ AISLANTE EXCEPTO EN UNA PEQUEÑA SUPERFICIE DE 2 MM EN LA PUNTA DE LA CÁNULA, DONDE SOBRESALÍA APROXIMADAMENTE 1 MM - EL EXTREMO DEL ALAMBRE DE NICROMO CON EL ÁREA DE SECCIÓN TRANSVERSAL DESCUBIERTA, TAMBIÉN SE IMPLANTARON ELECTRODOS CORTICALES DE ACERO INOXIDABLE EN EL HUESO SUPRAYACENTE A LA CORTEZA PARIETO-OCCIPITAL DERECHA E IZQUIERDA Y UN ELECTRODO DE REFERENCIA EN EL SENO FRONTAL, LOS ELECTRODOS SE UNIERON A LAS TERMINALES CORRESPONDIENTES DE UN CONECTOR QUE SE FIJO EN EL CRÁNEO DE CADA GATO CON CEMENTO ACRÍLICO.

SIETE DÍAS DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN SE OBTUVIERON REGISTROS DE ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG) DE LA CORTEZA PARIETO - OCCIPITAL DERECHA E IZQUIERDA, DEL EEG Y ACTIVIDAD NEURONAL MULTIUNITARIA (AMN) DE LA FRM DURANTE LOS ESTADOS DE SUEÑO Y ATENTO-QUIETO EN DOS DÍAS SUCESIVOS, LOS REGISTROS SE EFECTUARON EN PAPEL Y EN CINTA MAGNÉTICA MEDIANTE UN POLÍ-

GRAFO GRASS MOD 7 Y UNA GRABADORA AMPLEX, COLOCANDO A CADA UNO DE LOS ANIMALES DENTRO DE UNA JAULA SONDAMORTIGUADORA (70 X - 60 X 50 CM) PARA EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA OBSERVACIÓN DE LA CONDUCTA. LA TÉCNICA BÁSICA PARA EL REGISTRO DE LA AMN HA SIDO DESCRITA ANTERIORMENTE^{131, 132}. - TAMBIÉN SE EFECTUARON EN DÍAS SUCESIVOS DOS EVALUACIONES NEUROLÓGICAS EN CADA UNO DE LOS ANIMALES DE ACUERDO CON EL PROCEDIMIENTO DESCRITO POR TODD Y COLS.⁷¹.

DIEZ DÍAS DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DE LOS ELECTRODOS, CADA UNO DE LOS ANIMALES FUE ANESTESIADO CON UNA DOSIS DE 145.83 $\mu\text{M}/\text{KG}$ (40 MG/KG) IV DE CLORHIDRATO DE KETAMINA; SE INTUBÓ LA TRÁQUEA Y SE INICIÓ VENTILACIÓN MECÁNICA CONTROLADA CON UN RESPIRADOR BIRD MARK VIII, CON UNA FiO_2 AL 21% FRECUENCIA RESPIRATORIA DE 12 POR MINUTO Y UN VOLUMEN CORRIENTE SUFICIENTE PARA MANTENER LA PaCO_2 ENTRE 3.99 A 4.66 KPA - (30 A 35 TORRS), ASÍ MISMO, SE MANTUVO PRESIÓN POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN (PPFE) DE 0.173 KPA (2 CC DE AGUA). INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL SE ADMINISTRÓ BROMURO DE PANCURONIO 0.136 $\mu\text{M}/\text{KG}$ (100 $\mu\text{G}/\text{KG}$) IV PARA INDUCIR BLOQUEO NEUROMUSCULAR. LOS BORDES DE LAS HERIDAS SE INFILTRARON CON CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA. SE REGISTRARON EN FORMA CONTINUA EL EEG DE LAS CORTEZAS PARIETO-OCCIPITALES, EL EEG Y LA AMN DE LA FRM, ELECTROCARDIOGRAMA, PRESIÓN ARTERIAL FEMORAL, PRESIÓN VENOSA CENTRAL Y TEMPERATURA RECTAL. SE OBTUVIE-

RON MUESTRAS DE 1 CC DE SANGRE A DIFERENTES INTERVALOS PARA DETERMINAR PH, PAO₂, PACO₂, BICARBONATO ACTUAL, CO₂ TOTAL, OS MOLARIDAD, NA, K Y CL.

NOVENTA MINUTOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS ÚNICA DE KETAMINA, SE INSTALÓ UN ELECTRODO EN LA AURÍCULA DERECHA A TRAVÉS DEL CATETER VENOSO CENTRAL Y SE CORROBORÓ SU POSICIÓN POR MEDIO DE REGISTRO ELECTROCARDIOGRÁFICO INTRACAVITARIO; A CONTINUACIÓN SE PROVOCÓ FIBRILACIÓN VENTRICULAR MEDIANTE EL PASO DE CORRIENTE ELÉCTRICA (60Hz, 20V)- DURANTE 2 A 5 SEG ENTRE LA PUNTA DEL ELECTRODO INTRA-AURICULAR Y UN ELECTRODO COLOCADO EN LA PARED DEL TÓRAX CERCA DE LA PUNTA DEL CORAZÓN; AL MISMO TIEMPO SE DESCONECTÓ EL RESPIRADOR Y SE OCLUYÓ EL TUBO ENDOTRÁQUEAL DURANTE 8 MIN. TIEMPO EN QUE SE MANTUVO LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR. EN ESTAS CONDICIONES Y DURANTE TODO EL TIEMPO QUE PERSISTIÓ LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR SE PRODUJO UNA DISMINUCIÓN SÚBITA DE LA PRESIÓN ARTERIAL FEMORAL HASTA VALORES INFERIORES DE 1.33 KPA (10 TORRS). LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR SE INDUJO EN CADA GATO CUANDO LA OSMOLARIDAD, LOS ELECTRÓLITOS, EL PH Y LOS GASES EN SANGRE ARTERIAL SE ENCONTRABAN DENTRO DE LÍMITES FISIOLÓGICOS.

AL TÉRMINO DE LOS 8 MIN DE FIBRILACIÓN VENTRICULAR, SE INICIARON LAS MANIOBRAS DE RESUCITACIÓN QUE CONSISTIERON EN: VENTILACIÓN MECÁNICA CON OXÍGENO AL 100%, MASAJE CARDIACO EXTERNO, MANTENIENDO LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA -

ENTRE 11.997 Y 13.33 KPA (90 A 100 TORRS); BICARBONATO DE SODIO, 2 MM/KG IV; EPINEFRINA 0.068 UM/KG (15 UG/KG) IV; GLUCONATO DE CALCIO, 23.24 UM/KG (10 MG/KG) IV. LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR FUE CORREGIDA MEDIANTE UNA DESCARGA DE CORRIENTE ELÉCTRICA DE 15 A 25 J, GENERADA POR DESFIBRILADOR MENNEN CARDIOPAK, APLICADA SOBRE LA PARED TORÁCICA. INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA SUPRESIÓN DE LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR SE ADMINISTRARON: SULFATO DE ATROPINA, 0.072 UM/KG (0.05 MG/KG) IV Y CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 3.36 UM/KG (1 MG/KG) IV PARA ESTABILIZAR EL RITMO CARDIACO.

LA RESUCITACIÓN SE CONSIDERÓ COMPLETA CUANDO LA PRESIÓN ARTERIAL FEMORAL RECUPERÓ LOS VALORES PREVIOS AL PARO CARDIORRESPIRATORIO, ESTO ES, ENTRE 11.997 Y 13.33 KPA. SOLAMENTE SE INCLUYERON EN EL ESTUDIO LOS GATOS QUE REQUIRIERON MENOS DE 4 MIN PARA SU RESUCITACIÓN; A PARTIR DE ÉSTA, LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA SE MANTUVO ENTRE 11.997 Y 13.33 KPA (90 A 100 TORRS) Y LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL ENTRE 0.433 Y 1.04 KPA (5 A 12 CC. DE AGUA); PARA ESTE FIN Y SOLAMENTE EN CASO NECESARIO SE ADMINISTRARON DOPAMINA Y SOLUCIÓN DE RINGER LACTADO. LA VENTILACIÓN MECÁNICA SE AJUSTÓ PARA MANTENER LA PACo2 ENTRE 4.27 Y 5.07 KPA (32 A 38 TORRS); LA FiO2 SE MANTUVO EN 100% DURANTE 3 H Y POSTERIORMENTE EN 40% HASTA LA TERMINACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA; SE MANTUVO PPFV DE 0.173 A 0.346 KPA (2 A 4 CC DE AGUA). SE ADMINISTRÓ BICARBONATO DE SO

DIÓ, 1 MM/KG IV CADA 5 MIN HASTA QUE EL PH SE MANTUVO ENTRE - 7.30 Y 7.35. EN NINGÚN CASO LA PÉRDIDA SANGUÍNEA FUE MAYOR DE 15 CC EN 24 H. SE LLEVARON A ACABO ANÁLISIS DE ELECTRÓLITOS, - PH, $PaCO_2$, PaO_2 , BICARBONATO PLASMÁTICO Y CO_2 TOTAL A LOS 10, 30 Y 240 MIN POST-RESUCITACIÓN Y SE EFECTUARON CORRECCIONES - CUANDO FUE NECESARIO.

LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN FUERON AGRUPADOS DE LA SIGUIENTE MANERA:

GRUPO 1, SIN TRATAMIENTO (8 GATOS): CINCO MINUTOS DESPUÉS DE LA RESUCITACIÓN SE ADMINISTRARON A CADA GATO - 20 CC DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.154 M (0.9%) IV EN UN TIEMPO DE 20 MINUTOS.

GRUPO 2, CON TRATAMIENTO (8 GATOS): CINCO MINUTOS DESPUÉS DE LA RESUCITACIÓN SE ADMINISTRARON A CADA GATO - 27,8 μ M/KG (800 UCC DE LA MEZCLA DE ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA) EN 20 CC DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.154 M - (0.9%) IV EN UN TIEMPO DE 20 MINUTOS.

CADA UNO DE LOS GATOS DE AMBOS GRUPOS SE MANTUVO CON VENTILACIÓN MECÁNICA CONTROLADA DURANTE 6 H A PARTIR - DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO, POSTERIORMENTE FUERON EXTUBADOS CUANDO SE HUBO REINICIADO LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA EN FORMA ESPONTÁNEA Y EL ANIMAL FUE CAPAZ DE MANTENER LA $PaCO_2$ ENTRE -

3.99 y 4.67 KPA (30 A 35 TORRS).

SE EFECTUARON REGISTROS DE EEG CORTICAL, EEG Y AMN DE LA FRM, ASÍ COMO EVALUACIÓN NEUROLÓGICA CADA 24 HORAS DURANTE 5 DÍAS A PARTIR DEL DÍA EN QUE SE EFECTUARON EL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y LA RESUCITACIÓN. LOS REGISTROS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL SE EFECTUARON EN LA MISMAS CONDICIONES QUE MANTUVIERON A CADA GATO ATENTO-QUIETO DENTRO DE LA JAULA SONOAMORTIGUADORA ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO. A PARTIR DE LOS REGISTROS EN CINTA MAGNÉTICA SE OBTUVIERON HISTOGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG PARIETO-OCCIPITAL Y DE LA AMN DE LA FRM POR MEDIO DE UN PROCESADOR DE SEÑALES ELÉCTRICAS NICOLET 1170 Y UN CONTADOR DIGITAL GENERAL RADIO. SE DETERMINÓ EL NÚMERO DE ESPIGAS EN LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS DE 3 MIN DE DURACIÓN OBTENIDOS EN CADA UNO DE LOS ANIMALES EN LA SITUACIÓN ATENTO-QUIETO EN LOS 5 DÍAS SUBSECUENTES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

LOS ANIMALES FUERON SACRIFICADOS AL FINAL DEL EXPERIMENTO MEDIANTE UNA DOSIS LETAL DE PENTOBARBITAL SÓDICO, SE EXTRAJO EL CEREBRO Y SE CORROBORÓ HISTOLÓGICAMENTE LA POSICIÓN DE LOS ELECTRODOS¹²³.

LOS ANÁLISIS ESTADÍSTICOS CORRESPONDIENTES A LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES INCLUYE

RON: ANÁLISIS DE VARIANZA DE DOS VÍAS CON PRUEBA DE F Y PRUEBA DE TUKEY PARA LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG PARIETO-OCCIPITAL Y DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA AMN DE LA FRM, ANÁLISIS DE VARIANZA DE KRUSKAL-WALLIS Y PRUEBA DE "U" DE MANN-WHITNEY PARA EL NÚMERO DE ESPIGAS EN REGISTROS EEG DE 3 MIN DE DURACIÓN; ANÁLISIS DE VARIANZA DE DOS CLASIFICACIONES POR RANGOS DE FRIEDMAN Y PRUEBA DE "U" DE MANN-WHITNEY PARA LOS DATOS DE LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA; PRUEBA DE PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER PARA LOS DATOS DE SOBREVIVENCIA AL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y DEL TRATAMIENTO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CON CLORHIDRATO DE DOPAMINA^{134, 135}. LAS DIFERENCIAS SE CONSIDERARON SIGNIFICATIVAS CUANDO EL RESULTADO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO FUE: $p = 0,05$.

RESULTADOS

EL ELECTROENCEFALOGRAMA Y LA AMN DE LA FRM REGISTRADOS EL DÍA ANTERIOR AL PARO CARDIORRESPIRATORIO, MOSTRARON LAS CARACTERÍSTICAS QUE YA HAN SIDO DESCRITAS ANTERIORMENTE EN GATOS NORMALES ^{130, 137}, ESTO ES, EEG DESINCRONIZADO CON ONDAS RÁPIDAS DE BAJO VOLTAJE EN EL ANIMAL EN ESTADO DE ATENTO-QUIETO Y DURANTE SUEÑO PARADÓJICO Ó HUSOS DE ONDAS SINCRÓNICAS Y ONDAS DELTA PERSISTENTES DURANTE EL SUEÑO DE ONDAS LENTAS. LA FRECUENCIA DE DESCARGA MULTINEURONAL DE LA FRM EN LA CONDICIÓN DE ATENTO-QUIETO, CORRESPONDIÓ A $72 \pm 14.7\%$ ($\bar{X} \pm DE$) EN EL GRUPO I Y $66 \pm 6.7\%$ EN EL GRUPO II EN RELACIÓN A LA FRECUENCIA PROMEDIO DE AMN DE LA FRM DURANTE EL SUEÑO PARADÓJICO (100%). EL EEG Y LA AMN DE LOS GATOS DEL GRUPO I Y II NO MOSTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO (FIG 3-A, 4-A, 5 - CONTROL Y 7-C),

NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS GRUPOS TRATADO Y NO TRATADO EN LOS VALORES DE FC, PAMS-PH, GASES EN SANGRE ARTERIAL, OSMOLARIDAD Y ELECTRÓLITOS EN PLASMA OBTENIDOS ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

LA APLICACIÓN DE CORRIENTE ALTERNA A TRAVÉS DEL ALAMBRE COLOCADO EN LA AURÍCULA DERECHA PROVOCÓ FIBRILACIÓN VENTRICULAR INMEDIATA CON CAÍDA DE LA PAMS HASTA VALORES INFERIORES



Fig 3.- EEG de corteza parietal izquierda, corteza parieto-occipital derecha y formación reticular mesencefálica en animales no tratados y tratados con acetato de alfadelona/alifaxolona. A: control, B: 3 día postinoculación, C,D y E: 1,3 y 5 h postinoculación respectivamente.

A 1.33 KPA (10 TORRS); EN ESTAS CONDICIONES FUE CARACTERÍSTICO.- EN LOS ANIMALES DE AMBOS GRUPOS EL APLANAMIENTO Y LA AUSENCIA DE ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA DENTRO DE LOS PRIMEROS 10 SEG Y HASTA EL FINAL DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO (FIG 3-B). EL TIEMPO DE RESUCITACIÓN EN EL GRUPO NO TRATADO FUE DE 2.8 ± 0.2 MIN ($\bar{X} \pm DE$) Y EN EL GRUPO TRATADO FUE DE $2.7 \pm$ MIN, SIN DIFERENCIA SIGNIFICATIVA; SIN EMBARGO, LOS FENÓMENOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS INMEDIATOS A LAS MANIOBRAS DE RESUCITACIÓN EFECTUADAS DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO DE 8 MIN DE DURACIÓN FUERON DIFERENTES- EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.

EN LOS ANIMALES NO TRATADOS EL EEG SE CARACTERIZÓ POR LA PRESENCIA DE PERÍODOS INTERMITENTES (A INTERVALOS DE 1-3 SEG) DE ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA RÁPIDA (12-20 Hz), ESPIGAS AISLADAS, TRENES DE ESPIGAS Y ONDAS DELTA DIFUSAS; ESTOS FENÓMENOS USUALMENTE APARECIERON 15-20 MIN DESPUÉS DE LA RESUCITACIÓN Y PERSISTIERON CON MÁXIMA INTENSIDAD DURANTE 1-3 H, DISMINUYENDO POSTERIORMENTE EN FORMA PROGRESIVA CONFORME SE RECUPERÓ LA ACTIVIDAD BASAL DEL EEG 2-3 H DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO (FIG 3-C, 3-D Y 3-E). LAS ESPIGAS AISLADAS, TRENES DE ESPIGAS Y ONDAS TIPO DELTA FUERON MUY EVIDENTES 8 H DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y PERSISTIERON AUNQUE EN MENOR PROPORCIÓN EN LOS REGISTROS DEL EEG OBTENIDOS EN CADA UNO DE LOS 5 DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO (FIG 4-B, 4-C, 4-D, 4-E).

