

PREVENCIÓN DE LA ISQUEMIA MEDULAR MEDIANTE HIPOTERMIA REGIONAL

DEPARTAMENTO BÁSICO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

Autores:

*Br. Fernando Bonilla **

*Br. Eduardo Voliovici **

*Br. Leonardo Toscano ***

*Br. Juan Cossa ***

*Br. Nicolás Brañas ***

*Br. Salvador Tellechea ***

*Dr. Daniel López ****

*Dr. Julio Sanguinetti *****

** Ayudante Dpto. Básico de Cirugía, ** Colaborador Honorario Dpto. Básico de Cirugía, *** Prof. Adjunto Dpto Básico de Cirugía, **** Prof. Director Dpto. Básico de Cirugía.*

PREVENCIÓN DE LA ISQUEMIA MEDULAR MEDIANTE HIPOTERMIA REGIONAL

Estudio experimental, prospectivo y aleatorizado

Objetivo: *Evaluar la eficacia de la hipotermia regional durante la oclusión aórtica en conejos, valorando la aparición de paraplejia aguda (24hs) y tardía (48 hs).*

Material y método: *Fueron utilizados 10 conejos neozelandeses. La inducción anestésica se realizó con Acetilpromazina, Ketamina y Xilazina. A través de incisión mediana xifopúbica se abordó transperitonealmente la aorta abdominal. Se realizó disección de sector aórtico infrarenal, de su bifurcación, y del origen de ambas arterias ilíacas primitivas. La aorta infrarenal, y ambas ilíacas primitivas fueron cargadas con drenajes Penrose. En forma aleatorizada fueron designados dos grupos: Grupo I y Grupo II. Grupo I (n=5), sin protección con hipotermia, clampeo aórtico infrarenal durante 35 minutos. Grupo II (n=5), protección con hipotermia. Cateterización de arteria ilíaca primitiva izquierda e introducción del catéter en aorta abdominal; clampeo de aorta infrarenal, arteria mesentérica inferior, y perfusión con suero fisiológico frío (4 °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 24hs, 4 animales mostraron recuperación neurológica completa (score de Tarlov IV), excepto 1 animal (score de Tarlov II). A las 48 hs no se hallaron diferencias. La diferencia en el score de Tarlov entre los Grupos I y II, es estadísticamente significativa, con una p=0,004.*

Conclusión: *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.*

INTRODUCCIÓN

Han pasado ya mas de 40 años desde que Adams y van Geertryden, con la finalidad de mejorar los resultados durante la cirugía aórtica, realizaran un completo análisis, señalando la relación existente entre la circulación sanguínea medular y las complicaciones isquémicas de la misma durante la intervención quirúrgica. Hoy en día la isquemia medular continúa siendo una complicación devastadora en pacientes sometidos a reparaciones quirúrgicas de la aorta toracoabdominal^(1,2), siendo una de las consecuencias más importantes la paraplejia.

Esta complicación se presenta en un rango de 0,5% hasta 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⁾.

Desde el año 1990 numerosos métodos de protección medular han sido estudiados para reducir el riesgo de paraplejia durante la reparación de los ATA, incluyendo: drenaje de líquido cefaloraquídeo, utilización de diferentes fármacos (esteroides, naloxona, barbitúricos o papaverina), hipotermia ^(2,5,6), y medidas para aumentar la perfusión distal al clampeo aórtico, como circulación extracorpórea y shunts transitorios o definitivos.

La inducción de hipotermia, ya sea de manera local o sistémica, parece ser la mejor protección medular para la prevención de la lesión por isquemia – reperfusión ^(7,8,9,10).

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia de la hipotermia regional durante la oclusión aórtica en conejos, valorando la aparición de paraplejia aguda (24hs) y tardía (48hs).

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio comparativo y aleatorizado por protocolo marcado. Se utilizaron diez 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), hidrocloreuro 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. Durante el acto operatorio, los animales se mantuvieron bajo monitorización electrocardiográfica (Mennen Medical Inc, modelo 936, USA), la temperatura corporal se controló constantemente por vía intrarectal con termómetro de mercurio, y fue mantenida a 38 °C.

