

01674 25



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FLUJO SANGUINEO MICROVASCULAR EN VARIOS
ORGANOS Y TEJIDOS DESPUES DE SECCION
EXPERIMENTAL COMPLETA DE LA MEDULA
ESPINAL A DIFERENTES NIVELES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA
SALUD Y PRODUCCION ANIMAL
P R E S E N T A:**

LIZBETH EDITH VELASCO HERNANDEZ

**TUTOR DE TESIS:
DR GABRIEL GUIZAR SAHAGUN**



MEXICO. D. F.

**TESIS CON
PALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

A mi Madre, por inspirarme con su ejemplo, por fortalecer mis debilidades, por enseñarme a luchar por mis metas, y por su amor incondicional. ¡Mami: este logro es nuestro!

A mi tío Sergio y mi primo Miguel Angel por enseñarme el amor a la vida y disfrutar de los pequeños detalles.

A mi hermano Manuel por todo su apoyo, por compartir momentos agradables y difíciles, por ser mi cómplice y mi amigo.

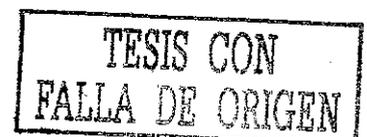
A Nora, por acompañarme en este proyecto, por impulsarme a ver siempre hacia delante, por su comprensión, y apoyo. ¡Mil gracias!

A Kimba, por comenzar este reto conmigo y llenar mi infancia de alegría.

A Alice, Laura, y Ruth por brindarme palabras de aliento, y alegría, por apoyarme en todo momento, y sobre todo por la confianza y amistad que existe entre nosotras. ¡Gracias chicas!

A todas las personas que me han estado cerca de mí y han contribuido para alcanzar mis objetivos.

GRACIAS



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gabriel Guízar de una manera especial por su amistad, por su confianza, por su infinita paciencia durante mi formación. Por su dedicación, por todas sus enseñanzas, así como el apoyo y facilidades que me brindo en la realización de mis estudios.

Al Proyecto Camina A.C. por permitirme usar sus instalaciones, y darme la oportunidad de aprender procedimientos técnicos y quirúrgicos. De manera especial quiero agradecer a la Dra. Angelina por su paciencia y compartir sus experiencias conmigo. Así mismo al Sr. Fidel, al Sr. Memo, y a Laura Baldwin por todo su apoyo durante mi estancia en ésta institución.

Al Dr. Gustavo Adolfo García por su amistad, su apoyo incondicional, por abrirnos la puerta a la residencia de medicina interna. ¡Doc: sin su ayuda no hubiera podido realizar este proyecto!

Al Dr. Píndaro Martínez por su asesoría y otorgarnos las facilidades de ingresar a Médica Sur. Gracias por contribuir al desarrollo de la medicina interna veterinaria.

Al Hospital Médica Sur por haberme dado esa valiosa oportunidad para mi formación y desarrollo profesional.

A los miembros del Jurado por sus valiosas aportaciones en la revisión de ésta tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su apoyo en la realización de este proyecto.



**FLUJO SANGUÍNEO MICROVASCULAR EN VARIOS ÓRGANOS Y TEJIDOS
DESPUÉS DE SECCIÓN EXPERIMENTAL COMPLETA DE LA MÉDULA
ESPINAL A DIFERENTES NIVELES**

FMVZ

COMITÉ TUTORIAL

Tutor: Dr. Gabriel Guízar Sahagún
Asesor: Dr. Gustavo Adolfo García Sánchez
Asesor: Dr. Píndaro Martínez Osuna

JURADO DE TESIS

Presidente: Dr. Héctor Sumano López
Secretario: Dr. Píndaro Martínez Osuna
Vocal: Dr. Gerardo García Tovar
Suplente: Dr. Gabriel Guízar Sahagún
Suplente: Dr. Gustavo Adolfo García Sánchez

EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas
Hospital de Especialidades
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Centro de Investigación del Proyecto Camina A.C.



ÍNDICE

	PÁGINA
CONTENIDO	I
ABREVIATURAS	III
FIGURAS	IV
TABLAS	V
0. RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Conceptos generales sobre lesión medular	3
1.2 Antecedentes	3
1.2.1 Cambios sistémicos y metabólicos después de lesión medular	3
1.2.2 Organización del sistema nervioso autónomo	5
1.2.2.1 División simpática o toracolumbar	6
1.2.2.2 División parasimpática o craneosacra	6
1.3 Choque medular	9
1.4 Anatomía de la microcirculación	11
1.5 Regulación de la microcirculación	12
1.6 Modificación de microcirculación sistémica después de lesión medular	14
1.7 Redistribución de flujo en otros estados de choque	15
1.8 Técnicas de medición de microcirculación	18
2. JUSTIFICACIÓN	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3.1 Pregunta general	21
3.2 Preguntas particulares	21

4. OBJETIVOS	22
4.1 Objetivo general	22
4.2 Objetivos particulares	22
5. HIPÓTESIS	23
5.1 Hipótesis general	23
5.2 Hipótesis particulares	23
6. MATERIALES Y MÉTODOS	24
6.1 Diseño experimental	24
6.2 Citología vaginal	24
6.3 Anestesia y cuidados generales	25
6.4 Método de lesión medular	26
6.5 Medición de flujo	27
6.6 Consideraciones éticas y legales	30
6.7 Análisis de resultados	30
7. RESULTADOS	31
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	33
9. CONCLUSIONES	37
10. BIBLIOGRAFÍA	43

ABREVIATURAS

LTME = lesión traumática de la médula espinal

SNA = sistema nervioso autónomo

FSMV = flujo sanguíneo microvascular

NE = norepinefrina

ET-1= endotelina-1

NO = óxido nítrico

PGE₂= prostaglandina E2

PGI₂ = prostaciclina

FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1. Organización del sistema nervioso autónomo	8
Figura 2. Estructura global de una red capilar	11
Figura 3. Frotis vaginal en la etapa de diestro	25
Figura 4. Sección medular al nivel de T2 con tijeras de microcirugía.	26
Figura 5. Representación gráfica de principio de FLD.	27
Figura 6. Colocación de la sonda en los diferentes órganos y tejidos.	29
Figura 7. Representación gráfica de flujo.	38
Figura 8. Representación gráfica de concentración.	39
Figura 9. Representación gráfica de velocidad.	40

TABLAS

	PÄGINA
Tabla 1. Hoja de Captura de datos.	41
Tabla 2. Ejemplo de resultados estadísticos obtenidos en hígado.	42

RESUMEN

La lesión traumática de médula espinal (LTME) ocasiona alteraciones sistémicas relacionadas con trastornos del sistema nervioso. Los cambios en la microcirculación en los diferentes órganos y tejidos son un problema sistémico que aún no ha sido descrito. En virtud de la poca información existente, este estudio se realizó con el propósito de caracterizar la evolución de los cambios del flujo sanguíneo microvascular (FSMV) en varios órganos y tejidos después de la LTME. Este trabajo se elaboró con un diseño prospectivo, al azar, en 3 grupos de ratas Long Evans, hembras, adultas (n = 12 animales/grupo), en periodo de diestro, con un peso de 250-300 g.

A cada animal, se le practicó una sección completa de médula espinal a nivel de T2 o T9 de acuerdo al grupo correspondiente, con la finalidad de eliminar total o parcialmente el flujo simpático. Este procedimiento se realizó bajo anestesia y en condiciones estériles. Al tercer grupo se le realizó únicamente laminectomía para su utilización como testigo.

Se registró de manera simultánea el flujo sanguíneo microvascular de hígado, riñón, bazo, músculo, piel del cojinete plantar y palmar, con un flujómetro láser doppler multicanal (MoorLab de Moor Instruments). Durante todo el procedimiento quirúrgico, la temperatura corporal de los animales se mantuvo a 36.5°C, para evitar de esta manera, la presencia de una variable no controlada. Estos registros se realizaron antes de la lesión (nivel basal), y 1 hora, 24 horas, 72 horas y 1 semana después de la sección medular.

En este modelo experimental, se presentaron cambios heterogéneos en el flujo sanguíneo microvascular posteriores a la LTME entre los órganos y tejidos estudiados. Se observó una disminución del FSMV posterior a la LTME, de aproximadamente 30 % a 40 % en hígado, bazo, músculo y piel del cojinete palmar, mientras que en el cojinete plantar se presentó un aumento del 25%. El



riñón mostró una ligera caída en el FSMV de 8%. La caída o el aumento en el flujo (según sea el caso), están determinados por alteraciones mixtas, tanto de concentración como de velocidad de los eritrocitos, siendo esta última la variable más afectada. Los cambios más importantes en el flujo, la concentración y la velocidad fueron registrados a la hora y a las 24 horas, coincidiendo con el periodo de choque medular en la rata (3 días). Transcurrido este tiempo, los datos obtenidos regresaron hacia los niveles basales

En cuanto al nivel de la lesión, los cambios en el FSMV posterior a LTME fueron más acentuadas en una lesión alta (T2) comparada contra una baja (T9); no obstante; estas diferencias fueron estadísticamente significativas sólo en el caso del hígado.

Los resultados demuestran que la LTME ocasiona cambios sistémicos en el FSMV, los cuales dependen del órgano y tejido bajo estudio, del tiempo transcurrido posterior a la lesión, y en menor medida, al nivel de ésta.

Finalmente, se puede concluir que existe una redistribución sistémica del flujo sanguíneo posterior a LTME experimental, siendo más marcada en etapas tempranas de la lesión y en lesiones altas con un mayor compromiso en el flujo simpático.

INTRODUCCIÓN

Conceptos generales sobre lesión medular

La lesión traumática de la médula espinal (LTME) da como resultado múltiples alteraciones que llevan a limitaciones físicas severas y permanentes, así como complicaciones que deterioran de manera muy importante la calidad de vida e inclusive ponen en peligro la supervivencia. Las manifestaciones clínicas más aparentes asociadas a esta lesión resultan de la pérdida funcional extensa del sitio de la lesión hacia atrás, e incluyen: parálisis, pérdida de sensibilidad y alteraciones en diversas funciones dependientes del sistema nervioso autónomo. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento eficaz para evitar o revertir las secuelas de este tipo de lesión. (1)

La LTME ocasiona diversas alteraciones sistémicas, entre las más importantes están las cardiovasculares. Hasta la fecha, existen estudios limitados de la microcirculación después de una lesión medular, por lo que con el presente trabajo pretendemos caracterizar dichas alteraciones.