EN LOS ANIMALES DEL GRUPO TRATADO, LA ADMINISTRACIÓN DE ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA PROVOCÓ APARICIÓN INME-

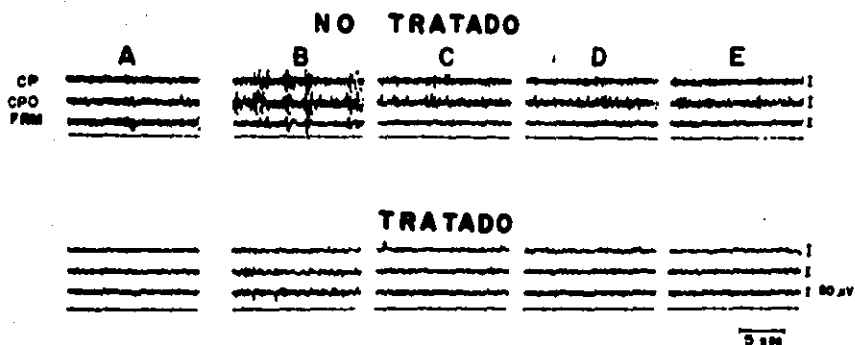


Fig 4.- EEG de corteza parietal izquierda, corteza parieto-occipital derecha formación reticular mesencefálica en animales no tratados y tratados con acetato de alfadelona/al-faxolona. A: control, B: 8 h post-resucitación, C, D y E: 1, 3 y días post-paese cardiorespiratorio, respectivamente.

DIATA DE LOS SIGNOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS CARACTERÍSTICOS DEL EFECTO ANESTÉSICO DEL FÁRMACO; ESTO EN HUSOS DE ONDA SINCRÓNICA, INTERMITENTES SEPARADOS POR PERÍODOS DE EEG PLANO, ESTO ES EL FENÓMENO DENOMINADO ACTIVIDAD-SUPRESIÓN ("BURST-SUPPRESSION"). ESTOS FENÓMENOS ELECTROGRÁFICOS FUERON APARENTES DURANTE APROXIMADAMENTE 1 H A PARTIR DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA MEZCLA ANESTÉSICA ESTEROIDEA Y POSTERIORMENTE FUERON SUSTITUIDOS POR ACTIVIDAD ELECTROGRÁFICA BASAL, PROGRESIVAMENTE CRECIENTE, CON ESPIGAS AISLADAS ESCASAS (FIG 3-B, 3-C, 3-E). OCHO HORAS DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO EL EEG PRESENTABA UNA ACTIVIDAD BASAL SEMEJANTE A LA OBSERVADA ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO, AUNQUE CON ESPIGAS Y ONDAS DELTA AISLADAS Y UNA EVIDENTE TENDENCIA A RECUPERAR LAS CARACTERÍSTICAS NORMALES EN EL TRANSURSO DE LOS 5 DÍAS POSTERIORES (FIG 4-B, 4-C, 4-D, 4-E).

LA FIG 5 MUESTRA LA DISTRIBUCIÓN DE LAS ONDAS DEL EEG DURANTE LA SITUACIÓN CONDUCTUAL DE ATENTO-QUIETO EN LOS ANIMALES DE LOS GRUPOS TRATADO Y NO TRATADO, ENTRE LOS CUALES NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO; SIN EMBARGO, A PARTIR DE ESTE EVENTO LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG SE MODIFICÓ SIGNIFICATIVAMENTE EN LOS ANIMALES DEL GRUPO NO TRATADO DEBIDO AL INCREMENTO DE LAS PROPORCIONES DE ONDA LENTAS (≈ 6 Hz), ASÍ COMO LA DISMINUCIÓN CONCOMITANTE DE LAS PROPORCIONES DE ONDAS DE ALTA FRECUENCIA (≈ 10 Hz), ESTOS FENÓMENOS OCURRIERON CON MAYOR INTENSIDAD EL PRIMER DÍA DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y TENDIERON A DISMINUIR EN EL TRANS

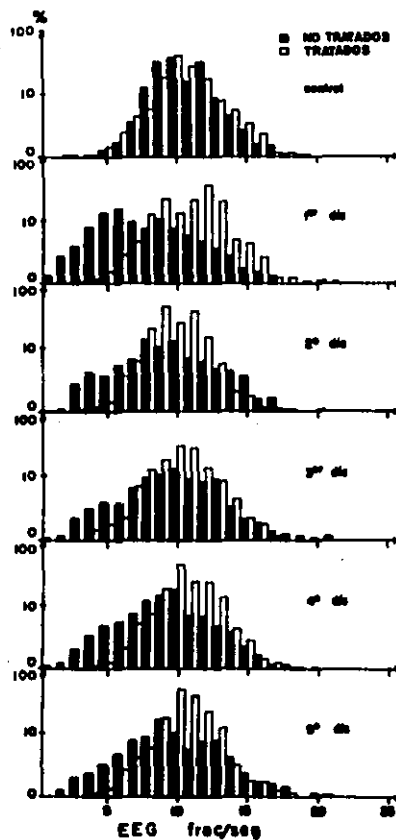


Fig 5.- Distribución de frecuencias de ondas del EEG. Control y - durante 5 días a partir del paro cardiorrespiratorio. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado y no tratado cuando se compararon en cada uno de los días subsiguientes al paro cardiorrespiratorio. No hubo diferencias significativas entre los controles.

CURSO DEL TIEMPO SIN LLEGAR A RECUPERAR LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG PREVIA AL PARO CARDIORRESPIRATORIO, DE TAL MANERA QUE SE ENCONTRÓ DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG PREVIA AL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y LAS OBTENIDAS EN CADA UNO DE LOS 5 DÍAS SUBSECUENTES.

POR EL CONTRARIO, EN LOS ANIMALES TRATADOS CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG EN LOS 5 DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO NO FUE DIFERENTE SIGNIFICATIVAMENTE DE LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG OBTENIDO ANTES DEL EPISODIO DE ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA.

EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO ENTRE LAS DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIAS DEL EEG DE LOS ANIMALES DEL GRUPO TRATADO Y NO TRATADO CORRESPONDIENTES A CADA DÍA POST-PARO CARDIORRESPIRATORIO, TAMBIÉN MOSTRÓ DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS LOS 5 DÍAS SUBSECUENTES A ESTE EVENTO.

LA PRESENCIA DE ESPIGAS AISLADAS EN EL EEG DE LAS CORTEZAS PARIETAL Y PARIETO-OCCIPITAL SE OBSERVÓ DE MANERA CONSISTENTE EN LOS ANIMALES DE LOS GRUPOS TRATADO Y NO TRATADO DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO. ÉSTOS FENÓMENOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS SE REGISTRARON EN LA SITUACIÓN ATENTO-QUIETO EN CADA UNO DE LOS DÍAS SUBSECUENTES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO; EN ESTAS CONDICIONES EL NÚMERO DE ESPIGAS REGISTRADO EN LOS ANIMALES-

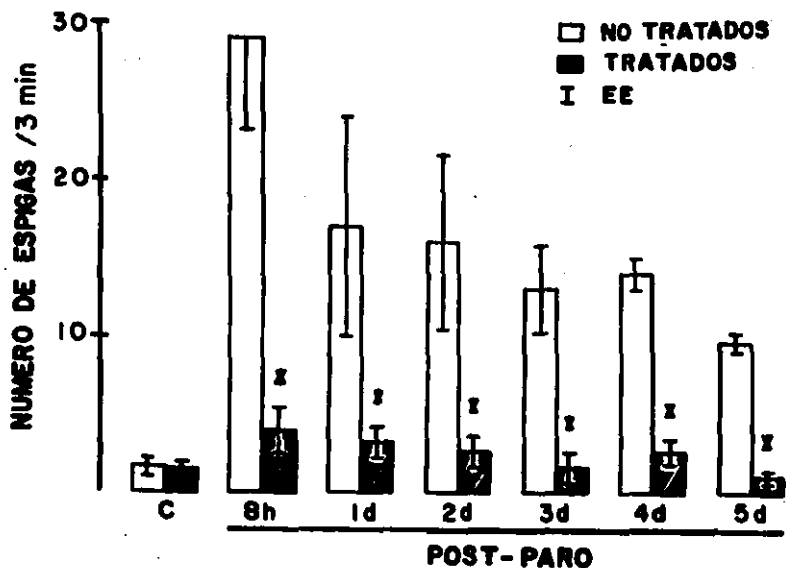


Fig 8.- Número de espigas en un registro electroencefalográfico de 3 minutos en estado atento-quieto. * Diferencia significativa entre el grupo no tratado y el tratado con acetato de alfadolona/alfaxolona.

NO TRATADOS FUE SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR AL DEL GRUPO TRATADO - CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA (FIG 6).

