

## MODELOS ANIMALES DE TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Lic. Luis Arturo Fonseca-Fonseca<sup>1</sup>, Dr. Gilberto L. Pardo-Andreu<sup>2</sup>, Dr. Yanier Núñez-Figueroa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Ave 26, No. 1605 Boyeros y Puentes Grandes, CP 10600, La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Centro de Estudio para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Ave. 23 # 21425 e/214 y 222, La Coronela, La Lisa, CP 13600, La Habana, Cuba

\*Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Ave 26, No. 1605 Boyeros y Puentes Grandes, CP 10600, La Habana, Cuba. e-mail: [yaniernf@infomed.sld.cu](mailto:yaniernf@infomed.sld.cu)

### Resumen

El traumatismo craneoencefálico es uno de los problemas de salud pública más relevantes, afecta anualmente a más del 2% de la población de Estados Unidos y representa una de las causas más importantes de morbi-mortalidad, especialmente en la población joven. Los modelos experimentales suponen en este momento la mejor herramienta que disponemos para estudiar las múltiples alteraciones fisiopatológicas asociadas al daño cerebral traumático así como para la investigación de nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo del trabajo es proporcionar una revisión de los diversos modelos experimentales de TCE que se han desarrollado para la investigación del daño cerebral traumático en condiciones *in vivo*, además de detallar los principales conocimientos fisiopatológicos y neuroconductuales obtenidos a partir de su aplicación.

**Palabras clave:** traumatismo craneoencefálico, modelos experimentales *in vivo*

### Animal Models for Traumatic Brain Injury

#### Abstract

Traumatic brain injury is one of the most important problems of public health, annually affects more than 2% of the U.S. population and represents one of the major causes of morbidity and mortality, especially in young people. Experimental models assume at this point the best tool we have to study the multiple pathophysiological alterations associated with traumatic brain injury as well as research into new therapeutic strategies. The objective of this work is to provide a review of the various experimental models of TBI have been developed for the investigation of traumatic brain injury *in vivo*, as well as detailing the major pathophysiological and neurobehavioral knowledge gained from its application.

**Key words:** Traumatic brain injury, experimental models *in vivo*

## Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como un daño al encéfalo resultado de una fuerza externa, como la causada por la aceleración o desaceleración, ondas originadas producto de una explosión, choques, un impacto o la penetración de un proyectil<sup>1</sup>. A nivel mundial, el TCE constituye la primera causa de muerte y discapacidad permanente en adultos jóvenes<sup>2</sup>. Anualmente ocurren alrededor de 10 millones de casos entre muertes u hospitalizaciones relacionadas directamente a un TCE y un estimado de 57 millones de personas han experimentado algún tipo de daño cerebral, por lo que se considera un serio problema médico global, generando pérdidas billonarias<sup>3</sup>. En Cuba constituyen la quinta causa de muerte y la primera en personas menores de 45 años, siendo exclusivamente superado por las enfermedades cerebrovasculares, respiratorias y el cáncer, la incidencia es mayor entre los hombres, con una relación hombre/mujer de 3/2 y afecta sobre todo a pacientes entre 15 y 25 años; en el 2012 se reportaron 4789 defunciones causadas por accidentes<sup>4</sup>. El alto impacto socio-económico a nivel mundial del TCE además de la falta de un tratamiento efectivo, agrava aún más la situación clínica de los pacientes. Con esta premisa, resulta necesario proseguir con la investigación clínica y experimental con el objetivo de mejorar la comprensión fisiopatológica del TCE y el desarrollo de nuevas terapias. El uso de varios modelos experimentales ha ayudado a esclarecer varios de los mecanismos patológicos involucrados en dicho fenómeno. Esta revisión tratará de describir, brevemente, el estado del arte de los modelos animales más usados a nivel mundial para el estudio del TCE así como de los principales mecanismos patofisiológicos involucrados.

### Fisiopatología General del TCE

El conocimiento de la fisiopatología del TCE es fundamental para adecuar el tratamiento a cada paciente. El daño primario representa el daño mecánico directo sobre la cabeza, causando una rápida deformación del tejido cerebral así como la destrucción del parénquima y los vasos sanguíneos, afectando a las membranas celulares con la inmediata liberación de su contenido intracelular<sup>5</sup>, este no puede ser tratado terapéuticamente, solo prevenido. No todo el daño neuronal y glial ocurre durante esta fase, aunque es aquí donde se desencadena una compleja cascada de eventos patofisiológicos y neuroquímicos, los cuales pueden durar, horas días o incluso semanas, dependiendo de la severidad del daño y del paciente<sup>6</sup>. Por otro lado, el daño secundario incluye procesos que se inician en el momento del traumatismo, apareciendo clínicamente luego de varias horas o incluso días<sup>7</sup>. En el período inmediato luego del daño primario, tiene lugar una masiva perturbación en la homeostasis iónica celular iniciada por la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios de origen aminoacídico, tales como el glutamato (Glu) provocando la subsecuente activación de receptores glutamatérgicos, proceso denominado como excitotoxicidad glutamatérgica<sup>8</sup>. La liberación de excesiva

