



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE DISTINTAS DOSIS
DE METILPREDNISOLONA SOBRE LA EVALUACION
CLINICA DE RATAS SOMETIDAS A LESION TRAUMATICA
DE MEDULA ESPINAL DE DIFERENTE INTENSIDAD.

Proyecto número: 98-716-0116

TESIS DE POSTGRADO

PRESENTA:
DR. ALVARO ALEJANDRO ZAVALA REINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGIA

DRA. HERMELINDA SALGADO CEBALLOS
DIRECTORA DE TESIS
Investigador Asociado

DR. CARLOS CUEVAS GARCIA
CO-ASESOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2001.



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.

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE DISTINTAS DOSIS
DE METILPREDNISOLONA SOBRE LA EVALUACION
CLINICA DE RATAS SOMETIDAS A LESION TRAUMATICA
DE MEDULA ESPINAL DE DIFERENTE INTENSIDAD**

Proyecto número 98-716/0116

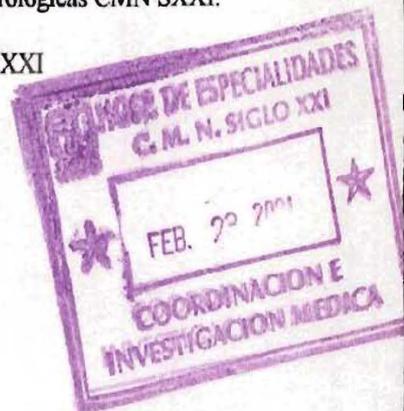
Dr. Alvaro Alejandro Zavala Reina 3
Residente de Neurología

Directora de Tesis: Dra. Hermelinda Salgado Ceballos 1,2
Investigador Asociado B

Co-Director de Tesis: Dr. Carlos Cuevas García 3
Jefe de Servicio de Neurología

Dr. Niels Wachter Rodarte
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica del Hospital
de Especialidades del CMN SXXI

1. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas CMN SXXI.
2. Proyecto Camina AC.
3. Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional SXXI



INDICE

A Dios.

A Caro y Salvador +, mis padres a quienes agradezco todo su amor, comprensión y ejemplo, todo esto es gracias a ustedes.

A Fernando, Martha, Carlos, Guillermo, Juan Carlos y Fer Jr. por estar siempre a mi lado y por su alegría de vivir.

A Las Familias: Figueroa Reina, Herrera Calderón y Martínez Hernández, por su cariño y apoyo incondicional.

A Todos mis maestros, en especial a los Doctores: Carlos Cuevas, Gabriel Neri, Salvador Bueno y Hermelinda Salgado por su dedicación y ejemplo.

A Mahe por ser la razón de todo y hacer que cualquier esfuerzo valga la pena.

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Justificación	6
Problema	7
Hipotesis	8
Objetivos	9
Material y Metodos	10
Resultados	17
Discusion	30
Conclusiones	33
Bibliografia	35

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE DISTINTAS DOSIS DE
METILPREDNISOLONA SOBRE LA EVALUACION CLINICA DE RATAS SOMETIDAS
A LESION TRAUMATICA DE MEDULA ESPINAL DE DIFERENTE INTENSIDAD.**

Proyecto número: 98-716-0116

Dr. Alvaro Zavala Reina
PRESENTA:
DR. ALVARO ALEJANDRO ZAVALA REINA³

DRA. HERMELINDA SALGADO CEBALLOS^{1,2}

Directora de Tesis
DIRECTOR DE TESIS
Investigador Asociado

Co-Director de Tesis
DR. CARLOS CUEVAS GARCIA³

CO-ASESOR DE TESIS
Jefe del Servicio Neurología

1. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, CMN Siglo XXI, IMSS

2. Proyecto Camina A.C.

3. Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS



RESUMEN

Introducción: La lesión traumática de médula espinal (LTME) ha recibido particular interés, no solo por el compromiso neurológico y su carácter incapacitante, sino por las implicaciones tanto económicas como sociales y personales de dicha entidad, lo cual representa un problema de salud pública. En la actualidad el tratamiento idóneo de la LTME aguda es a base de metilprednisolona, pero existe controversia sobre su utilidad por los reportes tan diferentes que se encuentran en la literatura.

Justificación: En la actualidad la MP se considera el estándar de oro en el tratamiento de la LTME. Se recomienda que cualquier medida terapéutica nueva debe ser tan buena o mejor que la MP. Sin embargo, hasta la fecha los resultados obtenidos por parte de los diferentes autores son controversiales y no se han realizado estudios para demostrar si se requerirán diferentes dosis en caso de diferentes intensidades de traumatismos medulares.

Objetivos: Evaluar la respuesta clínica de ratas con LTME de diferente intensidad y tratadas con diferentes dosis de MP.

Material y Métodos: Se realizará un estudio de tipo longitudinal, comparativo, prospectivo y experimental.

Se estudiarán un total de 72 ratas hembras Long-Evans adultas entre 250 y 280g de peso corporal. Los grupos experimentales serán 3 y cada uno estará formado por 18 ratas. Las ratas del grupo control también estará formado por 18 ratas a las que se no se les dará tratamiento. A estos animales se les producirá una LTME leve, moderada o severa según corresponda y cada grupo se dividirá en 3 subgrupos de 6 ratas cada uno a los cuales se les administrarán diferentes dosis de MP (15, 30 ó 45 mg/kg de peso corporal, o nada según corresponda). Se compararán todos los grupos en cada una de las pruebas aplicadas por separado mediante ANOVA de una vía.

Resultados: En los animales a los que se les realizó la LTME de intensidad leve, la mortalidad observada fue del 50%. En los animales con LTME de intensidad moderada se encontró una mortalidad del 58%. En los animales con LTME de intensidad severa la mortalidad alcanzó un 75%. En el grupo de animales con LTME severa con MP 15 mg/kg. se presentó una mortalidad del 100%. En el grupo con LTME de leve con administración de MP a razón de 15, 30 y 45 mg/kg. no se observaron diferencias estadísticas. Sin embargo, en las evaluaciones realizadas 1, 3 y 4 meses después de la LTME se observó una mejoría en el subgrupo que recibió la MP a razón de 15 mg/kg. ($p = 0.057$, $p = 0.6$ y $p = 0.06$ respectivamente).

En cuanto al grupo de LTME de intensidad moderada no se observó significancia estadística al cuarto mes ($p = 0.44$). Se observó cierta mejoría en el subgrupo que recibió 15 mg/kg de MP los 2 y 3 meses, pero fue superada al los 4 meses por la observada en el grupo control. Este subgrupo presentó una mortalidad del 83%. En el grupo de animales con LTME de intensidad severa, el subgrupo que recibió la MP a razón de 15Mg/kg presentó una mortalidad del 100%, lo cual afectó el análisis estadístico. No se observaron diferencias significativas.

Conclusiones: La administración de MP a razón de 15 mg/kg. de peso corporal tuvo un efecto benéfico en la evolución clínica de la LTME torácica de intensidad leve desde el primer mes y hasta el cuarto.

La administración de MP en el grupo de animales con LTME torácica de intensidad severa no mostró efectos benéficos sobre la evolución funcional. Más aún, se observó un incremento en el índice de mortalidad alcanzando el 100% cuando se les administró la MP a razón de 15 mg/kg.

INTRODUCCION.

Antecedentes.

La lesión traumática de médula espinal (LTME) ha recibido particular interés, no solo por el compromiso neurológico y su carácter incapacitante, sino por las implicaciones tanto económicas como sociales y personales de dicha entidad, lo cual representa un problema de salud pública (Whiteneck, 1993, Ditunno y Formal, 1994).

A nivel mundial se reporta una incidencia anual para la LTME que oscila entre 12 y 40 casos por millón de habitantes (Kurtzke 1975, Bracken et al., 1981; Price et al., 1994), y específicamente, para la zona metropolitana del Distrito Federal se reportan 12 casos por millón (Ibarra et al., 1990).

Se calcula que el gasto aproximado que genera cada individuo con este padecimiento asciende a 52 millones de dólares al año, tomando en consideración los cuidados médicos que requieren de por vida y las pérdidas por ingresos o productividad (Fehlings, 1994).

Aproximadamente el 80% de las LTME, ocurren en personas jóvenes entre los 15 y los 30 años de edad, con predominio en el sexo masculino. Este tipo de lesiones por lo general son el resultado de accidentes automovilísticos, de actividades deportivas o de recreación, caídas, accidentes en el trabajo o incluso el hogar. (Tator y Fehling, 1991; Tator, 1995).

Al rededor del 40% de este tipo de lesiones son completas, lo cual produce pérdida total de la función motora y sensitiva por debajo del sitio dañado, traducándose en paraplejia si solo afecta miembros inferiores o en cuadriplejia si afecta miembros

inferiores y superiores. El resto de las lesiones son incompletas y se caracterizan por presentar cierto grado de funcionalidad por debajo del sitio afectado (Tator y Fehling, 1991).

Fisiopatología de la LTME.

El mecanismo fisiopatológico involucrado en la LTME es muy complejo, y se han postulado mecanismos primarios tales como la contusión, compresión, laceración y aplastamiento, así como mecanismos secundarios que incluyen cambios vasculares, isquemia, hemorragia, alteración en el metabolismo energético, compromiso en la excitabilidad neuronal, alteración en la actividad de la (Na-K)-ATP asa, incremento en la concentración intracelular del calcio, elevación de aminoácidos y neurotransmisores excitatorios como el glutamato, liberación de radicales libres, liberación de ácido araquidónico, activación de fosfolipasa A₂, hidrólisis de fosfolípidos y lipoperoxidación (Jonsson y Daniell, 1976; Anderson et al., 1980; Hall y Braughler 1993; Saunders et al., 1987; Yue y Feuerstein, 1994).

Lo anterior genera la disolución del tejido nervioso y por ende la interrupción en la conducción de impulsos nerviosos a través de las vías que conectan al cerebro con el resto del organismo, por lo que el déficit funcional total depende de la magnitud de este proceso (Hall y Wolf, 1986; Hall et al., 1992; Hall y Braughler, 1993).

Tratamiento farmacológico de la LTME con Metilprednisolona.

