

11232
14
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital de Especialidades del Centro Medico "La Raza"
I.M.S.S.

" EFECTOS DE LA CONTUSION SEVERA DE LA MEDULA ESPINAL SOBRE
LOS POTENCIALES EVOCADOS MOTORES EN RATAS ADULTAS:
EVALUACION DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS."

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN


NEUROCIROGIA

Presenta

DR. HUGO JOSE ZULETA ANGULO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS

DR. IGNACIO MADRAZO NAVARRO



SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
C. DE LA RAZA

VoBo.
Madrazo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

EFEECTO DE LA CONTUSION SEVERA DE LA MEDULA ESPINAL SOBRE LOS
POTENCIALES EVOCADOS MOTORES EN RATAS ADULTAS: EVALUACION DURANTE
LAS PRIMERAS 48 HORAS.

OBJETIVOS:

1. Desarrollar una técnica precisa y reproducible para evaluar electrofisiológicamente la vía corticoespinal en ratas
2. Evaluar el efecto de una contusión medular severa sobre los Potenciales Evocados Motores (P.E.M.) durante el estadio agudo.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La lesión traumática de la médula espinal está considerada una enfermedad catastrófica por su alta morbi-mortalidad y por el impacto socioeconómico debido a las secuelas devastadoras que produce sobre las funciones neurológicas.

La historia de esta patología ha llevado a hallazgos que han permitido definir y descartar eventos histopatológicos, fisiopatológicos y electrofisiológicos.

En 1908, Allen hizo una descripción clinicopatológica muy clara sobre la lesión de la médula espinal documentando una hemorragia central en el segmento afectado. Posteriormente, desarrolló un modelo de laboratorio para estudiar la fisiopatología de dicha lesión: dejó caer un peso a través de un tubo hueco para golpear la médula espinal con la duramadre íntegra, modelo que aún se utiliza (1). Otros modelos que se idearon incluyeron: la colocación de un manguito inflable alrededor de la médula espinal; un clip para aneurismas; o un balón inflable en el espacio epidural, con los cuales, se produjeron lesiones diferentes con una variedad de expresiones clínicas.

En el modelo experimental de Allen, después del impacto severo, el animal quedó parapléjico inmediatamente y se observó una abolición en la respuesta de los Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS), aunque no hubo cambios esenciales 3 minutos después del trauma, tanto en microscopía de luz (ML), como en el electrónico (ME). Varias horas más tarde, se desarrolló una lesión hemorrágica central y con ME se vió desgarro en la membrana basal y en la capa endotelial de los capilares y venulas; además, se encontró una relación temporal inversa entre el desarrollo de la lesión hemorrágica central y la evolución clínica del animal. Estas respuestas diferentes de la médula se debieron quizás a que los mecanismos productores de las lesiones no fueron los mismos.

La irrigación de la médula espinal también fue objeto de estudio para explicar la mayor vulnerabilidad de ciertas áreas a la lesión. Debido a que su área central es irrigada por una arteria terminal, la arteria del surco anterior, es más vulnerable a una oclusión vascular. En contraposición, la sustancia blanca (dorsal, lateral y ventral) está irrigada por una red dual anastomótica que recibe aporte sanguíneo de las arterias espinales posteriores y de la arteria espinal anterior (2).

Otras investigaciones determinaron que la médula espinal respondía a las lesiones por las vías mecánica o vascular y, en cualquiera de los casos, el resultado era un infarto hemorrágico y que concomitante con, o un poco después de dicho infarto, se

producía una ruptura aparente de las uniones pentilaminarias firmes del endotelio capilar (barrera hemato-medular) en la sustancia blanca vecina, causando extravasación del fluido rico en proteínas al espacio extracelular del parénquima neural. Al evolucionar el edema, se generaba un cambio en dicho parénquima lo que hacía pensar que las propiedades eléctricas de las proteínas interferían con la conducción normal del tejido nervioso. Pero quedó la duda si el edema era un epifenómeno causado por el trauma físico (por ruptura directa de pequeños vasos o daño en la barrera hemato-medular) y era concurrente con, pero sin relación con la disfunción neuronal; o si por el contrario, era el causante de esta disfunción neuronal. Esto dió un valor al tratamiento antiédema vigoroso discutido por Lewin (3), mismo que no funcionó.

En 1972, Osterholm midió niveles de norepinefrina en el segmento medular lesionado encontrándolo elevado. Después inyectó epinefrina directamente en el parénquima y desarrolló hemorragia central que llevó a la paraplegia. Después aplicó tratamiento previo con alfa-metil tiroxina, un bloqueador de la norepinefrina, lesionó luego la médula y no hubo desarrollo de lesión hemorrágica central (4). Pensó que el impacto liberaba norepinefrina y luego ésta causaba aumento de la vasoconstricción en el área central medular, produciendo lesión hemorrágica en dicha zona y que ésta a su vez, se difundía a la sustancia blanca produciéndose isquemia y daño funcional de los cordones con la consiguiente paraplegia.

Otros investigadores como Bringham, De la Torre, Hederman, Neftchi y Rawe, al reproducir los experimentos obtuvieron resultados negativos (5, 6, 7, 8, 9).

En 1980, Osterholm y Alderman repitieron su experimento sin poder reproducirlo (10). Sugirieron la posibilidad de un artefacto en el primer estudio como causa de la confusión.

Los datos referentes al cambio en el flujo sanguíneo medular espinal (FSME) después de un trauma no han ayudado a entender la fisiopatología de la disfunción neuronal. Kobrine y Bernstein midieron el FSME y encontraron hiperfunción (11). Bringham y cols. repitieron el experimento usando la técnica (14C) Antipirina y demostraron lo mismo en la sustancia blanca en el segmento medular lesionado (12).

Smith y McCreery concluyeron que la hiperemia se produjo con una tensión arterial que se mantuvo igual a la previa a la lesión, sugiriendo que ésta última anula la autorregulación y el flujo sanguíneo llega a ser dependiente de la presión arterial (13).

D'Angelo y cols. removieron la sustancia gris central de la

médula espinal en gatos normales con técnica microquirúrgica, y éstos caminaron y saltaron sin déficit alguno; luego se les practicó lesión en la médula espinal con la técnica de Allen y desarrollaron paraplegia sin encontrarse lesión hemorrágica central, lo que sugirió al científico que la evolución de dicha hemorragia, después de la lesión, pudo ser un epifenómeno no significativo en el desarrollo de la disfunción neurológica (14).

También se estableció la teoría de que una lesión por impacto causaba una alteración biomolecular en la membrana del axón interfiriendo con la permeabilidad selectiva a los cationes. Esto originó un cambio en el potencial de membrana en reposo el cual se tornó relativamente no excitable y no conductiva (15).

En toda célula excitable normalmente existe un potencial de membrana en reposo (PMR), que es el resultado del equilibrio iónico (E) entre aniones intracelulares y cationes extracelulares. En este estado, hay un escape ligero de Na^+ a través de la membrana, estableciéndose un PMR de aproximadamente -70mV .

Durante la fase de despolarización, hay una conductancia total al Na^+ y una restricción al K^+ llegando el PMR a $+52\text{mV}$, o sea, se hace igual al ENa. En la repolarización, se invierte el proceso en favor del K^+ llegando el PMR casi a igualarse con el EK^+ (-75mV).

La diferencia entre el PMR y el EK^+ se debe a la pequeña salida de Na^+ que ocurre normalmente en reposo haciendo al PMR dependiente casi en exclusiva, de las concentraciones intra y extracelulares del K^+ las cuales, son mantenidas por el sistema Na-K ATPasa dependiente (BOMBA DE SODIO). (Fig. 1).