de Glu provoca un influjo celular de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y una salida al medio extracelular de potasio ( $\text{K}^+$ )<sup>9</sup> de manera anormal. El influjo del  $\text{Ca}^{2+}$  está considerado como el evento clave que conlleva al daño mitocondrial y la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), además de provocar cambios en la expresión de determinados genes y la activación de proteasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , entre las que se incluyen calpaínas y fosfolipasas alterando la estructura celular<sup>10</sup>. El daño mitocondrial provoca fallos en la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP, según sus siglas en inglés), al mismo tiempo que se produce un aumento en el consumo del mismo por parte de los sistemas transportadores de iones. De manera opuesta, en modelos animales y pacientes con TCE, se ha observado un excesivo incremento en la utilización de glucosa o hiperglicolisis<sup>11</sup>, al mismo tiempo que se reduce la irrigación sanguínea al cerebro<sup>12</sup>.

El aumento del estrés oxidativo, es otro de los procesos deletéreos que tiene lugar durante la ocurrencia de un TCE. El cerebro es un órgano particularmente sensible a los radicales libre o especies reactivas de nitrógeno (ERN)/ERO<sup>13</sup>. Hay varias fuentes de generación de estas especies reactivas a nivel celular, entre las que se encuentra: la cadena de transporte electrónica mitocondrial, un aumento de hierro libre producto de la degradación de la hemoglobina, oxidación de catecolaminas, degradación de los fosfolípidos de membrana, infiltración de neutrófilos, activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NAD(P)H, según sus siglas en inglés) y la activación de la óxido nítrico sintasa (NOS, según sus siglas en inglés), al mismo tiempo que las defensas antioxidantes, tanto intra como extracelulares, dejan de funcionar<sup>14</sup>. El estrés oxidativo constituye el principal contribuyente a los daños secundarios inducidos por el TCE, causando daños a las membranas celulares y de organelos por la peroxidación lipídica, oxidación de proteínas y degradación de nucleótidos<sup>15</sup>.

El TCE induce una robusta respuesta inmunológica incluida una aguda respuesta inflamatoria con una ruptura de la barrera hemato-encefálica (BBB, según sus siglas en inglés), formación de edema, infiltración de células del sistema inmune periférico, activación de la microglía y astrocitos, así como la liberación de citocinas pro-inflamatorias<sup>16</sup>. Recientemente se observó que en modelos animales con TCE ocurría una sobre expresión de la familia de genes relacionados con la expresión de quimiocinas<sup>10</sup>, activación de células de la microglía y la secreción leucocitaria de una amplia variedad de moléculas neurotóxicas incluidas el factor de necrosis tumoral (TNF, según sus siglas en inglés) y la familia peptídica de las interleucinas<sup>17</sup> (IL, según sus siglas). A su vez la infiltración leucocitaria libera mieloperoxidasa, la cual constituye una importante fuente de ERO debido a la formación de ácido hipocloroso, agravando aún más el daño celular<sup>15</sup>, el cual ha sido bien estudiado, en las primeras horas post-daño, en importantes regiones cerebrales como es el caso de la corteza cerebral, el hipocampo y

el tálamo<sup>18</sup>. El exceso de radicales libres en las células neurales induce poros en la membrana mitocondrial provocando la liberación y activación de factores proapoptóticos, provocando la muerte neuronal<sup>19</sup>. El TCE no solo causa apoptosis sino necrosis del tejido dañado<sup>20</sup>. Independientemente del mecanismo de muerte celular, el daño neuronal se puede observar incluso en áreas remotas del lugar de impacto, siendo la región del hipocampo la más sensible<sup>21</sup>.