Actualmente se realizan grandes esfuerzos por implementar una terapéutica oportuna. Varios estudios multicéntricos han demostrado la utilidad del tratamiento temprano con megadosis de metilprednisolona (MP). Sin embargo y aún cuando la MP ha permitido la recuperación motora y sensitiva de algunos pacientes con LTME (Bracken et al., 1990, 1992 y 1997), en la actualidad sigue en estudio y debate la explicación de los

mecanismos a través de los cuales este fármaco protege a la médula espinal después de una lesión de este tipo (Anderson 1991).

Hasta la fecha se sabe que la MP posee efecto neuroprotector al inhibir la actividad de las fosfolipasas, especialmente la fosfolipasa A₂, atenuar el incremento de la prostaglandina E₂, inhibir los radicales de oxígeno y con ello la lipoperoxidación, proteger las membranas celulares, prevenir la isquemia postraumática en la ME manteniendo el flujo sanguíneo tisular, mejorar y mantener el metabolismo energético aerobio, restaurar el calcio intracelular y prevenir la destrucción del citoesqueleto mediada por enzimas activadas por calcio. La MP también inhibe la hidrólisis lipídica (liberación de ácido araquidónico) y la formación de ecosanoides, reduce la degradación de neurofilamentos, evita la pérdida de colesterol, disminuye la extensión del tejido dañado, aumenta la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica, permite la recuperación de los potenciales evocados somatosensoriales y promueve la recuperación funcional. (Green y cols 1980; Demopoulos et al., 1982; Young y Flamm, 1982; Braughler y Hall 1982, 1983 y 1984; Faden 1996).

No obstante lo anterior, aún existe controversia sobre la dosis a la que debe administrarse la MP para que esta ejerza su efecto neuroprotector y/o antioxidante después de una LTME, de tal forma que algunos investigadores afirman que la MP posee efecto benéfico cuando se administra a dosis de 30 mg/kg de peso corporal (Anderson, 1991; Bracken et al., 1990; Braughler y Hall, 1982 y 1984; Braughler 1987; Holtz et al., 1990), pierde dicho efecto a 60 mg/kg de peso (Hall y Braughler 1982) y produce efectos paradójicos o lesivos a 90 mg/kg de peso (Hall y Braughler, 1981 y 1982). Así mismo, existen estudios en los que no se ha podido demostrar efectos clínicos benéficos con el empleo de MP a dosis de 30 mg/kg de peso (Faden et al., 1984; Izuka y cols 1986). Más aún, otros autores indican que la MP tiene efectos benéficos si se administra a razón de 60 mg/kg de peso, e incluso algunos más afirman que con dosis de 15 mg/kg de peso también se obtienen efectos favorables. (Hall y Braughler, 1982; Means et al., 1981; Young y Flamm, 1982; Young et al., 1988).

Nosotros pensamos que estas diferencias están dadas por la existencia de una probable correlación entre la severidad de la lesión y la dosis de MP requerida para tener un efecto benéfico con su administración. Lo anterior se basa principalmente en los resultados obtenidos por el NASCIS II (Bracken et al., 1990) ya que en pacientes con LTME de diferente intensidad en los que al administrar el fármaco a dosis de 30 mg/kg de peso corporal se observó que:

1. Los pacientes paréticos tratados con MP recuperaron el 75% de la función motora perdida, mientras que los pacientes pléjicos tratados con MP sólo recuperaron el 20% de dicha función.

2. En los pacientes pléjicos con pérdida sensorial total se observó mejoría significativa en la recuperación motora, mientras que en los pacientes pléjicos con pérdida parcial de la sensibilidad no hubo diferencias entre los que recibieron MP y los de placebo.

Aunado a lo anterior, se ha observado que en animales de experimentación la severidad de la lesión se correlaciona en cierta forma con el grado de recuperación neurológica, ya que después de una lesión por contusión con una intensidad de 12.5, 25 y 50 gm/cm a nivel torácico bajo en ratas adultas en donde la MP se empleó a razón de 30 mg/kg de peso corporal, 24 hrs después de la lesión se observaron efectos benéficos significativos en los 2 primeros casos pero no así en el tercero donde las lesiones fueron severas (Constantini y Young, 1994).

JUSTIFICACION:

En la actualidad la MP se considera el estándar de oro en el tratamiento de la LTME. Se recomienda que cualquier medida terapéutica nueva debe ser tan buena o mejor que la MP. Sin embargo, hasta la fecha los resultados obtenidos por parte de los diferentes autores son controversiales y no se han realizado estudios para demostrar si se requerirán diferentes dosis en caso de diferentes intensidades de traumatismos medulares.

PROBLEMA.

1. ¿Se correlacionará la intensidad de la LTME con la dosis de MP empleada y las condiciones clínicas generales de los animales lesionados?
2. ¿Será necesario modificar la dosis terapéutica de MP dependiendo de la intensidad de la LTME?

HIPOTESIS.

1. Existe una correlación entre la intensidad de la LTME, la dosis de MP empleada y las condiciones clínicas generales de los animales lesionados, de tal forma que a menor intensidad de LTME se requerirá menor dosis de MP, mientras que a mayor intensidad de LTME se requerirá mayor dosis de MP para mejorar la respuesta clínica de dichos animales.
2. Al correlacionarse la intensidad de la LTME con la dosis de MP requerida para obtener una respuesta clínica benéfica en los animales lesionados, si se deberá modificar la dosis de MP según la intensidad de la LTME.

OBJETIVOS.

1. Evaluar la respuesta clínica de ratas con LTME de diferente intensidad y tratadas con diferentes dosis de MP.
2. Correlacionar la intensidad de la LTME, la dosis de MP administrada y las condiciones clínicas observadas.
3. Identificar la dosis de MP requerida para mejorar las condiciones clínicas de los animales, según la intensidad de la LTME.

MATERIAL Y METODOS.

Modelo experimental.

Los diferentes modelos experimentales que se han empleado en el laboratorio proporcionan un amplio espectro de lesiones de origen diverso, calidad y severidad (Green et al., 1980; Means et al., 1981; Demopoulos et al., 1982; Hall y Braughler, 1982; Braughler y Hall, 1983 y 1984; Hall et al., 1984; Hall, 1985; Iizuka et al., 1986; Braughler et al., 1987). No obstante, en la actualidad la lesión experimental tipo contusión-compresión es el modelo que en muchos aspectos remeda lo que ocurre en la mayoría de seres humanos con LTME (Das, 1989; Wrathall, 1989), por lo que para el desarrollo del presente trabajo se empleó el modelo de LTME por contusión.

Aspectos éticos.

Todos los procedimientos quirúrgicos y experimentales se realizarán con apego a las normas de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1995).

Diseño del estudio.

Se realizará un estudio de tipo longitudinal, comparativo, prospectivo y experimental.

Universo de trabajo.

Se estudiarán un total de 72 ratas hembras Long-Evans adultas entre 250 y 280g de peso corporal. Los grupos experimentales serán 3 y cada uno estará formado por 18 ratas. Las ratas del grupo control también estarán formadas por 18 ratas a las que se no se les dará tratamiento. A estos animales se les producirá una LTME leve, moderada o severa según corresponda y cada grupo se dividirá en 3 subgrupos de 6 ratas cada uno a los cuales se les administrarán diferentes dosis de MP (15, 30 ó 45 mg/kg de peso corporal, o nada según corresponda).

Variables.

a) Variables independientes: MP y LTME, con diferentes niveles cada una:

-MP administrada en 3 diferentes dosis (15, 30 ó 45 mg/kg de peso corporal).

-LTME producida con 3 diferentes intensidades: leve (30 g/cm), moderada (75 g/cm)

y severa (150 g/cm).

b) Variable dependiente: Los resultados de la evaluación clínica de los animales incluidos en el estudio.

Criterios de inclusión.

Serán incluidas todas las ratas con las características referidas previamente y que al ser sometidas a la LTME presenten un hematoma en la zona central de la ME.

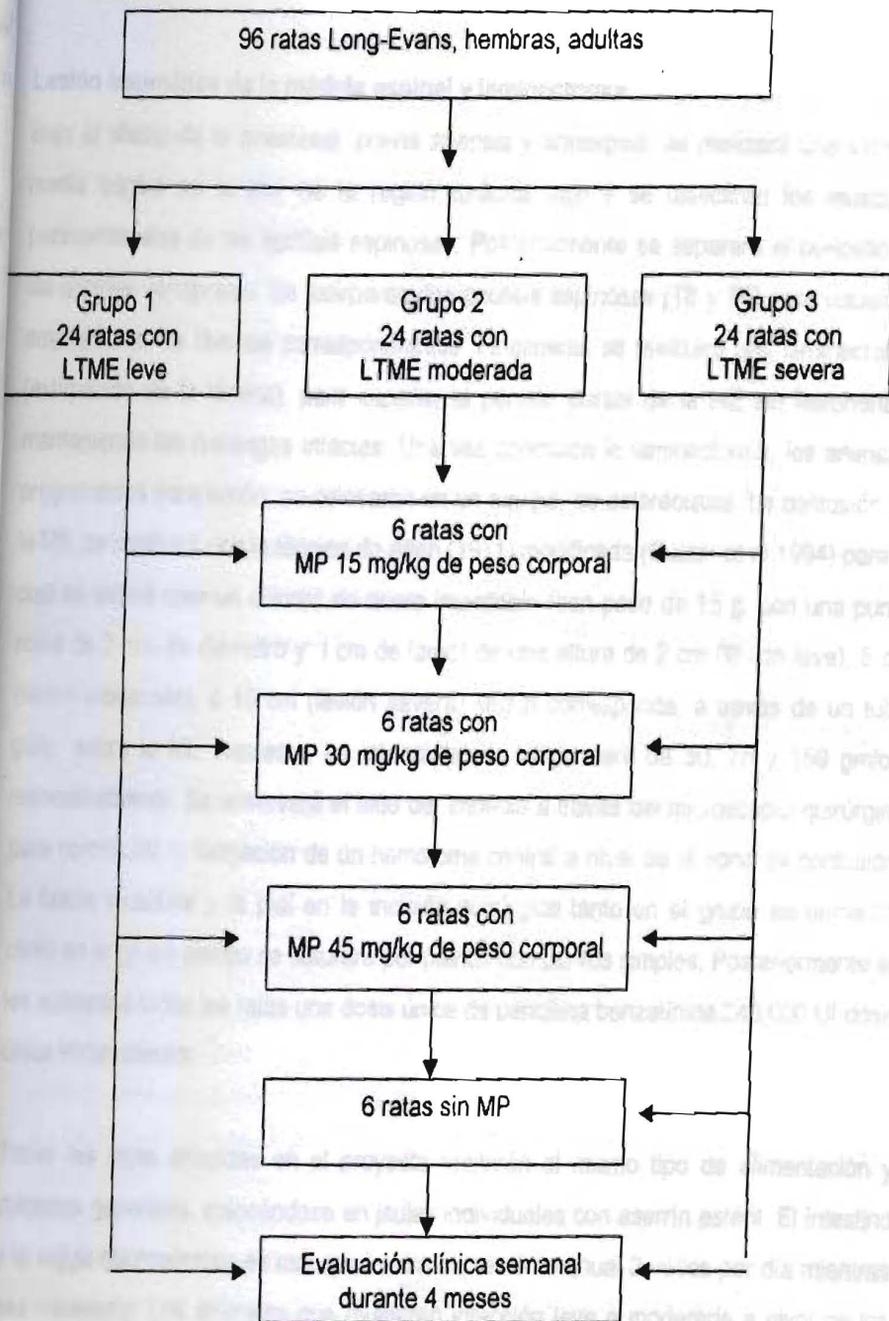
Criterios de exclusión

Se excluirán todas las ratas cuyo hematoma fuera lateralizado con respecto a la zona central de la ME.