A través de incisión mediana xifopúbica se abordó transperitonealmente la aorta abdominal. Se realizó disección cuidadosa de los 2 cm proximales de la aorta abdominal infrarrenal, su bifurcación y del origen de ambas ilíacas primitivas (aproximadamente 2 cm); se cargó la aorta infrarrenal y ambas ilíacas primitivas mediante drenajes del tipo Penrose. En forma aleatoria fueron designados dos grupos: Grupo I y Grupo II.

Grupo I, sin protección con hipotermia, limitándose el procedimiento al clampeo de la aorta infrarrenal, durante 35 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) por vía intravenosa, se realizó arteriotomía de 1mm en arteria ilíaca primitiva izquierda, en donde se colocó cateter intravenoso de 0,9 mm de diámetro (Venocath 16), introduciéndolo en la aorta abdominal, 2 cm por debajo del nacimiento de las arterias renales. Se procedió al clampeo de la arteria mesentérica inferior, de la aorta infrarrenal 0,5 cm por debajo de las arterias renales, y 0,5 cm proximalmente a la bifurcación aórtica (clampeo sobre cateter). 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 (Abott – Shaw, modelo II/D, USA) a 7,5 ml/min durante los 35 minutos de clampeo. Por último, se procedió al desclampeo de la aorta infrarrenal y de la arteria mesentérica inferior, y se retiró el cateter intravenoso; cierre de la arteriotomía con polipropileno 7-0, cierre de la pared abdominal por planos con seda 3-0.

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, se realizó en forma ciega un estricto examen neurológico. Se valoró el estado neurológico mediante la utilización del score de Tarlov ⁽¹¹⁾: 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, utilizando programa informático (1997 – 2000 Analyse – it, Software, Ltd.), considerando valores estadísticamente significativos, aquellos con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Tabla 1: Escore de Tarlov en animales con y sin protección medular

<i>Escore de Tarlov</i>	<i>Sin Protección</i>		<i>Con Protección</i>	
	<i>24 horas</i>	<i>48 horas</i>	<i>24 horas</i>	<i>48 horas</i>
<i>0</i>	5	5	0	0
<i>I</i>	0	0	0	0
<i>II</i>	0	0	1	1
<i>III</i>	0	0	0	0
<i>IV</i>	0	0	4	4

Grupo I: a las 24 hs todos los animales ($n = 5$) mostraron paraplejia irreversible (escore de Tarlov = 0). A las 48 hs no se hallaron diferencias.

Grupo II: a las 24 hs, 4 animales mostraron recuperación neurológica completa (escore de Tarlov = IV), y solo 1 animal mostró buen movimiento de los miembros inferiores, pero era incapaz de mantener la estática (escore de Tarlov = II). A las 48 hs no se hallaron diferencias.

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), es estadísticamente significativa tanto a las 24 como a las 48 hs (test de Mann Whitney, $p = 0,004$).

DISCUSIÓN

Una de las consecuencias mas importantes de la isquemia medular luego de la cirugía de aorta toracoabdominal es la paraplejia ⁽¹¹⁾, siendo la causa de disfunción medular la isquemia ocasionada por la hipoperfusión de la misma durante el clampeo aórtico.

Crawford y colaboradores demostraron que el riesgo de isquemia medular asciende a medida que se incrementa el tiempo de clampeo aórtico, indicando que raramente se produce paraplejia si la duración del clampeo es menor a 30 minutos, aumentando su incidencia si la interrupción de la circulación medular es realizada por mas de 60 minutos ⁽¹²⁾. Si bien el tiempo de clampeo tiene un importante impacto en el desarrollo del déficit neuronal, con frecuencia son necesarios tiempos de clampeo prolongados, por lo que muchos autores han proclamado la utilización de medidas protectoras adicionales ^(13,14,15).

En el caso de que se presente isquemia tisular, la utilización de hipotermia ha sido universalmente reconocida como un agente fisico protector. El efecto neuroprotector de la hipotermia ocurre secundariamente al descenso del metabolismo tisular por una reducción generalizada de los requerimientos energéticos celulares. La demanda de oxígeno por el tejido nervioso disminuye de un 6% a un 7%, por cada grado centígrado que decrece la temperatura medular ⁽¹⁶⁾.