Si durante el impacto se rompe la estructura biomolecular de la membrana, ésta pierde su capacidad de ser impermeable al Na^+ durante el reposo y por consiguiente, este fluye al exterior alcanzando así el PMR una cifra aproximada al ENa, o sea, un potencial de acción (PA) persistente que la hace relativamente no excitable (16), presentándose de esta manera el fenómeno clínico de la paraplegia (17). Este puede ser reversible y transitorio si se restablece la configuración molecular previa de la membrana.

Tarlov definió en sus trabajos la hipótesis de que la mayor parte de la disfunción neurológica secundaria al trauma, resultaba de la lesión mecánica al tejido neuronal más que a la isquemia (18), corroborándose esto con los experimentos de Kobrine y cols, quienes además de realizar monitorización de FECS como lo hizo Tarlov, midieron el FSME usando hidrógeno (19, 20, 21).

En estas series de experimentos se demostró la irreversibilidad

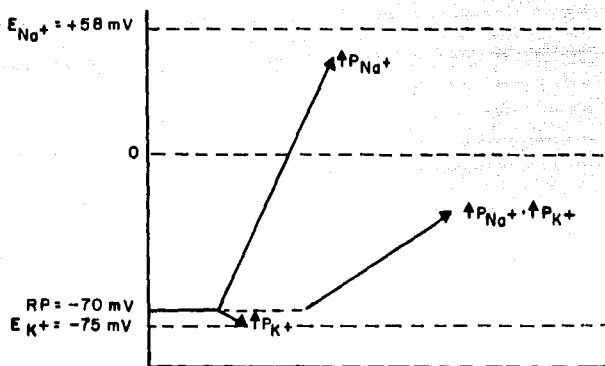


FIGURA 1 : CAMBIOS IONICOS DURANTE LAS FASES DE DESPOLARIZACION Y REPOLARIZACION

de la lesión en la compresión aguda durante más de un minuto y la reversibilidad en una compresión menor cuando el PESS estuvo ausente por 35 minutos. Con estos hallazgos, Tarlov concluyó que, la deformación mecánica más que la isquemia, era la causante de las diferencias observadas entre los dos grupos. Esto permitió sugerir la presencia de dos o más procesos que actúan: a) concusión inmediata que paraliza transitoriamente la membrana y que puede ser reversible; b) lesión subsecuente y progresiva, bioquímica o metabólica, responsable de la disfunción neurológica permanente.

Demopoulous y cols. establecieron la teoría que la isquemia regional ocasionada por la lesión traumática de la médula espinal alteraba los radicales libres de la membrana, en especial los lípidos (22). Después del trauma severo de la médula espinal, se pierden selectivamente los ácidos grasos poliinsaturados de la capa de fosfolípidos de la membrana sugiriendo ésto, que el daño morfológico visto después de la lesión medular podía ser el resultado de peroxidación lipídica (productos de reacciones radicales libres de lípidos) que a su vez, inhiben la síntesis de PGI₂, iniciándose así, el agravante proceso de la coagulación intravascular.

Posteriormente, los estudios anatomopatológicos y electrofisiológicos mostraron preservación parcial de las vías largas, contibuyéndose la sección medular en un hallazgo muy raro en humanos. Esto marcó en la década de los ochentas, una pauta en la investigación de la fisiopatología y tratamiento de la médula traumatizada.

Madrazo y cols. en su trabajo reciente (23), establecieron una diferencia en los eventos que se suceden en la Lesión Medular Traumática (LMT) en primarios y secundarios de acuerdo al periodo de latencia relativamente largo entre el impacto y el desarrollo de la necrosis máxima.

El trauma inicial de manera directa ocasiona los primarios, que no son más que cambios morfológicos que dependen de la intensidad del mismo y varían desde una alteración muy ligera en las membranas celulares y en la conducción axonal, hasta la ruptura de vasos sanguíneos y de axones en cantidad muy variable.

Posteriormente se suscitan una serie de fenómenos autodestructivos que evolucionan hasta la necrosis máxima. Según lo reportado por Balantine y cols. (24), esta necrosis máxima varía en su tiempo de aparición (periodo de latencia) en la sustancia gris y en la blanca. Para la primera de 4 horas y para la segunda entre 8 a 24 horas. Después de la lesión de las membranas los factores que se suceden y que constituyen la lesión secundaria son: la desregulación iónica (el más significativo).

la isquemia, los factores inmunológicos y la cavitación medular. Inmediatamente se produce la LMT y con ella el daño morfológico en las estructuras de las sustancias gris y blanca, perdiéndose el control de la regulación iónica y osmótica. Esto lleva a un incremento del Na^+ y Ca^{++} , y a un decremento del K^+ y Mg^{++} intracelulares modificando el PMR de manera temporalmente progresiva hasta abolir la conducción, hecho que se agrava con el edema (25). Paralelamente con esta disfunción celular, se incrementa la concentración de Ca^{++} libre intracitoplasmático, el cual desencadena una serie de eventos lesivos que evolucionan con el tiempo tales como: inhibición mitocondrial; activación de la ATPasa que depleta el ATP de la célula; y, activación de proteasas y lipasas que aumentan el catabolismo de proteínas y lípidos estructurales y a la vez inhiben el transporte axoplásmico (23, 26, 27). Como mecanismo de protección celular los fosfatos inorgánicos amortiguan parte del Ca^{++} que se difunde en el interior de la célula formando complejos de hidroxapatita intracelular (23).

A nivel de axones, el aumento del calcio libre activa las proteasas neutrales y las fosfolipasas. Las primeras se activan desde los 15 minutos a las 24 horas posteriores a la lesión causando, proteólisis masiva de los neurofilamentos con la consiguiente pérdida del soporte estructural y fragmentación del axón, lo cual se puede apreciar desde los 30 minutos después de la lesión como una disolución granular del axoplasma (23, 24, 28, 29).

Según Lemke y cols. y Faden y cols., la disminución de la concentración de Mg^{++} ocasiona concomitantemente, alteración de muchas actividades enzimáticas que conllevan a una reducción de la síntesis de ATP y a un aumento en la permeabilidad de la membrana.

Recientemente, Sabel y Wong definieron el concepto de EXCITOTOXICIDAD, el cual se desencadena por la liberación al espacio extracelular de grandes cantidades de aminoácidos excitatorios como el Glutamato y Aspartato que causan apertura de los canales de calcio en los receptores y con ello, una gran excitación neuronal y daño neuronal secundario.

En cuanto a la isquemia como factor coadyuvante en la lesión secundaria, se ha encontrado que el FSME alcanza un nivel crítico en la región central entre 1 y 3 horas después del trauma, llegándose a este nivel un lapso más tarde en la sustancia blanca (23, 24).

Además del daño vascular que produce la lesión, se desarrolla vasoconstricción local por: a) la elevación del calcio en el músculo liso microvascular; b) por la presencia de PF2 o

TXA₂; c) por la peroxidación de los lípidos en la microcirculación, inducida por radicales libres y coadyuvados por el hierro y los complejos de cobre que se liberan en la hemorragia (22); d) por la elevación de endorfinas; y e) a microtrombosis secundaria al desbalance en los tromboxanos y la prostaciclina. Todos estos mecanismos de vasoconstricción han sido descritos por Madrazo y cols., Goodman y cols., Hal y Wolf, Hsu y cols. y Jacobs y cols..

La LMT también rompe la barrera hemato-medular aunque en algunos casos es temporalmente, liberándose los antígenos secuestrados previamente del sistema inmunológico, y que una vez expuestos estimulan a dicho sistema que los reconoce como no propios. Lampos y Rapport suponen además, que los astrocitos reactivos podrían mediar este proceso (23).