ANTECEDENTES

Cambios sistémicos y metabólicos después de lesión medular

La LTME provoca la separación de los centros autónomos espinales del control cerebral, que ocasiona disfunciones cardiovasculares, gastrointestinales, renales, endocrinas, hematológicas y del sistema inmunológico. (2,3)

Las principales manifestaciones de las alteraciones cardiovasculares durante la fase aguda de la lesión, son bradicardia e hipotensión. Esto se atribuye al

desbalance autónomico debido al predominio de la actividad parasimpática (vago) y a la pérdida de tono simpático. En las últimas etapas de la lesión, la bradicardia persiste, y se asocia a presión sanguínea inestable, caracterizada por hipotensión postural e hipertensión episódica. (4)

Esta forma de hipertensión es conocida como disreflexia o hiperreflexia autónoma, un síndrome que se inicia por un estímulo nocivo caudal al nivel de la lesión. La médula aislada desarrolla una hiperactividad simpática paroxística que produce una tormenta simpática, y se manifiesta por hipertensión que pone en riesgo la vida, con síntomas que incluyen cefalea, diaforesis, y sofocación, entre otros. Es importante la remoción del estímulo ofensivo para restaurar la actividad basal del sistema nervioso autónomo, y así evitar la presentación de éste síndrome. (5,6)

La disfunción del sistema gastrointestinal (GI) es otro de los muchos daños ocasionados como consecuencia de la lesión medular. Durante el choque medular, la principal alteración está relacionada con baja motilidad GI, que en muchos casos llega a la parálisis (íleo). En estados crónicos, cerca de 30% de los pacientes tienen problemas gastrointestinales que pueden deteriorar la calidad de vida, y se relacionan con tránsito gastrointestinal prolongado o con vaciado gástrico lento. (7)

Después de una LTME, particularmente en aquellas que se producen en región cervical o torácica alta, el flujo plasmático renal disminuye. La depuración renal se incrementa de manera significativa durante los primeros dos años después del daño y disminuye de igual forma después. (8,9,10)

La lesión medular también tiene un impacto directo sobre las funciones metabólicas y altera diferentes procesos hormonales. Existe una supresión significativa de la hormona paratiroidea en la fase aguda, que se asocia a la severidad del daño neurológico y no al nivel de la lesión. También se observa una disminución en los niveles de hormona tiroidea, -incluyendo triyodotironina (T3) y

tiroxina (T4)-, albúmina y 1, 25 dihidroxicolecalciferol. En ésta etapa, se ha informado de elevaciones plasmáticas de fósforo, prolactina, ACTH, hormona antidiurética y enzimas hepáticas. (2)

En etapas crónicas de la lesión, los niveles plasmáticos de diversas hormonas pueden estar disminuidos; entre ellas las hormonas tiroideas T3 y T4, la norepinefrina, y las hormonas luteinizante y folículo estimulante (principalmente en sujetos con daño en T8 y T10). De igual manera, los individuos con LTME desarrollan desórdenes en el metabolismo de carbohidratos y lípidos a una edad temprana, como hiperinsulinemia asociada a un estado de resistencia a la insulina, disminución del gasto de glucosa hepática y lipoproteínas de alta densidad, así como elevación de lipoproteínas de baja densidad. (2,7)

En la fase aguda de la lesión, los pacientes también presentan un estado de inmunosupresión caracterizado por disminución de células NK (natural killer), células T, y moléculas de adhesión celular que participan en la función inmunológica. Así mismo se ha demostrado la alteración en la función fagocítica y bactericida de los neutrófilos y macrófagos. Estas alteraciones aumentan la susceptibilidad a diferentes tipos de infecciones. (11,12)

Organización del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) por definición, es un sistema motor (eferente) y es “automático” en el sentido de que la mayoría de sus funciones son ejecutadas sin participación del nivel consciente. Sin embargo, posee una alta integración en estructura y funcionamiento, con el resto del sistema nervioso. El SNA está constituido, según la situación de las células preganglionares, por dos divisiones: simpática y parasimpática. (13, 14) (Figura 1)

División simpática o toracolumbar.

Se origina en el hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario, localizado en el tallo cerebral. Los axones de estas neuronas hacen sinapsis con los cuerpos de neuronas preganglionares, localizados en la columna intermediolateral de la médula espinal torácica y lumbar alta (doce segmentos torácicos y tres o cuatro lumbares superiores). El corazón y los vasos sanguíneos reciben fibras de los segmentos T1 a T8. (13,14)

Los axones de las neuronas preganglionares salen de la médula por los nervios espinales, y se dirigen hacia los ganglios simpáticos para hacer sinapsis en las neuronas de éstos. De los ganglios simpáticos (que se localizan principalmente a ambos lados y en la porción ventral de la columna vertebral) emergen fibras que inervan todos los órganos y tejidos.

Los nervios cardíacos superiores provenientes de los ganglios cervicales, pasan al plexo cardíaco en la base del corazón y envían fibras aceleradoras al miocardio. Ramas de los cinco ganglios torácicos superiores pasan a la aorta torácica y al plexo pulmonar posterior. Los nervios espláncnicos, que nacen de los siete ganglios torácicos inferiores, inervan la mayor parte de las vísceras abdominales, a través del plexo celíaco. De los ganglios lumbares (meséntéricos inferiores) emerge el plexo hipogástrico que inerva, principalmente, vísceras pélvicas. (13,14)

División parasimpática o craneosacra

Se origina en las neuronas preganglionares de la sustancia gris del tallo cerebral y los tres segmentos medios de la médula sacra. La distribución parasimpática, en contraste con la simpática, está confinada enteramente a las estructuras viscerales. Las fibras preganglionares hacen sinapsis con las neuronas "ganglionares" que generalmente, se encuentran en el espesor de los órganos que inervan, como los plexos submucoso y mientérico en el sistema digestivo. La

mayoría de las fibras preganglionares craneales forman el nervio vago (X par craneal), el cual inerva a las vísceras torácicas y abdominales; el plexo hipogástrico se origina en la porción sacra y distribuye fibras parasimpáticas a la mayor parte del intestino grueso, vísceras pélvicas y órganos genitales. (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

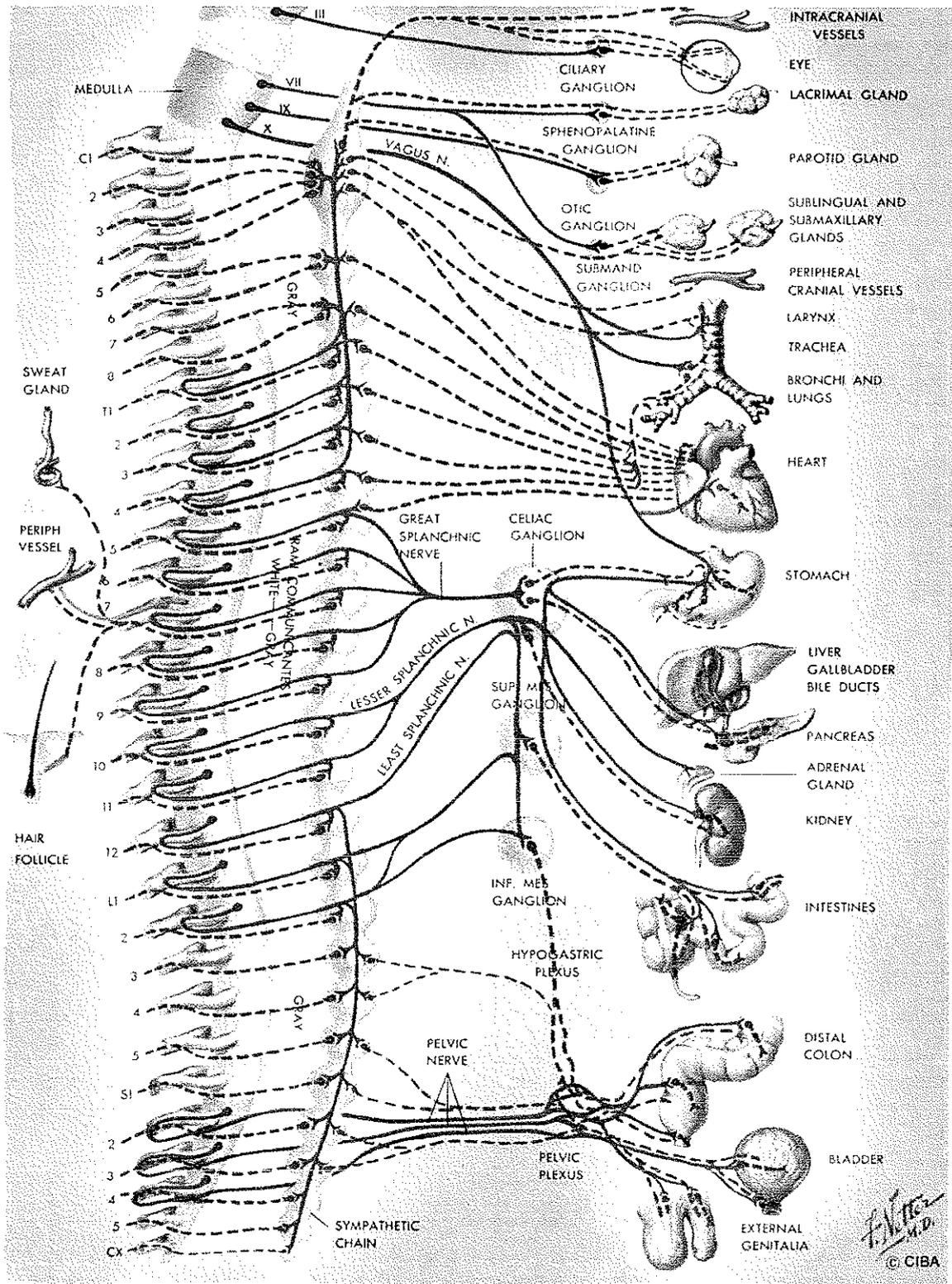


Figura 1. Organización del sistema nervioso autónomo. Tomado del Netter F. Nervous System, The Ciba collection. 1975.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Choque medular

El término **choque medular** se refiere al síndrome clínico caracterizado por la pérdida de las funciones motoras, sensitivas y autónomas caudales al nivel de lesión medular. Los pacientes por lo general exhiben pérdida de la sensibilidad, parálisis muscular, tono muscular flácido, pérdida de los reflejos y del tono de la vejiga urinaria. Otros signos son bradicardia, hipotensión, hipotermia e íleo intestinal. (15) El final del estado de choque medular se presenta en un lapso que varía entre algunos días a 4 ó 6 semanas. En este periodo se desarrolla el síndrome espástico, que se caracteriza por el retorno exagerado de los reflejos espinales, incremento en el tono muscular y contracciones musculares involuntarias. (16)

El síndrome de choque medular es el resultado de la reducida excitabilidad de las neuronas espinales, secundaria a la desconexión de los tractos descendentes (17)

En todo paciente traumatizado deberá diferenciarse la hipotensión arterial neurogénica (secundaria a choque medular) con otro padecimiento. La hipotensión neurogénica no debe ser considerada a menos que exista flacidez, arreflexia; taquicardia refleja y vasoconstricción periférica ausente. (18)

La hipotensión neurogénica acompañada de choque medular, es de manera usual moderada y mejora con la posición de Trendelenburg e infusión con líquidos cristaloides. Si la hipotensión es severa, acompañada por taquicardia, o no responsiva a la corrección con líquidos, debe considerarse otra causa de choque adicional. (18)

En animales de laboratorio el choque espinal se presenta con compresión inmediata de la médula espinal, que difiere de lo observado con compresión gradual. Las especies animales se comportan de diferente manera y los grados

más severos de choque medular se presentan en primates mayores y más profundamente en humanos. Como generalidad, entre más severo sea el daño de la médula espinal, más profundo y prolongado será el estado de choque medular. (15)

La médula espinal que se encuentra más cercana a la lesión, es la más severamente afectada (pérdida inmediata de reflejos). El segmento medular más distal a la sección puede decaer al último. En algunos estudios clínicos, los pacientes con sección medular cervical alta mantienen los reflejos sacrales distales, como el bulbocavernoso y el anal, a pesar de la pérdida de los demás reflejos. Con una lesión medular en segmentos vertebrales caudales, es más probable que se pierdan todos los reflejos distales. Con una lesión espinal parcial, los reflejos sacrales persisten así como la sensación en dicha región. (15)

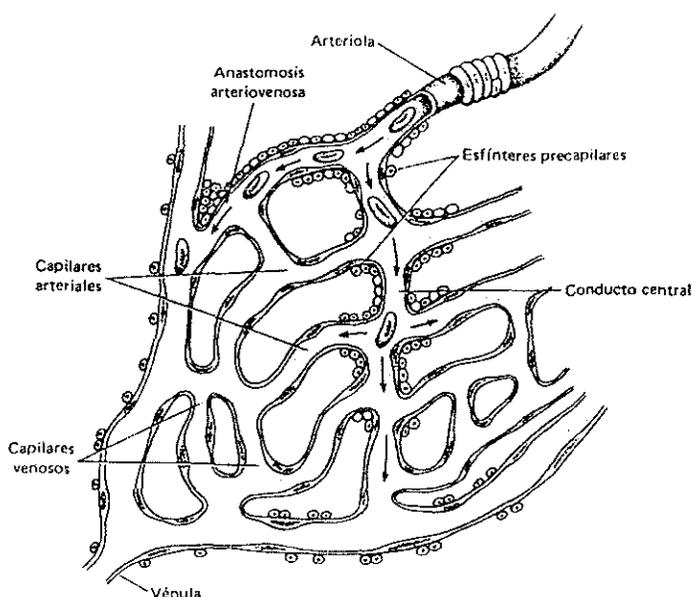
El descenso de la actividad que se propaga en la médula espinal proximal hacia la distal, sugiere un proceso fisiológico complejo. Los individuos decapitados continúan con movimientos de rodilla por unos minutos a pesar de que tales reflejos están profundamente deprimidos. Durante el desarrollo del choque espinal, los movimientos de rodillas ausentes pueden ser restituidos durante los 5 a 10 días después de la lesión, por aplicación de corriente farádica al cuádriceps. Las investigaciones de este fenómeno no han llegado a ninguna conclusión y aun permanece pobremente conocido. (15)