EN LA FIG 7 SE MUESTRAN LOS VALORES PROMEDIO DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA MULTINEURONAL DE LA FRM ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y A DIFERENTES TIEMPOS A PARTIR DE ESTE EVENTO EN LOS ANIMALES DE LOS DOS GRUPOS EXPERIMENTALES DURANTE LA SITUACIÓN CONDUCTUAL DE ATENTO-QUIETO. PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DICHOS VALORES SE EXPRESAN COMO PORCENTAJE DE LA DESCARGA MULTINEURONAL DURANTE EL SUEÑO PARADÓJICO (100%). ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE DICHOS VALORES CORRESPONDIENTES A LOS ANIMALES DE LOS GRUPOS TRATADO Y NO TRATADO (FIG 7-C); SIN EMBARGO EL EPISODIO DE ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA PROVOCÓ MODIFICACIONES DE LA AMN DE LA FRM DE LOS ANIMALES DEL GRUPO NO TRATADO, DEBIDAS PRINCIPALMENTE AL NOTABLE INCREMENTO DE LA DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA, LO CUAL DIÓ LUGAR A DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA AMN LOS DÍAS 1,2,3 Y 5 POST-PARO CUANDO FUERON COMPARADOS CON EL CONTROL. EN CAMBIO EN EL GRUPO TRATADO CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, SOLAMENTE SE OBSERVÓ UN INCREMENTO NO SIGNIFICATIVO EN LA DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE LA FRECUENCIA DE AMN LOS DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

LOS DATOS DE LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA DE LOS ANI

MALES DE LOS GRUPOS TRATADO Y NO TRATADO, SE ILUSTRAN EN LA FIG- 8. LOS MAYORES VALORES DE DÉFICIT NEUROLÓGICO SE ENCONTRARON EN- LOS GATOS DEL GRUPO NO TRATADO DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATO- RIO Y DIFIRIERON SIGNIFICATIVAMENTE DE LOS VALORES DE DÉFICIT - NEUROLÓGICO DE LOS GATOS DEL GRUPO TRATADO LOS CUALES FUERON NO- TABLEMENTE MENORES. EL MAYOR DÉFICIT NEUROLÓGICO EN LOS ANIMALES DE AMBOS GRUPOS SE OBSERVÓ EL PRIMER DÍA DESPUÉS DEL PARO CAR - DIORRESPIRATORIO, DISMINUYENDO PROGRESIVAMENTE EN LOS DÍAS SUBSE CUENTES; SIN EMBARGO LA PRESENCIA DE SORDERA, MIDRIASIS, ANISOCO RIA, ASÍ COMO LA PÉRDIDA Ó DISMINUCIÓN DE LA PERCEPCIÓN AL DOLOR DEL REFLEJO DE RETIRAMIENTO, DE LA REACCIÓN DE APOYO, DEL REFLE- JO PUPILAR A LA LUZ Y DE LA REACCIÓN DE ORIENTACIÓN DIERON LUGAR A UN MAYOR DÉFICIT NEUROLÓGICO EN LOS GATOS NO TRATADOS LOS DÍAS 4 Y 5 DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

DOS ANIMALES DEL GRUPO NO TRATADO MURIERON EN LAS PRIMERAS 24 H A PARTIR DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO CON DAÑO NEU ROLÓGICO SEVERO DURANTE Ó INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LAS CRISIS - CONVULSIVAS TÓNICO-CLÓNICAS SUBINTRANTES; EN CAMBIO NINGUNO DE - LOS ANIMALES TRATADOS CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, PRE- SENTÓ CRISIS CONVULSIVAS NI TAMPOCO MURIERON. LA DIFERENCIA DE - LA MORTALIDAD ENTRE EL GRUPO TRATADO Y NO TRATADO, NO FUE SIGNI- FICATIVA.

EN DOS DE LOS ANIMALES DEL GRUPO TRATADO CON ACE- TATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, FUE NECESARIA LA ADMINISTRACIÓN -

DE DOPAMINA PARA MANTENER LA PAMS ENTRE 11,997 Y 13,33 KPa (90 - Y 100 TORRS) EN LAS PRIMERAS DOS HORAS A PARTIR DEL PARO CARDIO-RESPIRATORIO, EN EL RESTO DE LOS ANIMALES DE ESTE GRUPO Y EN LA TOTALIDAD DE LOS ANIMALES DEL GRUPO NO TRATADO, NO SE REQUIRIÓ - LA ADMINISTRACIÓN DE ESTE FÁRMACO. ESTA DIFERENCIA EN EL NÚMERO- DE ANIMALES QUE REQUIRIERON DOPAMINA ENTRE EL GRUPO TRATADO Y NO TRATADO CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, NO FUE SIGNIFICATIVA.

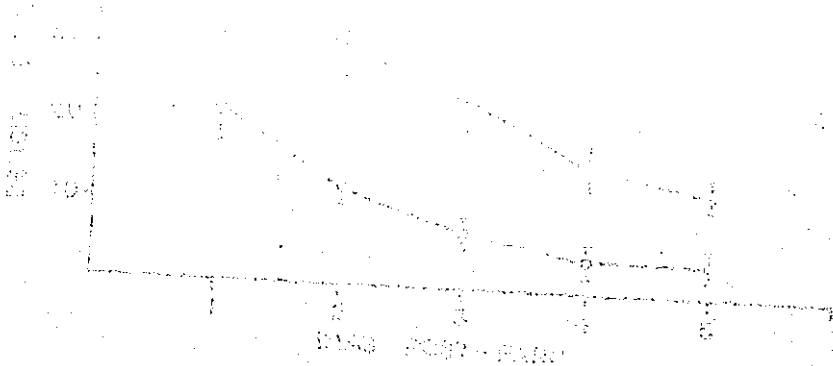


Fig. 8. Evolución de la presión arterial media (PAMS) en los animales de ambos grupos durante el período de recuperación post-anestésica. El grupo tratado con acetato de alfadolona/alfaxalona (línea sólida) muestra una recuperación más rápida y completa de la PAMS en comparación con el grupo no tratado (línea punteada). Los valores de PAMS se expresan en Torr.

DISCUSION

EN EL PRESENTE ESTUDIO SE HAN OBTENIDO EVIDENCIAS - QUE PERMITEN SUSTENTAR EL EFECTO PROTECTOR DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA CONTRA EL DAÑO CEREBRAL PROVOCADO POR ISQUEMIA/A - NOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA. PARA ESTE FÍN SE UTILIZÓ UN MODELO - EXPERIMENTAL DE DAÑO CEREBRAL INDUCIDO POR PARO CARDIORRESPIRATO - RIO EN GATOS, SEMEJANTE EN SUS ASPECTOS FUNDAMENTALES AL DESCRITO POR TODD Y COLS ⁷¹, CUAL PUEDE SER REPRESENTATIVO DE DIVERSOS FENÓ - MENOS CEREBRALES DE LA SITUACIÓN CLÍNICA ASOCIADA AL PARO CARDIO - RRRESPIRATORIO EN HUMANOS. EL ESTUDIO SE EFECTUÓ EN CONDICIONES - CUIDADOSAMENTE CONTROLADAS, ASÍ EL PARO CARDIORRESPIRATORIO SE - LLEVÓ A CABO CON LA PACO₂, PAO₂, PH, ELECTRÓLITOS, PAMS Y PVC EN - VALORES FISIOLÓGICOS Y DICHS VALORES SE RESTAURARON EN LOS PRIME - ROS 30 MIN SIGUIENTES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO. ASÍ MISMO, LA - REANIMACIÓN CARDIOVASCULAR SE LLEVÓ A CABO DE ACUERDO A UN PROTO - COLO BIEN DEFINIDO, INCLUYENDO NO MÁS DE 4 MIN PARA SU CULMINA - CIÓN Y DE ESTA FORMA, REDUCIR AL MÍNIMO LA INFLUENCIA DE VARIA - BLES EN LAS CONDICIONES DEL MEDIO INTERNO CAPACES DE MODIFICAR LA - PRESENCIA, INTENSIDAD Y CURSO TEMPORAL DE LAS ALTERACIONES FISIO - PATOLÓGICAS INDUCIDAS POR LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGU - DA. TAMBIÉN EL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL PARO CARDIORRESPIRATO - RIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA Ó SO - LUCIÓN SALINA FUE CONSTANTE EN TODOS LOS ANIMALES.

LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE CLORHIDRATO DE -

KETAMINA PARA EFECTUAR LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS PREVIOS - AL PARO CARDIORRESPIRATORIO Y LA MENOR DURACIÓN DE ÉSTE, FUERON LAS DOS DIFERENCIAS PRINCIPALES QUE SE INTRODUJERON EN EL PRESENTE ESTUDIO RESPECTO AL MODELO EXPERIMENTAL REFERIDO ANTERIORMENTE⁷¹, NO OBSTANTE, LA AUSENCIA DE SIGNOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS INDICADORES DEL EFECTO DE CLORHIDRATO DE KETAMINA, INMEDIATAMENTE ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO, PERMITEN SUPONER QUE ESTA DROGA NO TUVO INFLUENCIA PREPONDERANTE EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ESTE ESTUDIO. LA REDUCCIÓN EN EL TIEMPO DE PARO CARDIORRESPIRATORIO TUVO COMO OBJETO EL ASEGURAR LA SOBREVIVENCIA DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN, AUNQUE SE ANTICIPÓ LA POSIBILIDAD DE QUE EL DAÑO CEREBRAL FUERA MENOR QUE EL DESCRITO EN OTROS ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON PARO CARDIORRESPIRATORIO DE MAYOR DURACIÓN^{57,71,72,91,97}

POR OTRA PARTE EL REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO Y DE LA AMN EN GATOS IMPLANTADOS A PERMANENCIA, PERMITIÓ LA EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL INDUCIDOS POR LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA, TANTO EN FORMA INMEDIATA COMO A LARGO PLAZO DURANTE ESTADOS CONDUCTUALES BIEN DEFINIDOS Y EN CONDICIONES AMBIENTALES CONTROLADAS.