### **Modelos animales de TCE**

Debido a la heterogeneidad en cuanto a la situación clínica, la falta de terapias efectivas, el vasto número de individuos afectados mundialmente, los altos costos médicos y sociales, se ha vuelto una necesidad el entendimiento más preciso acerca de la fisiopatología del TCE para desarrollar tratamientos más efectivos<sup>1</sup>. Una estrategia promisorio para la identificación de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen luego de un traumatismo cerebral y facilitar el desarrollo de terapias efectivas es el uso de modelos animales en la práctica pre-clínica<sup>22</sup>. Los primeros modelos experimentales solo abordaban los aspectos biomecánicos del daño cerebral<sup>23</sup>, modelos más recientes se han dado la tarea de aumentar nuestro conocimientos acerca de las cascadas de eventos moleculares que se desencadenan durante algún daño traumático cerebral<sup>1</sup>. El diseño de un modelo experimental de TCE supone un reto para los investigadores. Los modelos experimentales de TCE tratan de reproducir las lesiones cerebrales traumáticas observadas en la práctica clínica y este daño debe poder cuantificarse y ser reproducible entre diferentes investigadores<sup>24</sup>. Un modelo de TCE es adecuado cuando cumple los siguientes criterios: (I) la fuerza mecánica usada para inducir el daño es controlable y cuantificable; (II) la lesión cerebral es reproducible y simula adecuadamente la observada en el daño cerebral humano y (III) existe un rango de gravedad del daño (leve, moderado, grave) que puede medirse con parámetros morfológicos, fisiológicos, bioquímicos o de conducta<sup>25</sup>. Actualmente existen varios modelos usados en la investigación de dicho fenómeno, de estos, 4 son los más reportados: modelo de percusión por fluido<sup>26</sup> (FPI, según sus siglas en inglés), modelo de impacto cortical controlado<sup>27</sup> (CCI, según sus siglas en inglés), modelo de impacto-aceleración por caída libre de un peso<sup>28</sup> y daño por explosión<sup>29</sup>. Aunque otros animales de mayor tamaño pudieran asemejarse más a la fisiología de los humanos, el uso de roedores resulta el más reportado en la investigación de dicho fenómeno debido a los costos moderados, su pequeño tamaño lo cual implica un fácil manejo por parte del investigador además de que se han estandarizado los resultados para dicho modelo por más de 30 años, entre otras razones<sup>1</sup>.

### **Modelo de percusión por fluido (FPI)**

En el modelo de FPI el daño cerebral se induce por un péndulo que golpea el pistón de un cilindro horizontal de plexiglás, sellado por ambos lados el cual contiene dentro una solución salina a 37°C, este golpe genera una deformación en la columna del fluido liberándose a una determinada presión por el extremo contrario del golpe e impactando la duramadre del animal, expuesta previamente mediante una pequeña craneotomía, localizada en el punto medio entre el bregma y el lambda<sup>30</sup> o lateralmente sobre el hueso parietal entre el bregma y el lambda<sup>31</sup>. El impacto del fluido sobre la corteza cerebral produce un desplazamiento de toda la masa encefálica generando fuerzas de tensión y deformaciones similares a las observadas en pacientes que han sufrido un trauma cerebral. En función de la posición de la craneotomía, este modelo puede ser dividido en central (en el medio de la sutura sagital), parasagital (<3.5 mm lateralmente con respecto a la sutura sagital) y lateral (>3.5 mm lateralmente con respecto a la sutura sagital)<sup>32, 33</sup>. El modelo de FPI donde la craneotomía se realiza sobre la sutura sagital se desarrolló inicialmente para usarla en gatos<sup>34</sup>, subsecuentemente estandarizado para su uso en ratas<sup>26</sup> y luego modificado para reproducir el modelo de daño lateral por percusión del fluido (LFPI, según sus siglas en inglés) en ratones<sup>35</sup>.

El modelo de LFPI es el más usado de los modelos animales de TCE<sup>36</sup>. En ratas, este modelo produce una combinación de contusión cortical focal y subcortical difuso en células neurales (incluyendo daño en el hipocampo y el tálamo) a solo minutos después del impacto y una progresiva degeneración neural muy cercana a la zona impactada por un período de 12 horas sin notarse una marcada expansión del daño hacia otras zonas cerebrales durante los siguientes 7 días posteriores al daño<sup>37</sup>. En la zona de la corteza donde se ha producido el impacto se aprecia una contundente activación de la microglía así como una progresiva cascada degenerativa en determinadas regiones cerebrales, tales como, hipocampo, tálamo, corteza y cuerpo calloso<sup>37</sup>.

El modelo de LFPI produce en los animales profundos déficit neuroconductuales y cognitivos (como dificultades en el movimiento y la memoria) apreciados en pacientes que han sufrido algún daño cerebral<sup>38</sup>. La disfunción cognitiva y las alteraciones neurológicas persisten por más de un año luego del daño mediante LFPI<sup>32</sup>. Respecto a la respuesta fisiológica tras el impacto, se observa un aumento transitorio de la presión arterial, una pausa de apnea breve, aumento de la presión intracraneal y aumento inmediato del flujo sanguíneo cerebral, seguido de una reducción del mismo que dura al menos 4 horas tras el impacto<sup>39</sup>.

El modelo inicial de FPI permitía un control mínimo de la biomecánica del daño, siendo el peso del péndulo el único parámetro mecánico ajustable. Para mejorar la reproducibilidad del modelo se

desarrolló un microprocesador controlado, con este equipo se redujo la variación existente entre los ensayos<sup>40</sup>. La principal desventaja del modelo LFPI y que limita su utilidad, es que al aumentar la intensidad del impacto éste afecta de forma desproporcionada el tronco cerebral, lo que puede conducir al desarrollo de edema pulmonar neurogénico y a una elevada mortalidad (50%)<sup>36</sup>. Las principales ventajas de este modelo son su alta reproducibilidad y la capacidad de producir un daño cerebral de diferente grado de severidad según la intensidad del trauma<sup>41</sup>.