Una vez la LMT evoluciona a la cronicidad, se observa el fenómeno de la cavitación medular (más en el área central) como una forma de cicatrización del Sistema Nervioso Central (SNC) y puede resultar de la reabsorción del material necrótico en la sustancia gris y de la autólisis del tejido por las enzimas lisosomales liberadas de los axones destruidos (23, 30).

La monitorización por métodos electrofisiológicos ha sido utilizada para valorar la integridad fisiológica durante el transoperatorio en cirugías del SNC y para predecir la evolución de diferentes lesiones en dicho sistema en especial, el trauma de la médula espinal.

Los PESS han demostrado ser indicadores pronósticos de la evolución inadecuada en los pacientes con LMT, pero no lo ha sido para evaluar de manera confiable la función motora de la médula espinal (31). Esto ha sido documentado en los trabajos de Ginsburg y cols. en 1985 y Lesser y cols. en 1986, quienes describieron que algunos pacientes a quienes se les practicó cirugía espinal, desarrollaron mayor déficit motor después de ella a pesar, que los PESS no cambiaron durante el transoperatorio.

Se necesitó entonces, un método de monitorización de los tractos motores debido a que los PESS son conducidos por las columnas dorsales.

Patton y Ammasian fueron los primeros en demostrar en 1954, que al estimular los giros precentral y poscentral evocaban complejas respuestas grabadas por microelectrodos en las pirámides bulbares y en los funículos laterales de la médula espinal cervical. Estas respuestas consistieron en una deflexión positiva temprana (Directa u Onda D) seguida de una serie de deflexiones negativas tardías (Indirectas u Ondas I) de latencias y configuraciones

variables (32).

En el mismo año, Gualtierotti y Patterson demostraron movimientos contralaterales después de estimulación transcraneal y desde 1980 todas las técnicas han evolucionado.

Merton y Morton en 1980 aplicaron con éxito descargas transcraneales breves de 2kv a la corteza motora en humanos desorientados haciendo registros EMG.

En 1984 Levy y cols. provocaron PEM por estimulación eléctrica transcraneal en la corteza motora de gatos y un año más tarde, Beker desarrolló un método no invasivo, no doloroso de estimulación magnética para la corteza, vía transcraneal.

Con las observaciones y resultados previos, Simpson y cols. (33) y Levy y cols. (34) explicaron la utilidad de los PEMs en la monitorización de la evolución crónica de LMT con diversos resultados, pero hasta el momento no hay trabajos que muestren los cambios en la fase aguda del trauma medular.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 12 ratas Long Evans, hembras, adultas, de 4 meses de edad, entre 200 y 250 gramos. Se registraron PEM en la masa muscular de la pata izquierda provocados por estimulación eléctrica de la vía piramidal correspondiente, mediante electrodos bipolares implantados a permanencia. Los PEM se registraron antes y a diferentes tiempos, durante 48 horas, después de la lesión medular.

En 7 ratas: 5 con lesión medular por contusión, 2 con lesión medular por sección, el experimento se realizó bajo anestesia con una mezcla de Clorhidrato de Ketamina, 33 mg/ml y Haloperidol, 1.2 mg/ml; 0.6 ml IM. En 5 ratas con lesión medular, el experimento se realizó bajo anestesia con Hidrato de Cloral, 400 mg/kg, IP.

1. PROCEDIMIENTO QUIRURGICO PARA EL IMPLANTE DEL ELECTRODO BIPOLAR CORTICAL A PERMANENCIA:

Los electrodos bipolares concéntricos que fueron implantados a permanencia en la vía piramidal del área motora en el lado derecho, fueron construidos en nuestro laboratorio con alambre de nicromo de 60 um de diámetro, aislado y colocado dentro de una cánula de acero inoxidable calibre 26, cubierta con barniz aislante excepto en una superficie de 1 mm en la punta, de tal manera, que el extremo del alambre de nicromo con su área de sección, rebasara 2mm la punta de la cánula.

En un aparato estereotáxico para animales pequeños, se definieron las coordenadas estereotáxicas para el área de la corteza motora y se calculó el sitio de implantación a partir de la línea interauricular, y el lambda con base en el atlas de coordenadas estereotáxicas para ratas (35). La profundidad de la punta del electrodo se definió, al desplazar el electrodo bipolar hasta el sitio donde el estímulo aplicado provocó la contracción muscular contralateral deseada (36).

Durante la implantación del electrodo, se realizaron registros PEM, utilizando un sistema de electrodiagnóstico NICOLET COMPACT FOUR con el objeto de confirmar la posición definitiva del electrodo mediante estimulación supraumbrales capaz de provocar solamente la contracción de los músculos de la pata posterior izquierda. El electrodo se fijó al cráneo con cemento dental. Sus alambres se unieron a un conector y éste se fijó a su vez al cráneo con el mismo cemento.

Al terminar la implantación se administró a cada animal, Penicilina Benzatinica, 625 UI/g IM, y se le colocó en una

Unidad de Cuidados Intensivos SHOR-LINE CCU oxigenación y ambiente húmedo, a una temperatura de 30°C hasta su recuperación anestésica.

2. TECNICA QUIRURGICA PARA LAMINECTOMIA Y CONTUSION.

La región mediotorácica dorsal de cada animal fue rasurada, se realizó asepsia y antisepsia y bajo anestesia general se practicó una incisión en la línea media, por planos, hasta identificar las apófisis. Se realizó laminectomía en dos niveles bajo magnificación con un microscopio OMI-1, exponiéndose la superficie dorsal de la médula espinal torácica.

Cada animal se fijó en un equipo de estereotaxia adaptado para efectuar la contusión medular. La médula espinal expuesta con su duramadre íntegra, fue contundida mediante el impacto de la calda de un peso estándar de 15 gramos desde una altura de 8 cms a través de un tubo guía. La presencia de un hematoma central y la integridad de la duramadre se corroboraron inmediatamente con el microscopio.

Al recuperarse de la anestesia, todos los animales contundidos fueron sometidos a evaluación clínica con la escala de Tarlov (33, 38) mostrando: en todos los casos, se encontró parálisis completa y ausencia de la sensibilidad en la parte posterior del cuerpo lo cual corresponde, al grado 0 de dicha escala.

Posteriormente, se suturaron los planos muscular y piel con monofilamentos de nylon 5-0 y 3-0 respectivamente.

3. TECNICA PARA SECCION MEDULAR.

Luego de realizar la laminectomía según la técnica descrita, se practicó una incisión longitudinal de la duramadre de 5 mm seguida de sección completa de la médula espinal, resecaando un fragmento de 2 a 3 mm de longitud. La discontinuidad medular total se demostró pasando un microgancho por todo el contorno interno de la duramadre bajo visión microscópica. Posteriormente, se suturó la duramadre con monofilamento de nylon 9-0 (35u), los planos muscular y piel, con monofilamentos de nylon 5-0 y 3-0 respectivamente. Se evaluaron clínicamente con la escala de Tarlov (37, 38), mostrando igualmente grado 0 y ausencia de sensibilidad.

4. TECNICA DE REGISTRO DE LOS PEM.

Diez días después de la implantación del electrodo, se realizaron los registros de control:

- a) el polo positivo del estimulador se conectó al alambre de nicromo y el polo negativo, a la cánula del electrodo bipolar;
- b) se colocó un electrodo percutáneo monopolar de aguja para registro del PEM en el músculo del muslo izquierdo, cuya contracción fue palpable al aplicarse el estímulo, y el otro electrodo subcutáneo, como referencia en la misma pata de registro.
- c) Se colocó un electrodo para tierra, en forma de aro, en la cola previamente rasurada.