Método de anestesia.

Para el procedimiento de LTME, se aplicará una dosis intramuscular de una mezcla de clorhidrato de ketamina (75 mg/kg de peso corporal) e hidrocloreuro de xilazina (12.5 mg/kg de peso corporal).

Diseño experimental.



Lesión traumática de la médula espinal y laminectomía.

Bajo el efecto de la anestesia, previa apepsia y antisepsia, se realizará una incisión media sagital en la piel de la región torácica baja y se diseccionarán los músculos paravertebrales de las apófisis espinosas. Posteriormente se separará el periostio de las láminas vertebrales. Se extirparán dos apófisis espinosas (T8 y T9) para visualizar ampliamente las láminas correspondientes. Finalmente se realizará una laminectomía (extirpación de la lámina), para exponer la porción dorsal de la ME sin lesionarla y manteniendo las meninges intactas. Una vez concluida la laminectomía, los animales programados para lesión, se colocaran en un equipo de estereotaxia. La contusión de la ME se realizará con la técnica de Allen (1911) modificada (Guizar et al 1994) para lo cual se dejará caer un cilindro de acero inoxidable (con peso de 15 g, con una punta roma de 2 mm de diámetro y 1 cm de largo) de una altura de 2 cm (lesión leve), 5 cm (lesión moderada), ó 10 cm (lesión severa) según corresponda, a través de un tubo guía sobre la ME expuesta. La intensidad de lesión será de 30, 75 y 150 gm/cm respectivamente. Se observará el sitio del impacto a través del microscopio quirúrgico para corroborar la formación de un hematoma central a nivel de la zona de contusión. La fascia muscular y la piel en la incisión quirúrgica tanto en el grupo experimental como en el grupo testigo se suturará por planos con puntos simples. Posteriormente se les aplicará a todas las ratas una dosis única de penicilina benzatínica 240,000 UI dosis única intramuscular.

Todas las ratas incluidas en el proyecto recibirán el mismo tipo de alimentación y cuidados generales, colocándose en jaulas individuales con aserrín estéril. El intestino y la vejiga neurogénicos se manejarán con expresión manual 2 veces por día mientras sea necesario. Los animales que muestren infección leve o moderada a nivel de las úlceras de decúbito o autofagia leve de las extremidades posteriores, recibirán

curaciones diariamente con una solución de isodine espuma y solución salina isotónica, seguida de aplicación tópica de furoxona (Topazone).

Administración de la metilprednisolona.

La MP en forma de succinato de sodio se inyectará 5 min después de la lesión, como dosis única, en bolo, vía intraperitoneal, a razón de 15, 30 ó 45 mg/kg de peso corporal según corresponda.

Evaluación funcional.

Una vez lesionados, los animales se evaluarán diariamente durante la primera semana y posteriormente una vez por semana hasta completar 4 meses, con base en la escala para locomoción Basso, Beattie y Bresnahan (Basso et al., 1996):

- 0 Sin movimiento observable en las extremidades posteriores
- 1 Ligero movimiento de 1 ó 2 articulaciones, generalmente cadera y/o rodilla
- 2 Movimiento extenso en 1 sola articulación o extenso movimiento en 1 articulación y movimiento discreto en otra
- 3 Movimiento extenso en 2 articulaciones
- 4 Ligero movimiento de las 3 articulaciones de la extremidad
- 5 Ligero movimiento de 2 articulaciones y movimiento extenso de la tercera
- 6 Movimiento extenso de 3 articulaciones y movimiento discreto de la tercera
- 7 Movimiento extenso de las 3 articulaciones de las extremidades posteriores
- 8 Arrastre con incapacidad para soportar el tren posterior o colocar la planta de la pata
- 9 Colocación de la planta de la pata con soporte del tren posterior por un instante o soporte del tren posterior ocasional, frecuente o consistentemente sin apoyar la planta al caminar
- 10 Soporte ocasional del tren posterior dando algunos pasos. No hay coordinación de las extremidades anteriores con las posteriores
- 11 Soporte del tren posterior frecuente u ocasionalmente dando pasos apoyando la planta. No hay coordinación de las extremidades anteriores con las posteriores
- 12 Soporte del tren posterior frecuente u ocasionalmente dando pasos apoyando la planta. Coordinación ocasional de las extremidades anteriores con las posteriores
- 13 Soporte del tren posterior frecuente u ocasionalmente dando pasos apoyando la planta. Coordinación frecuente de las extremidades anteriores con las posteriores

- 14 Soporte consiste del tren posterior dando pasos con la planta de la pata, coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores y colocación de la pata durante la locomoción predominantemente rotada (interna o externamente) al hacer contacto inicial con la superficie así como poco antes de terminar o pasos plantares frecuentes, coordinación consistente de los miembros anteriores y posteriores y soporte de peso ocasional en la superficie dorsal de la pata
- 15 Soporte del tren posterior consistente y coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores sin apoyo del todo correcto durante el avance del miembro hacia delante. Colocación de la planta predominantemente paralela al cuerpo al contacto inicial
- 16 Pasos plantares consistentes y coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores durante la marcha y colocación adecuada frecuentemente durante el avance del miembro hacia adelante. Colocación predominante de la pata en paralelo al contacto inicial y rotada al terminar
- 17 Pasos plantares consistentes y coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores durante la marcha y colocación correcta frecuentemente durante el avance del miembro hacia delante. Colocación de la planta predominantemente en paralelo al contacto inicial y al finalizar
- 18 Pasos plantares consistentes y coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores durante la marcha y apoyo correcto consistentemente durante el avance del miembro hacia delante. Colocación de la pata en paralelo al contacto inicial y rotado al término
- 19 Pasos plantares consistentes y coordinación consistente de las extremidades anteriores con las posteriores durante la marcha y apoyo correcto consistentemente durante el avance del miembro hacia delante. Colocación de la pata en paralelo al contacto inicial y al término y la cola abajo la mayor parte o todo el tiempo
- 20 Pasos plantares consistentes y marcha coordinada consistentemente, apoyo consistente colocación de la pata predominantemente en paralelo al contacto inicial y al término e inestabilidad del tronco. La cola consistentemente arriba
- 21 Pasos plantares consistentes, marcha coordinada, apoyo correcto, colocación de la pata predominantemente en paralelo a través de toda la estancia. Estabilidad consistente del tronco y la cola consistentemente arriba.

Ocasional < ó = 50%, frecuentemente: entre el 51 y 94% y consistentemente: 95-100%

El investigador que realizará las evaluaciones ignorará que procedimiento se le realizará al animal en estudio, a fin de evitar el sesgo de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con las evaluaciones realizadas a los animales sanos antes de la cirugía se establecerán los parámetros de normalidad.

Un mes después de la LTME cuando el déficit funcional ya está bien establecido, los animales serán estratificados en base a la calificación lograda en la prueba de Tarlov.

Se compararán todos los grupos en cada una de las pruebas aplicadas por separado mediante ANOVA de una vía.

RESULTADOS

A todos los animales incluidos en el estudio se les produjo una LTME de diferente intensidad (leve, moderada o severa) a nivel torácico bajo (T9). La lesión se realizó mediante cirugía estereotáxica con base al método de Allen modificado (Guizar-Sahagún et al., 1994). La MP se administró a razón de 15, 30 ó 45 mg/kg de peso corporal según correspondió y se corrió un grupo control para cada grupo experimental al que no se le administró el fármaco pero si se le realizó la lesión.

Mortalidad (figuras 1, 2, 3, 4, 5)

En los animales a los que se les realizó la LTME de intensidad leve, la mortalidad observada fue del 50% cuando la MP se administró a razón de 15mg/kg de peso corporal, del 66% cuando se administró a dosis de 30mg/kg y del 83% para el grupo que recibió el fármaco a razón de 45mg/kg. Mientras que en el grupo control la mortalidad observada fue del 0%. Es decir, que a mayor dosis de MP, mayor índice de mortalidad. En este grupo, la mortalidad global fue del 50% (Tabla 1).

En los animales con LTME de intensidad moderada se encontró una mortalidad del 83% para el grupo que recibió la MP a dosis de 15mg/kg, del 33% para el grupo de 30mg/kg, del 50% para el grupo de 45mg/kg, y del 66% para el grupo control. Tomando en cuenta las 3 diferentes dosis de MP empleadas, se observó una mortalidad del 55%, es decir, 11% menor a la obtenida cuando no se administró el fármaco. La mortalidad global en este grupo fue del 58% (Tabla 1).

En los animales con LTME de intensidad severa la mortalidad alcanzó un 66% cuando la MP se administró a razón de 30, y 45 mg/Kg. así como en el grupo control, mientras que en el grupo de MP a 15mg/Kg la mortalidad fue del 100%. En este grupo la MP no presentó efecto benéfico alguno, mas aún la mortalidad en los animales que recibieron el fármaco fue mayor (77%) a la observada en el grupo control. La mortalidad global para este grupo fue del 75%. (Tabla 1).