### **Modelo de impacto cortical controlado (CCI)**

El modelo de CCI utiliza un pistón neumático para deformar lateralmente la dura madre expuesta del animal produciéndose una pérdida en la arquitectura tisular cortical, hematoma subdural, daño axonal, disfunción de la barrera hemato-encefálica y en algunos casos, los animales entran en coma<sup>42</sup>. Este modelo se ha estandarizado en varios animales tales como, hurones<sup>27</sup>, ratas<sup>42</sup>, ratones<sup>43</sup>, curieles<sup>44</sup> y monos<sup>45</sup>. El daño cerebral traumático se produce usando un impactador sólido que libera energía mecánica sobre el cerebro con la duramadre íntegra<sup>42</sup>. Tras realizar una craneotomía, se utiliza aire presurizado para generar la energía mecánica necesaria para deformar el cerebro del animal, que tiene la cabeza fijada en un marco estereotáxico. El dispositivo consiste en un cilindro neumático conectado, generalmente, con un sistema de rosca a un impactador. La intensidad del trauma depende principalmente de la profundidad de la deformación y de la velocidad del impactador<sup>42</sup>. La evaluación neuropatológica de los animales revela que existe un daño extendido hacia otras regiones del cerebro, tales como: cortical, en hipocampo y degeneración del hipotálamo<sup>46</sup>. Tanto el déficit funcional como el deterioro cognitivo (detectado en el laberinto acuático de Morris) observado en ratas y ratones sometidos a un impacto cortical controlado, se encuentran altamente relacionados a la profundidad de deformación y la velocidad productos del impacto<sup>47</sup>. Este déficit cognitivo persiste hasta después de 1 año del trauma cerebral, asociado con la atrofia cerebral y la disminución progresiva del flujo cerebral<sup>48</sup>. El modelo de impacto cortical controlado genera un daño reproducible patológicamente similar a lo observado en accidentes craneoencefálicos ocurridos en humanos<sup>49</sup>. La ventaja de este método con respecto a otros modelos animales de TCE es el fácil manejo y control de las variables mecánicas, tales como: el tiempo, la velocidad y la profundidad del impacto. Por tal razón, este método pudiera ser más útil que el modelo de FPI para estudios biomecánicos del TCE<sup>50</sup>. Una fortaleza adicional de este método comparado con los modelos por caída libre de un peso, es que no existe riesgo de daño por rebote, lo cual podría modular los resultados esperados por parte del investigador<sup>21</sup>. Además asocia una baja mortalidad debido a que no se produce deformación del tronco cerebral. Su principal desventaja es que su grado de complejidad es moderado. Pese a ser un modelo costoso y complejo,

ofrece la oportunidad de obtener datos fisiológicos similares a los observado en pacientes aquejados de TCE<sup>51</sup>

### **Modelo de impacto-aceleración por caída libre de un peso**

En este modelo el cráneo se expone (con o sin craneotomía) para luego ser golpeado por una pesa al caer desde una determinada altura. La severidad del daño en este modelo se puede ajustar variando la masa de la pesa y la altura desde donde se produce la caída de la misma<sup>52</sup>. Morfológicamente, este daño provoca hemorragias en la materia blanca directamente debajo del daño y en corteza, durante las primeras horas luego del daño, progresando en una necrosis tisular a las 24 horas post-trauma<sup>53</sup>.

Años más tarde el grupo de Shohami introdujo el modelo en rata por caída libre de una pesa sin realizar la craneotomía, golpeando lateralmente el cráneo desprotegido de la rata<sup>54</sup> o del ratón<sup>55</sup> colocando la cabeza del animal en una superficie dura. Como resultado del impacto los animales desarrollan discapacidad neurológica y ruptura de la barrera hemato-encefálica. Recientemente se determinó, usando la técnica de imagen por resonancia magnética (MRI, según sus siglas en inglés), que ratones con un daño craneoencefálico luego de la caída de un peso, presentaban déficit neuroconductual, activación de la microglía y astrocitos, neurodegeneración así como cambios morfológicos cerebrales, indicando que este modelo se asemeja a la condición clínica de humanos con TCE<sup>56</sup>.