Antes de la lesión medular, la estimulación piramidal y el registro de los PEMs, fueron realizados con un sistema de electrodiagnóstico NICOLET COMPACT FOUR. Se aplicaron estímulos de 1 ms de duración, frecuencia de 1/seg e intensidad entre 3 y 7 mA, parámetros que se mantuvieron antes y después de la lesión medular aunque en el último caso fue necesario reducir la intensidad del estímulo para evitar la contracción muscular generalizada de la rata. Se promediaron 50 potenciales que fueron grabados en diskettes e impresos en papel a través de una línea de impresión digital, con ganancia entre 25 y 100 μ V.

Después del registro de control, se llevó a cabo la lesión medular según la técnica descrita y se obtuvieron posteriormente 14 registros más en los siguientes intervalos: inmediatamente después de la lesión, cada 20 minutos durante las 3 primeras horas, a las 6, 24, 36 y 48 horas post-lesión.

Inmediatamente después de la contusión, fue necesario reducir la intensidad de los estímulos hasta cifras entre 0.5 y 3 mA según cada animal, a fin de evitar la contracción muscular generalizada de la rata y obtener PEM con la morfología característica de la situación control (antes de la lesión) de cada animal; esta intensidad, no se modificó durante el resto del experimento.

En las ratas anestesiadas con Hidrato de Cloral se promediaron 10 potenciales con los mismos parámetros de registro.

Se analizaron la morfología, la amplitud máxima y la latencia de los componentes del PEM.

La amplitud de los principales componentes de los PEM en las diferentes condiciones experimentales, se compararon con un análisis de varianza múltiple (39).

RESULTADOS:

Las características de los PEM obtenidos antes de la contusión en las 5 ratas anestesiadas con la mezcla de Ketamina y Haloperidol, fueron: una deflexión positiva (hacia abajo) que denominamos ONDA P1, con latencia entre los 6.5 y 8.2 mS, con amplitud variable entre 33.5 y 65.2 mV. A esta onda, le siguió una deflexión negativa (hacia arriba), denominada ONDA N1 con latencia entre 9.5 y 11.6 mS, con amplitud entre 39 y 62.4 mV. A la ONDA N1 le siguió la ONDA P2, una deflexión positiva, con latencia entre 11.1 y 13.7 mS, con amplitud entre 11 y 37 mV, seguida de la ONDA N2, deflexión negativa, entre 13.2 y 20.4 mS y con amplitud entre 24 y 37 mV. Un complejo de ondas negativas tardías, denominado ONDA N3, evidente entre los 23 y 32.4 mS con amplitud entre 2 y 9 mV. (Fig.2).

Inmediatamente posterior a la contusión, 2 minutos después se produjo una reducción en las amplitudes de las ONDAS P1 y N1 en un 80% y 75% respectivamente, con desaparición de los otros componentes y además, retardo en las latencias entre 2 y 2.5 mS en relación con el control.

En los siguientes registros, desde 20 minutos hasta 24 horas post-contusión, la estimulación con la misma intensidad que antes de la lesión medular provocó contracción de la totalidad de los grupos musculares por arriba de la lesión medular y PEM con los registros característicos: una deflexión negativa seguida de una deflexión positiva con latencias menores de 10 mS y con amplitudes cada vez mayores desde 2.4 mV hasta 403 mS (Fig.3).

En las 2 ratas destinadas a la sección medular, se evaluó el efecto de la anestesia con Ketamina-Haloperidol sobre el curso temporal de las características de los PEM antes de la sección medular. La morfología en el primer registro tomado 1 a 5 minutos después de la administración de la mezcla anestésica, fue similar a la descrita en las mismas condiciones en las 5 ratas con contusión medular (Fig.4a), pero sus componentes se invirtieron a partir de los 40 minutos de la administración del medicamento, sus amplitudes se incrementaron y sus latencias se acortaron al reforzar las dosis anestésicas para mantener el plano idóneo. (Fig.4b). En algunos casos se sobrepusieron ondas a la primera deflexión negativa. (Fig.4c). Concomitante con estos hallazgos electrofisiológicos, se observó la contracción de la totalidad de las masas musculares del cuerpo del animal.

Durante el registro de control previo a la sección medular completa, las características de los PEM fueron las descritas en las 5 ratas destinadas a contusión medular. El registro tomado inmediatamente después de la sección medular, mostró inversión en la morfología con ondas de gran amplitud y latencia corta,

asociadas con contracción de la totalidad de los músculos del animal por arriba de la lesión medular (Fig.4d). Al disminuir la intensidad del estímulo hasta una intensidad que no provocó la contracción muscular masiva descrita, de 3 a 0.5 mA, se suprimieron los PEM.

En las 3 ratas anestesiadas con Hidrato de Cloral las características de los PEM en condiciones de control, fue similar a las descritas para los animales de los otros grupos. La intensidad supraumbrales del estímulo transcortical capaz de provocar únicamente la contracción de los músculos de la pata contralateral (izquierda), sin producir contracción masiva, fue entre 8 y 9 mA no evocó PEM con características diferentes a las descritas. (Fig.5a, 5b, 5c, 5d).

A partir de la contusión medular, la estimulación con la intensidad utilizada para evocar los PEM antes de la lesión, provocó contracción muscular masiva por arriba de ella y PEM con la morfología invertida, asociados con las sacudidas corporales. La reducción de la intensidad de los estímulos hasta valores que no provocaran dicha contracción muscular masiva, originó la desaparición de este potencial y la reaparición de PEM con morfología igual a los obtenidos antes de la lesión, pero con las ONDAS P1 y N1 muy reducidas en amplitud y con retardo en las latencias. Los demás componentes desaparecieron inmediatamente después de la contusión. (Fig.6a, 6b, 6c, 6d).

La amplitud de la ONDA P1 mostró una reducción brusca inmediatamente después de la contusión hasta en un 70 % de la amplitud control continuando con una tendencia decreciente durante el experimento hasta 95% de la misma amplitud control. La ONDA N1 tuvo cambios de amplitud similares (Fig. 7, 8, 9, 10).

La latencia de la ONDA P1 mostró un valor en el registro de control entre 6.8 y 8 mS (promedio 7.5). Después de la contusión se retardó hasta 10 mS en promedio continuando este retardo hasta los 11.5 mS en las 3 primeras horas para acercarse al valor inicial entre las 36 y 48 horas post-trauma. El registro de control de la ONDA N1 estuvo en un rango de 8 y 9.8 mS (promedio 8.9). Posterior a la contusión, el valor promedio llegó a 13 mS oscilando, entre este valor y 11 mS. (Fig. 11, 12).

El análisis de varianza múltiple de las amplitudes de las ONDAS P1 Y N1 de los tres grupos estudiados, demostró que son muy diferentes ($p=0.000026$). (Fig. 13).