Los estudios de electromiografía sugieren que durante el choque espinal, se presenta una inhibición presináptica, debido a la hiperpolarización de neuronas con bloqueo del arco reflejo monosináptico y polisináptico, a través de la médula espinal. Como causa de la hiperpolarización se ha propuesto la acumulación excesiva de potasio; sin embargo, esta teoría permanece sin probar. (15)

Clínicamente, el choque espinal en humanos puede persistir por días o semanas, pero puede prolongarse debido a condiciones tóxicas o sépticas como infecciones de vías urinarias bajas. (15)

Anatomía de la microcirculación

La microcirculación es el movimiento de la sangre en la parte microscópica del lecho vascular. La pequeña arteria se continúa en la arteriola, que se distingue de la arteria por la presencia de una sola capa de musculatura lisa; la arteriola se prolonga hasta el precapilar, en el cual las células musculares se encuentran dispersas y no forman una capa continua. Del precapilar parten numerosos capilares que constan de una capa de células endoteliales y forman una red. Posteriormente, los capilares se reúnen en la vénula poscapilar o el poscapilar, que se une con la vénula que va a desembocar en la vena. (19) (Figura 2)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2. Estructura global de una red capilar. Esta figura muestra la entrada de la sangre en el lecho capilar siguiendo una pequeña arteriola, y lo abandona por vía de una pequeña vénula. Desde la arteriola, la sangre suele dividirse y fluye a

través de varias metarteriolas antes de penetrar a los capilares. En cada punto donde un capilar abandona una metarteriola, hay un esfínter precapilar muscular para controlar el flujo de sangre a los capilares. (20)

Así termina el trayecto de la microcirculación de la sangre, que es regulada por el trabajo de la musculatura de las arterias y las arteriolas, así como por esfínteres musculares especiales llamados "grifos". Estos esfínteres se encuentran en los precapilares y poscapilares, e incluso pueden encontrarse en los capilares. (19)

Unos vasos (arterias y arteriolas) cumplen preferentemente la función de distribución, y otros, (precapilares, capilares, poscapilares y vénulas), la trófica. En cada momento dado, sólo funciona una parte de los capilares (capilares abiertos) y el resto está en reserva (capilares cerrados).
(19)

Regulación de la microcirculación

La microcirculación representa la unidad funcional básica del sistema cardiovascular, en donde la interacción entre la sangre y los tejidos crean el ambiente necesario para la función celular. (19)

En la mayor parte de los tejidos el riego sanguíneo está controlado en proporción de las necesidades de nutrición, especialmente la necesidad de mandar oxígeno. Siempre que disminuya la disponibilidad de éste último a los tejidos, aumenta notablemente el flujo sanguíneo. Este control se lleva a cabo a través de mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación de los vasos precapilares, que proporcionan una constante irrigación tisular dentro de un rango de presión arterial y flujo sanguíneo. De acuerdo a lo anterior, la microcirculación es regulada de forma esencial por factores locales, con una escasa correlación entre ésta y la circulación sistémica. (21)

Los vasos sanguíneos grandes (arteriolas medianas) proporcionan el flujo sanguíneo regional, mientras que las arteriolas precapilares determinan el flujo local. El control de éstos vasos (precapilares/ tercer orden de arteriolas) se efectúa por mecanismos locales (refractarios a la acción del sistema nervioso simpático), responsivos a metabolitos vasodilatadores.

Las arteriolas de primer orden o tamaño mediano están controlados por la inervación simpática y otros sistemas regionales. (21)

La regulación del flujo sanguíneo microvascular (FSMV) involucra la liberación de sustancias vasoactivas endoteliales y la retroalimentación autonómica, la cual depende tanto de mecanismos sistémicos como intrínsecos de cada órgano. (22,23)

El endotelio es un tejido altamente especializado que está involucrado en la regulación de agentes hemostáticos, inflamatorios y vasoactivos en la sangre. El endotelio libera autacoides (hormonas tisulares), como la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico (NO) y el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio, que afectan el tono vascular, y por tanto participan activamente en el control del flujo sanguíneo microvascular (FSMV) (21)

La endotelina-1 (ET-1) es otro mediador vasoactivo derivado del endotelio con efectos opuestos al óxido nítrico (NO). La ET-1 promueve la vasoconstricción y, por tanto, reduce el FSMV, mientras que el NO tiene efectos vasodilatadores, y por tanto aumenta el FSMV. (24-26)

Además de los mediadores antes mencionados, existen otras moléculas circulantes involucradas en la regulación del tono microvascular. Entre las principales sustancias vasoconstrictoras tenemos a la norepinefrina, epinefrina, neuropéptido Y, vasopresina, prostaglandina H_2 , tromboxano A_2 y angiotensina II (Ang II). Esta última puede estimular la liberación de factores vasoactivos producidos en las células endoteliales, tales como prostaglandina E_2 (PGE_2),

prostaciclina (PGI_2) y posiblemente ácido epoxieicoisatrienoico. (27) Por otra parte, la sustancia P, las prostaglandinas, y el factor hiperpolarizante constituyen las principales sustancias con actividad vasodilatadora. (28-34)

Además de la liberación de autacoides, las células endoteliales, parecen jugar un papel importante en promover la perfusión tisular y proveer oxígeno. Estas células están en contacto directo con la sangre y poseen un gran número de propiedades que les confiere el potencial de actuar como sensores de oxígeno.

Segal et al (35) y Segal y Duling (36) han propuesto la generación de una señal eléctrica (hiperpolarización) en los capilares como respuesta a la hipoxia, la cuál se propaga a través de uniones entre el músculo liso, el endotelio o ambos. Esta señal se dirige en contra de la dirección del flujo sanguíneo y converge en una arteriola terminal. Ahí, se transmite a las células de músculo liso vascular, ocasionando una respuesta regulatoria integral mioendotelial. Por tanto, las regiones hipóxicas de un tejido pueden ajustar su propio aporte de sangre al inducir dilatación de sus propias arteriolas nutricias. (21)

Modificación de microcirculación sistémica después de lesión medular

La mayor parte de estudios de microcirculación después de LTME, están hechos en el tejido medular de la zona de lesión y áreas vecinas. Hasta el momento, sólo existe un estudio que evalúa el flujo sanguíneo microvascular a nivel sistémico después de una LTME. En la fase aguda de la lesión medular, los signos clínicos son similares a los de la lesión experimental. (37) En este estudio realizado en ratas con lesión a nivel de T7-T8, se reporta una marcada disminución en el flujo sanguíneo de músculo esquelético, piel (cojinete plantar), intestino y riñón. Sin embargo, el flujo pulmonar se encuentra incrementado. Las mediciones fueron realizadas con la técnica de microesferas inmediatamente después de la lesión, por tanto, el grado de disminución en los órganos puede explicarse por el estado

de choque. Los hallazgos encontrados en pulmón pueden correlacionarse con el edema pulmonar que se presenta en los pacientes con lesión medular aguda, lo cual puede explicarse por la centralización del volumen sanguíneo encontrado como constante en la fase de choque. (37)

La mayoría de los estudios realizados en la microcirculación, se han efectuado en el tejido medular de la zona de lesión y áreas vecinas. Se ha demostrado que el flujo sanguíneo de la médula espinal disminuye después de una lesión por impacto.

Hasta el momento, sólo existe un estudio que evalúa el flujo sanguíneo microvascular a nivel sistémico después de una LTME. En la fase aguda de la lesión medular, los signos clínicos son similares a los de la lesión experimental. El estudio realizado por Seifert et al (37) en ratas con lesión medular a nivel de T7-T8, demostró una marcada disminución en el FSMV en músculo esquelético, piel, intestino y riñón. En contraste, el flujo pulmonar mostró un incremento. Este hallazgo puede correlacionarse con el edema pulmonar que se presenta en los pacientes con lesión medular aguda, que se explica por la centralización del volumen sanguíneo encontrado en la fase de choque. Las registros del FSMV se realizaron con la técnica de microesferas inmediatamente después de la lesión, por tanto, el grado de disminución en los órganos puede explicarse por el estado de choque. (37)

Redistribución de flujo en otros estados de choque

El estado de choque se define como la manifestación clínica de la desorganización celular, producida por la incapacidad del sistema circulatorio para abastecer de manera adecuada a los tejidos o para remover los metabolitos tóxicos. Existen diferentes tipos de choque de acuerdo con su origen, en los que, a diferencia del neurogénico, se conocen más a fondo sus cambios en flujo, así:

a) Hipovolémico: se debe a la disminución intravascular del volumen sanguíneo debido a la pérdida de sangre, plasma, fluidos y electrolitos, pudiendo ser aparente (hemorragia externa) u oculta (secuestro en terceros espacios, como en pancreatitis). La vasoconstricción compensatoria temporal reduce el tamaño de los vasos y puede mantener la presión sanguínea, pero si los fluidos no se reemplazan, se presenta hipotensión, un incremento de la resistencia periférica, colapso capilar y venoso, y en los tejidos progresa la isquemia. (38)

La hipovolemia estimula a los baroreceptores localizados en la arteria carótida, aorta y arteria pulmonar. La información viaja desde estos baroreceptores, a través del nervio glossofaríngeo y vago, hacia el tallo cerebral. Aquí, se inhibe el núcleo ambiguo, y se activa el centro vasomotor, lo que incrementa la actividad del sistema simpático hacia el corazón, vasos sanguíneos, médula adrenal y células yuxtglomerulares del riñón. La activación del sistema nervioso simpático conduce a la degranulación de las células A medulares adrenales. Esto ocasiona un aumento en la circulación de epinefrina, norepinefrina y angiotensina II, por lo que se incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción miocárdica, mientras que la constricción del músculo liso incrementa la resistencia vascular en músculo esquelético, piel y órganos espláncnicos. El resultado es una alta resistencia periférica. Se presenta una vasoconstricción generalizada, que respeta los vasos del corazón y el cerebro. La hipoperfusión es más marcada en la piel y el músculo. La microcirculación en hígado, bazo, riñón, y estómago está reducida. La intensa vasoconstricción en los órganos espláncnicos desplaza la sangre del reservorio visceral hacia la circulación general. La sangre también es expulsada de las venas subcutáneas y pulmones. (18).

b) Cardiogénico: Por lo general, es el resultado de un infarto extenso del miocardio. Su presencia indica que hay una falla severa en el bombeo de sangre, con una disminución primaria del gasto cardíaco. Inicialmente no hay cambios en el volumen vascular. Se produce la misma secuencia de activación autónoma

descrita para el choque hipovolémico. La resistencia vascular y la frecuencia cardiaca se incrementan, en especial con isquemia del ventrículo izquierdo (18,39)

c) *Séptico*: Se origina de infecciones graves no controladas. Puede definirse como un estado en donde el suministro de oxígeno hacia los tejidos es inadecuado para mantener la respiración celular normal. A diferencia de los otros estados de choque, existe una incapacidad de las células para el uso de substratos metabólicos. Al inicio de este tipo de choque, la irregularidad del flujo sanguíneo local produce estasis venosa esplácnica, con una baja perfusión hepática e intestinal y disminuye la resistencia en la mayoría de vasos del músculo esquelético y de la piel. La resistencia vascular total desciende de 75 a 90%, lo que reduce la presión arterial con un incremento compensatorio de la frecuencia cardiaca. (28)

La sepsis hiperdinámica es un estado donde se tiene un gasto cardiaco mayor al normal. En esta condición; sin embargo, existe evidencia de disminución, tanto en la microcirculación esplénica como en la renal. (22) Unger et al (40) estudiaron hígados de ratas durante estados de bacteremia y observaron redistribución del flujo microvascular dentro de los lóbulos hepáticos, en donde ciertas áreas se encontraban hipoperfundidas a pesar del aumento del gasto cardiaco. Rai (41) estudió los efectos del flujo en la microcirculación en perros que recibieron endotoxinas, encontrando una vasoconstricción inicial en cerebro, corazón, riñones y tracto gastrointestinal.

