

Prevención de las complicaciones neurológicas en el clampeo aórtico prolongado mediante hipotermia medular regional en el conejo

Estudio experimental, prospectivo y aleatorizado

Bres.: Fernando Bonilla*, Eduardo Voliović*, Juan Cossa**, Leonardo Toscano**, Nicolás Carbone **, Nicolás Brañas**, Eduardo Varela*, Dres.: Jorge Curi***, Guillermo Laviña ***, Roberto Valiñas****, Julio Sanguinetti*****

Resumen

Objetivo: Aumentar el tiempo de clampeo en conejos con y sin protección medular hasta alcanzar los 90 minutos, valorando el rol protector de la perfusión de suero fisiológico a 4 °C en la isquemia de la médula espinal.

Material y método: Fueron utilizados 15 conejos neozelandeses. Se realizó disección de sector aórtico infrarrenal y de su bifurcación. En forma aleatorizada fueron designados tres grupos. Grupo I (n=5), sin protección con hipotermia, clampeo aórtico infrarrenal y de la bifurcación aórtica durante 90 minutos. Grupo II (n=5), protección con

Departamento Básico de Cirugía (Director Prof. Dr. Julio Sanguinetti. Facultad de Medicina - Montevideo.

hipotermia. Cateterización de aorta abdominal con catéter intravenoso; clampeo de aorta infrarrenal y de la bifurcación aórtica, y perfusión con suero fisiológico frío (4 °C) durante 90 minutos. Grupo III (n=5), igual al grupo II, pero la perfusión de suero fisiológico (SF) se realizó a temperatura ambiente (17-21 °C). A las 24 y 48 hs, se valoró el estado neurológico mediante la utilización del score de Tarlov. El análisis estadístico fue realizado según el test de Mann Whitney.

Resultados: Grupo I, a las 24 y 48 hs todos los animales mostraron paraplejia irreversible (score de Tarlov 0). Grupo II, a las 24 hs, todos los animales mostraron recuperación neurológica completa (score de Tarlov IV), Grupo III, 3 animales mostraron paraplejia irreversible, 1 mostró score de Tarlov 1, y solo 1 de ellos evidenció una recuperación neurológica completa. A las 48 hs no se hallaron diferencias en ninguno de los grupos. Grupo

Presentado al Premio Form del 53° Congreso Uruguayo de Cirugía, 27-30 de noviembre de 2002.

* Ayudante Dpto. Básico de Cirugía

** Colaborador Honorario Dpto. Básico de Cirugía

*** Asistente Dpto. Básico de Cirugía

**** Prof. Adjunto Dpto. Básico de Cirugía,

***** Prof. Director Dpto. Básico de Cirugía.

Correspondencia: Dr. Fernando Bonilla
e-mail: fenve@montevideo.com.uy

I vs. Grupo II, $p=0,0079$; Grupo II vs. Grupo III, $p=0,047$; Grupo I vs. Grupo III, $p=0,444$.

Conclusión: Se demostró que la utilización de hipotermia regional, en conejos, mediante la perfusión de SF a 4 °C a los 90 minutos de clampeo aórtico y consecuente isquemia medular, tiene un efecto protector en la lesión medular, y en la preservación de la función neurológica luego de 48 hs.

Palabras clave:

Aorta
Conejos
Procedimientos quirúrgicos vasculares
Experimentación animal

Abstract:

Objective: To increase clamping time in rabbits with or without medullar protection, up to 90 minutes, evaluating the protective role of saline perfusion at 4°C in bone marrow ischemia.

Material and method: Fifteen New Zeland rabbits were used in the experiment. A dissection was made in the infrarenal aortic sector and its bifurcation. Rabbits were distributed in a random manner into three groups. Group I (n=5), without proction with hypothermia, infrarenal aortic clamping and aortic bifurcation, for 90 minutes; Group II (n=5), protection with hypothermia. Catheterization of abdominal aorta with intravenous catheter, clamping of infrarenal aorta and aortic bifurcation and perfusion with cold saline (4°C) for 90 minutes. Group III (n=5) same as Group II, with saline perfusion (SF) at room temperature (17-21°C). After 24 and 48 hours, neurologic condition was evaluated through the Tarlov score. Statistic analysis was made according to Mann Whitney's test.