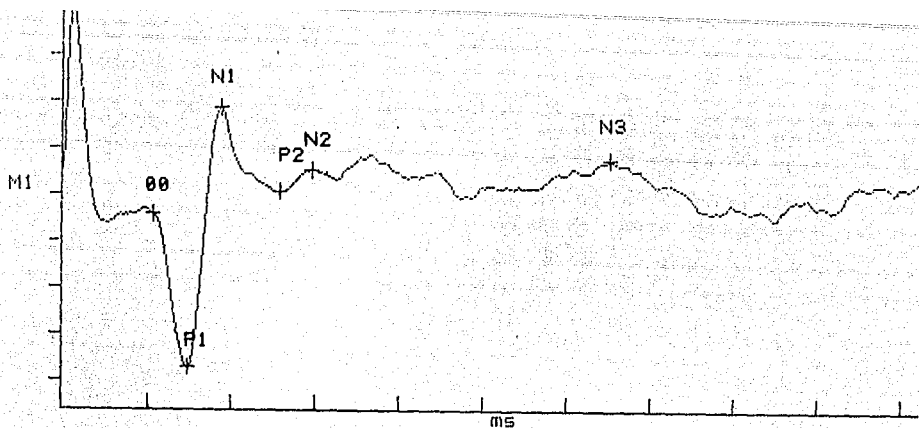


FIG. 2 MORFOLOGIA DE REGISTRO DE CONTROL PEM ANESTESICO: CLORHIDRATO DE KETAMINA + HALOPERIDOL

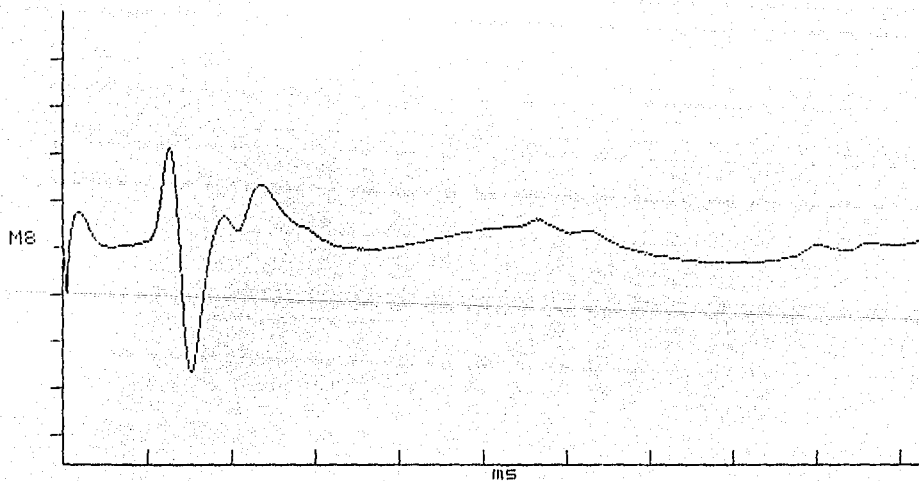


FIG. 3 MORFOLOGIA DE REGISTRO DE MOVIMIENTO EN BLOQUE 3 HRS. POST-CONTUSION ANESTESICO: CLORHIDRATO DE KETAMINA + HALOPERIDOL