Tomando en consideración todos los grupos, las principales causas de mortalidad observadas fueron autofagia, neumonía e infección de vías urinarias.

TABLA 1. Mortalidad observada según la intensidad de la lesión traumática de médula espinal y la dosis de metilprednisolona administrada.

DOSIS	LEVE (%)	MODERADA (%)	SEVERA (%)
Sin MP	0	66	66
MP 15mg/kg	50	83	100
MP 30mg/kg	66	33	66
MP 45mg/kg	83	50	66
PROMEDIO	50	58	75

Evolución funcional (Figuras 6, 7, 8, 9, 10)

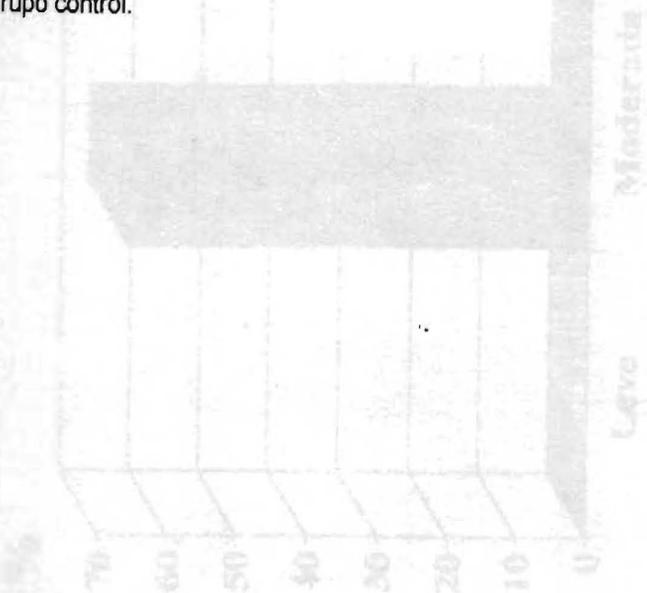
En el grupo de animales sometidos a LTME de intensidad severa en los cuales se administro MP a dosis de 15 mg/kg se presentó una mortalidad del 100%, por lo que solo se pudieron realizar las evaluaciones clínicas en los grupos restantes, encontrándose lo siguiente:

En el grupo con LTME de intensidad leve con administración de MP a razón de 15, 30 y 45 mg/kg. no se observaron diferencias estadísticas en cuanto a la mejoría funcional de los animales en las evaluaciones realizadas a los 4, 11, 18 días y 2 meses. Sin embargo, en las evaluaciones realizadas 1, 3 y 4 meses después de la LTME se observó una mejoría en el subgrupo que recibió la MP a razón de 15 mg/kg. ($p = 0.057$,

$p = 0.6$ y $p = 0.06$ respectivamente). Cabe resaltar que las mejorías observadas se presentaron cuando el fármaco se administró a dosis de 15 mg/kg. de peso corporal.

En cuanto al grupo de LTME de intensidad moderada no se observó significancia estadística entre los grupos experimentales y el grupo control al cuarto mes ($p = 0.44$). No obstante lo anterior, se observó cierta mejoría en el subgrupo que recibió 15 mg/kg de MP tanto a los 2 como a los 3 meses, pero esta mejoría fue superada al los 4 meses por la observada en el grupo control. Nótese que en este subgrupo se presentó una mortalidad del 83%, lo que pudo reducir el poder de la prueba estadística.

En el grupo de animales con LTME de intensidad severa, el subgrupo que recibió la MP a razón de 15Mg/kg presentó una mortalidad del 100%, lo cual afectó el análisis estadístico. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los 2 grupos experimentales restantes, al cuarto mes ($p = 0.20$). Sin embargo, desde el primer mes se observó mejoría clínica en los animales en el subgrupo que recibió la MP en dosis de 30mg/Kg, al compararlos con los que la recibieron a razón de 45 mg/kg. y con el grupo control.



Mortalidad Grupo Control LTME

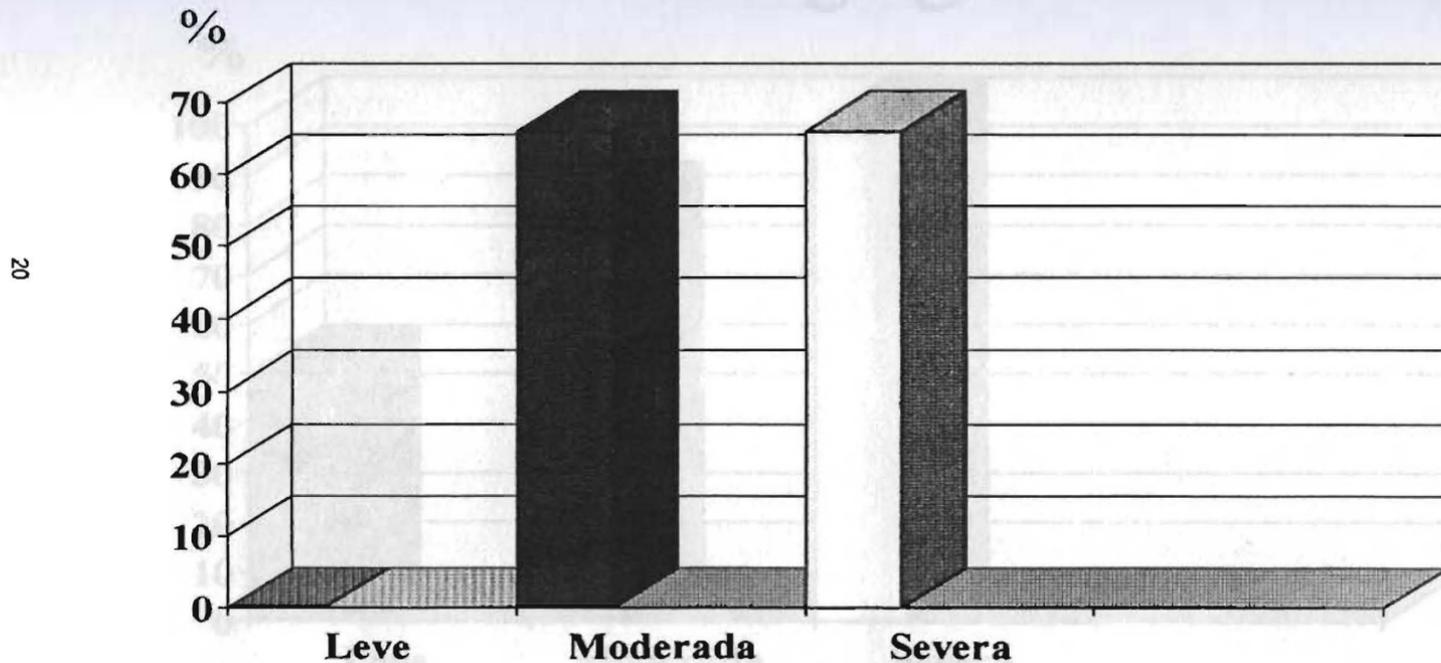


Fig. 1

Mortalidad Grupo de LTME con MP a 15 mg/kg

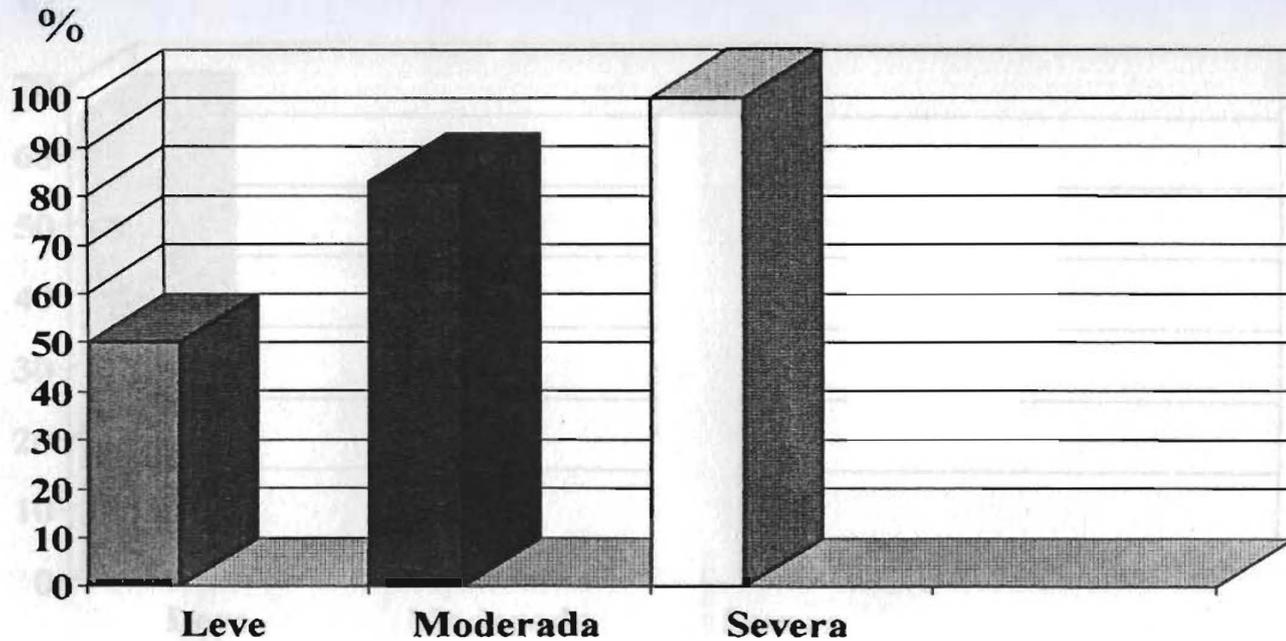
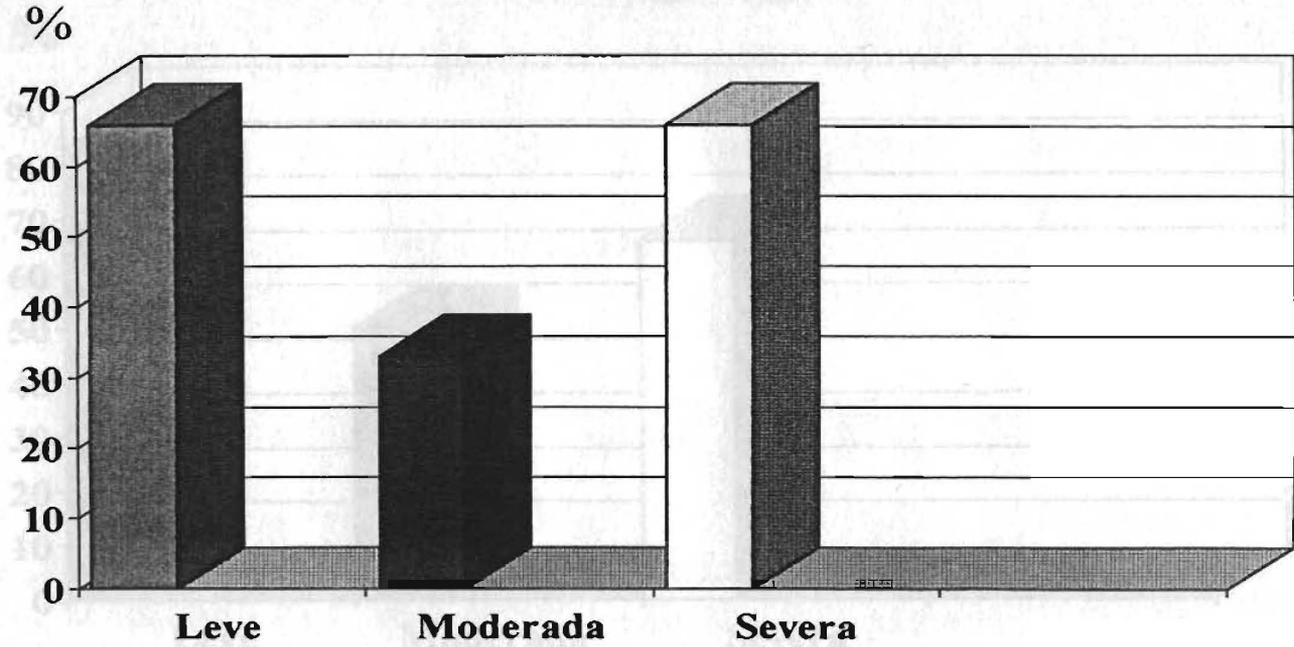