Marmorou y colaboradores<sup>28</sup> desarrollaron el método de lesión axonal difusa, este modelo es capaz de reproducir los daños causados por accidentes en vehículos y caídas<sup>28</sup>. La lesión axonal difusa es muy común en humanos y en modelos animales de TCE, y en este modelo, el dispositivo de trauma consiste en un juego de pesas de bronce que caen desde una altura determinada a través de un tubo de plexiglás. En ratas anestesiadas con el cráneo expuesto, se les inserta un disco de metálico adherido con pegamento al cráneo en la línea media entre el bregma y la lambda para prevenir fracturas de cráneo. El animal se coloca en una esponja de dimensiones y constante de deformación específicas, exactamente debajo del tubo de plexiglás. Las muertes que se producen en este modelo se deben primeramente a falta de aire, y la ventilación mecánica luego del daño reduce la tasa de mortalidad y la severidad del impacto<sup>57</sup>. El modelo de Marmorou se caracteriza por un extenso daño neuronal y en la microvasculatura cerebral tan extensivo como el observado en la lesión axonal difusa, particularmente en el cuerpo calloso, cápsula interna, tracto óptico, cerebelo y en corteza<sup>57</sup>. Además del déficit cognitivo y motor presente en los animales<sup>58</sup>, similar a lo observado en los modelos de CCI y FPI<sup>59</sup>. La principal desventaja de los modelos de impacto aceleración es el alto grado de variabilidad en la severidad del daño. Sin embargo, el modelo de Marmorou es de fácil implementación, bajos costos y fácil de reproducibilidad<sup>1</sup>.

Al no existir modelos animales de TCE capaces de reproducir el daño frontal observado en accidentes automovilísticos o en la práctica de deportes, apareció un nuevo modelo en rata de TCE sin exposición de la duramadre cerebral, modificando el modelo original de Marmorou, denominando modelo de Marylan. En este nuevo modelo, la fuerza del impacto se produce en la parte anterior del cráneo produciendo un TCE debido a aceleración rotacional antero-posterior del cerebro<sup>60</sup>. Los animales se caracterizan por ausencia de contusión cortical, fracturas de cráneo, fracturas craneales, apnea prolongada, muy baja mortalidad, aunque se ha observado hemorragias petequiales y daño axonal difuso. La disfunción neuroconductual, que se manifiesta como la reducción en la exploración espontánea, persiste por más de una semana<sup>1</sup>.

### **Modelo de daño por explosión**

Los daños causados por explosiones es una importante fuente de trauma físico resultado de la detonación de artefactos explosivos y se ha convertido en un importante tema de investigación debido al uso de dispositivos explosivos en conflictos militares y ataques terroristas donde se ven implicados civiles. Individuos expuestos a la onda expansiva de una explosión pueden no presentar ningún daño físico y aún así han sido diagnosticados con un TCE<sup>61</sup>. Para describir el efecto primario de la onda expansiva luego de una explosión sobre el sistema nervioso central (SNC), se han establecido varios modelos animales de TCE luego de una explosión, la mayoría de ellos en roedores<sup>62</sup>. El animal se coloca en un tubo especialmente diseñado para soportar pequeñas explosiones con el objetivo de estimular el efecto traumático de la explosión. Este daño produce edema cerebral, hiperemia y disminución en la vasoconstricción (estas características se han observado en animales y en humanos que han sufrido un TCE producto de una explosión)<sup>63</sup>, además de la disfunción neurológica severa que se produce<sup>64</sup>. Reportes recientes indican que animales expuestos a este modelo de daño cerebral presentaban anomalías conductuales y motoras por un largo período de tiempo incluido déficit de reconocimiento social, problemas en la memoria espacial y la coordinación motora<sup>65</sup>. La inmovilización de la cabeza durante la explosión evita déficit en la memoria y en el aprendizaje, indicando que la rotación de la cabeza resulta un punto clave en la generación de este déficit. La posición del animal dentro del túnel donde se realiza la explosión desempeña un papel vital en el diseño biomecánico del dispositivo, alterando la severidad, probabilidad y letalidad del daño<sup>66</sup>. Considerando las variaciones en los modelos actuales de daño cerebral por explosión, la comparación de los resultados entre diferentes laboratorios es virtualmente imposible. Sin embargo, futuros diseños, caracterización y implementación de variables relevantes y cuantificables es de especial importancia para dilucidar los mecanismos asociados a los daño por explosión, la identificación de biomarcadores y eventualmente el desarrollo de estrategias para reducir los daños inducidos por una explosión<sup>1</sup>.

## **Neuroprotección**

Según datos publicados recientemente se afirma que hasta la fecha no existe ningún fármaco aprobado por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, según sus siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes con TCE<sup>67</sup>. La mayoría de los posibles compuestos fallan en los ensayos clínicos debido a la heterogeneidad de los pacientes que sufren algún TCE, además que en muchos estudios utilizan fármacos involucrados en un único mecanismo fisiopatológicos, en donde coexisten una gran cantidad de procesos deletéreos. La estrategia adecuada sería el uso de terapias combinatorias con fármacos capaces de actuar en diferentes puntos de la cascada de eventos deletéreos que se desencadenan luego de un TCE. Cómo mínimo, la combinación de fármacos debe ser aditiva, aunque las combinaciones con mayor eficacia en la clínica se han obtenido con aquellas que presentan efecto sinérgico<sup>68</sup>. Aunque algunas combinaciones de fármacos pueden mostrar efectos aditivos o sinérgicos, otros pueden resultar antagónicos. No ha sido suficiente con la investigación pre-clínica en la que se ha evaluado la combinación de diferentes clases de fármacos (por ejemplo, anti-inflamatoria, antioxidantes, anti-apoptótica) para lograr una potencia terapéutica óptima. Cualquier combinación de fármacos necesita ser probada en modelos animales con el objetivo de predecir la posible eficacia terapéutica y la toxicidad del compuesto en comparación con los agentes individuales.