FIG. 4

MORFOLOGIA DE PEM. CONTROL DE ANESTESICO SIN CONTUSION
ANESTESICO: CLORHIDRATO DE KETAMINA + HALOPERIDOL

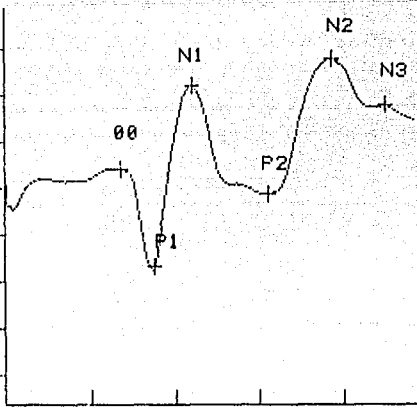


FIG. 4a 1 minuto post-anestesia

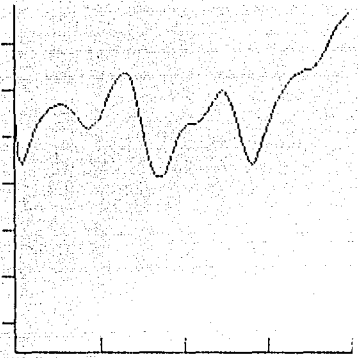


FIG. 4b 40 minutos post-anestesia
Movimiento en bloque

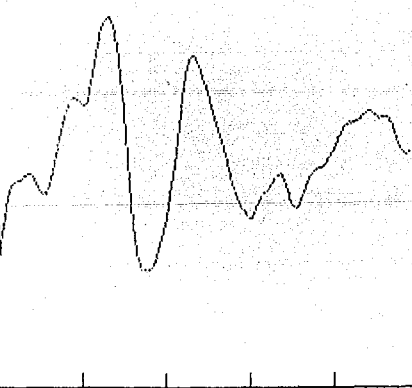


FIG. 4c 120 minutos post-anestesia

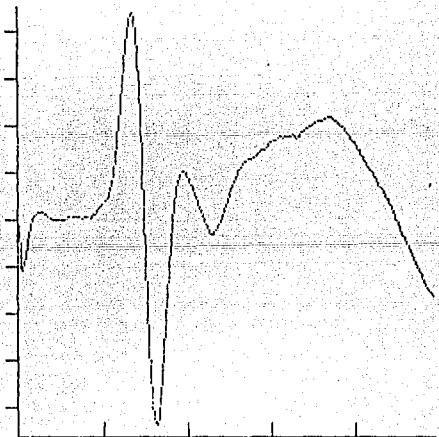


FIG. 4d Post-sección medular
Movimiento en bloque

FIG. 5

MORFOLOGIA DEL. PEM. CONTROL ANESTESICO SIN CONTUSION
ANESTESICO: HIDRATO DE CLORAL

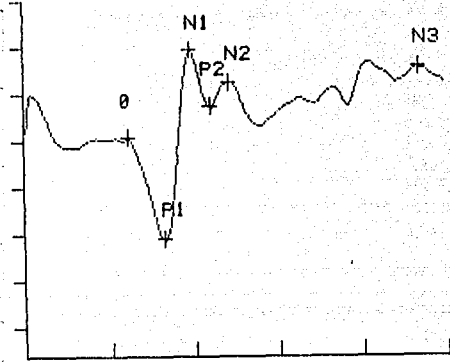


FIG. 5a 1 minuto post-anestesia

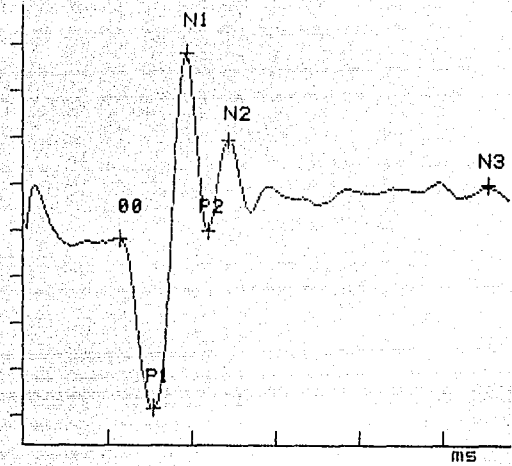


FIG. 5b 40 minutos post-anestesia
Piloerección

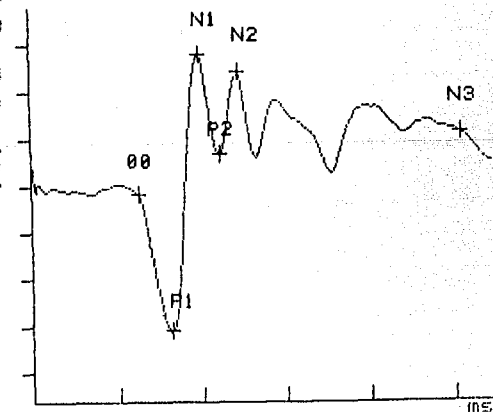


FIG. 5c 60 minutos post-anestesia
Dosis de refuerzo

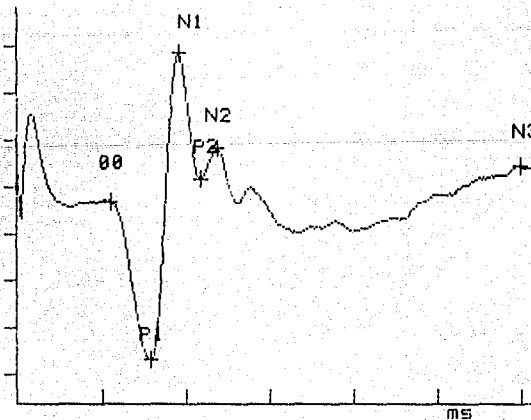


FIG. 5d 2 hrs. post-anestesia

FIG. 6

MORFOLOGIA DE PEM CONTUSION MEDULAR
ANESTESICO: HIDRATO DE CLORAL

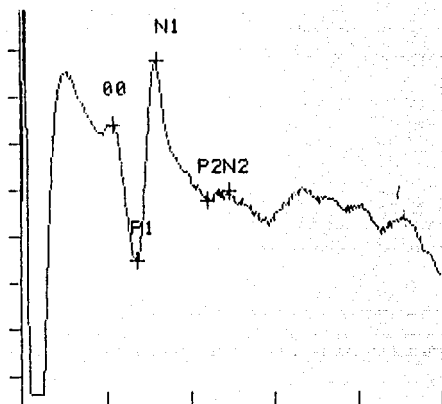


FIG. 6a Control pre-contusión
Intensidad: 9 mA

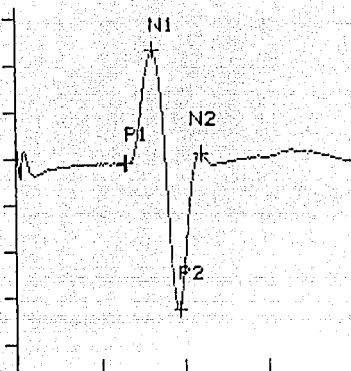


FIG. 6b Control post-contusión inmediata
Movimiento en bloque
Intensidad: 9 mA

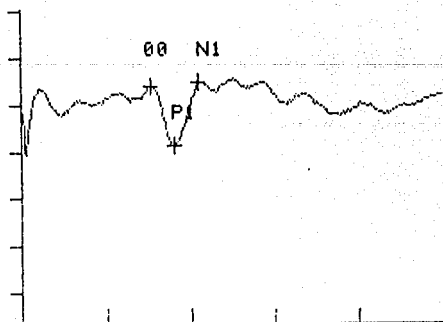


FIG. 6c Control post-contusión inmediata
Sin movimiento en bloque
Intensidad: 3 mA

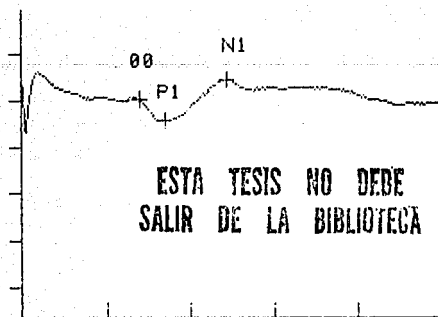


FIG. 6d 48 hrs. post-contusión
Intensidad: 3 mA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