Fig. 2

Mortalidad Grupo de LTME con MP a 30 mg/kg



22

Fig. 3

Mortalidad Grupo de LTME con MP a 45 mg/kg

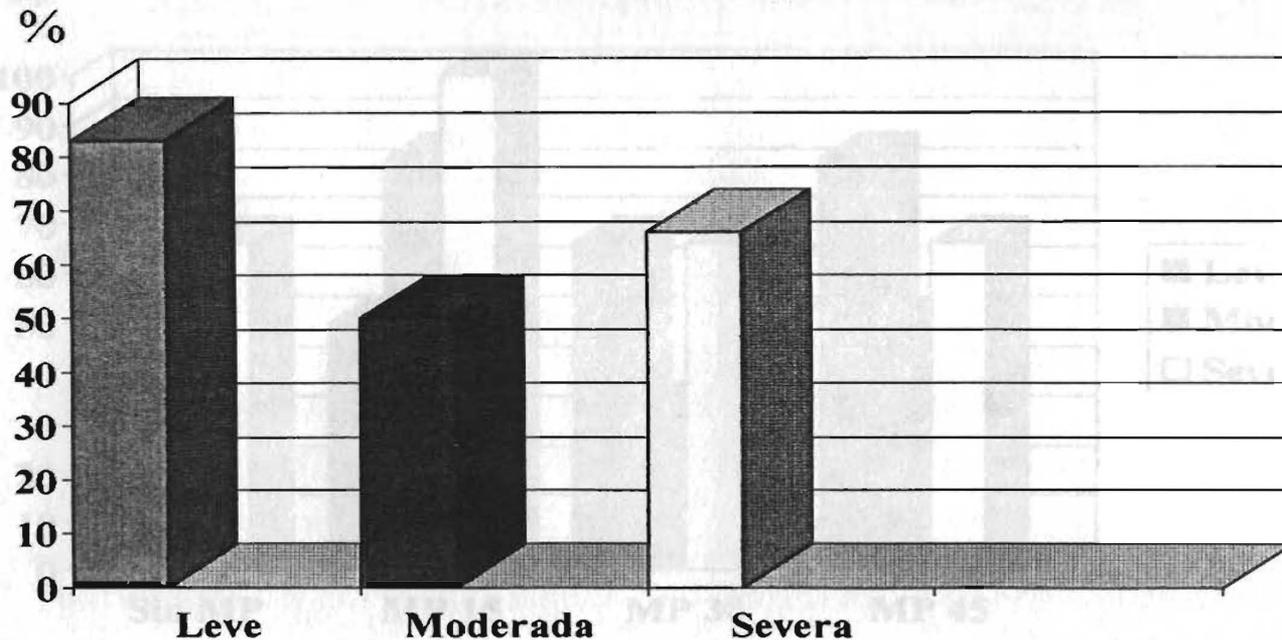


Fig. 4

Mortalidad general

%

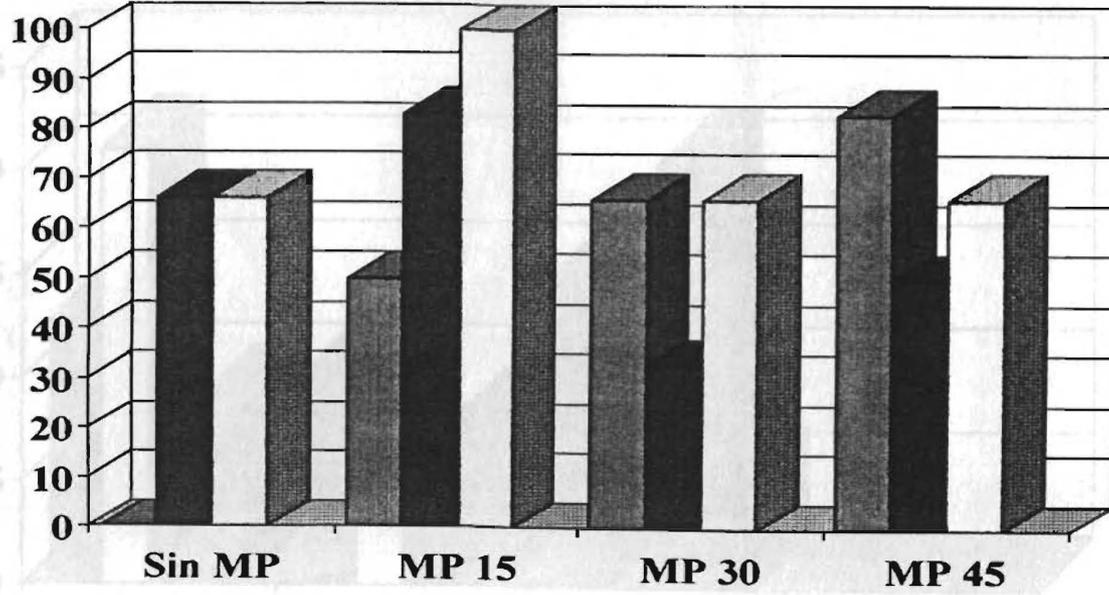


Fig. 5

Evolución funcional a los 4 meses general

Puntaje de escala Basso, Beattie y Bresnahan.

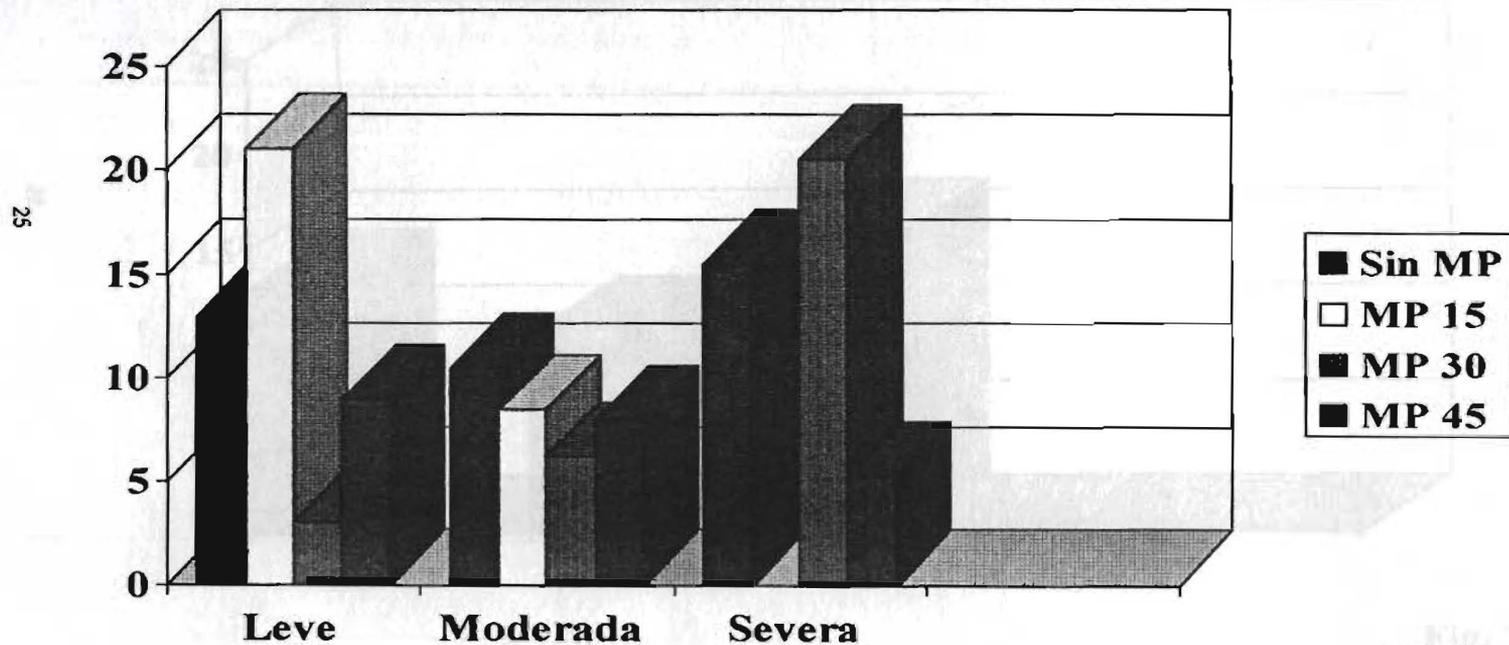


Fig. 6

Evolución funcional 4 meses grupo control

Puntaje de escala Basso, Beattie y Bresnahan.