## **Conclusiones**

El TCE es un evento espontáneo e impredecible y un único modelo animal es incapaz de reproducir el espectro completo de cambios patológicos observados en humanos luego de sufrir un TCE. Los modelos animales de TCE se usan con el objetivo de estudiar las secuelas clínicas de TCE observados en los pacientes. En este sentido, de los modelos descritos el modelo por caída libre de un peso resulta el más sencillo además que es capaz de imitar clínicamente lo que ocurre en la vida real. De igual manera los modelos de percusión lateral por fluido y el impacto cortical controlado son capaces de reproducir lo observado clínicamente. El aspecto más importante a tener en cuenta a la hora de escoger un modelo resulta contar con un sistema que sea capaz de proveer con un elevado nivel de confianza y reproducibilidad datos útiles y de impacto en la sociedad científica. Actualmente existen varios modelos animales de TCE que varían su capacidad de modelar mecanismos patológicos asociados con una lesión cerebral, ellos proveen evidencias para el estudio de la patogénesis del TCE así como investigar posibles candidatos neuroprotectores. Sin embargo, se hace necesario un modelo animal confiable y reproducible que reproduzca la respuesta desarrollo/edad y género/respuesta en el TCE.

## **Literatura citada**

1. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nature reviews. Neuroscience.* 2013;14:128-142
2. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews. Neurology.* 2013;9:231-236
3. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2010;25:72-80
4. Varela Hernández A , Mosquera Betancourt G. Huellas del 1er simposio nacional sobre traumatismo craneoencefálico. *Revista Cubana Neurología Neurocirugía.* 2013;3:S87–S88
5. Rink A, Fung KM, Trojanowski JQ, Lee VM, Neugebauer E, McIntosh TK. Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *The American journal of pathology.* 1995;147:1575-1583
6. Greenberg G MD, Ng K, DeSouza D, Green RE. Use of diffusion tensor imaging to examine subacute white matter injury progression in moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2008;89:S45–S50
7. Ng K, Mikulis DJ, Glazer J, Kabani N, Till C, Greenberg G, Thompson A, Lazinski D, Agid R, Colella B, Green RE. Magnetic resonance imaging evidence of progression of subacute brain atrophy in moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2008;89:S35-44
8. Nilsson P, Hillered L, Olsson Y, Sheardown MJ, Hansen AJ. Regional changes in interstitial k+ and ca2+ levels following cortical compression contusion trauma in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1993;13:183-192
9. Nilsson P, Hillered L, Ponten U, Ungerstedt U. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 1990;10:631-637
10. Israelsson C, Bengtsson H, Kylberg A, Kullander K, Lewen A, Hillered L, Ebendal T. Distinct cellular patterns of upregulated chemokine expression supporting a prominent inflammatory role in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma.* 2008;25:959-974
11. Giri BK, Krishnappa IK, Bryan RM, Jr., Robertson C, Watson J. Regional cerebral blood flow after cortical impact injury complicated by a secondary insult in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2000;31:961-967

12. Marklund N, Sihver S, Langstrom B, Bergstrom M, Hillered L. Effect of traumatic brain injury and nitron radical scavengers on relative changes in regional cerebral blood flow and glucose uptake in rats. *Journal of neurotrauma*. 2002;19:1139-1153
13. Shohami E B-YE, Horowitz M, Kohen R. Oxidative stress in closed-head injury: Brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1997;17:1007–1019
14. Hall ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010;7:51-61
15. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in cns injury. *Journal of neurotrauma*. 2000;17:871-890
16. Ziebell JM M-KM. Involvement of proand anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010;7:22–30
17. Luheshi NM, Rothwell NJ, Brough D. Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: Implications for anti-interleukin-1 therapy. *British journal of pharmacology*. 2009;157:1318-1329
18. Kotapka MJ , Adams JH, Gennarelli TA. Hippocampal pathology in fatal human head injury without high intracranial pressure. *Journal of neurotrauma*. 1994;11:317–324
19. Mazzeo AT, Beat A, Singh A, Bullock MR. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after tbi. *Experimental neurology*. 2009;218:363-370
20. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathology*. 2004;14:215-222
21. Saatman KE, Feeko KJ, Pape RL, Raghupathi R. Differential behavioral and histopathological responses to graded cortical impact injury in mice. *Journal of neurotrauma*. 2006;23:1241-1253
22. Marklund HL. Animal model in traumatic brain injury in pre-clinical drug level- opment—where do we go from here? *British journal of pharmacology*. 2011;164:1207–1229
23. Walker AE. The physiological basis of concussion: 50 years later. *Journal of neurosurgery*. 1994;81:493-494
24. Teasdale GM, Maas A, Iannotti F, Ohman J, Unterberg A. Challenges in translating the efficacy of neuroprotective agents in experimental models into knowledge of clinical benefits in head injured patients. *Acta neurochirurgica. Supplement*. 1999;73:111-116