LOS DATOS OBTENIDOS DEL ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA SON IMPORTANTES INDICADORES DEL ESTADO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN SITUACIONES DE ISQUEMIA CEREBRAL^{20,138}. SE HA SEÑALADO QUE LOS FENÓMENOS ELECTROEN-

CEFALOGRÁFICOS QUE OCURREN DESPUÉS DE UN PERÍODO DE ISQUEMIA/A-NOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA, TIENEN UNA GRAN IMPORTANCIA DEBIDO A QUE SUS CARACTERÍSTICAS SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA MAGNITUD DEL DAÑO CEREBRAL ^{4,9,10,26,71,139}. NUESTRO RESULTADOS COINCIDEN CON LOS FENÓMENOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS PREVIAMENTE REPORTADOS, ASÍ DESPUÉS DEL APLANAMIENTO DEL EEG DURANTE EL PARO CARDIORRESPIRATORIO, SE OBSERVÓ UNA RECUPERACIÓN PROGRESIVA DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA CON EL TRANCURSO DEL TIEMPO A PARTIR DE LA RESUCITACIÓN, SIN EMBARGO LAS CARACTERÍSTICAS DEL EEG Y SU CURSO TEMPORAL DURANTE EL PERÍODO POST-PARO INMEDIATO FUERON CLARAMENTE DIFERENTES ENTRE LOS GATOS TRATADOS Y NO TRATADOS; EN EFECTO, LA PRESENCIA DE ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA "ANORMAL" ⁷¹ DURANTE LAS PRIMERAS HORAS CONSECUTIVAS AL PARO CARDIORRESPIRATORIO FUE CARACTERÍSTICA CONSTANTE EN LOS ANIMALES NO TRATADOS, EN CAMBIO, EN LOS ANIMALES TRATADOS, LA AUSENCIA DE ESTA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA "ANORMAL", LA PRESENCIA DE SIGNOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DEL EFECTO ANESTÉSICO DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA Y LA RECUPERACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA HASTA ADOPTAR CARACTERÍSTICAS-SIMILARES A LAS DEL CONTROL PREVIO AL PARO CARDIORRESPIRATORIO, SE OBSERVARON CONSISTENTEMENTE EN LOS ANIMALES TRATADOS.

LA PRESENCIA DE ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA "ANORMAL" DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO EN GATOS, SE CORRELACIONA CON MAYOR DAÑO NEUROLÓGICO, ASI MISMO SU AUSENCIA SE HA RELACIONADO CON MENOR DAÑO NEUROLÓGICO EN ANIMALES NO TRATA-

DOS Y CON EL EFECTO PROTECTOR DE LOS BARBITÚRICOS CONTRA EL DAÑO CEREBRAL⁷¹. EN ESTE SENTIDO, LA AUSENCIA DE DESCARGAS REPETITIVAS DE ALTA FRECUENCIA EN LOS ANIMALES TRATADOS, ES DE IMPORTANCIA PARA SUSTENTAR EL EFECTO PROTECTOR DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, YA QUE SE HA SUGERIDO QUE DICHA ACTIVIDAD "ANORMAL" PUEDE SER INDICADORA DE ACTIVIDAD EPILEPTOIDE EN EL TEJIDO CEREBRAL⁷¹, QUE POR SI MISMA PUEDE DAR LUGAR A UN INCREMENTO DE LA LESIÓN CEREBRAL CONSECUTIVA AL PARO CARDIORRESPIRATORIO. EN CONSECUENCIA, ES POSIBLE AFIRMAR, QUE LOS FENÓMENOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS PROVOCADOS EN LOS ANIMALES TRATADOS CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA^{10,16,28,51,71,126,127,139,140,141} SIGNIFIQUE QUE LOS EFECTOS DE ESTA MEZCLA DE ANESTÉSICOS ESTEROIDEOS INTERRUMPEN LA ACTIVACIÓN DE LOS FENÓMENOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DAÑO CEREBRAL INDUCIDOS POR LA ISQUEMIA/ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA^{8,11,12}.

ESTA POSIBILIDAD TAMBIÉN SE APOYA EN LA AUSENCIA DE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL EEG EN LOS DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO CON RESPECTO AL CONTROL PREVIO EN LOS ANIMALES TRATADOS, LO CUAL SUGIERE QUE LAS CONDICIONES FUNCIONALES GLOBALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO SON SEMEJANTES A LAS QUE PRESENTABAN LOS ANIMALES ANTES DE ESTE EVENTO, EN CAMBIO, LAS PROPORCIONES SIGNIFICATIVAMENTE MAYORES DE ONDAS LENTAS CON FRECUENCIA MENOR DE 6 Hz EN LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS LOS DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO EN -

ANIMALES NO TRATADOS, NO CORRESPONDEN AL PATRÓN ELECTROENCEFALOGRAFICO DE LOS MISMOS ANIMALES ANTES DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO. ADEMÁS LA PRESENCIA DE ONDAS LENTAS Y DE GRAN NÚMERO DE ESPIGAS EN EL EEG DE LOS ANIMALES NO TRATADOS SON INDICADORES DE MAYOR DAÑO CEREBRAL

LAS MODIFICACIONES DEL EEG SE ASOCIARON A DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA AMN DE LA FRM POR EFECTO DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO EN LOS ANIMALES NO TRATADOS CON RESPECTO A SU CONTROL, EN LOS CUALES, LA DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA DE LA AMN EN LA SITUACIÓN ATENTO-QUIETO SE INCREMENTÓ EN FORMA IMPORTANTE LOS DÍAS POSTERIORES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO; A DIFERENCIA DE LOS ANIMALES TRATADOS CON ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA, EN LOS QUE LOS VALORES PROMEDIO Y LA DISPERSIÓN DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA FUERON SIMILARES AL CONTROL PREVIO AL PARO CARDIORRESPIRATORIO, LA RELACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD NEURONAL DE LA FRM Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL EEG EN LOS ESTADOS DE ALERTA ESTÁ BIEN ESTABLECIDA^{142,143,144}, Y EN CONSECUENCIA LOS HALLAZGOS ANTERIORES PUEDEN SER INTERPRETADOS COMO CONSECUENCIA DEL EFECTO PROTECTOR DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA REDUCIENDO SIGNIFICATIVAMENTE LAS ALTERACIONES DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DE LA FRM ATRIBUIBLES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

LOS VALORES DE LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA SIGNIFICATIVAMENTE MAYORES EN LOS ANIMALES NO TRATADOS, CON RESPECTO A LOS ANIMALES TRATADOS, ES UN DATO RELEVANTE QUE CONFIRMA LOS HA-

LLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS OBSERVADOS EN FAVOR DEL EFECTO PROTECTOR DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA CONTRA EL DAÑO CEREBRAL. EN EFECTO, LA SORDERA, PÉRDIDA DE REACCIÓN DE APOYO, TRASTORNOS VISUALES Y DE ORIENTACIÓN, QUE PERSISTIERON HASTA 5 DÍAS DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO SON CONSECUENCIAS DE LAS ALTERACIONES ANATOMOFUNCIONALES CEREBRALES EN LOS ANIMALES NO TRATADOS. ASÍ MISMO, LA MUERTE DE DOS ANIMALES NO TRATADOS, ATRIBUÍBLE A CRISIS CONVULSIVAS SUBINTRANTES DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS SIGUIENTES AL PARO CARDIORRESPIRATORIO ENFATIZA LAS DIFERENCIAS EN EL ESTADO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LOS ANIMALES TRATADOS Y NO TRATADOS DESPUÉS DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

ES IMPORTANTE SEÑALAR QUE CON LA DOSIS DE ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA QUE SE REQUIRIÓ PARA MANTENER EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN LA MÁXIMA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL, SOLO DOS ANIMALES TRATADOS REQUIRIERON LA ADMINISTRACIÓN DEL CLORHIDRATO DE DOPAMINA DURANTE LOS PRIMEROS 60 MIN A PARTIR DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ANESTÉSICO PARA EL MANTENIMIENTO DE LA PAMS ENTRE 11.997 Y 13.33 KPa (90 A 100 TORRS), LO CUAL CONFIRMA EL ALTO MARGEN DE SEGURIDAD DE ESTA MEZCLA ANESTÉSICA EN CUANTO A LA POSIBILIDAD DE ALTERACIONES CARDIOVASCULARES, AUN EN CONDICIONES FUNCIONALES CARDIOVASCULARES Y CEREBRALES CRÍTICAS ^{119, 120, 123, 141}.