Aunque varios autores utilizan hipotermia de forma sistémica como estrategia de protección, son conocidas sus complicaciones cardíacas y en la cascada de la coagulación (aumentando el riesgo de aparición de coagulación intravascular diseminada) ⁽⁴⁾. Han sido descritas dos variaciones de hipotermia regional: perfusión de suero fisiológico frío en el espacio intratecal o epidural, y perfusión intravascular fria a través de segmentos de aorta torácica aislada; con la intención de que la perfusión se diriga por los vasos intercostales hacia la médula espinal. Este último método ha sido utilizado en modelos de animales, demostrándose una rápida disminución de la temperatura medular ^(17,18). El modelo de paraplejia en conejos,

inducido por el clampeo aórtico infrarenal temporario, es un buen ejemplo para estudiar los efectos de la hipotermia durante la interrupción de la circulación sanguínea medular ^(19,20).

Estudios de laboratorio, donde se monitorizaron los potenciales evocados, se realizaron evaluaciones clínicas y estudios anátomopatológicos medulares, han demostrado que las diferentes técnicas de protección medular con hipotermia son efectivas.

Se estableció en todos los casos un tiempo de clampeo de 35 minutos, dado que en trabajos preliminares se obtuvo paraplejia con esta duración de clampeo.

La perfusión medular en un sector de aorta abdominal aislado, con suero fisiológico heparinizado frío (4 °C), fue elegido como método de hipotermia en este modelo, pensando en que puede ser fácilmente adaptado al manejo clínico del paciente. Esta técnica provee de hipotermia regional a la médula espinal y tejidos paravertebrales, sin los potenciales efectos deletéreos de hipotermia sistémica.

Serán necesarias investigaciones futuras para la evaluación de la adición de agentes farmacológicos a la perfusión medular, pudiéndose así potenciar los efectos protectores del frío por si solo, durante la isquemia, y en en la lesión postreperfusión.

CONCLUSIÓN

En este estudio demostramos 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 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 toracoabdominal aortic surgery. Sem Vasc Surg, 2000; 13: 308-314.*

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: 446-452.
4. Cambria RP, Davison J: Regional hypothermia with epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair. *Sem Vasc Surg*, 2000; 13: 315-324.
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: 325-330.
6. De Haan Peter: Pharmacologic adjuncts to protect the spinal cord during transient ischemia. *Sem Vasc Surg*, 2000; 13: 264-271.
7. 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: 33-38.
8. 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: 74-79.
9. 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: 409-416.
10. 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: 265-267.
11. Tarlov IM. Spinal cord compression: Mecanism of paralysis and treatment. In: Tarlov IM, ed. *Spinal cord compression*. Springfield, IL. Charles C. Thomas, 1957: 147.
12. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg*, 1993; 17: 357-370.
13. Verdant A, Page A, Cossette R, Dontigny L, Page PR, Baillot R. Surgery of the descending thoracic aorta: Spinal cord protection with the Gott shunt. *Ann Thorac Surg*, 1998; 7: 153-160.
14. 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: 223-229.
15. 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: 304-310.
16. Hollier LH, Money SR, Naslund T, et al: Risk of spinal cord dysfunction in patients undergoing thoracoabdominal aortic replacement. *Am J Surg*, 1992; 4: 164:210.

17. Coles J, Wilson GJ, Sima AF, et al: *Intraoperative management of thoracic aortic aneurysm, experimental evaluation of perfusion cooling of the spinal cord. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983; 85: 292-299.*
18. Ueno T, Furukawa K, Katayama Y, et al. *Spinal cord protection: Development of a paraplegia – preventive solution. Ann Thorac Surg, 1994; 58: 116-120.*
19. Zivin JA, DeGirolami J. *Spinal cord infarction: A highly reproducible stroke model. Stroke, 1980; 11: 200-202.*
20. Moore WM, Hollier LH. *The influence of severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed – onset paraplegia. Ann Surg, 1991; 213: 427-432.*