OBSERVACION DE PROMEDIOS DE AMPLITUDES ONDA P1-CONTUSION

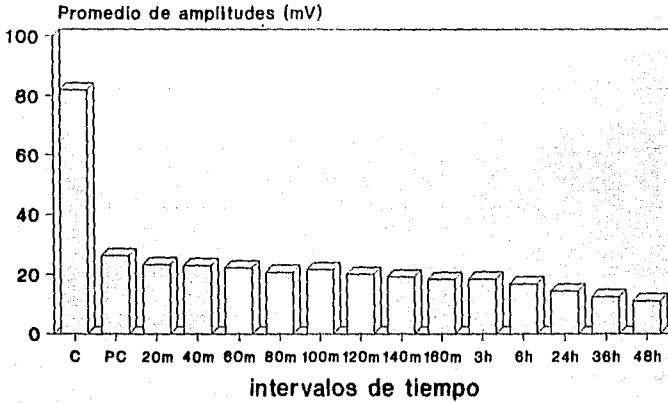


Fig. 7

□ H. de cloral

C = registro de control PC = postcontusion

OBSERVACION DEL % DE LOS PROMEDIOS DE LAS AMPLITUDES ONDA P1 - CONTUSION

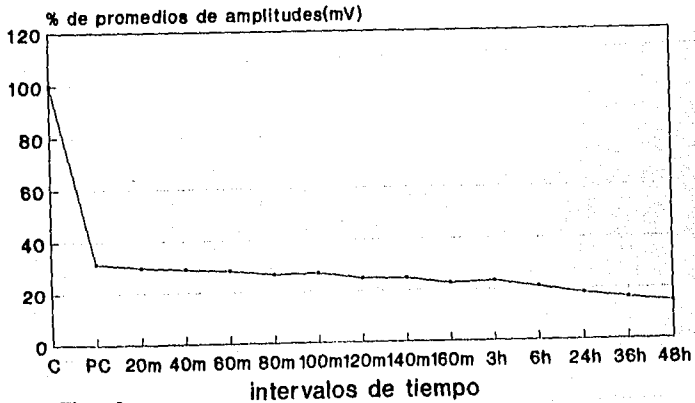


Fig. 8

--- Hidrato de cloral

C = control, PC = Postcontusion

OBSERVACION DE PROMEDIOS DE AMPLITUDES ONDA N1-CONTUSION

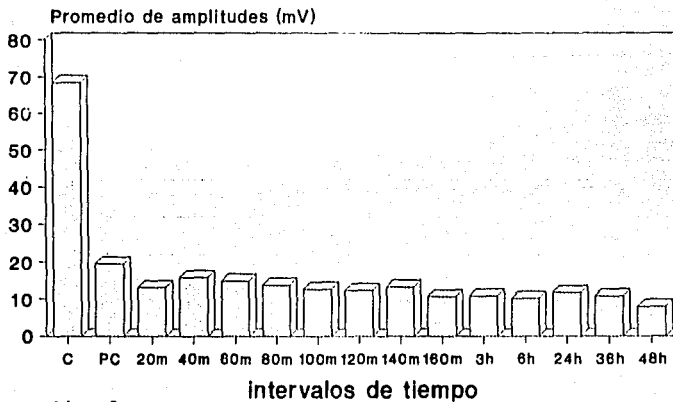


Fig. 9

□ H. de cloral

C = registro de control PC=postcontusión

OBSERVACION DEL % DE LOS PROMEDIOS DE LAS AMPLITUDES ONDA N1 - CONTUSION

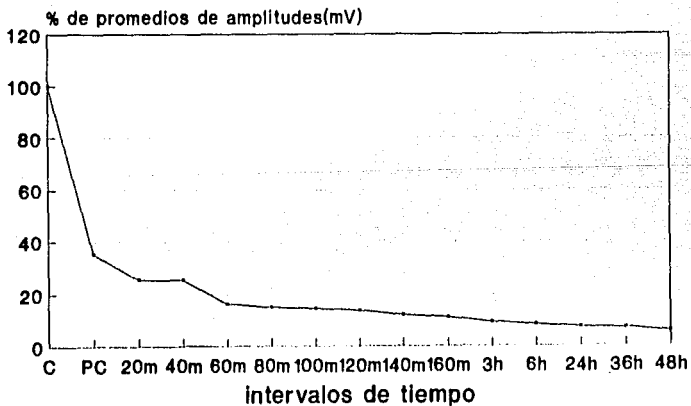


Fig. 10

--- Hidrato de cloral

C= control, PC = Postcontusion

OBSERVACION DE PROMEDIOS DE LATENCIAS ONDA P1-CONTUSION

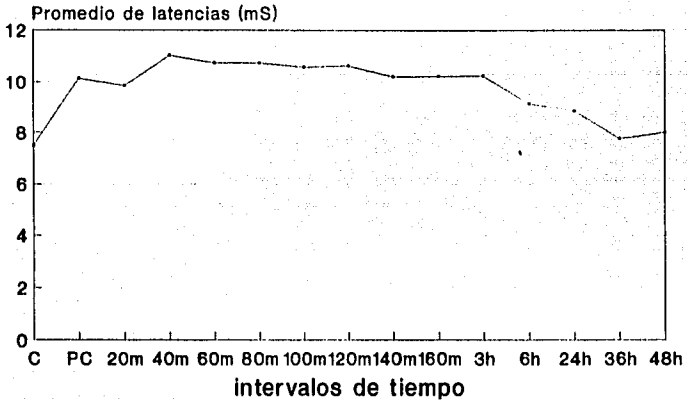


Fig. 11

— H. de cloral

C = registro de control PC-postcontusión

OBSERVACION DE PROMEDIOS DE LATENCIAS ONDA N1-CONTUSION

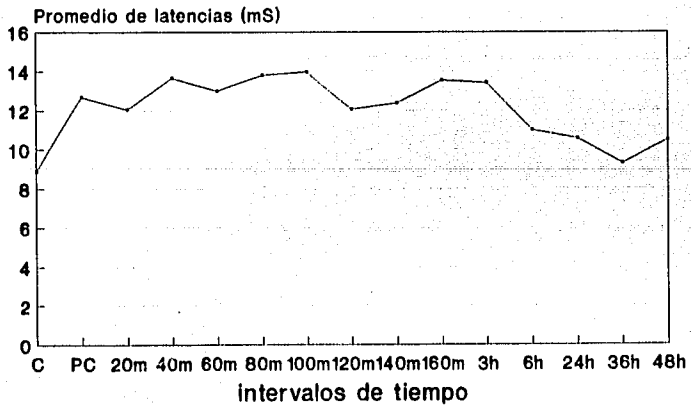
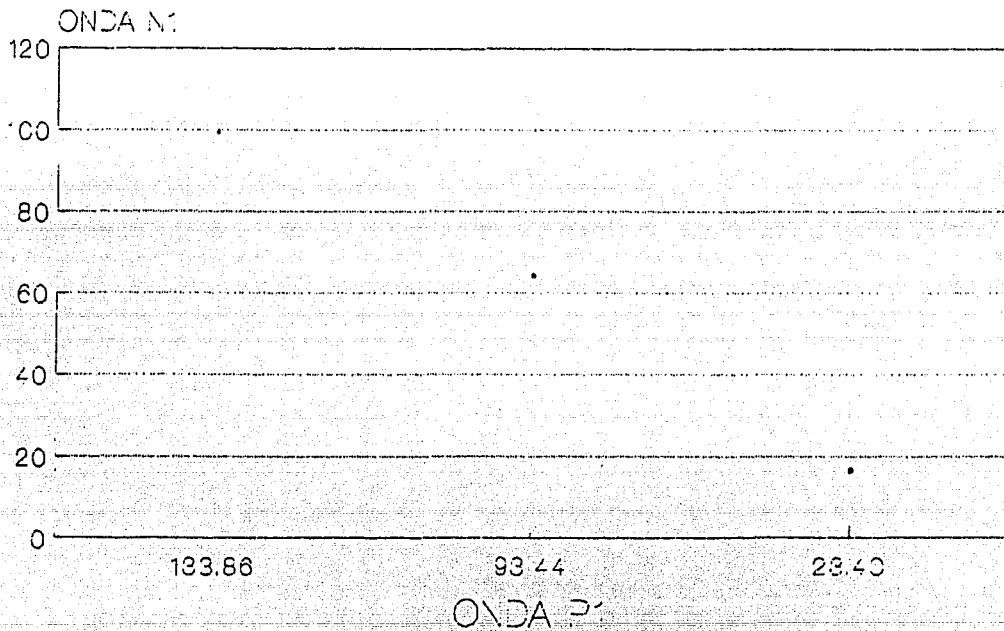


Fig. 12

— H. de cloral

C = registro de control PC-postcontusión

MANOVA DE AMPLITUDES ($p < 0.00001$)* ONDAS P1 Y N1 (LAMBDA DE WILKS)*



23

Fig. 13

* CENTRO DES GPC.2.1,8

* Facuete SYSTAT

DISCUSION:

Las características de los PEM registrados en el presente estudio, en ratas, antes de la lesión medular, confirman los hallazgos de otros autores (30, 31, 32). En efecto, los PEM registrados en la masa muscular del muslo de la pata posterior izquierda, luego de la estimulación de la zona motora cortical derecha con intensidad suficiente para provocar únicamente la contracción de dicha masa muscular, muestran componentes cuya morfología, latencia y magnitud ha sido reportada en otros estudios.

La implantación a permanencia del electrodo bipolar para estimulación de la zona motora, se realizó con el propósito de reducir o suprimir variaciones en las características de los PEM atribuibles, a modificación de la posición del electrodo.

Sin embargo, se observaron diferencias en dichas características, en los animales anestesiados con Ketamina-Haloperidol en comparación en los anestesiados con Hidrato de Cloral. En este caso, la morfología, latencia y amplitud de sus componentes se mantuvo sin variaciones significativas durante las horas que duró el efecto anestésico; asimismo, la misma intensidad del estímulo únicamente provocó la contracción muscular de la pata izquierda. En cambio, durante la anestesia con Ketamina-Haloperidol la estimulación con la misma intensidad que al inicio provocó solamente contracción de la masa muscular de la pata y PEM con características similares a los obtenidos en ratas anestesiadas con Hidrato de Cloral, dió lugar a la contracción de prácticamente la totalidad de las masas musculares del animal y a PEM con características completamente diferentes a las de los PEM obtenidos cuando la intensidad del estímulo únicamente provocó la contracción de los músculos de la pata donde se efectuó el registro.

Esto hallazgos sugieren que las características farmacológicas de los anestésicos utilizados durante los estudios de PEM, deben ser tomados en cuenta para su evaluación. Nuestros resultados indican que algunas fases del efecto anestésico de Ketamina-Haloperidol coinciden con mecanismos nerviosos de hiperexcitabilidad que dan lugar a que estímulos con intensidad únicamente capaz de provocar la contracción de los músculos de la pata, causen contracción muscular masiva y PEM con características diferentes a las ya descritas en las ratas bajo el efecto de dicha mezcla. Se ha demostrado que el Clorhidrato de Ketamina provoca fenómenos de hiperexcitabilidad en el SNC y el incremento de la magnitud de diferentes modalidades de potenciales evocados (40). Cabe hacer notar las diferencias en las morfologías de PEM registrados por diversos autores. En algunos casos (33, 41) los experimentos realizados bajo anestesia con Ketamina, las características de

los PEM reportados en la literatura coinciden con los obtenidos en el presente estudio cuando ocurre contracción muscular generalizada.

Un fenómeno relevante en nuestro experimento fue el hallazgo de que la misma intensidad de estimulación antes de la lesión medular que provocó únicamente contracción de los músculos de la pata, después de la lesión ocasionó contracción muscular masiva por arriba de la lesión medular con modificaciones sustanciales en las características de los PEM, los cuales en estas condiciones no disminuyen o desaparecen como cabría esperar por efecto de dicha lesión, asumiendo que la médula espinal contiene la vía nerviosa correspondiente. Esto sugiere que la contusión o la sección medular provocaron inmediatamente incremento de la excitabilidad de centros nerviosos superiores involucrados en la actividad motora.

De igual manera, es importante comentar que la reducción de la intensidad del estímulo hasta valores que no provocaron contracción muscular masiva, fue compatible con el registro de PEM con la misma morfología de PEM registrados antes de la contusión medular pero con reducción inmediata del 70% de la magnitud control y 15% más en las 48 hrs. subsecuentes. Por contraste, la sección medular completa provocó su desaparición. Esto se relaciona con lo referido por Madrazo y cols. (23) en cuanto a la lesión primaria y secundaria en la lesión medular traumática.