LA POSIBILIDAD DE OBTENER EFECTOS PROTECTORES -

CONTRA EL DAÑO CEREBRAL EN DOSIS INFERIORES A LAS AQUÍ UTILIZADAS. ASÍ COMO EL GRAN MARGEN DE SEGURIDAD DEL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA DEMOSTRADOS EN LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES - DEL PRESENTE ESTUDIO, SUGIEREN LA POSIBILIDAD DEL USO CLÍNICO, COMO PARTE DE LAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS CONTRA EL DAÑO CEREBRAL. NO OBSTANTE SE HAN REPORTADO FENÓMENOS ANAFILACTOIDES, ATRIBUÍBLES AL SOLVENTE DE ESTA MEZCLA ANESTÉSICA, QUE AUNQUE MÁS FRECUENTES EN EL PERRO¹²², PUEDEN PRESENTARSE EN EL HUMANO. SIN EMBARGO EN VISTA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS, SE JUSTIFICA LA BÚSQUEDA DE UN SOLVENTE PARA EL ACETATO DE ALFADOLONA/ALFAXALONA - CARENTE DE ESTE EFECTO INDESEABLE.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Safar P.
Introduction on the evolution of brain resuscitation.
Crit Care Med 6:199-202, 1978.
- 2.- Steen P.A. and Michenfelder J.D.
Mechanisms of barbiturate protection.
Anesthesiology 53:183-185, 1980.
- 3.- Safar P.
Reanimatology - the science of resuscitation.
Crit Care Med 10:134-136, 1982.
- 4.- Snyder B.D., Ramirez-Lassepas M. and Lippert D.M.
Neurologic status and prognosis after cardiopulmonary arrest: I. A prospective study.
Neurology 27:807-811, 1977.
- 5.- Brelvik H., Safar P., Sands P., Fabritius R., Lind B., Lust P., Mullie-A., Malcolm O., Renck H. and Snyder J.V.
Clinical feasibility trials of barbiturate therapy after cardiac arrest.
Crit Care Med 6:228-244, 1978.
- 6.- Granger C.V., Greer D.S., Liset E., Coulombe R. and O'Brien E.
Measurement of outcomes of care for stroke patients.
Stroke 6:34-41, 1975.
- 7.- Nussmeir N.A., Arlund C. and Slogoff S.
Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral - protection by a barbiturate.
Anesthesiology 64:165-170, 1986.
- 8.- Safar P. and Nemoto E.
Brain Resuscitation.
Acta Anaesth Scand Suppl 70:60-74, 1978.
- 9.- Edgren E., Sutton R.N., Abramson N.S., Safar P., Kelsey S.F., Reinmuth - O., Dtre K.M. and Snyder J.V.
Early predictors of poor outcome in comatose cardiac arrest survivors.
Anesthesiology 3A. 65:A88, 1986.
- 10.- Moller M., Holm B., Sindrup E. and Nielsen B.L.
Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patients with acute myocardial infarction.
Acta Med Scand 203:31-37, 1978.
- 11.- Nemoto E.M.
Pathogenesis of cerebral ischemia-anoxia.
Crit Care Med 6:203-214, 1978.

- 12.- Raichle M.E.
Pathophysiology of brain ischemia.
Ann Neurol 13:2-10, 1983.
- 13.- Graham D.I.
The pathology of brain ischemia and possibilities for therapeutic intervention.
Br J Anaesth 57:3-17, 1985.
- 14.- Siesjö B.K. and Wieloch T.
Cerebral metabolism in ischaemia: neurochemical basis for therapy
Br J Anaesth 57:47-62, 1985.
- 15.- Plum F.
What cause infarction in ischemic brain? : The Robert Watenberg Lecture
Neurology (NY) 33:222-223, 1983.
- 16.- Dearden N.M.
Ischaemic brain.
Lancet 2:255-259, 1985.
- 17.- Hochachka P.W.
Defense strategies against hypoxia and hypothermia.
Science 231:234-241, 1986.
- 18.- Hosseman K.A. and Kleihues P.
Reversibility of ischemic brain damage.
Arch Neurol 29:375-384, 1973.
- 19.- Kintner J., Costelo J.D. Levin A.B. and Gilboe I.D.
Brain metabolism after 30 minutes of hypoxic or anoxic perfusion or - ischemia.
Am J Physiol 239:E509, 1980.
- 20.- Drewes L.R., Gilboe J.D. and Betz A.L.
Metabolic alterations in brain during anoxic-anoxia and subsequent recovery
Arch Neurol 29:385-390, 1973.
- 21.- Siesjö B.K. and Ljunggren B.
Cerebral energy reserve after prolonged hypoxia and ischemia.
Arch Neurol 29:400-407, 1973.
- 22.- Siesjö B.K. Carlsson C., Hägerdal M., Nordström C.H.
Brain metabolism in the critically ill.
Crit Care Med 4:283-294, 1976.
- 23.- Schutz H., Silverstein P.R. Valpalahti M., Bruce D.A., Mela L and Langfitt T.A.
Brain mitochondrial function after ischemia and hypoxia. I. Ischemia induced by increased intracranial pressure.
Arch Neurol 29:408-416, 1973.

- 24.- Schutz H., Silvertstein P.R., Vapalahti M., Bruce D.A., Mela L., and Langfitt T.W.
Brain mitochondrial function after ischemia and hypoxia. II. Normotensive systemic hypoxemia.
Arch Neurol 29:417-419, 1973.
- 25.- Astrup J.
Energy-requiring cell functions in the ischemic brain.
Their critical supply and possible inhibition in protective therapy.
J Neurosurg 56:482-497, 1982.
- 26.- Rehinrona S., Rosén I. and Smith M.L.
Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiologic and metabolic variables.
Exp Neurol 87:458-473, 1985.
- 27.- Tappel A.L.
Lipid peroxidation damage to cell components.
Fed Proc 32:1870-1874, 1973.
- 28.- Demopoulos H.B.
The basis of free radical pathology.
Fed Proc 32:1859-1861, 1973.
- 29.- Yoshida S., Inoh S., Asano T., Sano K., Kubota M., Shimazaki H. and Ueta N.
Effect of transient ischemia on free acids and phospholipids in the gerbil brain.
J Neurosurg 53:323-331, 1980.
- 30.- Yoshida S., Abe K., Busto R., Watson B.D., Kogure K. and Ginsberg N.D.
Influences of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain.
Brain Res 245:307-316, 1982.
- 31.- Demopoulos H.B.
Control of free radicals in biologic systems.
Fed Proc 32:1904-1908, 1973.
- 32.- Cahn J., Borseix J.P., Akimjak J.P., Angignard J., Labos M. and Lebeau M.
Revue sur certains antagonistes de la peroxydation des lipides membranaires par les radicaux libres dans la thérapeutique des accidents vasculaires cérébraux aigus d'origine ischémique.
Agressologie 23:21-29, 1982.
- 33.- Yotis A. and Vigouret J.M.
Modifications de la neurotransmission dans l'infarctus cérébral (revue).
Agressologie 23:9-12, 1982.

- 34.- Spielman G.
Coma: a clinical review.
Heart and Lung 10:700-707, 1981.
- 35.- Zivin J.A. and DeGirolami U.
Studies of the influence of biogenic amines in central nervous system -
ischemia.
Stroke 17:509-514, 1981.
- 36.- Iijima S., Hara K., Suga H., Nakamura D. and Kameyama M.
Effect of ischemia on hydroxylase cofactor (tetrahydrobiopterin) and -
monoamine neurotransmitters in rat brain.
Stroke 17:529-533, 1986.
- 37.- White B.C., Aust S.D., Arfors K.E., Aronson L.D.
Brain injury by ischemic anoxia: hypotension extension a tale of Two -
Ions?
Ann Emerg Med 13:862-867, 1984.
- 38.- Heuser D. and Guggenberger H.
Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs.
Br J Anaesth 57:23-33, 1985.
- 39.- Meldrum B., Evans M., Griffiths T. and Simon R.
Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium
entry.
Br J Anaesth 57:44-46, 1985.
- 40.- Ames A. III. and Nesbett F.B.
Pathophysiology of ischemic cell death: III. Role of extracellular -
factors.
Stroke 14:233-240, 1983.
- 41.- Fischer E.G.
Impaired perfusion following cerebrovascular stasis.
Arch Neurol 29:361-364, 1973.
- 42.- Ames A. III., Wright L.R., Llowada M., Thurston J.N. and Majno G.
Cerebral ischemia. II The no-reflow phenomenon.
Am J Pathol 52:437-446, 1968.
- 43.- Ames A. III and Nesbett F.B.
Pathophysiology of ischemic cell death: II Changes in plasma membrane -
permeability and cell volume.
Stroke 14: 227-233, 1982.
- 44.- Fischer E.G., Ames A. III., Hedley-Whyte E.T. and O'Gorman S.
Reassessments of cerebral capillary changes in acute global ischemia -
and their relationship to the "no reflow phenomenon".
Stroke 8:36-39, 1977.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 45.- Olesen S.P.
Rapid increase in blood-brain barrier permeability during severe hypoxia and metabolic inhibition.
Brain Res 360:24-29, 1986.
- 46.- Schuier F. and Hossman K.A.
Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema.
Stroke 6:593-601, 1980.
- 47.- Klatzo I.
Brain edema following brain ischemia and the influence of therapy.
Br J Anaesth 57:18-22.
- 48.- Plum F.
The clinical problem: How much anoxia-ischemia damages the brain?
Arch Neurol 29:350-360, 1973.
- 49.- Safar P., Bleyaert A., Nemoto, E., Moosy J. and Snyder J.V.
Resuscitation after global brain ischemia-anoxia.
Crit Care Med 6:215-227, 1978.
- 50.- Baldy-Moulinier M.
La protection pharmacologique cérébrale.
Agressologie 23:3-8, 1982.
- 51.- Frost E.A.M.
Brain preservation.
Anesth Analg 60:821-832, 1981.
- 52.- Miller J.D.
Head injury and brain ischaemia-implication therapy.
Br J Anaesth 57:120-129, 1985.
- 53.- Cammermeyer J.
"Ischemic neuronal disease" of spielmeyer: A reevaluation.
Arch Neurol 29:391-393, 1973.
- 54.- Brieley J.B. Meldrum B.S. and A.W.
The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell - change.
Arch Neurol 29:367-374, 1973.
- 55.- Hossman K.A. and Schuier F.J.
Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations
Stroke 11:583-592, 1980.
- 56.- Nemoto E.M., Erdmann W., Strong E., Rao G.R. and Moosy J.
Regional brain PO2 after global ischemia in monkeys: evidence for regional differences in critical perfusion pressures.
Stroke 10:44-52, 1979.