Results: Group I: at 24 and 48 hours, all animals showed irreversible paraplegia (Tarlov Score 0). Group II: at 24 hrs all animals showed complete neurologic recovery (Tarlov Score IV). Group III. 3 animals showed irreversible paraplegia, 1 showed Tarlov score I and only 1 of them presented complete neurologic recovery. At 48 hours, no differen-

ces were found in any of the groups. Group I vs. Group II, $p=0,0079$; Group II vs. Group III, $p=0,047$; Group I vs. Group III, $p=0,444$.

Conclusion: This showed that the use of regional hypothermia in rabbits, through SF at 4°C at 90 minutes of aortic clamping and consequent marrow ischemia, has a protective effect in medullar lesion and in the perservation of neurologic function after 48 hours.

Key Words

Aorta
Rabbits
Vascular surgical procedures
Animal experimentation

Introducción

El desarrollo de paraplejía como resultado de la cirugía reparadora de aneurismas torácicos o toracoabdominales es una complicación devastadora que ocasiona déficits neurológicos permanentes. ^(1,2) Esta complicación se presenta hasta en un 38% de los casos, dependiendo de factores como: la duración del clampeo aórtico, la presencia de disección aórtica ⁽³⁾, la situación hemodinámica del paciente, y el tipo y extensión del aneurisma toracoabdominal (ATA), existiendo mayor riesgo en aquellos del tipo I y II. ⁽⁴⁾

Numerosos métodos de protección medular han sido utilizados para reducir el riesgo de paraplejía durante la reparación de los ATA, incluyendo: la utilización de diferentes fármacos (esteroides, naloxona, barbitúricos o papaverina), drenaje de líquido cefalorraquídeo, hipotermia ^(2, 5, 6), y medidas para aumentar la perfusión distal al clampeo aórtico, como circulación extracorpórea y shunts transitorios o definitivos.

Aunque la hipotermia sistémica es un protector comprobado y efectivo en la isquemia medular, esta puede ocasionar efectos adversos, como la aparición de arritmias y coagulopatías, e inclusive alterar diferentes funciones cardiopulmonares. ⁽⁷⁾ Para evitar la aparición de los efectos secundarios de la

hipotermia sistémica, uno de los métodos descriptos es la realización de hipotermia medular regional, la cual se logra perfundiendo suero fisiológico a 4 °C por un segmento aislado de aorta abdominal permitiendo que este se dirija por las arterias lumbares hacia la circulación medular.

Actualmente diversos trabajos realizados utilizando hipotermia regional mencionan los beneficios obtenidos de las diferentes técnicas de protección medular, pero ninguno de ellos prueba el tiempo límite de protección que se puede lograr con la misma. Los tiempos de protección propuestos en diferentes estudios (en el mejor de los casos, hasta 40 minutos^(3, 7, 8, 9)), ponen en duda la posible realización de una reparación aórtica sin complicaciones neurológicas cuando el clampeo aórtico se prolonga más allá de los límites señalados, por lo que debemos encontrar métodos que nos permitan obtener una intervención quirúrgica más segura.

En un trabajo previo realizado en el Departamento Básico de Cirugía se demostró que la utilización de hipotermia regional, a los 35 minutos de clampeo aórtico y consecuente isquemia medular, tiene un efecto protector en la lesión medular, y en la preservación de la función neurológica luego de 48 hs.⁽⁸⁾.

Nuestro objetivo es continuar con el trabajo anterior aumentando el tiempo de clampeo aórtico en conejos, valorando el rol protector de la perfusión de suero fisiológico a 4 °C en la isquemia de la médula espinal.

Se realizaron estudios pilotos previos, en donde valoramos la protección de la hipotermia regional frente a tiempos progresivos de isquemia medular, llegando a valores de protección cercanos a los 90 minutos, tiempo que fijamos como límite.

Se diseñó un estudio comparativo y aleatorizado, comparando a la hipotermia regional frente a dos grupos control: Clampeo aórtico simple, y clampeo aórtico con perfusión de SF a temperatura ambiente (17-21°C).

Material y método

Se utilizaron quince conejos neozelandeses de ambos sexos (3 - 4 kg), los cuales recibieron cuidado, analgesia, anestesia y eutanasia, adhiriéndose a las recomendaciones del código de protección animal utilizadas en el Laboratorio de Cirugía Experimental.

La inducción anestésica se realizó con acetilpromazina (0,75 mg/kg), hidrocloreto de ketamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg), por vía intramuscular. Esta combinación evita la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica asistida. Las restantes dosificaciones anestésicas fueron administradas intermitentemente, con el objetivo de mantener un adecuado nivel de anestesia.

Los animales fueron inmovilizados en la tabla de operaciones, la piel fue preparada con solución de yodo povidona, previo rasurado de la pared abdominal.