25. Prieto R, J.M. Roda; S. Cerdán; J. Matias-Guiu y J.A. Barcia. Modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía*. 2009;20:225-244
26. Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, Findling RL, Hamm RJ, Marmarou A, Young HF, Hayes RL. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *Journal of neurosurgery*. 1987;67:110-119
27. Lighthall JW. Controlled cortical impact: A new experimental brain injury model. *Journal of neurotrauma*. 1988;5:1-15
28. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part i: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurosurgery*. 1994;80:291-300
29. Leung LY, VandeVord PJ, Dal Cengio AL, Bir C, Yang KH, King AI. Blast related neurotrauma: A review of cellular injury. *Molecular & cellular biomechanics*. 2008;5:155-168
30. McIntosh TK, Noble L, Andrews B, Faden AI. Traumatic brain injury in the rat: Characterization of a midline fluid-percussion model. *Central nervous system trauma : journal of the American Paralysis Association*. 1987;4:119-134
31. McIntosh TK, Vink R, Noble L, Yamakami I, Fernyak S, Soares H, Faden AL. Traumatic brain injury in the rat: Characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience*. 1989;28:233-244
32. Sanders MJ, Dietrich WD, Green EJ. Cognitive function following traumatic brain injury: Effects of injury severity and recovery period in a parasagittal fluid-percussive injury model. *Journal of neurotrauma*. 1999;16:915-925
33. Vink R, Mullins PG, Temple MD, Bao W, Faden AI. Small shifts in craniotomy position in the lateral fluid percussion injury model are associated with differential lesion development. *Journal of neurotrauma*. 2001;18:839-847
34. Hayes RL, Stalhammar D, Povlishock JT, Allen AM, Galinat BJ, Becker DP, Stonnington HH. A new model of concussive brain injury in the cat produced by extradural fluid volume loading: li. Physiological and neuropathological observations. *Brain injury*. 1987;1:93-112
35. Carbonell WS, Maris DO, McCall T, Grady MS. Adaptation of the fluid percussion injury model to the mouse. *Journal of neurotrauma*. 1998;15:217-229
36. Thompson HJ, Lifshitz J, Marklund N, Grady MS, Graham DI, Hovda DA, McIntosh TK. Lateral fluid percussion brain injury: A 15-year review and evaluation. *Journal of neurotrauma*. 2005;22:42-75

37. Hicks R, Soares H, Smith D, McIntosh T. Temporal and spatial characterization of neuronal injury following lateral fluid-percussion brain injury in the rat. *Acta neuropathologica*. 1996;91:236-246
38. Hamm RJ. Neurobehavioral assessment of outcome following traumatic brain injury in rats: An evaluation of selected measures. *Journal of neurotrauma*. 2001;18:1207-1216
39. Yuan XQ, Prough DS, Smith TL, Dewitt DS. The effects of traumatic brain injury on regional cerebral blood flow in rats. *Journal of neurotrauma*. 1988;5:289-301
40. Lifshitz J, Kelley BJ, Povlishock JT. Perisomatic thalamic axotomy after diffuse traumatic brain injury is associated with atrophy rather than cell death. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007;66:218-229
41. Dixon CE, Lighthall JW, Anderson TE. Physiologic, histopathologic, and cineradiographic characterization of a new fluid-percussion model of experimental brain injury in the rat. *Journal of neurotrauma*. 1988;5:91-104
42. Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghtmai AA, Hayes RL. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1991;39:253-262
43. Smith DH, Soares HD, Pierce JS, Perlman KG, Saatman KE, Meaney DF, Dixon CE, McIntosh TK. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: Cognitive and histopathologic effects. *Journal of neurotrauma*. 1995;12:169-178
44. Manley GT, Rosenthal G, Lam M, Morabito D, Yan D, Derugin N, Bollen A, Knudson MM, Panter SS. Controlled cortical impact in swine: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurotrauma*. 2006;23:128-139
45. King C, Robinson T, Dixon CE, Rao GR, Larnard D, Nemoto CE. Brain temperature profiles during epidural cooling with the chillerpad in a monkey model of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2010;27:1895-1903
46. Hall ED, Sullivan PG, Gibson TR, Pavel KM, Thompson BM, Scheff SW. Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: More than a focal brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2005;22:252-265
47. Washington PM, Forcelli PA, Wilkins T, Zapple DN, Parsadonian M, Burns MP. The effect of injury severity on behavior: A phenotypic study of cognitive and emotional deficits after mild, moderate, and severe controlled cortical impact injury in mice. *Journal of neurotrauma*. 2012;29:2283-2296