CONCLUSIONES:

1. La hiperexcitabilidad que se produce con el Clorhidrato de Ketamina ocasiona fenómenos no relacionados con la transmisión medular.
2. Esta morfología invertida la denominamos MOVIMIENTO EN BLOQUE pues se asocia el registro con contracción masiva de las masas musculares del animal.
3. El Hidrato de Cloral es un anestésico seguro que a una dosis idónea, no altera la morfología de los PEM.
4. Es necesario mantener la intensidad del estímulo en niveles umbrales.
5. La reducción en la amplitud de las ondas es un parámetro objetivo para evaluar el daño en la vía motora.
6. Las latencias son útiles para la identificación de la onda correspondiente pero no para evaluar la intensidad del daño.
7. La técnica que empleamos es fácil, reproducible y objetiva.

BIBLIOGRAFIA.

1. Allen AR: Surgery of experimental lesions of the spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of the spinal column: A preliminary report. JAMA 57:879-880; 1911.
2. Sandler AN, Tator CH: Review of the effect of spinal cord trauma on vessels and blood flow in the spinal cord. J NEUROSURG 45: 638-646; 1976.
3. Lewin MG, Hansebout RR, Pappius HM: Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats: Effect of steroids on potassium depletion. J NEUROSURG 40: 65-76; 1974.
4. Osterholm JL: The Pathophysiological response to spinal cord injury. J NEUROSURG 40: 3-34; 1974.
5. Bingham WG, Ruffolo R, Friedman SJ: Catecholamine levels in the injured spinal cord of monkeys. J NEUROSURG 42: 174-179; 1975.
6. De la Torre JC, Johnson CM, Harris LH, Kajihara K, Mullan S: Monoamine changes in experimental head and spinal cord trauma: Failure to confirm previous observations. SURG NEUROL 2: 5-11; 1974.
7. Hedeman LS, Shellenbarger MK, Gordon JH: Studies in experimental spinal cord trauma: Part I: Alterations in catecholamine levels. J NEUROSURG 40: 37-43; 1974.
8. Naftchi NE, Demeny M, DeCrescito V, Tomasula JJ, Flamm ES, Campbell JB: Biogenic amine concentrations in traumatized spinal cords of cats. J NEUROSURG 40: 52-57; 1974.
9. Rawe SE, Roth RH, Boadle-Biber M, Collins WF: Norepinephrine levels in experimental spinal cord trauma: Part 1: Biochemical study on hemorrhagic necrosis. J NEUROSURG 46: 342-349; 1977.
10. Alderman JL, Osterholm JL, D'Amore BR, Williams HD: Catecholamine alterations attending spinal cord injury: A reanalysis. NEUROSURGERY 6: 412-417; 1980.
11. Kobrine AI, Doyle TF, Martins AN: Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. J NEUROSURG 42: 144-150; 1974.
12. Bingham WG, Goldman H, Friedman SJ, Murphy S, Yashon D, Hunt WE: Blood flow in normal and injured monkey spinal cord. J NEUROSURG 43: 162-171; 1975.

13. Smith AJK, McCreery DE, Bloodel JR, Chou S: Hyperemia vasoparalysis and loss of autoregulation in the white matter following spinal cord injury. Presented at the Supplementary Session of the 26th Annual Meeting of the Congress of Neurological Surgeons, Point Clear, Alabama, October 31, 1976.
14. D'angelo CM, VanGilder JC, Taub A: Evoked cortical potentials in experimental spinal cord trauma. J NEUROSURG 38: 332-336; 1973.
15. Kobrine AI: The neuronal theory of experimental traumatic spinal cord dysfunction. SURG NEUROL 3: 261-265; 1975.
16. Kobrine AI, Bernstein JJ: Experimental spinal cord injury. Neurosurgery, Wilkins HR, McGraw Hill Company 1985, pp 1694-1698.
17. Baker PF: The nerve axon. SCI AM 214 (3): 74-82; 1966.
18. Tarlov IM: Spinal cord compression: Mechanism of paralysis and treatment. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1957.
19. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli H: Correlation of spinal cord blood flow and function in experimental compression. SURG NEUROL 10: 54-59; 1978.
20. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli H: The effect of ischemia on long-tract neural conduction in the spinal cord. J NEUROSURG 50: 639-644; 1979.
21. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli H: Experimental acute balloon compression of the spinal cord. J NEUROSURG 51: 841-845; 1979.
22. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML: The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. ACTA PHYSIOL SCAND (suppl) 492: 91-119; 1980.
23. Madrazo I, Guizar G, Contreras A: Conceptos actuales de la lesión medular traumática y perspectivas de tratamiento. Homenaje al doctor y profesor Manuel M. Velasco Suárez. Ed. Rodríguez Carbajal, Escobar A. Editorial Progreso, S.A.; México, D.F., 1989.
24. Balentine JD: Spinal cord trauma: In search of the meaning of granular axoplasm and vesicular myelin. J NEUROPATHOL EXP NEUROL 47: 77-92; 1988.
25. Young W, Koreh I: Potassium and calcium changes in injured spinal cords. BRAIN RES 365: 42-53; 1986.

26. Miller RJ: Multiple calcium channels and neuronal function. SCIENCE 225: 46-52; 1987.
27. Ballentine JD: Calcium toxicity as a factor in spinal cord injury. SURV SYNTH PATH RES 2: 184-193; 1983.
28. Banik NL, Hogan EL, et al: Proteolytic enzymes in experimental spinal cord injury. J NEUROL SCI 73: 245-256; 1986.
29. Hogan EL, Hsu C, et al: Calcium-activated mediators of secondary injury in the spinal cord. CENT NERV SYST TRAUMA 3: 175-179; 1986.
30. Kao CC, Chang LW, et al: The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. Part 2: Electron microscopic observations. J NEUROSURG 46: 745-756; 1977.
31. Fehlings M, Tator Ch, Linden RD, Piper I: Motor and somatosensory evoked potentials recorded from the rat. ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEURO 69: 65-78; 1988.
32. Patton H, Amassian V: Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. XIX int. physiol. Congr., 1953, 666-667.
33. Simpson R, Baskin D: Corticomotor evoked potentials in acute and chronic blunt spinal cord injury in the rat: Correlation with the neurological outcome and histological damage. NEUROSURGERY 20: 65-78; 1987.
34. Levy W, McCaffrey M, Hagichi S: Motor evoked potential as a predictor of recovery in chronic spinal cord injury. NEUROSURGERY 20: 138-142; 1987.
35. Paxinos G, Watson Ch: The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press; 1982.
36. Cicirata F, Angaut P, Cioni M, Serapide F, Papale A: Functional organization of thalamic projections to the motor cortex. An anatomical and electrophysiological study in the rat. NEUROSCIENCE 19(1): 81-97; 1986.
37. Tarlov I: Spinal cord compression studies III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. ARCH NEUROL PSYCHIATRIC 71: 588-597; 1954.
38. Gale K, Kerasidis H, Wharhall J: Spinal cord contusion in the

rat: Behavioral analysis of functional neurologic impairment. EXP NEUROL
88: 123-134; 1985.

39. Morrison D.: Applied multivariate statistics methods.
(Macgraw-Hill, 1970).
40. Winters W. Wallach M: Drug-induced states of CNS excitation: A theory of
hallucinosi. In: Psychotomimetic Drugs (EFRON), D.H., Ed.): 193-214, --
Raven Press, New York.
41. Pallini R, Fernández E, Gangitano C, Del F4 A. Olivieri Sangiacomo C,
Sbriccoli A: Studies on embryonic transplants to the transected spinal
cord of adult rats. J NEUROSURG 70: 454-462, 1989.