A través de incisión mediana xifopúbica se abordó en forma transperitoneal la aorta abdominal. Se realizó disección con tijera de los 2 cm proximales de la aorta abdominal infrarrenal y de su bifurcación, preservando las arterias lumbares. Finalizada la disección a cada animal le fue asignado en forma aleatoria por protocolo marcado uno de los tres grupos.

Grupo I, sin protección con hipotermia, limitándose el procedimiento al clampeo de la aorta infrarrenal y de la bifurcación aórtica durante 90 minutos, previa heparinización sistémica (600 UI de heparina sódica) por vía intravenosa. Se procedió al desclampeo de la aorta infrarrenal y al cierre de la pared abdominal por planos con seda 3-0.

Grupo II, protección con hipotermia. Previa heparinización sistémica (600 UI de heparina sódica), se colocó catéter intravenoso de 0,9 mm de diámetro en la aorta abdominal. Se procedió al clampeo de la aorta infrarrenal por debajo de las arterias renales y por encima a la bifurcación aórtica, logrando así un segmento aislado de aorta

infrarrenal. Simultáneamente se comenzó la perfusión de suero fisiológico (NaCl 0,9%) heparinizado (0,5 U/ml de heparina sódica, en 500 ml) a 4 °C, con bomba de infusión continua (Abbott – Shaw, modelo II/D, USA) a 7,5 ml/min durante los 90 minutos de clampeo. Por último, se procedió al desclampeo de la aorta infrarrenal y se retiró el catéter intravenoso. Se realizó cierre de la pared abdominal por planos con seda 3 - 0.

Grupo III, el procedimiento fue exactamente igual al realizado en el grupo II, pero la perfusión de SF fue realizada a temperatura ambiente (17-21°C).

Durante el post operatorio los animales permanecieron en jaulas previamente climatizadas, recibiendo antibióticoterapia (oxitetraciclina 0,4 ml/

kg-día i/m) y analgesia (Ibuprofeno, 2mg/kg v/o).

A las 24 y 48 hs, siempre por el mismo observador y en forma ciega, se realizó un examen neurológico. El cual se valoró mediante la utilización del score de Tarlov⁽¹⁰⁾: grado 0, paraplejia espástica; grado I, paraplejia espástica con escaso movimiento a nivel de la raíz del miembro; grado II, buen movimiento a nivel de la raíz del miembro, incapacidad para mantener la estática; grado III, mantiene la estática, incapacidad de marchar normalmente; grado IV, marcha normal.

Los animales fueron sacrificados a las 48 hs mediante sobredosis anestésica con Tiopental Sódico intravenoso (70 mg/kg).

El análisis estadístico se realizó según el test de Mann Whitney para muestras independientes.

Resultados

Tabla 1: Escore de Tarlov en los tres grupos

Escore de Tarlov	Grupo I (Sin protección)		Grupo II (Con protección)		Grupo III (SF temp. ambiente)	
	24 horas	48 horas	24 horas	48 horas	24 horas	48 horas
0	5	5	0	0	3	3
I	0	0	0	0	1	1
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	5	5	1	1

Grupo I: a las 24 hs todos los animales (n = 5) mostraron paraplejia irreversible (escore de Tarlov = 0).

Grupo II: a las 24 hs, todos los animales mostraron recuperación neurológica completa (escore de Tarlov = IV).

Grupo III: a las 24 horas 4 animales mostraron paraplejia irreversible (3 con Tarlov 0, 1 con Tarlov 1), y solo 1 mostró una recuperación neurológica completa.

A las 24 y 48 hs no se hallaron diferencias de los resultados en ninguno de los tres grupos.

Se realizó el análisis comparativo entre los tres grupos.

Tabla 2: Escore de Tarlov en animales sin y con protección medular

P= 0,0079

Escore de Tarlov	Grupo I (Sin protección)		Grupo II (Con protección)	
	24 horas	48 horas	24 horas	48 horas
0	5	5	0	0
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	5	5

La diferencia en el escore de Tarlov, entre los animales sometidos solo a isquemia medular, y aquellos en donde además se utilizó protección con suero fisiológico frío (4 °C), fue estadísticamente significativa tanto a las 24 como a las 48 hs, $p= 0.0079$.