- 57.- Nemoto E.M., Bleyaert A.L., Moosy J.M. Rao J.R. And safar P.
global brain ischemia: a reproducible monkey model.
Stroke 8: 558-564, 1977.
- 58.- Ames A. III. and Nesbett F.B.
Pathophysiology of ischemic cell death: time of onset of irreversible-
damage: importance of the different components of the ischemia insult.
Stroke 14:219-226, 1983.
- 59.- Todd N.V., Picozzi P., Crockard A. and Ross Russel R.W.
Duration of ischemia influences the development and resolution of is-
chemic brain edema.
Stroke 17:466-471, 1986.
- 60.- Heiss W.D.
Flow threshold of functional and morphological damage of brain tissue.
Stroke 14:329-331, 1983.
- 61.- Branston N.M., Symon L. and Crockard H.A.
Recovery of the cortical evoked response following temporary middle -
cerebral artery occlusion in baboons: relation to local blood flow and
PO₂.
Stroke 7:151-157, 1976.
- 62.- Safar P.
Recent advances in cardiopulmonary-cerebral resuscitation: A review.
Ann Emerg Med. 13:856-862, 1984.
- 63.- Suzuki J., Tanaka S. and Yoshimoto T.
Recirculation in the acute period of cerebral infarction: brain swelling
and its suppression using manitol.
Surg Neurol 14:467-472, 1980.
- 64.- Katz L., Vaagenes P., Safar P., Diven W. and Swint K.
Brain resuscitation potential of methylprednisolone after asphyxial -
cardiac arrest in rats.
Anesthesiology 3A, 63:A111, 1986.
- 65.- Hagerdal M., Welsh F.A, Keykhah M., Pérez E. and Harp J.R.
Protective effects of combinations of hypothermia and barbiturates in
cerebral hypoxia in the rat.
Anesthesiology 49:165-169, 1978.
- 66.- Carlsson C., Hagerdal M. and Siesjö B.K.
Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused
by arterial hypoxia.
Anesthesiology 44:27-35, 1976.
- 67.- Lassen N.A.
Cerebral circulation and anaesthesia
Acta Anaesth Scand suppl 70:53-55, 1978.

- 68.- Gisvold S.E. and Steen P.A.
Drug therapy in brain ischaemia.
Br J Anaesth 57:96-109, 1985.
- 69.- Hoff J.T.
Cerebral protection.
J Neurosurg 65:579-591, 1986.
- 70.- Yamamoto M., Shima T., Uozumi T., Sogabe T., Yamada K. and Kawasaki T.
A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of alfa-tocopherol administration.
Stroke: 14:977-982, 1983.
- 71.- Todd M.M., Chadwick H.S., Shapiro H.M., Dunlop B.J. Marshal L.F. and -
Dueck R.
The neurologic effects of thiopental following experimental cardiac arrest in cats.
Anesthesiology 57:76-86, 1982.
- 72.- Bleyaert A.L., Nemoto E.M., Safar P., Stezoski S.W., Mickell J.J., -
Moosy J. and Rao G.R.
Thiopental amelioration of braindamage after global ischemia in monkeys
Anesthesiology 49:390-398, 1978.
- 73.- Shapiro H.M.
Barbiturates in brain ischaemia.
Br J Anaesth 57:82-95, 1985.
- 74.- Theodore W.H., DiChiro G., Margolin R., Rishbein D., Porter R.J. and
Brooks R.A.
Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism.
Neurology 36:60-64, 1986.
- 75.- Astrup J., Sørensen P.M. and Sørensen H.R.
Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by -
hypothermia, pentobarbital and lidocaine.
Anesthesiology 55:263-268, 1981.
- 76.- Hertz E., Shargool M. and Hertz L.
Effects of barbiturates on energy metabolism by cultured astrocytes
and neurones in the presence of normal and elevated concentrations of
potassium.
Neuropharmacol 25:533-539, 1986.
- 77.- Newberg L.A.
Cerebral resuscitation: advances and controversies.
Ann Emerg Med 13:583-586, 1984.

- 78.- Newberg L.A., Milde J.H. and Michenfelder J.D.
The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity.
Anesthesiology 59:23-28, 1983.
- 79.- Fitch W., McGeorge A.P. and McKensie E.T.
Anaesthesia for studies of the cerebral circulation: a comparison of pheniclidine and althesin in the baboon.
Br J Anaesth 50:985-990, 1978.
- 80.- Davis D.W., Hawkins R.A., Mans A.M., Hibbard L.S. and Biebuyck J.F.
Regional cerebral glucose utilization during althesin anesthesia.
Anesthesiology 61:362-368, 1984.
- 81.- Milde L.N., Milde J.H. and Michenfelder J.D.
Cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of etomidate in dogs.
Anesthesiology 63:371-377, 1985.
- 82.- Nugent M., Artru A.A. and Michenfelder J.D.
Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate.
Anesthesiology 56:172-176, 1982.
- 83.- Saidman L.J.
Midazolam: pharmacology and uses.
Anesthesiology 62:310-324, 1985.
- 84.- Laha R.K., Dujovny N., Barrionuevo P.J., De Castro S.C., Hellstrom H.R. and Maroon J.C.
Protective effects methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolotomy.
J. Neurosurg 49:508-516, 1978.
- 85.- Marshall L.F., Camp P.E. and Bowers S.A.
Dimethylsulfoxide for the treatment of intracranial hypertension a preliminary study.
Neurosurg 14:659-663, 1984.
- 86.- Shiu G.K., Nemoto E.M. and Nemmer J.
Dose of thiopental, pentobarbital and phenitoin for maximal therapeutic effects in cerebral ischemic anoxia.
Crit Care Med 11:452-459, 1983.
- 87.- Cullen J.P., Aldrete J.P., Jankovsky L. and Romo-Salas F.
Protective action of phenitoin in cerebral ischemia.
Anest Anal 58:165-169, 1979.
- 88.- Mabe H., Nagai H., Takagi T., Umemura S. and Ohno M.
Effect of nimodipine on cerebral functional and metabolic recovery following ischemia on the rat brain.
Stroke 3:501-505, 1986.

- 89.- Desphande J. And Wieloch T.
Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates ischemic brain damage in the rat.
Anesthesiology 64:215-224, 1986.
- 90.- Winegar C.P., Henderson O., White B.C., Jackson R.E., O'hara T., Krause G.S., Vigor D.N., Kontry R., Wilson W., and Shelby-Lane C.
Early amelioration of neurologic deficit by lidoflazine after fifteen - minutes of cardiopulmonary arrest in dogs.
Ann Emerg Med 12:471-477, 1983.
- 91.- Steen P.A., Gisvold S.E., Milde J.H., Newberg L.A., Scheithauer B.W., Lanier W.L. and Michenfelder J.D.
Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates.
Anesthesiology 62:406-414, 1985.
- 92.- Chang J.L., Chang G.L., Nemoto E.M., Hung T.K. and Newner J.P.
Protective effect of i.v. lidocaine in acute experimental spinal cord injury.
Anesthesiology 3A, 55:A319, 1986.
- 93.- Baskin D.S. and Hosobuchi Y.
Naloxone reversal of ischaemic neurological deficits in man.
Lancet 8:272-275, 1981.
- 94.- Ogawa N., Tsukaoto S., Hirose Y. and Kurosa H.
Survival effect of coenzyme Q₁₀ and naloxone on experimental stroke - gerbils.
Pharmacol Biochem Behav 24:315-317, 1986.
- 95.- Faden A.I.
Neuropeptides and stroke. Current status and potential application.
Stroke 14:169-172, 1983.
- 96.- Adams H.P., Plinger C.P., Barsan W.G., Butler M.J., Graff-Radford N.R. Brott T.G., Biller J., Damasio H., Tomsick T., Golberg M., Spilker J.A. Berlinger E., Danbrosia J., Birca M. and Hollern R.
A dose escalation study of large doses of naloxone for treatment of patients with acute cerebral ischemia.
Stroke 17:404-409, 1986.
- 97.- Gisvold S.E., safar P., Hendrickx H.H.L., Rao G., Moosy J. and Alexander H.
Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys.
Anesthesiology 60:88-96, 1984.
- 98.- Hirsman C.A., Edelstein R.A., Ebertz J.M. and Hanifin J.M.
Thiobarbiturate-induced histamine release in human skin mast cells.
Anesthesiology 63:353-356, 1985.