De acuerdo con el modelo de choque séptico realizado por Hildebrand y cols (22), que coincide con lo reportado anteriormente, el flujo sanguíneo sistémico, así como la microcirculación disminuyen hasta en 50% durante los primeros 240 minutos. La mucosa del estómago, del colon, del hígado, y la corteza renal mostraron una reducción del flujo con respecto al valor basal. El flujo sanguíneo de la mucosa yeyunal permanece constante en las etapas tempranas de dicho estado; mientras que el flujo del páncreas disminuye de forma significativa. (22)

La extensa vasodilatación que se produce como resultado del choque séptico, parece estar mediada por una excesiva producción de óxido nítrico. (28)

Técnicas de medición de microcirculación

a) Técnica de microesferas radioactivas

Consiste en inyectar por vía intravenosa partículas radiactivas (Estroncio-⁸⁵; Yodo-¹²⁵) que serán distribuidas en los diferentes órganos de los animales de acuerdo al gasto cardiaco. Los animales son sacrificados al completar el tiempo de seguimiento programado y la radioactividad en los órganos se mide a través de un contador gamma multicanal. (37)

b) Microesferas fluorescentes.

Las microesferas fluorescentes poseen una alta sensibilidad y buen espectro de separación, por esta razón, el número de esferas inyectadas para la medición de flujo sanguíneo, es tan reducida como en la técnica de esferas radioactivas. Las ventajas sobre éstas últimas son ahorro de costos en los procedimientos experimentales y evitar la radiación innecesaria. De manera adicional, las microesferas fluorescentes son superiores en la experimentación con animales de forma crónica debido a su alta estabilidad en el marcaje y por evitar la necesidad de cuidados especiales para confinar la radioactividad. La desventaja de este método es el procesamiento de las muestras por el gasto en tiempo y su complejidad. (42)

c) Flujiometría láser Doppler

Esta técnica es ideal para la medición de flujo sanguíneo de la microcirculación ya que permite el registro continuo, en tiempo real, mínimamente invasivo y no

interfiere con el flujo sanguíneo del órgano bajo investigación. La flujometría láser Doppler se ha utilizado y validado en casi todos los órganos y tejidos; sin embargo; a pesar de todos los beneficios que ofrece, posee la desventaja de no poder usarse para evaluar el órgano en su totalidad, ya que sólo reconoce el lugar donde la sonda se encuentra colocada, de cualquier forma; este punto puede ser considerado como representativo de la circulación del órgano.

(43-46)

El principio de la flujometría láser Doppler utiliza el hecho de que el rayo láser incide en los tejidos y puede ser absorbido o dispersado, tanto por estructuras estáticas como por partículas en movimiento como los eritrocitos. (38, 43, 47)

La luz dispersa es captada por una sonda de fibra óptica y pasa a un fotodetector, donde el rayo se produce por la mezcla de ondas de diferente frecuencia. El detector produce una señal de salida que está relacionada con la generación del flujo de eritrocitos en un volumen tisular específico. Posteriormente la señal es procesada para generar un pulso eléctrico continuo que está relacionado al flujo sanguíneo. (43, 47)

Los valores de flujo sanguíneo medidos por el instrumento son expresados en unidades arbitrarias de perfusión. Esto se debe a que la luz dispersa varía entre los órganos, dependiendo de factores que incluyen la absorción de luz y las fracciones de glóbulos rojos de los diferentes tejidos y no es posible trasladar los valores a una unidad de flujo, sin embargo, aplicada al mismo órgano, la señal se produce con un estrecho rango de variación. Con mucho, es el método más utilizado en la actualidad, tanto en humanos como en animales de experimentación. (43)

JUSTIFICACIÓN

Después de una lesión traumática de la médula espinal, además de la pérdida de actividad muscular voluntaria y de la sensibilidad por debajo del nivel de lesión, se presentan alteraciones sistémicas y metabólicas relacionadas con disfunción del sistema nervioso autónomo. Las alteraciones en el flujo sanguíneo de diferentes órganos y tejidos son en conjunto un problema sistémico que se ha descrito en sujetos con este tipo de lesión, pero que no ha sido bien caracterizado.

Consideramos que es fundamental conocer las modificaciones que se presentan, de manera espontánea en el flujo sanguíneo microvascular (FSMV), a diferentes tiempos después de la lesión medular experimental, con el objeto de planear una solución racional a dichas alteraciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta general:

¿De qué manera se modifica el flujo sanguíneo microvascular en varios órganos y tejidos después de sección experimental completa de la médula espinal a diferentes niveles?

Preguntas particulares:

1. ¿En qué magnitud se altera el flujo sanguíneo microvascular, en cada órgano y tejido sujetos a estudio, posterior a la lesión medular espinal?
2. ¿Qué influencia tiene el nivel anatómico de la lesión sobre las modificaciones en el flujo sanguíneo microvascular en varios órganos y tejidos después de la sección experimental completa de la médula espinal?
3. ¿Cómo se comportan en el transcurso del tiempo, las modificaciones en el flujo sanguíneo microvascular sistémico posterior a la lesión medular espinal?

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar las modificaciones en el FSMV en varios órganos y tejidos después de la sección experimental completa de la médula espinal a diferentes niveles.

Objetivos particulares:

1. Medir los cambios en el flujo sanguíneo microvascular en hígado, bazo, riñón, piel y músculo, posterior a la lesión medular espinal
2. Determinar la influencia que tiene el nivel de la lesión (torácica alta contra torácica baja) sobre las modificaciones en el flujo sanguíneo microvascular en los diferentes órganos y tejidos a evaluar después de sección experimental completa de la médula espinal
3. Identificar el comportamiento del flujo sanguíneo microvascular sistémico posterior a la lesión medular espinal

HIPÓTESIS

Hipótesis general

La sección experimental completa de la médula espinal en diferentes segmentos espinales produce modificaciones en el flujo sanguíneo microvascular a nivel sistémico y que estos siguen patrones constantes que pueden ser definidos.

Hipótesis particulares:

Se presentará una redistribución de flujos posterior a la lesión medular experimental, por lo que los cambios en el flujo sanguíneo microvascular se comportarán de diferente manera entre los diferentes órganos y tejidos estudiados.

La lesión torácica alta producirá mayores alteraciones que la lesión torácica baja en el flujo sanguíneo microvascular en los diferentes órganos y tejidos a evaluar.

Las alteraciones más importantes del flujo sanguíneo microvascular sistémico, se registrarán en las primeras horas posteriores a la lesión medular espinal y tenderán a normalizarse con el transcurso del tiempo.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño experimental

Se utilizaron 36 ratas Long Evans, hembras, de 250 a 300 g de peso corporal, divididas en 3 grupos de 12 ratas c/u. Para su inclusión en el experimento se realizó una citología vaginal con el objeto de incluir ratas en periodo de diestro en el primer día del experimento.

Grupo 1: ratas con sección medular a nivel T2

Grupo 2: ratas con sección medular a nivel T9

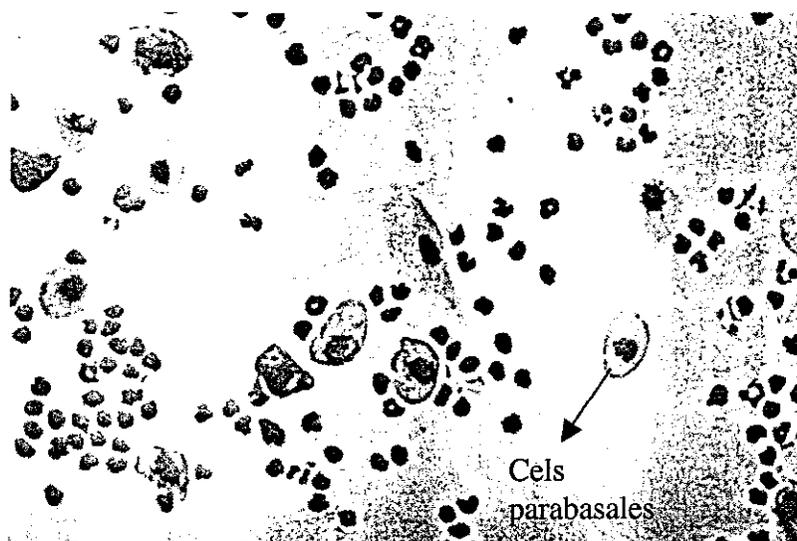
Grupo 3: ratas con laminectomía sin sección medular

Se midieron los flujos a los siguientes tiempos: basal (antes de producir la lesión) y a una hora, 24 horas, 72 horas y una semana después de la lesión o laminectomía.

Citología vaginal.

A todas las ratas preseleccionadas por peso, se les realizó una citología vaginal, que consiste en la introducción vaginal de una pipeta Pasteur (previamente cortada a la mitad y flameada en la punta para evitar astillas de vidrio) con 0.5 ml. de solución salina fisiológica 0.09%. Se realizó la succión, y el material obtenido se colocó en una laminilla y se observó en el microscopio invertido. Las ratas que fueron incluidas en el experimento presentaban células circulares con abundantes leucocitos que corresponden al periodo de diestro. Esta etapa del ciclo estral se escogió con el propósito de evitar cambios relacionados con hormonas circulantes, ya que existe evidencia de que los estrógenos están asociados con actividad vasomotora y, por tanto, contribuyen a la regulación del FSMV (48, 49). (Figura 3)

Figura 3. Frotis vaginal en la etapa de diestro. Las células presentes en la etapa de diestro corresponden a células parabasales con abundantes leucocitos.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anestesia y cuidados generales

Para cada procedimiento quirúrgico y de medición, las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina (77.5 mg/kg) y xilacina (12.5 mg/kg), administrada por vía intramuscular, en el muslo izquierdo. Durante todo el procedimiento permanecieron en un colchón térmico (Harvard, Homeothermic Blanket Control Unit) que consiste en un sistema de autorregulación de temperatura a través de un termómetro rectal, el cual aumenta o disminuye la temperatura con relación a la temperatura de la rata. Este procedimiento se realizó para alcanzar una temperatura de 36.5°C durante las mediciones y de esta manera se evitó que la temperatura corporal fuera una variable no controlada. Al término de cada procedimiento, los animales se colocaron en la unidad de cuidados intensivos para animales menores (con temperatura y humedad controlada) en jaulas individuales con aserrín estéril. Debido al riesgo por la apertura de la cavidad abdominal, se aplicaron de forma profiláctica 120,000 UI de penicilina benzatínica. Se realizó vaciamiento manual por compresión de la vejiga neurogénica, y limpieza del área

perineal dos veces al día. Al concluir la última evaluación, los animales se sacrificaron con una sobredosis de anestesia.