Tabla 3: Escore de Tarlov en animales con protección medular y con SF a temperatura ambiente

P= 0,047

Escore de Tarlov	Grupo II (Con protección)		Grupo III (SF temp. ambiente)	
	24 horas	48 horas	24 horas	48 horas
0	0	0	3	3
I	0	0	1	1
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	5	5	1	1

También encontramos una diferencia significativa entre los animales en donde se utilizó protección con SF frío (Grupo II), y en aquellos en donde el SF se encontraba a temperatura ambiente (17-21 °C, Grupo III), $p=0.047$.

Tabla 4: Escore de Tarlov en animales sin protección medular y con SF a temperatura ambiente

P=0,444

Escore de Tarlov	Grupo I (Sin protección)		Grupo III (SF temp. ambiente)	
	24 horas	48 horas	24 horas	48 horas
0	5	5	3	3
I	0	0	1	1
II	0	0	0	0
III	0	0	0	0
IV	0	0	1	1

En la comparación entre el Grupo I y el grupo III no encontramos diferencias significativas, $p=0,444$.

Discusión

Los resultados obtenidos demuestran la mayor y eficaz protección de la médula espinal durante un clampeo aórtico de 90 minutos en el conejo, realizado con perfusión de suero fisiológico a 4 °C (Grupo II). Esta afirmación se pone de manifiesto gracias a las diferencias estadísticamente significativas que se hallaron entre el grupo de clampeo solo (Grupo I) y el de perfusión con suero fisiológico a 4 °C (Grupo II), $p = 0.0079$.

Con el objetivo de confirmar que es el SF a 4 °C el real protector medular, se realizó un tercer grupo, en donde se perfundió la médula sólo con SF a temperatura ambiente (Grupo III) y se lo comparó con aquel en donde fue realizada la hipotermia regional (Grupo II). Aquí demostramos una mayor protección medular en el grupo de hipotermia regional, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.047$, no existiendo diferencias significativas entre el grupo de clampeo sin protección medular (Grupo I) y el de perfusión de suero a temperatura ambiente (Grupo III). Los resultados obtenidos realzaron aún más la importancia del frío en la protección de la médula espinal, y descartaron la posibilidad de que la misma se lograra sólo por el pasaje de SF a través de la circulación medular

En trabajos anteriores hemos demostrado los beneficios que se obtienen de esta técnica para la protección medular durante la isquemia producida por el clampeo aórtico en conejos por un lapso de 35 minutos; los hallazgos del presente estudio amplían el tiempo de protección hasta los 90 minutos.

El tiempo de clampeo tiene un importante impacto en el desarrollo del déficit neuronal, y con frecuencia son necesarios tiempos de clampeo prolongados, por lo que muchos autores han proclamado la utilización de diferentes medidas protectoras. ^(11,12,13)

La inducción de hipotermia es reconocida como un buen método para prolongar la tolerancia a la isquemia de varios tejidos, ya que disminuye el índi-

ce metabólico de los mismos y por lo tanto el consumo de oxígeno.⁽³⁾

Nuestra técnica de enfriamiento regional consiste en la perfusión intravascular de SF frío a través de segmentos de aorta abdominal aislada; con la intención de que la perfusión se dirija por los vasos lumbares hacia la médula espinal. Este último método fue utilizado en modelos de animales en nuestro laboratorio, demostrándose una rápida disminución de la temperatura medular, sin la aparición de efectos secundarios, y evitando así los potenciales riesgos que la perfusión de SF epidural puede provocar.^(8,14,15)

Dado los resultados obtenidos en animales con el presente modelo de hipotermia regional, pensamos que esta técnica podría ser aplicada en forma segura para prevenir las complicaciones neurológicas en la cirugía reparadora de la aorta toracoabdominal en humanos.

Conclusión

En este estudio demostramos que la utilización de hipotermia regional, en conejos, mediante la perfusión de SF a 4 °C durante 90 minutos de clampeo aórtico y consecuente isquemia medular tiene un efecto protector en la lesión medular, y en la preservación de la función neurológica luego de 48 hs.

Referencias bibliográficas

- (1) Adams HD, van Geertryden HH: Neurologic complications of aortic surgery. *Ann Surg* 1956; 144: 574-610.
- (2) Coselli JS, Le Maire SA, Schmittling ZC, Koksoy C: Cerebrospinal fluid drainage in thoracoabdominal aortic surgery. *Sem Vasc Surg* 2000; 13: 308-14.
- (3) Gonzalez-Fajardo JA, Aguirre B, Perez-Burkhardt JL: Epidural regional hypothermia for prevention of paraplegia after aortic occlusion: Experimental evaluation in a rabbit model. *J Vasc Surg* 1996; 23: 446-52.
- (4) Cambria RP, Kenneth Davison J: Regional hypothermia with epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair. *Sem Vasc Surg* 2000; 13: 315-24.
- (5) Tefera G, Acher CW, Wynn MM: Clamp and sew techniques in thoracoabdominal aortic surgery using naloxone and CSF Drainage. *Sem Vasc Surg* 2000; 13: 325-30.