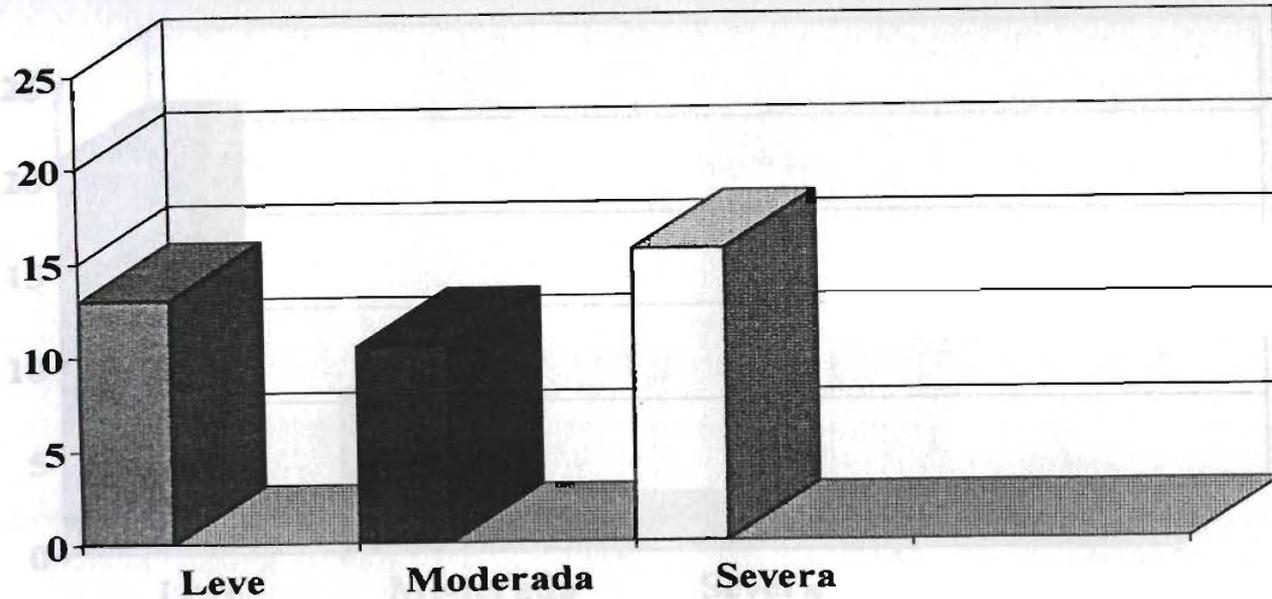


Fig. 7

Evolución Funcional 4 meses grupo con MP a 15 mg/Kg

Puntaje de escala Basso, Beattie y Bresnahan.

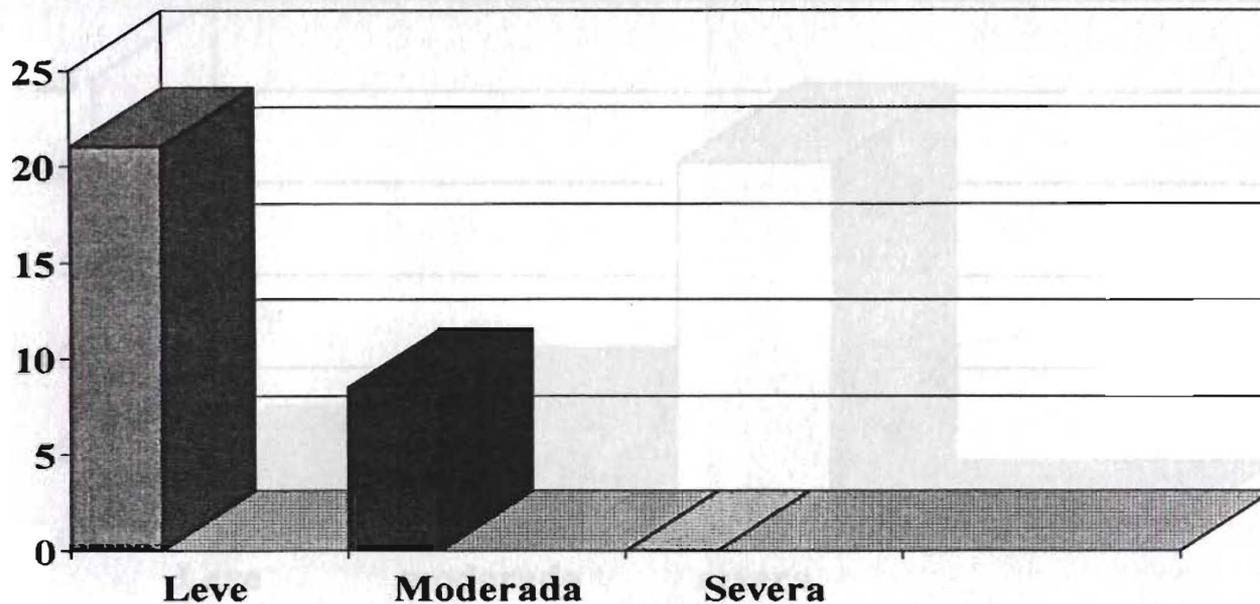


Fig. 8

Evolución funcional 4 meses grupo con MP a 30 mg/kg

Puntaje de escala Basso, Beattie y Bresnahan.

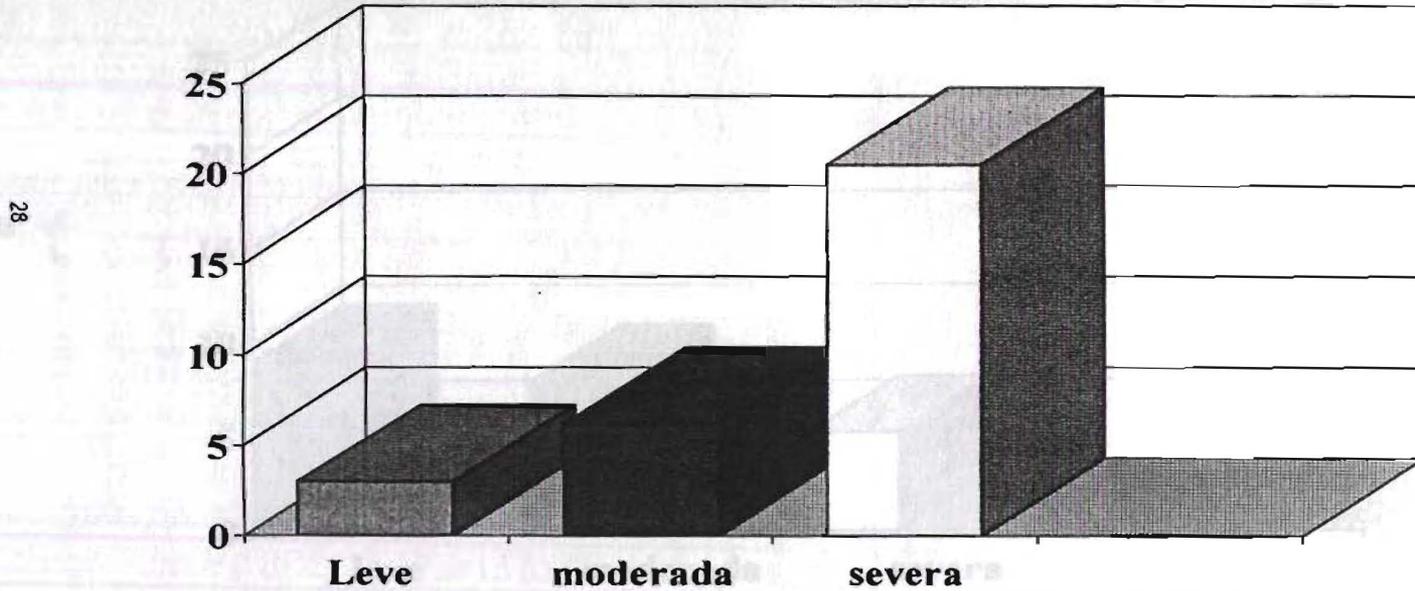


Fig. 9

Evolución funcional 4 meses grupo con MP a 45mg/kg

Puntaje de escala Basso, Beattie y Bresnahan.