Método de lesión medular

Se realizó laminectomía a nivel de T2 o de T9. Posterior a la medición del flujo basal, la médula espinal se cortó con una tijera de microcirugía al nivel correspondiente. La sección se corroboró pasando un microgancho y verificando que los dos muñones se encuentren separados. Finalmente, se suturó con material absorbible de 4-0 el tejido aponeurótico, las fascias y la piel. En el caso del grupo 3, sólo se realizó laminectomía sin sección medular. (Figura 4)

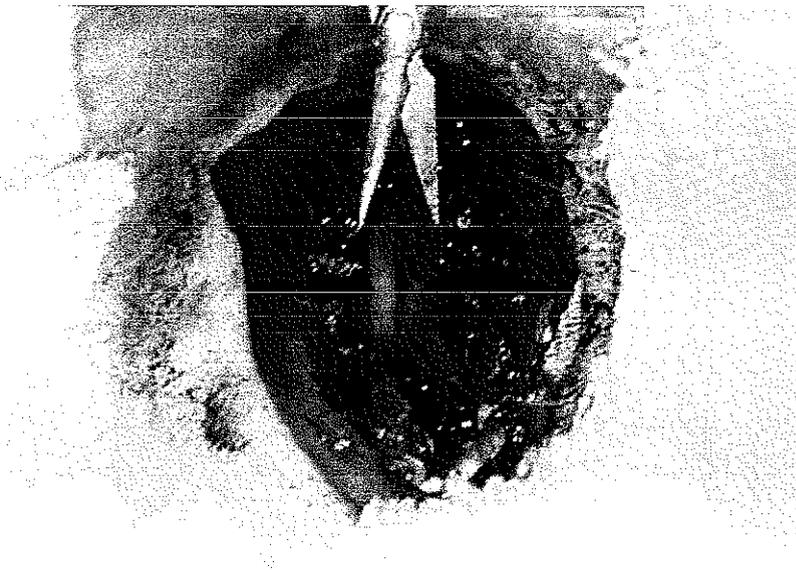


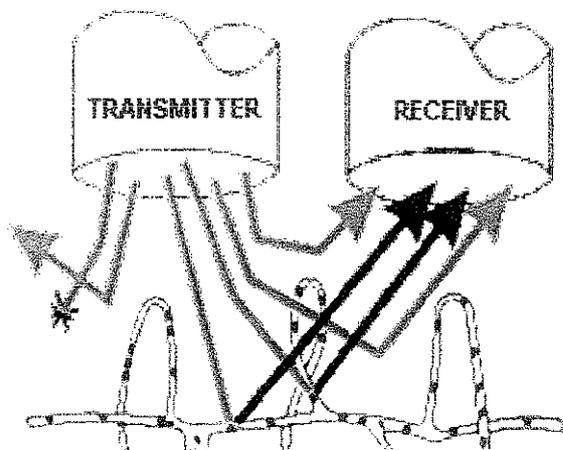
Figura 4. Sección medular al nivel de T2 con tijeras de microcirugía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Medición de flujos

Se realizó una incisión sobre la línea media abdominal para la medición de flujos en el hígado. Para la medición de bazo y riñón se hizo una incisión paralela a la última costilla del lado izquierdo. La piel se midió en la palma y planta de la mano o pie del lado derecho y el músculo utilizado fue el semitendinoso del mismo lado.

El equipo utilizado en este estudio consistió en un monitor de perfusión láser Doppler (MoorLab de Moor Instruments) integrado por un servidor y una unidad satélite para registro simultáneo, dos sondas de fibra óptica, y una computadora PC a la que se le instaló el programa MoorLab (Moor Instruments). Las sondas utilizadas fueron instrumentos de fibra óptica flexible, tipo MP3, compuestas por una fibra eferente central que lleva el rayo láser hacia los tejidos, donde captura la luz de dispersión, la cual, es captada por un fotodetector localizado dentro del módulo MoorLab. La señal es amplificada y procesada por un procesador análogo y posteriormente es analizada en el procesador digital. (Figura 5)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5. Representación gráfica de principio de FLD. El rayo láser incide hacia los tejidos y capta las estructuras dinámicas (eritrocitos) en un vaso sanguíneo, dicha señal regresa por la sonda y es analizada y expresada como UA a través del procesador digital.

El monitor calcula los datos de perfusión relacionados con el flujo medio de glóbulos rojos (flujo), el número de eritrocitos pasando a través de una unidad de tiempo (concentración) y la rapidez en su movimiento (velocidad) Estos parámetros se exhiben digitalmente en la unidad central o servidor, conjuntamente con la luz de dispersión total (DC)

En las vísceras se colocó un aditamento en la punta de la sonda, la cuál permitió que se desplazará de manera simultánea a la respiración de la rata con el fin de evitar artefactos por movimiento (Figura 6).

Para obtener el registro del FSM en los diferentes tiempos, fue necesario reincidir a los animales en experimentación, los cuáles mostraban una tendencia grave a la formación de adherencias y áreas focales de necrosis en los órganos de medición, sobre todo a partir de las 72 hrs. Por esta razón, y por la elevada incidencia de mortalidad, sobre todo en el grupo de lesión medular T2, se dividieron las mediciones de tal forma que a una rata se le tomaran las mediciones del hígado a través de la incisión ventral (de manera simultánea a los registros de músculo y pieles) y a la otra se le midiera riñón y bazo a través de la incisión lateral, considerando a ambas ratas como un componente del grupo en experimento. Con esta metodología se redujo la posibilidad de artefactos por fibrosis

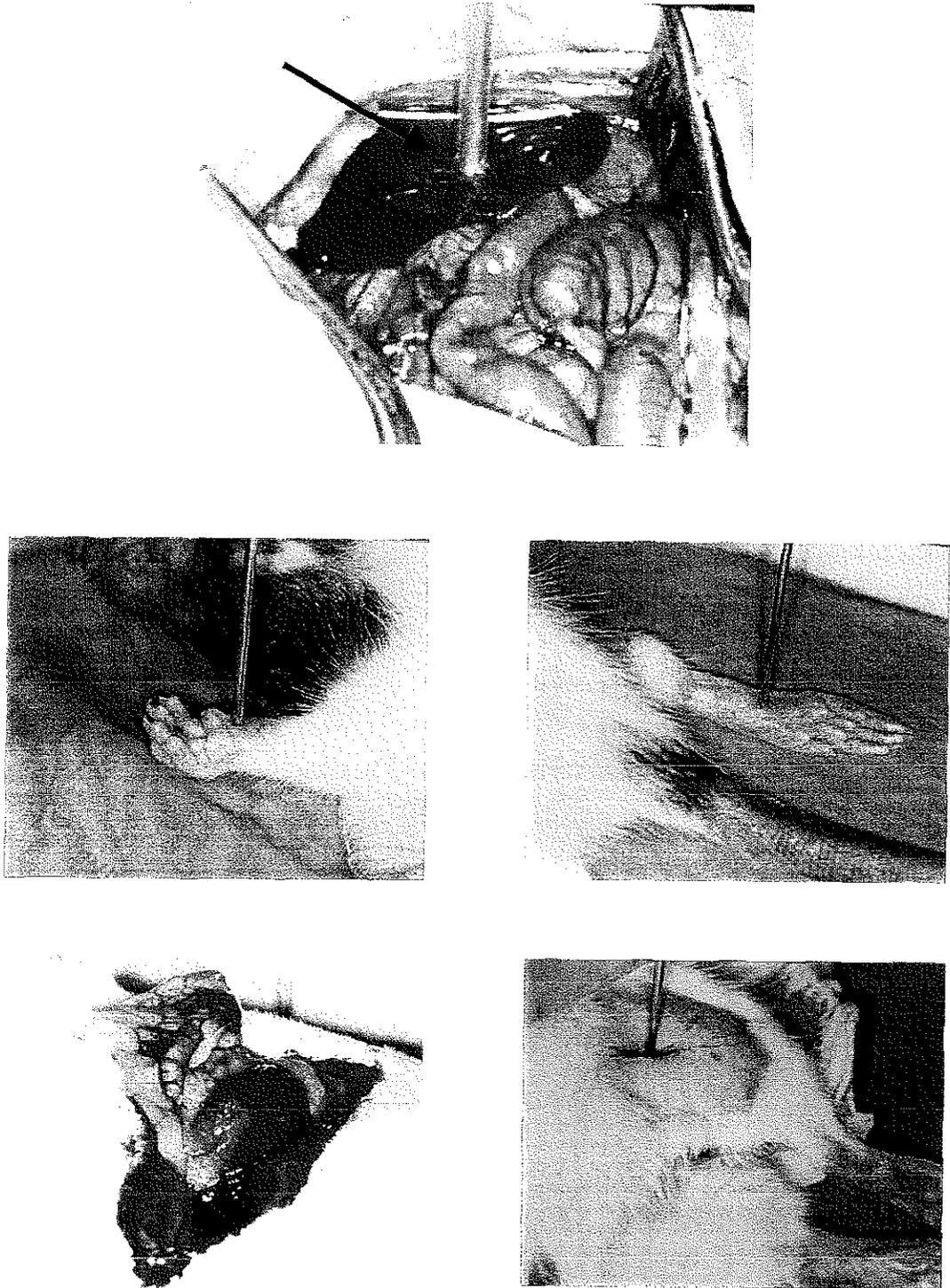


Figura 6. En ésta figura se muestra la colocación de la sonda en los diferentes órganos y tejidos durante el registro del FSMV, concentración y velocidad. La

flecha indica el aditamento en la punta de la sonda para evitar artefactos por movimiento.

Consideraciones éticas y legales.

Para la realización del presente proyecto, se tomaron en cuenta los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud (Título Séptimo: De la Investigación que incluya la utilización de animales de experimentación). (50)

Análisis de resultados

Los datos se captaron en la forma que se anexa al final del trabajo. (Tabla 1) Posteriormente los registros se capturaron en una hoja de cálculo del programa Excel. Las unidades arbitrarias se convirtieron a porcentajes, tomando como 100% la cifra basal para cada órgano o tejido en cada animal. Se realizaron gráficas de línea que incluyeron los diferentes tiempos, para observar las modificaciones por grupo y para cada uno de los tiempos. Para cada tiempo y estructura se hizo una prueba de ANOVA entre los tres grupos. Se considera significativa una P menor a 0.5.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos mostraron cambios en el FSMV, posteriores a la LTME en los órganos y tejidos estudiados. Las modificaciones en el flujo fueron diferentes entre las estructuras estudiadas, y en la mayoría de los casos estuvieron influenciados por el tiempo transcurrido después de la lesión y en menor medida del nivel de ésta.

Los cambios registrados en el FSMV en los órganos y tejidos durante el experimento se presentan en las figuras (7, 8 y 9).

En el caso del hígado, bazo, músculo, y piel del cojinete palmar se presentaron diferencias significativas al comparar el grupo control contra los grupos en los que se practicó la sección medular; la máxima caída en el FSMV observada en estos órganos fue de 30 a 40% aproximadamente. Un hallazgo interesante fue la disminución del flujo en el riñón de sólo 8%. En contraparte, el flujo de la piel del cojinete plantar no cambió de forma significativa; no obstante, existió una tendencia a la elevación en 25% posterior a la LTME. El flujo de bazo se registró únicamente hasta las 72 horas, ya que se incrementaba de manera significativa en las últimas etapas de estudio, debido a la formación de adherencias en la pared del órgano, ocasionadas por los repetidos procesos quirúrgicos.

El pico máximo en los cambios del FSMV se presentó entre una hora y 24 horas después de la lesión. Posteriormente, el FSMV regresaba hacia los niveles basales. El grupo control permaneció estable durante el experimento.

En cuanto al nivel de la sección medular, los cambios observados en músculo fueron muy similares entre la sección torácica alta y la baja, mientras que las alteraciones en el resto de los tejidos estuvieron más acentuadas en lesiones a nivel de T2 al compararse con T9. Sin embargo, estas diferencias fueron significativas sólo en hígado.

La velocidad y la concentración mostraron cambios de entre 20 a 30% posterior a la LTME, siendo más importantes entre una hora y 24 horas. De igual forma, el nivel de la lesión medular no demostró ser un factor determinante para las alteraciones observadas, sin embargo, las curvas registradas en el grupo T2 fueron más pronunciadas, al compararse contra el T9.

DISCUSIÓN

Existen estudios enfocados a la microcirculación de la médula espinal posterior a LTME (51-53); no obstante, se ha puesto poca atención a las alteraciones microvasculares sistémicas. De acuerdo a nuestra revisión bibliográfica, este es el primer reporte de cambios en el flujo sanguíneo microvascular en varios órganos y tejidos durante el desarrollo de la fase aguda de la LTME tanto en un nivel torácico alto (T2), como en uno bajo (T9).