- (6) De Haan P. Pharmacologic adjuncts to protect the spinal cord during transient ischemia. *Sem Vasc Surg* 2000; 13: 264-71.
- (7) Martelli E, Cho JS, Mozes G, Gloviczki P. Epidural cooling for the prevention of ischemic injury to the spinal cord during aortic occlusion in a rabbit model: Determination of the optimal temperature. *J Vasc Surg* 2002; 35(3): 547-53.
- (8) Bonilla F, Voliović E, Toscano L. Prevención de la isquemia medular mediante hipotermia regional. II Congreso Latinoamericano de Cirugía Endovascular, Uruguay 2001.
- (9) Allen BT, Davis CG, Osborne D, Karl I. Spinal cord ischemia and reperfusion metabolism: The effect of hypothermia. *J Vasc Surg* 1994; 19(2): 332-9 discussion 339-40.
- (10) Tarlov IM. Spinal cord compression: Mechanism of paralysis and treatment. In: Tarlov IM, ed. *Spinal cord compression*. Springfield, IL (Illinois): Charles C. Thomas, 1957 p 147.
- (11) Verdant A, Page A, Cossette R, Dontigny L, Page PR, Baillet R. Surgery of the descending thoracic aorta: Spinal cord protection with the Gott shunt. *Ann Thorac Surg* 1998; 7: 153-60.
- (12) Safi H, Hess K, Randel M, Iliopoulos DC, Baldwin JC, Mootha RK, et al. Cerebrospinal fluid drainage and distal aortic perfusion: reducing neurologic complications in repair of thoracoabdominal aortic aneurysms, type I and II. *J Vasc Surg* 1996; 23: 223-9.
- (13) Davison J, Cambria R, Vierra D, Columbia M, Koustas G. Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1994; 20: 304-10.
- (14) Coles J, Wilson GJ, Sima AF, Klement P, Tait GA, Williams WG et al: Intraoperative management of thoracic aortic aneurysm, experimental evaluation of perfusion cooling of the spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 292-9.
- (15) Ueno T, Furukawa K, Katayama Y, Suda H, Itoh T. Spinal cord protection: Development of a paraplegia – preventive solution. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 116-20.

Bibliografía consultada

- (16) Zivin JA, DeGirolami J. Spinal cord infarction: A highly reproducible stroke model. *Stroke* 1980; 11: 200-2.
- (17) Moore WM, Hollier LH. The influence of severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed – onset paraplegia. *Ann Surg* 1991; 213: 427-32.
- (18) Pontius RG, Brockman HL, Hardy EG, Cooley DA, De Bakey ME: The use of hypothermia in the prevention of paraplegia following temporary aortic occlusion. *Surgery* 1954; 34: 33-8.
- (19) Svensson LG, Crawford Es, Patel V, McLean TR, Jones JW, De Bakey ME: Spinal oxygenation, blood supply localization, cooling and function with aortic clamping. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 74-9.
- (20) Naslund TC, Hollier LH, Money SR, Facundus EC, Skenderis BS. Protecting de ischemic espinal cord during aortic clamping: The influence of anesthetics and hypothermia. *Ann Surg* 1992; 215: 409-16.
- (21) Rokkas CK, Sundaresan S, Shuman TA et al. A primate model of spinal cord ischemia: Evaluation of spinal cord blood flow and the protective effect of hypothermia. *Surg Forum* 1991; 42: 265-7.
- (22) Svensson LG, Crawford ES, Hess KR: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; 17: 357-70.
- (23) Hollier LH, Money SR, Naslund T, Proctor CD, Buhman WC, Marino RJ et al: Risk of spinal cord dysfunction in patients undergoing thoracoabdominal aortic replacement. *Am J Surg* 1992; 164 (3): 210-3 discussion 213-4.
- (24) Ling E, Arellano R: Systematic overview of the evidence supporting the use of cerebrospinal fluid drainage in thoracoabdominal aneurism surgery for prevention of paraplegia. *Anesthesiology*, 2000; 93: 1115-22.
- (25) Hans P, Vincent B: Neuroprotection with anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 491-6.