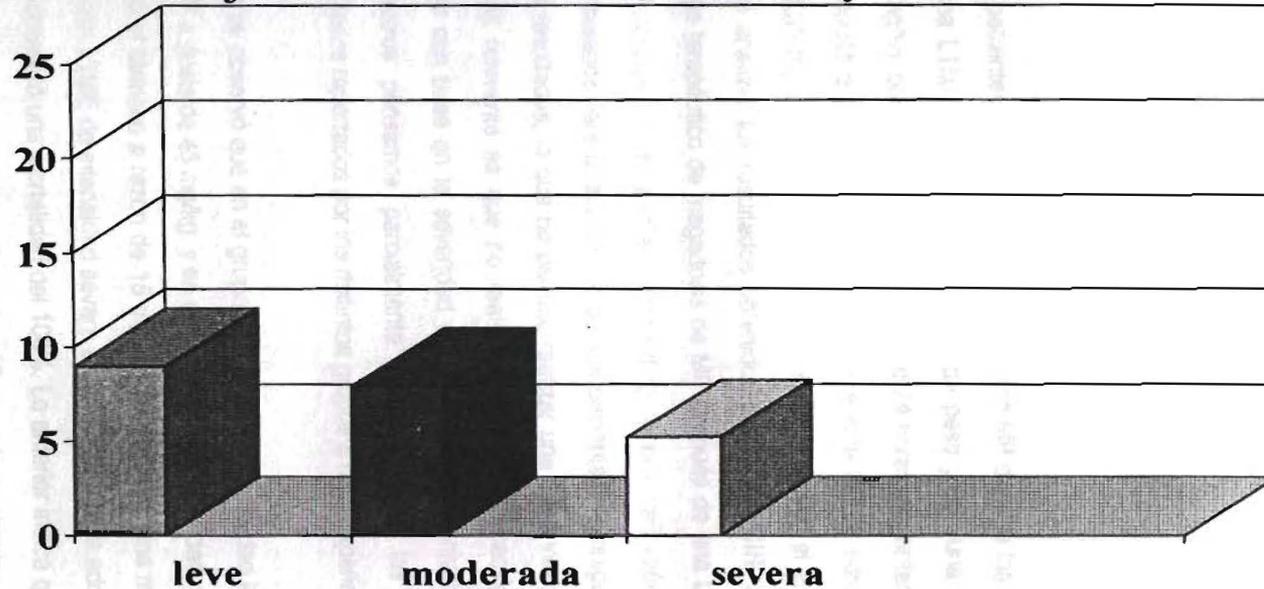


Fig. 10

DISCUSION

Se ha descrito que los pacientes que reciben tratamiento con MP durante las primeras 8 horas después de una LTME a razón de 30 mg/kg. de peso y con una dosis de mantenimiento de 5.4 mg/kg. por hora en infusión durante 24 horas presentan mejoría neurológica un año después de la lesión (NASCIS II) y que si la MP es administrada durante 48 horas (NASCIS III), la función motora es aún mejor (Bracken et al., 1992 y 1997). Sin embargo, al analizar los resultados obtenidos por el NASCIS, en cuyos datos se basa el empleo terapéutico de megadosis de MP después de una LTME, se pueden encontrar deficiencias en el análisis estadístico, pobre definición de los parámetros clínicos empleados para la evaluación de sus pacientes y ambigüedad en la presentación de sus resultados, lo que no permite realizar una clara interpretación de los mismos. Lo más relevante es que no realizaron una estratificación de los pacientes separándolos con base en la severidad de la lesión y/o el nivel medular afectado, lo que nosotros pensamos parcialmente podría explicar las grandes diferencias en los resultados reportados por los distintos grupos a nivel experimental.

En el presente estudio se observó que en el grupo con LTME de intensidad leve en el que se administró la MP a dosis de 45 mg/kg. y en el de LTME de intensidad moderada en el que se administró el fármaco a razón de 15 mg/kg., se presentó una mortalidad del 83% y en el grupo con LTME de intensidad severa en el que la MP se administró a razón de 15 mg/kg. se presentó una mortalidad del 100%. Lo anterior indica que la MP ejerció un efecto deletéreo en lugar de un efecto benéfico en los animales de estos grupos, lo cual podría explicarse, cuando menos en parte, porque en los seres humanos, el empleo de megadosis de MP se ha asociado a un incremento de hasta 2.6

veces en la incidencia de neumonía, a un aumento en el tiempo de estancia en cuidados intensivos y de ventilación mecánica asistida requerida por los pacientes (Gerdnt et al, 1997).

En el grupo con LTME de intensidad leve la mortalidad observada fue del 0%. Lo anterior se puede explicar tomando en consideración lo que ocurre en los seres humanos, ya que en estos la médula espinal a nivel torácico (T1-T10) tiene considerable estabilidad intrínseca, debido a la caja torácica y es relativamente inmóvil, lo que le brinda cierta protección ante una lesión, sobre todo si esta no es de gran intensidad (Chiles, Bennie, 1996).

En las ratas con LTME torácicas severa se observó una mayor mortalidad, además de prácticamente una respuesta nula a la administración de MP en cualquiera de las dosis empleadas. Aunado a lo anterior, la MP parece no tener efecto benéfico significativo en la evolución clínica de la LTME torácica cuando ésta es de intensidad moderada o severa, pero cuando esta es leve y se administra la MP a razón de 15 mg/kg. la respuesta fue favorable con respecto al grupo control ($p = 0.057$). Sin embargo, no se alcanzó significancia estadística en nuestros resultados, muy probablemente porque se perdieron animales de experimentación y con esto quedó reducida la muestra.

Aún cuando no se pudo establecer una correlación directa entre la intensidad de la lesión, la dosis de MP, el grado de recuperación funcional o el índice de mortalidad, de acuerdo a los resultados obtenidos se puede mencionar que el máximo efecto benéfico de la MP se encontró en LTME de intensidad moderada, especialmente al administrar la MP a razón de 30 mg/kg (mortalidad) y en el de LTME de intensidad leve cuando el fármaco se administró a dosis de 15 mg/kg. (evolución funcional).

Con los resultados anteriores podemos inferir que la falta de estratificación de los pacientes de acuerdo al grado o intensidad de la LTME, podría ser la causa de los resultados discrepantes obtenidos en estudios previos.

Actualmente se están ensayando nuevas alternativas terapéuticas que aunadas a la MP podrían producir mejores resultados, por ejemplo, existen estudios experimentales en ratas, en los cuales se postula que la interleucina 10 (IL-10) durante la fase aguda de daño a la médula espinal reduce la extensión del daño tisular a la mitad. Las citoquinas y otros agentes inflamatorios sintetizados en la médula espinal y por reclutamiento de leucocitos pueden participar en mediar el daño secundario después de la lesión. Debido a que la interleucina 10 suprime la respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso central, se sospechaba que esta podría actuar como neuroprotector. Para investigar esta posibilidad y utilizando un modelo de LTME por contusión de intensidad moderada en ratas a nivel torácico 9 y 10, se inyectó IL-10 o solución salina vía intraperitoneal 30 minutos después de la lesión. En otros experimentos, los animales recibieron una segunda inyección de IL 10 o solución salina en el tercer día después de la lesión. El Dr. Dietrich postula que el daño a la médula espinal induce altos niveles del factor alfa de necrosis tumoral en el tejido espinal, tan pronto como a la hora después del daño y persiste durante 7 días, estos niveles fueron significativamente más bajos en las ratas que recibieron la IL-10 que en las ratas no tratadas. Dos meses, después de la lesión las ratas que recibieron una sola inyección de IL-10 mostraron mejoría significativa en la función motora comparada con las ratas no tratadas, así como una sobrevida de hasta el 49% de tejido espinal. De esta forma se comenta que la atenuación de una respuesta inflamatoria temprana, durante los primeros 3 días puede ejercer un efecto neuroprotector (Dietrich,1999). Se sabe que la MP inhibe la producción del factor alfa de necrosis tumoral después de una LTME en seres humanos, por lo que se ha sugerido que la IL-10 y la MP podrían eventualmente usarse en combinación para tratar este tipo de lesiones (Dietrich 1999).

CONCLUSIONES

- 1.- La administración de MP a razón de 15 mg/kg. de peso corporal tuvo un efecto benéfico en la evolución clínica de la LTME torácica de intensidad leve desde el primer mes y hasta el cuarto.
- 2.- La MP administrada a razón de 30 mg/kg. en las ratas sometidas a LTME torácica de intensidad leve no tuvo efecto benéfico alguno.
- 3.- La administración de MP a razón de 45 mg/kg. en ratas sometidas a LTME de intensidad leve tuvo efectos deletéreos incrementando el índice de mortalidad con respecto al grupo control y a los grupos que recibieron otras dosis de MP.
- 4.- El grupo de ratas sometidas a LTME torácica de intensidad moderada a las cuales se les aplicó MP a razón de 15 mg/kg. de peso corporal presentó una mayor mortalidad con respecto al grupo control y al resto de los grupos que recibieron las otras dosis.
- 5.- La MP administrada a razón de 30 y 45 mg/kg. de peso corporal en el grupo de ratas con LTME torácica de intensidad moderada no mostró un efecto benéfico significativo.
- 6.- La administración de MP en el grupo de animales con LTME torácica de intensidad severa no mostró efectos benéficos sobre la evolución funcional. Más aún, se observó un incremento en el índice de mortalidad alcanzando el 100% cuando se les administró la MP a razón de 15 mg/kg.

7.- La falla en la utilidad de la MP sobre la evolución clínica de los animales en los diferentes grupos podría estar influenciada por la mortalidad de los mismos, o por un efecto deletéreo de la MP a ciertas dosis y en ciertos grados de LTME.

8.- En nuestro estudio la dosis administrada de MP fue de 15, 30 o 45 mg/kg. en bolo único 5 minutos posterior a la LTME, sin dar posteriormente dosis de infusión mencionadas en la literatura durante 24 o bien 48 horas, lo cual podría haber influido en la evolución clínica de los animales.

9.- La falta de estratificación de los pacientes de acuerdo al grado de lesión de la médula espinal, podría ser la causa de los resultados discrepantes obtenidos en estudios previos.

Anderson, D.K., Means E.D., Waters T.R. and Green E.S. Neurovascular perfusion in acute spinal cord injury. A preliminary report. J Am Med Assoc 1971; 216:1000-1002.

Anderson, D.K., Saunders, R.D., Demadiuk, P., Ogan, L.L., Blaugher, J.M., Hall E.D., Means, E.D., Homick, L.A. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: Partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. CNS Trauma 1985; 2:257-267.

Anderson D.K., Reir, P.J., Wirth E.D., Innes, J.P., Harsh, T., and Brown S.A. Delayed grafting of fetal CNS tissue into chronic compression lesions of the adult rat spinal cord. Res Neurol Neurosci 1991; 2:309-325.

Bard S., Calhoun A., Bilgi T., Aydin Y., Colmenero P. and Kaymakçalan H. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Time course relationship. Neurobiol Res 1992; 16:53-59.

Bracken MB., Freeman D.H., Holford and K. Incidence of acute traumatic hospitalized cord injury in the United States 1970-1977. Am J Epidemiol 1981; 113:215-222.

Bracken M.B., Shepard, M.J., Collins W.F., Holford, T.R., Young, W., Basilla, D.S. et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 1990; 323:1491-1499.

BIBLIOGRAFIA.