Seifert *et al.* (37) utilizó la técnica de partículas radioactivas para la medición de la microcirculación en varios órganos y tejidos, una hora antes y una después de la LTME torácica baja. La limitación más importante en este estudio fue la falta de mediciones subsecuentes, debido a que los animales debían ser sacrificados para dicho fin. En el presente trabajo se utilizó la técnica de FLD, que, a diferencia de la anterior, permite la medición de la microcirculación *in vivo*, y tiene la ventaja de no interferir con el flujo sanguíneo de los órganos y tejidos bajo estudio. (22,38, 39,42).

Al igual que Seifert *et al* (37), encontramos cambios en la microcirculación de las estructuras estudiadas, entre ellos, una disminución de diferente magnitud en el FSMV del bazo, músculo, y riñón; en contraste, observamos un aumento en la piel del cojinete plantar, mientras que ellos observaron una caída. Es importante mencionar, que en ambos estudios, no todos los órganos fueron evaluados. Seifert *et al* describió un aumento en el FSMV del pulmón, órgano que no fue incluido en nuestro experimento, debido al riesgo de incrementar la mortalidad en los animales a causa de las repetidas intervenciones quirúrgicas; no obstante, se registró el flujo en el hígado y en la piel del cojinete palmar, donde se presentó una disminución de éste.

Con relación a lo anterior, la redistribución del FSMV posterior a la LTME, no podría ser explicada si se asocia únicamente a la pérdida del tono vasomotor

simpático, donde se esperaría un aumento en el flujo más que una disminución, por el descenso en la liberación de mediadores vasoconstrictores nerviosos.

Esto sugiere que, además de los mecanismos sistémicos, existen otros intrínsecos, que hasta el momento no se han establecido.

En condiciones normales, los mecanismos regulatorios incluyen la liberación de mediadores vasoactivos endoteliales y la retroalimentación autonómica (22,23) por lo que la LTME podría ocasionar un desbalance de los componentes vasoregulatorios dependientes, tanto de mecanismos sistémicos como intrínsecos de cada órgano. Hipotéticamente, un incremento de la ET -1 (el más importante vasoconstrictor) y una disminución del NO, o inclusive la alteración en la expresión de cualquier otra sustancia vasoactiva derivada del endotelio, puede estar relacionada en estos cambios.

Existe una escasa información sobre las sustancias vasoactivas sistémicas liberadas tras una LTME. Uno de estos trabajos, mostró evidencia de un incremento de tres veces en las concentraciones de NE, inmediatamente después de la LTME, que cayeron por debajo de los niveles basales en los siguientes 30 minutos (54) y permanecieron disminuidas por algún tiempo, comparadas con las concentraciones halladas en individuos sanos. (5,55). Debido a su efecto vasoconstrictor, el incremento en la NE podría explicar la caída del FSMV en los primeros minutos, pero no después. También se ha sugerido que posterior a una LTME, los vasos sanguíneos se vuelven hiperreactivos, debido a un aumento en la respuesta vasoconstrictora y una reducción de la vasodilatadora. (56). Los nervios autonómicos, el músculo liso vascular y las células endoteliales pueden contribuir a estos cambios.

Las diferencias observadas en el FSMV entre los órganos y tejidos podrían relacionarse con la existencia de ciertas características anatómicas y funcionales entre ellos. El hígado mostró una caída en el FSMV después de la LTME en

donde, a pesar de contar con un doble aporte sanguíneo (tanto de la vena porta como de la arteria hepática), los esfínteres del músculo liso vascular están involucrados en la regulación del flujo sanguíneo y, estos, están controlados principalmente por mecanismos locales no neurogénicos (57).

En contraste, sin importar el nivel de la lesión, la piel plantar mostró un incremento en el FSMV, esto se debe a que a diferencia de los otros tejidos estudiados, las arteriolas y las anastomosis arteriovenosas son inervadas en gran medida por el SNA; por consiguiente, al interrumpir la actividad simpática, y predominar la parasimpática, se presenta una exagerada vasodilatación con aumento en el FSMV (58). Este mismo fenómeno se ha presentado después de simpatectomía periférica, donde se observa una vasodilatación de la piel que ocasiona una mejoría en el FSMV (por esta razón, este procedimiento ha sido utilizado como tratamiento en la isquemia de miembros inferiores) (58,59,60). Basados en nuestros resultados de piel, la LTME ocasiona una simpatectomía pregangliónica que produce cambios en el FSMV comparables con los observados en una simpatectomía periférica, al menos durante el choque espinal.

El FSMV en el bazo se incrementó de forma significativa durante el experimento, en el último registro se obtuvieron valores de hasta 3 veces por arriba de los basales, este hecho lo relacionamos con la presencia de adherencias en la pared del órgano, ocasionadas por los repetidos procesos quirúrgicos. Debido a esto, los valores obtenidos en la medición de la semana fueron anulados.

La reducción del FSMV observada en la piel del miembro torácico (en donde podría estar intacta la inervación autónoma), corresponde posiblemente a un mecanismo compensatorio en beneficio de una adecuada perfusión de los órganos vitales.

La caída del FSMV en el riñón fue menor, lo que indica una eficiente autorregulación del órgano durante el choque espinal. A pesar de que el flujo sanguíneo

microvascular es regulado por un mecanismo extrínseco y uno intrínseco, la disminución observada fue significativamente diferente entre el grupo basal y los de sección medular. (27,61,62). En este trabajo sólo se midió el FSMV renal cortical, que en contraste con el flujo medular, presenta una autoregulación a un nivel constante a pesar de un amplio rango de presión arterial (29).

En cuanto al nivel de la lesión, las alteraciones en el FSMV posterior a LTME fueron más acentuadas en una lesión alta (T2) comparada contra una baja (T9); sin embargo estas diferencias no siempre fueron estadísticamente significativas. Este hecho parece estar relacionado con el nivel de desconexión simpática, es decir, entre más alto sea el nivel de LTME existirá un mayor predominio de la actividad parasimpática, por lo que estos pacientes pueden presentar bradicardia e hipotensión en etapas tempranas. Un ejemplo de esto son las complicaciones pulmonares devastantes en pacientes con lesiones cervicales bajas y la presencia de disrreflexia autónoma, en pacientes con lesiones por arriba de T5 (6,63- 65)

Los cambios más importantes en el FSMV se registraron a la hora, y a las 24 horas posteriores a la LTME, con una tendencia posterior al retorno hacia los valores basales. Este periodo se relaciona con una redistribución en el flujo sanguíneo en la mayoría de los órganos, el cual corresponde a la fase de choque espinal en la rata, que suele durar de uno a tres días, después de esto, los reflejos espinales regresan, y finaliza el choque espinal (66). Aplicando los conceptos anteriores y a falta de un estudio similar en humanos, se puede presumir que el FSMV sistémico se encuentra también afectado durante la fase de choque espinal, en este caso, las alteraciones podrían durar de algunas semanas hasta meses, tiempo que dura el choque espinal en pacientes con LTME (15,18)

Los resultados obtenidos de concentración y velocidad, indican que ambas constantes se ven involucradas posteriormente de la LTME. Debido a que no hay un patrón establecido en donde una de ellas presente una disminución

estadísticamente significativa, podríamos concluir que se trata de un proceso de disminución mixta, en donde ambas variables determinan la caída en el FSMV.

Al FSMV se le considera como la variable hemodinámica más importante para una adecuada perfusión tisular, de hecho, se sitúa por arriba de los cambios en la presión sanguínea (23). Las alteraciones sistémicas, metabólicas y farmacocinéticas producidas después de la LTME, podrían estar relacionadas con un desbalance de sustancias vasoregulatorias que ocasionan una exagerada vasodilatación o vasoconstricción del lecho vascular, ocasionando isquemia y/o hiperemia así como un daño orgánico. Los resultados de este estudio proporcionan información importante para enfocar la intervención terapéutica del choque espinal en la recuperación de la microcirculación promoviendo una función tisular y orgánica adecuada.

CONCLUSIONES

La lesión traumática de médula espinal experimental produce alteraciones en la microcirculación sistémica. Los cambios fueron más pronunciados durante las etapas del choque medular, y en menor medida en lesiones torácicas altas comparadas contra bajas. No todas los tejidos estudiados mostraron el mismo patrón de cambios, sugiriendo una redistribución en el FSMV. Se requieren estudios posteriores para una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en dicha alteración, y para un manejo clínico adecuado.

estadísticamente significativa, podríamos concluir que se trata de un proceso de disminución mixta, en donde ambas variables determinan la caída en el FSMV.

Al FSMV se le considera como la variable hemodinámica más importante para una adecuada perfusión tisular, de hecho, se sitúa por arriba de los cambios en la presión sanguínea (23). Las alteraciones sistémicas, metabólicas y farmacocinéticas producidas después de la LTME, podrían estar relacionadas con un desbalance de sustancias vasoregulatorias que ocasionan una exagerada vasodilatación o vasoconstricción del lecho vascular, ocasionando isquemia y/o hiperemia así como un daño orgánico. Los resultados de este estudio proporcionan información importante para enfocar la intervención terapéutica del choque espinal en la recuperación de la microcirculación promoviendo una función tisular y orgánica adecuada.

CONCLUSIONES

La lesión traumática de médula espinal experimental produce alteraciones en la microcirculación sistémica. Los cambios fueron más pronunciados durante las etapas del choque medular, y en menor medida en lesiones torácicas altas comparadas contra bajas. No todas los tejidos estudiados mostraron el mismo patrón de cambios, sugiriendo una redistribución en el FSMV. Se requieren estudios posteriores para una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en dicha alteración, y para un manejo clínico adecuado.