48. Kochanek PM, Hendrich KS, Dixon CE, Schiding JK, Williams DS, Ho C. Cerebral blood flow at one year after controlled cortical impact in rats: Assessment by magnetic resonance imaging. *Journal of neurotrauma*. 2002;19:1029-1037
49. Alessandri B, Heimann A, Filippi R, Kopacz L, Kempinski O. Moderate controlled cortical contusion in pigs: Effects on multi-parametric neuromonitoring and clinical relevance. *Journal of neurotrauma*. 2003;20:1293-1305
50. Mao H, Zhang L, Yang KH, King AI. Application of a finite element model of the brain to study traumatic brain injury mechanisms in the rat. *Stapp car crash journal*. 2006;50:583-600
51. Prieto Rea. Modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía*. 2009; 20:225-244.
52. Morales DM, Marklund N, Lebold D, Thompson HJ, Pitkanen A, Maxwell WL, Longhi L, Laurer H, Maegele M, Neugebauer E, Graham DI, Stocchetti N, McIntosh TK. Experimental models of traumatic brain injury: Do we really need to build a better mousetrap? *Neuroscience*. 2005;136:971-989
53. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain research*. 1981;211:67-77
54. Shohami E, Shapira Y, Cotev S. Experimental closed head injury in rats: Prostaglandin production in a noninjured zone. *Neurosurgery*. 1988;22:859-863
55. Chen Y, Constantini S, Trembovler V, Weinstock M, Shohami E. An experimental model of closed head injury in mice: Pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits. *Journal of neurotrauma*. 1996;13:557-568
56. Albert-Weissenberger C, Varrallyay C, Raslan F, Kleinschnitz C, Siren AL. An experimental protocol for mimicking pathomechanisms of traumatic brain injury in mice. *Experimental & translational stroke medicine*. 2012;4:1
57. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part ii: Morphological characterization. *Journal of neurosurgery*. 1994;80:301-313
58. Heath DL, Vink R. Impact acceleration-induced severe diffuse axonal injury in rats: Characterization of phosphate metabolism and neurologic outcome. *Journal of neurotrauma*. 1995;12:1027-1034
59. Shapira Y, Shohami E, Sidi A, Soffer D, Freeman S, Cotev S. Experimental closed head injury in rats: Mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties. *Critical care medicine*. 1988;16:258-265

60. Kilbourne M, Kuehn R, Tosun C, Caridi J, Keledjian K, Bochicchio G, Scalea T, Gerzanich V, Simard JM. Novel model of frontal impact closed head injury in the rat. *Journal of neurotrauma*. 2009;26:2233-2243
61. Benzinger TL, Brody D, Cardin S, Curley KC, Mintun MA, Mun SK, Wong KH, Wrathall JR. Blast-related brain injury: Imaging for clinical and research applications: Report of the 2008 st. Louis workshop. *Journal of neurotrauma*. 2009;26:2127-2144
62. Wang Y, Wei Y, Oguntayo S, Wilkins W, Arun P, Valiyaveetil M, Song J, Long JB, Nambiar MP. Tightly coupled repetitive blast-induced traumatic brain injury: Development and characterization in mice. *Journal of neurotrauma*. 2011;28:2171-2183
63. Cernak I, Noble-Haeusslein LJ. Traumatic brain injury: An overview of pathobiology with emphasis on military populations. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010;30:255-266
64. Kuehn R, Simard PF, Driscoll I, Keledjian K, Ivanova S, Tosun C, Williams A, Bochicchio G, Gerzanich V, Simard JM. Rodent model of direct cranial blast injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28:2155-2169
65. Koliatsos VE, Cernak I, Xu L, Song Y, Savonenko A, Crain BJ, Eberhart CG, Frangakis CE, Melnikova T, Kim H, Lee D. A mouse model of blast injury to brain: Initial pathological, neuropathological, and behavioral characterization. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2011;70:399-416
66. Sundaramurthy A, Alai A, Ganpule S, Holmberg A, Plougouven E, Chandra N. Blast-induced biomechanical loading of the rat: An experimental and anatomically accurate computational blast injury model. *Journal of neurotrauma*. 2012;29:2352-2364
67. Diaz-Arrastia R, Kochanek PM, Bergold P, Kenney K, Marx CE, Grimes CJ, Loh LT, Adam LT, Oskvig D, Curley KC, Salzer W. Pharmacotherapy of traumatic brain injury: State of the science and the road forward: Report of the department of defense neurotrauma pharmacology workgroup. *Journal of neurotrauma*. 2014;31:135-158
68. Margulies S, Hicks R. Combination therapies for traumatic brain injury: Prospective considerations. *Journal of neurotrauma*. 2009;26:925-939