1. Allen, A.R. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. A preliminary report. J Am Med Assn 1911; 57:878-880.
2. Anderson, D.K., Means E.D., Waters T.R. and Spears D.J. Spinal cord energy metabolism following compression trauma to the feline spinal cord. J Neurosurg. 1980;53:375-380.
3. Anderson, D.K., Means E.D., Waters T.R. and Green E.S. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. J Neurosurg 1982;56:106-113.
4. Anderson, D.K. and Means, E.D. Iron induced lipid peroxidation in spinal cord: protection with mannitol and methylprednisolone. J Free Rad Biol Med 1985; 1:59-84.
5. Anderson, D.K., Saunders, R.D., Demediuk, P., Dugan, L.L., Braughler, J.M., Hall E.D., Means, E.D., Horrocks, L.A. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: Partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. CNS Trauma 1985; 2:257-267.
6. Anderson D.K., Reir P.J., Wirth E.D., Theele D.P., Mareci T. and Brown S.A. Delayed grafting of fetal CNS tissue into chronic compression lesions of the adult cat spinal cord. Res Neurol Neurosci 1991;2:309-325.
7. Barut S., Canbolat A., Bilge T., Aydin Y., Cokneeseeli B. and Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Time-level relationship. Neurosurg Rev 1993;16:53-59.
8. Bracken M.B., Freeman D.H., Hellenbrand K. Incidence of acute traumatic hospitalized cord injury in the United States, 1970-1977. Am J Epidemiol 1981;133:615-622.
9. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Young, W., Baskin, D.S., et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal

Cord Injury Study. *New Engl. J. Med.* 1990; 322:1405-1411.

10. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Baskin, D.S., Eisenberg, H.M., et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J. Neurosurg.* 1992; 76:26-31.
11. Bracken, M.B., Shepard, M.J., Holford, T.R., Leo-Summers L., Aldrich E.F., Fazi M., Fehlings M., Herr D.L., Hitchon P.W., Marshall L.F., Nockles R.P., Pascale V., Perot P.L. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylated for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277(20)1597-1604.
12. Braughler, J.M. and Hall, E.D. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on $(Na^+ + K^+)$ -ATPase, lipid peroxidation, and alphamotor neuron function. *J. Neurosurg.* 1982; 56:838-844.
13. Braughler, J.M. and Hall, E.D. Lactate and Pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *J. Neurosurg.* 1983a; 59:256-261.
14. Braughler, J.M. and Hall, E.D. Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg* 1983b;58:538-542.
15. Braughler, J.M. and Hall, E.D. Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J. Neurosurg.* 1984; 61:290-295.
16. Braughler, J.M. Lipid peroxidation-induced inhibition of gamma-aminobutyric acid uptake in rat brain synaptosomes: protection by glucocorticoids. *J Neurochem* 1985;44:1282-1288.
17. Braughler, J.M., Hall E.D., Means, E.D., Waters, T.R. and Anderson, D.K. Evaluation of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg.* 1987; 67:102-105.
18. Burney R.E., Mario R.F., Maynard F. and Karunas R. Incidence, characteristics and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. *Arch Surg* 1993;128:596-599.

19. Das G.D. Perspectives in anatomy and pathology of paraplegia in experimental animals. *Brain res Bull* 1989;22:7-32.
20. Demediuk, P., Saunders, R.D., Clendenon, R.D., Means, E.D., Anderson D.K. and Horrocks, L.A. Changes in lipid metabolism in traumatized spinal cord. *Prog. Brain Res.* 1985b; 63:211-226.
21. Demediuk, P. and Faden, A.I. Traumatic spinal cord injury in rats causes increases in thromboxane but not peptidoleukotrienes. *J. Neurosci. Res.* 1988; 20:115-121.
22. Demopoulos, H.B., Flamm, E.S. and Pietronigro, D.D. The free radical pathology and the microcirculation in the motor central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand (suppl III)* 1980;492:91-119.
23. Demopoulos, H.B., Flamm, E.S., Seligman, M.L., Pietronigro, D.D., Tomasula, J. and Decrescito, V. Further studies on free radical pathology in the major central nervous system disorders: Effects of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol* 1982; 60:1415-1424.
24. DeVivo M.J., Kartus P.L., Stover S.L., Fine R.R. Benefits of early admission to an organised spinal cord injury care system. *Paraplegia* 1990;510:355-359.
25. Ditunno, J.F. and Formal, C.S. Chronic spinal cord injury. *New Engl J Med* 1994; 330:550-556.
26. Dixon, G.S., Danesh, J.N. Caradoc-Davies, T.H. Epidemiology of spinal cord injury in New Zeland. *Neuroepidemiology.* 1993; 12:88-95.
27. Eisenberg M.G. and Tierney D.O. Changing demographic profile of the spinal cord injury population: implications for health care support systems. *Paraplegia* 1985;23:335-343.
28. Faden, A.I. Pharmacological treatment of central nervous system trauma. *Pharmacol. Toxicol.* 1996; 78:12-17.
29. Faden A.I., Jacobs t.P., Patrick D.H. Megadose corticosteriod therapy following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1984;60:712-717.
30. Fehlings M.G. Current medical management of acute spinal injury. *Neurol Emerg Worldwide Studies* 1994; 5(2)1-4.

31. Green B.A., Kahn T. and Klose K.J. A comparative study of steroid therapy in acute experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 1980;13:91-97.
32. Guizar-Sahagún G., Grijalva I., Madrazo I., Franco-Bourland R., Salgado-Ceballos H., Ibarra A., Larriva-Sahd J. Neuroprotection of completely lacerated spinal cord of adult rats by homotopic and heterotopic transplantation: *Restor Neurol Neurosci* 1994;7:61-70.
33. Hall, E.D. and Braughler, J.M. Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the *in vitro* peroxidation of cat spinal cord tissue. *Exp. Neurol.* 1981; 73:321-324.
34. Hall, E.D. and Braughler, J.M. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and $(Na^+ + K^+)$ -ATPase activity: Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *J. Neurosurg.* 1982; 57:247-253.
35. Hall, E.D., Wolf, D.L. and Braughler, J.M. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. Dose-response and time-action analysis. *J. Neurosurg.* 1984; 61:124-130.
36. Hall E.D. Beneficial effects of acute intravenous ibuprofen on neurologic recovery of head-injured mice: comparison of cyclooxygenase inhibition with inhibition of thromboxane A_2 synthetase or 5-lipoxygenase. *Cent Nerv Syst Trauma* 1985;2:75-83.
37. Hall, E.D. and Wolf, D.L. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanism of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 1986; 64:951-961.
38. Hall, E.D. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J. Neurosurg* 1992;76:13-22.
39. Hall, E.D. and Braughler, J.M. Free radicals in CNS injury, in: *Molecular and cellular Approaches to the Treatment of Neurological Disease.* S.G. Waxman (ed.). Raven Press, New York, 1993, pp.81-105.
40. Hall, E.D., Yonkers, P.A., Taylor, B.M. and Sun, F.F. Lack of effect of postinjury treatment with methylprednisolone or tirilazad mesylate on the increased in eicosanoid levels in the acutely injured cat spinal cord. *J. Neurotrauma.* 1995; 12: 245-255.
41. Holtz A., Nyström B. and Gredin B. Effect of methylprednisolone on motor function

- and spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neurol Scand* 1990;82:68-73.
42. Hsu, C.Y. and Dimetrijevic, M.R. Methylprednisolone in spinal cord injury: the possible mechanism of action. *J. Neurotrauma*. 1990; 7:115-119.
 43. Ibarra LG., Donati SR., Contreras RV. Lesiones traumáticas de la médula espinal. Estudio epidemiológico cirugía y medicina de urgencia 1990; 15 (63): 51-55.
 44. Iizuka H., Iwasaki Y. and Yamamoto T. Morphometric assessment of drug effects in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1986;65:92-98.
 45. Jonsson, H.T. and Danieli, H.B. Altered levels of PGF in cat spinal cord tissue following traumatic injury. *Prostaglandins*. 1976; 11:51-59.
 46. Kurtzke J.F. Epidemiology of the spinal cord injury. *Exp Neurol* 1975;48:163-236.
 47. Ley General de Salud de la República Mexicana. Título Séptimo: De la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación. Editorial Porrúa, sexta de., México D.F. 1990; pp430-431.
 48. Means E.D., Anderson D.K., Waters T.R. and Kalaf L. Effect of methylprednisolone in compression trauma of the feline spinal cord. *J Neurosurg* 1981;55:200-208.
 49. Price C., Makintubee S., Herndon W., Istre GRTI. Epidemiology of traumatic spinal cord injury and acute hospitalization and rehabilitation changes for spinal cord injuries in Oklahoma 1988-1990. *Am J Epidemiol* 1994;139:37-47.
 50. Rish B.L., Dilustro J.F. Salazar A.M., Schwab K.A., Brown H.R. Spinal cord injury: a 25 years morbidity and mortality study. *Mil-Med* 1997;162(2):141-148.
 51. Rosenberg-Schaffer, L.J. and Lucas, J.H. An *in vitro* study of the effects of methylprednisolone on lesioned and uninjured mammalian spinal neurons. *Brain Res*. 1993; 605:327-331.
 52. Saunders, R.D., Dugan, L.D., Demediuk, P., Means, E.D., Horrocks, L.A. and Anderson, D.K. Effects of methylprednisolone and the combination of alphatocopherol and selenium on arachidonic acid metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord tissue. *J. Neurochem*. 1987; 49:24-31.
 53. Tarlovi.M., Klinger H. and Vitales S. Spinal cord compression studies. I. Experimental techniques to produce acute and gradual compression. *Arch neurol*

Psych 1953;70:813-819.

54. Tator, C.H. and Fehlings, M.G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanism. *J. Neurosurg.* 1991; 75:15-26.
55. Tator, CB. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathology* 1995; 5: 407-413.
56. Wrathall J.R. Behavioral methods for evaluating rats with contusive spinal cord injury: The combined behavioral score. In: Brown M. Goldberger M. (Eds). Conference proceedings: Criteria for assessing recovery of function: Behavioral methods. American Paralysis Association, Springfield NJ 1989; pp26-33.
57. Whiteneck, G.G., Charlifue, S.W., Frankel, H.L., Fraser, M.H., Gardner, B.P., Kerhart, K.A., Krishnan, K.R., Meter, R.R., Nuseibeh, I., Short, D.J. and Silver, J.R. Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia*; 1992; 30:617-630.
58. Young, W. and Flamm, E.S. Effects of high dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J.Neurosurg.* 1982; 57:667-673.
59. Young, W., Decrescito, V., Flamm, E.S., Blight, A.R. and Graner, J.A. Pharmacological therapy of acute spinal cord injury. Studies with high dose methylprednisolone and naloxone. *Clin. Neurosurg.* 1988; 34:675-697.