FLUJO

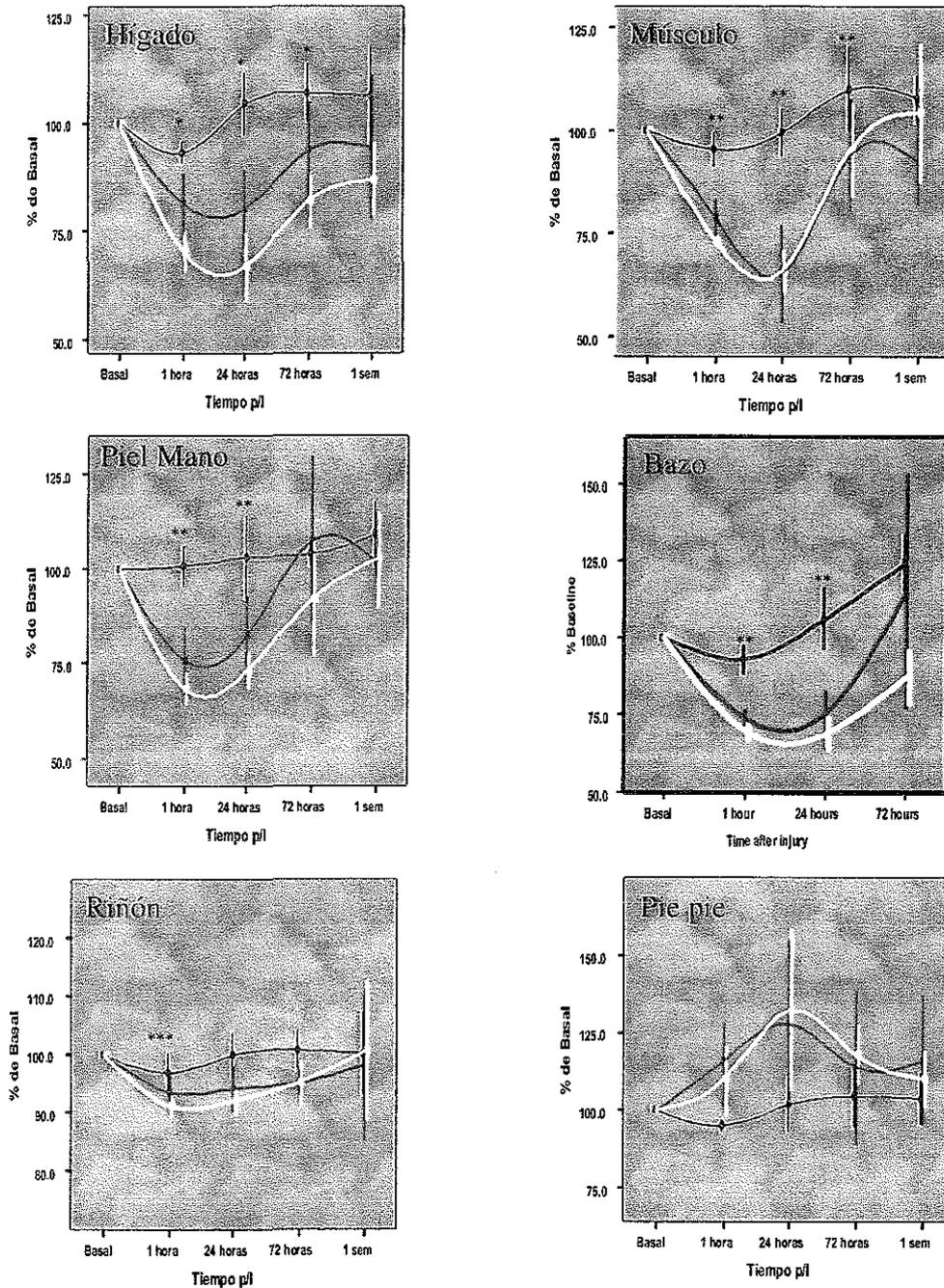


Figura 8 Representación gráfica de los resultados obtenidos en el FSMV en los diferentes órganos y tejidos. La línea roja corresponde al grupo control, la azul y la amarilla al grupo de lesión medular a nivel de T9 ó T2 respectivamente. La presencia de un asterisco sobre el grupo control muestra que hay diferencias significativas ($P > 0.05$) entre los tres grupos experimentales. La presencia de dos asteriscos sobre el grupo control muestra que existen diferencias entre éste y ambos grupos de LTME. La presencia de tres asteriscos significa diferencias significativas entre el grupo control y el T2.

CONCENTRACIÓN

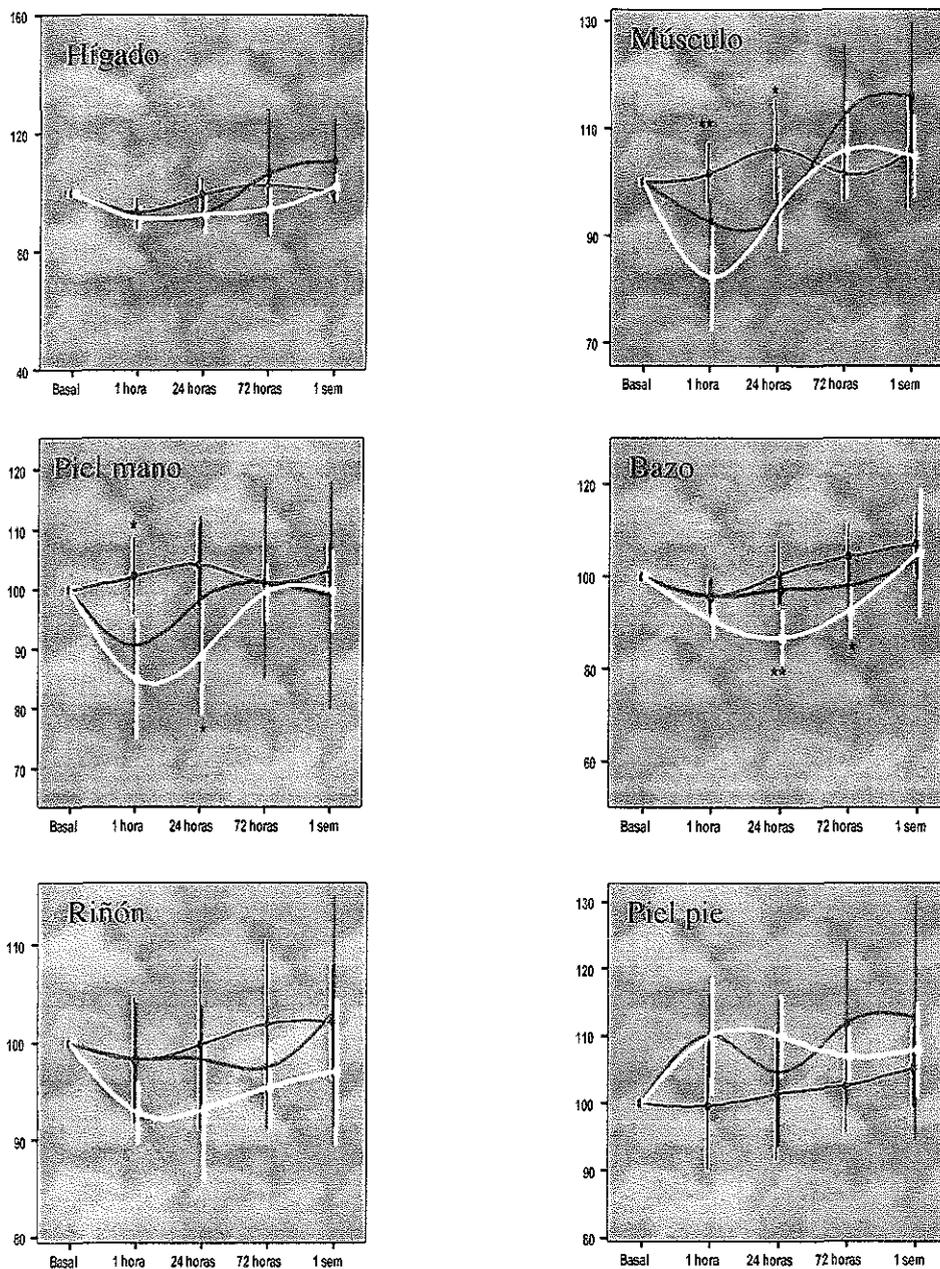


Figura 8 Representación gráfica de los resultados obtenidos en la concentración en los diferentes órganos y tejidos. La línea roja corresponde al grupo control, la azul y la amarilla al grupo de lesión medular a nivel de T9 ó T2 respectivamente. La presencia de un asterisco sobre el grupo control muestra que hay diferencias significativas ($P > 0.05$) entre éste y ambos grupos experimentales. La presencia de dos asteriscos sobre el grupo control muestra diferencias entre los tres grupos. El asterisco en T2 significa diferencias entre éste con el grupo control y dos asteriscos significan diferencias con el grupo control y con el grupo T9, sin existir diferencias entre éstos últimos.

VELOCIDAD

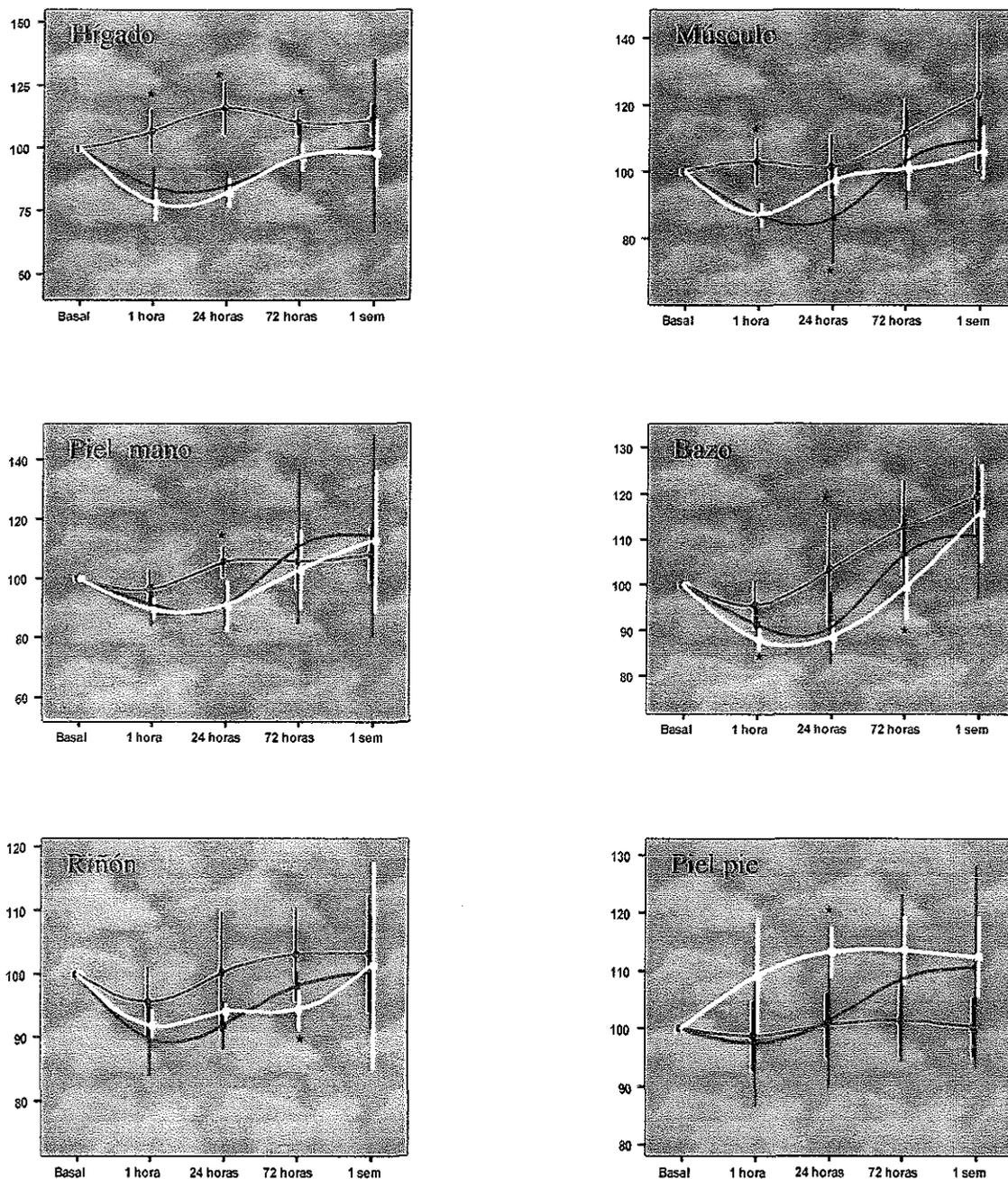


Figura 9. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la velocidad en los diferentes órganos y tejidos. La línea roja corresponde al grupo control, la azul y la amarilla al grupo de lesión medular a nivel de T9, ó T2 respectivamente. La presencia de un asterisco sobre el grupo control muestra que hay diferencias significativas ($P > 0.05$) con ambos grupos experimentales. En el caso de un asterisco en un grupo en particular significa que éste último muestra diferencias con el grupo control.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Hoja de captura de datos.

Rata núm. _____ Fecha _____
 Grupo experimental _____ Peso _____
 Observaciones _____ Subgrupo experimental: B
 Periodo: DIESTRO

RIÑÓN

Luminosidad

	Basal	1 hora	24 horas	72 horas	1 semana
Flujo					
Promedio	X=				
Concentración					
Promedio	X=				
Velocidad					
Promedio	X=				

BAZO

Luminosidad

	Basal	1 hora	24 horas	72 horas	1 semana
Flujo					
Promedio	X=				
Concentración					
Promedio	X=				
Velocidad					
Promedio	X=				

Tabla 2. Resultados estadísticos obtenidos Ejemplo de estadística de flujo en hígado.