- 99.- Lorenz W. and Doenicke A.
Anaphylactoid reaction and histamine release by barbiturate induction agents: clinical relevance and patho-mechanisms.
Anesthesiology 63:351-352, 1985.
- 100.- Butler J.M., Kazmieriwsky J.A., Bruss R.D. and Hirshman C.A.
An unusual adverse drug reaction to thiopental.
Anesthesiology 57:51-53, 1982.
- 101.- Sawada Y., Sugimoto H., Kobayashi H., Ohashi N., Yoshioka T. and Sugimoto T.
Acute tolerance to high dose barbiturate treatment in patients with severe head injuries.
Anesthesiology 56:53-54, 1982.
- 102.- Spetzler R.F. and Selman W.R.
Risks of barbiturate therapy.
J. Neurosurg 53:581, 1980.
- 103.- Artru A.A.
Relationship between cerebral volume and CSF pressure during anesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs.
Anesthesiology 60:575-579, 1984.
- 104.- Poulton T.J. and Ellingson J.
Seizure associated with induction of anesthesia with isoflurane.
Anesthesiology 60:471-476, 1984.
- 105.- Warner D.S., Desphande J.K. and Wieloch T.
Isoflurane does not ameliorate post-ischemic neuronal necrosis in the rat.
Anesthesiology 3A, 63:A410, 1986.
- 106.- Grosslight K., Foster R., Colchan A.R. and Bedford R.F.
Isoflurane for neuroanesthesia: risk factors for increase in intracranial pressure.
Anesthesiology 63:533-536, 1985.
- 107.- Gancher S., Laxer K.D. and Krieger W.
Activation of epileptogenic activity by etomidate.
Anesthesiology 61:616-618, 1984.
- 108.- Litle J.R., Cook A. and Lesser R.P.
Treatment of acute focal cerebral ischemia with dimethylsulfoxide.
Neurosurg 9:34-39, 1981.
- 109.- Pritts L.H., Young A.R., McCulloch J. and Mackenzie E.
Vasomotor effects of dimethyl sulfoxide on cat cerebral arteries in vitro and in vivo.
Stroke 17:483-487, 1986.

- 110.- Desphande J.K. and Wieloch T.
The role of diphenilhydantoin in the treatment of ischemic brain -
damage.
Anesthesiology 3A, 65:A318, 1986.
- 111.- Chugani H.T., Ackermann R.F., Chugani D.C. and Engel J. Jr.
Opioid-induced epileptogenic phenomena. Anatomical, behavioral and -
electroencephalographic features.
Ann Neurol 15:361-368, 1984.
- 112.- Malin D.H. Leavell J.G., Freeman K., Kinsler W.C. and Reagan M.A.
Continuous infusion of naloxone: effects on behavior an oxygen consump
tion.
Pharmacol Biochem and Behav 22:791-795.
- 113.- Bohn D.J., Biggar W.D. Smith C.R., Conn A.W. Barker G.A.
Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pres-
sure monitorin on morbidity and mortality after near-drowning.
Crit Care Med 14:529-534, 1986.
- 114.- Steen P.A.
Barbiturate protection against ischemic brain.
Scan J Clin Lab Invest 40:205-207, 1980.
- 115.- Rockoff M.A. and Shapiro H.M.
Barbiturate following cardiac arrest: possible benefit or Pandora's -
box?
Anesthesiology 49:385-387, 1978.
- 116.- Michenfelder J.D.
Barbiturate for brain resuscitation: yes and no.
Anesthesiology 57: 74-75, 1982.
- 117.- Clarje R.S.J., Dundee J.W. and Carson I.W.
Some aspects of clinical pharmacology of althesin.
Postgrad Med J (June Supl):62-65, 1972.
- 118.- Sear J.W. and Prys-Roberts C.
Plasma concentrations of alphaxalone during continuous infusion of -
althesin
Br J Anaesth 51:861-865, 1979.
- 119.- Miller D.C., Bradford E.M.W. and Campbell D.
Haemodynamic effects of althesin in poor risk patients.
Postgrad Med J (June suppl): 133-137, 1972.
- 120.- Gordh T.
The effect of althesin on the heart in situ in the cat.
Postgrad Med J (June suppl):31-32, 1972.

- 121.- Sutton J.A.
A brief history of steroid anaesthesia before althesin (CT1341)
Postgrad Med J (Jun suppl) 9-13, 1972.
- 122.- Davis B. and Pearce D.R.
An introduction to althesin (CT 1341).
Postgrad Med J. (June suppl) 13-17, 1972.
- 123.- Gyermeck L. And Soyka L.F.
Steroid anesthetics.
Anaesthesiology 42:331-334, 1975.
- 124.- Agnoli A., Leonardis G. and Palesse N.
Utilisation de l'alfatesine dans le traitement du coma traumatique -
et vasculaire.
Agressologie 23:65-68, 1982.
- 125.- Chance B. and Hollunger G.
Inhibition of electron and energy transfer in mitochondria. I. Effects
of amital, thiopental, rotenone, progesterone and methylene glycol.
J Biol Chem 278:418-431, 1963.
- 126.- De Riu P.L., Sussini G. and Rujū P.
Anticonvulsant activity of althesin on experimental epilepsy.
Br J Anaesth 54:343-347, 1982.
- 127.- Wardley-Smith B. and Little H.J.
In vivo interactions between the benzodiazepine antagonist RO 15-1788
and the steroid anesthetic althesin in rats.
Br J Anaesth 57:629:633, 1985.
- 128.- Pickerodt V., Coroneos N.J., McDowall D.G. and Keane N.P.
Effect of althesin on carotid blood flow and intracranial pressure in
the anesthetized baboon: a preliminary communication.
Postgrad Med J (June suppl): 58-60, 1972.
- 129.- Dearden N.M. and McDowall D.G.
Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased -
intracranial pressure after head injury.
Br J Anaesth 57:361-368, 1985.
- 130.- Keane N.P., McDowall D.G., Turner J.M., Lane J.R., Pickerodt J.W. -
and Coroneos N.J.
The time course of cerebral circulatory and metabolic changes with -
althesin.
Br J Anaesth 45:117-118, 1973.

- 131.- Buchwald, J.S., Hosltein, S.B. Weber, D.S.
Multiple unit recording technique, interpretation and experimental application. En: Thompson, R.F., Patterson, M.M., (Eds), Bioelectric Recording Techniques. Vol 1-A, Academic Press New York, 1973, pp 201-242.
- 132.- Cervantes, M. De la Torre, L. and Beyer, C.
Analysis of various factors involved in EEG synchronization during milk drinking in the cat.
Brain Res; 91:89-98, 1975.
- 133.- Guzman-Flores, C., Alcaraz, M. and Fernandez-Guardiola, A.
Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology Bol Inst Estud Med Biol (Mex); 16:29-31, 1958.
- 134.- Downie, M.N. and Heath, R.W.
Métodos Estadísticos Aplicados. En: Harper and Row (Eds) New York, 1986.
- 135.- Siegel, S.
Estadística no Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta en: Editorial Trillas (Eds) México, D.F. 1986.
- 136.- Jouvett, M.
Neurophysiology of the states of sleep.
Physiol Rev; 47:117-177, 1967.
- 137.- Winters, W.D., Mori, K., Spooner, C.E. and Kado, R.T.
Correlation of reticular and cholelear multiple unit activity with auditive evoked responses during wakefulness and sleep I.
Electroenceph clin Neurophysiol; 23:539-545, 1967.
- 138.- Smith, D.S. Nicka, S., Subramanian, H.B., Bloom, M. and Chance, B.
The relationship between brain high energy metabolites, EEG power and somatosensory evoked potentials during and after episode of profound hypoxia.
Anesthesiology 3A, 65:A308, 1986.
- 139.- Kayser G and Neundörfer B.
The prognostic value of EEG in ischaemic cerebral insults.
Electroenceph Clin Neurophysiol 49: 608-617, 1980.
- 140.- Fitch, W.
Protection of the brain from ischaemia.
Br J Anaesth 53:201-202, 1981.
- 141.- Bendtsen, A. Kruse, A. Madsen, J.B., Astrup, J., Rosenørn J., Blatt-Lyon and Cold G.E.
Use of a continuous infusion of althesin in neuroanaesthesia.

- 142.- Moruzzi, G. and Magoun, H.W.
Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
Electroenceph Clin Neurophysiol 1; 455-473, 1949.
- 143.- Bradley, P.B. and Key, B.J.
The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain.
Electroenceph Clin Neurophysiol 10:97-110, 1958.
- 144.- Darbinjan, T.M. Golovvchinsky, V.B. and Plehotkina, S.I.
The effects of anesthetics on reticular and cortical activity.
Anesthesiology 34:219-229, 1971.