Oneway

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Basal	Between Groups	.000	2	.000		
	Within Groups	.000	15	.000		
	Total	.000	17			
1 día	Between Groups	5407.970	2	2703.985	32.764	.000
	Within Groups	1568.037	19	82.528		
	Total	6976.006	21			
1 hora	Between Groups	1699.700	2	849.850	26.937	.000
	Within Groups	536.351	17	31.550		
	Total	2236.051	19			
1 sem	Between Groups	1144.230	2	572.115	4.796	.026
	Within Groups	1669.988	14	119.285		
	Total	2814.219	16			
3 días	Between Groups	2186.253	2	1093.127	13.294	.000
	Within Groups	1480.045	18	82.225		
	Total	3666.298	20			

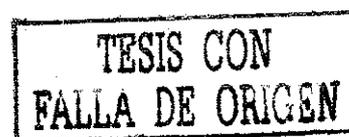
Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Tukey HSD

Dependent Variable	(I) Grupos	(J) Grupos	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Basal	Laminectomia	Sec I-9	.000	.000	1.000		
		Sec I-2	.000	.000	1.000		
	Sec I-9	Laminectomia	.000	.000	1.000		
		Sec. T-2	.000	.000	1.000		
	Sec I-2	Laminectomia	.000	.000	1.000		
		Sec T-9	.000	.000	1.000		
1 día	Laminectomia	Sec I-9	24.273	4.856	.000	11.936	36.609
		Sec. I-2	37.773	4.702	.000	25.828	49.717
	Sec I-9	Laminectomia	-24.273	4.856	.000	-36.609	-11.936
		Sec T-2	13.500	4.702	.025	1.556	25.445
	Sec I-2	Laminectomia	-37.773	4.702	.000	-49.717	-25.828
		Sec T-9	-13.500	4.702	.025	-25.445	-1.556
1 hora	Laminectomia	Sec I-9	11.941	3.125	.004	3.924	19.958
		Sec I-2	22.932	3.125	.000	14.915	30.948
	Sec. I-9	Laminectomia	-11.941	3.125	.004	-19.958	-3.924
		Sec T-2	10.991	3.002	.005	3.288	18.693
	Sec I-2	Laminectomia	-22.932	3.125	.000	-30.948	-14.915
		Sec T-9	-10.991	3.002	.005	-18.693	-3.288
1 sem	Laminectomia	Sec I-9	12.102	6.613	.196	-5.208	29.411
		Sec I-2	19.352	6.306	.021	2.848	35.855
	Sec I-9	Laminectomia	-12.102	6.613	.196	-29.411	5.208
		Sec T-2	7.250	6.613	.532	-10.059	24.559
	Sec. I-2	Laminectomia	-19.352	6.306	.021	-35.855	-2.848
		Sec T-9	-7.250	6.613	.532	-24.559	10.059
3 días	Laminectomia	Sec I-9	13.281	5.045	.043	.406	26.156
		Sec I-2	25.218	4.897	.000	12.719	37.716
	Sec I-9	Laminectomia	-13.281	5.045	.043	-26.156	-4.006
		Sec. T-2	11.936	4.693	.051	-4.091E-02	23.914
	Sec. I-2	Laminectomia	-25.218	4.897	.000	-37.716	-12.719
		Sec. T-9	-11.936	4.693	.051	-23.914	4.091E-02

* The mean difference is significant at the .05 level
a. Range values cannot be computed



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Marion D. Head and Spinal Cord Injury. *Neurologic Clinics* 1998; 16: 485-502
2. Bauman W. and Spungen A. Metabolic changes in persons after spinal cord. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2000; 11: 109-140
3. Miranda R, and Hassouna H. Mechanisms of thrombosis in spinal cord. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 401-416
4. Bach y Rita P, Illis L. Spinal Shock: possible role of receptor plasticity and nonsynaptic transmission. *Paraplegia* 1993; 31: 82-87.
5. Naftchi NE, Kirschner AK, Demeny M, Viau AT. Alterations in norepinephrine, serotonin, c-AMP, and transsynaptic induction of tyrosine hydroxylase after spinal cord transection in the rat. *Neurochem Res* 1981; 6:1205-1216.
6. Travers PL. Autonomic dysreflexia: a clinical rehabilitation problem. *Rehabil Nurs* 1999; 24:19-23
7. Guízar G, Castañeda G, García P. Pathophysiology mechanisms involved in systemic and metabolic alterations secondary to spinal cord injury. *Proc West Pharmacol Soc* 1998; 41: 237-240
8. Chancellor M, Kiilholma P. Urodynamic Evaluation of Patients Following Spinal Cord Injury. *Semin Urology* 1992; 10: 83-94
9. Reid C. Asymptomatic bacteriuria in spinal cord patients and the elderly. *Urologic Clinics of North America* 1999; 26: 789-794

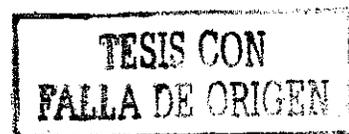
10. Watanabe T, Rivas D, Chancellor M: Urodynamics of Spinal Cord Injury. *Urologic Clinics of North America*. 1996; 23: 459-474.
11. Campagnolo D, Barlett J, Keller S. Influence of neurological level on immune function following spinal cord injury: a review. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:121-128.
12. Cruse J, Keith J, Bryant M Jr and Lewis R Jr. Immune system-neuroendocrine dysregulation in spinal cord injury. *Immunol Res* 1996; 15: 306-314
13. Chusid J. *Neuroanatomía correlativa y neurología funcional* 6ta. Ed. México DF: Manual Moderno 1983.
14. Netter F. *Nervous System, The Ciba collection*. 11th ed USA: 1975.
15. Atkinson P and Atkinson J. Spinal Shock. *Mayo clinic Proceedings* 1996; 71: 384-389.
16. Hiersemenzel LP, Curt A, Dietz V: From Spinal shock to spasticity. *Neurology* 2000; 54: 1574-1582
17. Nacimiento W, Noth J. What, if anything, is spinal shock?. *Arch Neurol* 1999; 56: 1033-1035
18. Rosen L. *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 4th ed. USA: Mosby-Year Book, Inc 1998.
19. Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Internal Med* 1997; 241: 349-362
20. Banks. *Histología veterinaria aplicada*. Manual Moderno. México DF: 1986

21. Vallet Benoit. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med* 2002; 30: S229-234
22. Hildebrand LB, Krejci V, Banic A. Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3233-3241
23. Bastien O, Piriou V, Aouifi A, Flamens C. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 2000; 92:457-464.
24. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S188-191.
25. Harrison DG, Kurz MA, Quilen JE. Normal and pathophysiologic considerations of endothelial regulation of vascular tone and their relevance to nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 11B-17B
26. Bauer C, Walcher F, Kalweit U, Larsen R, Marzi I. Role of nitric oxide in the regulation of the hepatic microcirculation in vivo. *J Hepatol* 1997; 27:1089-1095
27. Arendshorst WJ, Brannstrom K, Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S149-161.
28. Symeonides S, Balk RA. Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13: 449-463.

29. Pallone TL, Silldorff EP, Turner MR. Intrarenal blood flow: microvascular anatomy and the regulation of medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 383-392.
30. Pinter E, Helyes Z, Petho G, Szolcsanyi J. Noradrenergic and peptidergic sympathetic regulation of cutaneous microcirculation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1997; 325:57-64
31. Milner P, Lincoln J, Belai A, Burnstock G. Plasticity in the myenteric plexus of the rat ileum after long-term sympathectomy. *Int J Dev Neurosci* 1995; 13: 385-92
32. Vass Z, Nuttall AL, Coleman JK, Miller JM: Capsaicin-induced release of substance P increases cochlear blood flow in the guinea pig. *Hear Res* 1995; 89: 86-92.
33. Whittle BJ, Lopez-Belmonte J. Actions and interactions of endothelins, prostacyclin and nitric oxide in the gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol* 1993; 44: 91-107.
34. Brain SD, Hughes SR, Cambridge H, O'Driscoll G. The contribution of calcitonin gene-related peptide (CGRP) to neurogenic vasodilator responses. *Agents Actions* 1993; 38: C19-21
35. Segal SS. Microvascular recruitment in hamster striated muscle: Role for conducted vasodilation. *Am J Physiology* 1991; 261: H180-189.
36. Segal SS, Duling BR. Conduction of vasomotor responses in arterioles: a role for cell-cell coupling. *Am J Physiology* 1989; 256: H838-845.
37. Seifert J, Lob G, Probst J and Brendel W. Microcirculation and blood volume in rats before and after spinal cord. *Paraplegia* 1979; 17: 436-441.
38. Kazuo H, Nishida T, Seiyama A. Recovery of blood flow and oxygen transport after temporary ischemia of rat liver. *Am J Physiol* 1998; 275: H243-H249.

39. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC. Microvascular response in patients with cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 1290-1294
40. Unger LS, Cryer HM, Garrison RN. Differential response of the microvasculature in the liver during bacteremia. *Circ Shock* 1989; 29: 335-334.
41. Rai DK, Gupta LP, Singh RH. A study of microcirculation in endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet* 1974 ; 139 : 11-16
42. Klemm K, Moody FG. Regional intestinal blood flow and nitric oxide synthase inhibition during sepsis in the rat. *Ann Surg* 1998; 227: 126-133
43. Chávez RE, Ramírez P, Calne RY. Laser-Doppler flowmetry in the study of in vivo liver ischemia and reperfusion in the rat. *J Surg Res* 1994; 56: 473-477
44. Leahy MJ, de Mul FF, Nilsson GE, Maniewski R. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique. *Technol Health Care* 1999; 7: 143-162
45. Remmers DE, Wang, P, Cioffi WG. Chronic resuscitation after trauma-hemorrhage and acute fluid replacement improves hepatocellular function and cardiac output. *Ann Surg* 1998; 227: 112-119.
46. Wang P, Ba ZF, Cioffi WG. Is gut the "motor" for producing hepatocellular dysfunction after trauma and hemorrhagic shock?. *J Surg Res* 1998; 74: 141-148.
47. Arbi E, Di Resta G. Application of laser Doppler Flowmetry in Neurosurgery. *Neurosurgery Clinics*. 1996; 7: 741-748.
48. Sharp PC, Konen JC. Women's cardiovascular health. *Prim Care* 1997; 24: 1-14.

49. Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, Hohage H. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary laser doppler flow in premenopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75: 59-64.
50. Ley General de salud Título Séptimo: De la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación Sexta edición. Editorial Porrúa: México, D F. 1990.
51. Guha A, Tator CH, Rochon J. Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats *Stroke* 1989; 20:372-377.
52. Spera PA, Vasthare US, Tuma RF. The effects of hypertonic saline on spinal cord blood flow following compression injury. *Acta Neurochir* 2000; 142: 811-817.
53. Westergren H, Farooque M, Olsson Y, Holtz A. Spinal cord blood flow changes following systemic hypothermia and spinal cord compression injury: an experimental study in the rat using laser-Doppler flowmetry. *Spinal Cord* 2001; 39:74-84.
54. Tibbs PA, Young B, Ziegler MG, McAllister RG Jr. Studies of experimental cervical spinal cord transection. Part II: Plasma norepinephrine levels after acute cervical spinal cord transection. *J Neurosurg* 1979; 50: 629-632.
55. Mathias CJ, Christensen NJ, Frankel HL, Spalding JM. Cardiovascular control in recently injured tetraplegics in spinal shock *Q J Med* 1979; 48: 273-287.
56. Teasell R, Arnoll M, Krassioukov A. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 506-516.
57. Aharinejad S, Nourani F, Egerbacher M. Sphincters of canine hepatic sublobular veins respond to endothelin-1 and 3. *Anat Embryol* 1997; 196: 299-309



58. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 1997; 273(4 Pt2): H1867-1878.
59. Van Dielen FM, Kurvers HA, Dammers R. Effects of surgical sympathectomy on skin blood flow in a rat model of chronic limb ischemia. *World J Surg* 1998; 22: 807-811.
60. Baron R, Maier C. Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain* 1996; 67: 317-326.
61. Inscho EW: P2 receptors in regulation of renal microvascular function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F927-944.
62. Sladen RN, Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy. *Anesthesiol Clin North America*. 2000; 18: 791-807.
63. Karlsoon AK. Autonomic Dysreflexia. *Spinal Cord* 1999; 37: 383-91
64. Silver JR. Early autonomic dysreflexia. *Spinal Cord* 2000; 38: 229-233.
65. McClain WA, Shields CP, Sixsmith DM. Autonomic dysreflexia presenting as a severe headache. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 238-240.
66. Gale K, Kerasidis H, Wrathall JR. Spinal cord contusion in the rat: behavioral analysis of functional neurologic impairment. *Exp Neurol* 1985; 88:123-134.