

AVANCES RECIENTES EN TRAUMATISMOS RAQUIMEDULARES

JAIME G. GOMEZ, M.D.

Profesor asociado de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Miami, Florida.
Director Emérito, Instituto Neurológico de Colombia.
Miembro de Número, Academia Nacional de Medicina.

INTRODUCCION

En el último decenio ha habido un incremento notable en el conocimiento científico sobre las lesiones traumáticas de la columna vertebral y la médula espinal gracias al trabajo de diversos grupos interesados en descubrir las causas intrínsecas y los mecanismos fisiopatológicos causantes de las lesiones secundarias medulares. Por estas razones hemos considerado de interés revisar el caudal de información generada en los últimos años y actualizar los conceptos sobre este importante tema.

Las lesiones raquimedulares han sido conocidas por lo menos desde hace cinco mil años, cuando cirujanos egipcios escribieron el primer tratado de medicina conocido gracias a los estudios de Edwin Smith en el siglo pasado y a la traducción de los jeroglíficos por James Breasted en 1927. En este importante tratado se describen seis casos de traumatismos raquimedulares de diferente intensidad.

El tema es de gran importancia social y económica, pues se estima que en los Estados Unidos, por ejemplo, se presentan entre 10.000 y 20.000 nuevos casos todos los años como resultado de diferentes clases de accidentes. Alrededor del 80% son personas de menos de 30 años y se calcula que cada enfermo representa una pérdida aproximada de un millón de dólares al año.

METODOS EXPERIMENTALES

En 1911, Allen describió el método experimental para cuantificar las lesiones raquimedulares, el cual ha persistido con modificaciones, hasta la actualidad. El aparato consiste básicamente en un tubo con una extremidad colocada directamente sobre la duramadre de la médula y a través del cual se deja caer un peso, lo cual permite establecer una unidad de centímetros por gramo, con el objeto de poder reproducir las condiciones experimentales.

Según Allen, un impacto de 450 cm/gm produce parálisis permanente en el perro. En el trabajo original de este autor se vislumbraba, ya desde esa época, que la lesión medular no es causada solamente por la interrupción traumática de los axones neuronales sino también por algún mecanismo químico responsable de la falta de conducción nerviosa.

DESARROLLO DE LA NEUROFARMACOLOGIA

A comienzo de los años 70, Osterholm y col., en una serie de publicaciones sobre sus estudios experimentales, concluyeron que la isquemia postraumática era producida por la vasoconstricción secundaria a la liberación de norepinefrina. Aun cuando estos resultados no pudieron ser confirmados, Osterholm tiene el gran mérito de haber despertado el interés de los investigadores sobre los mecanismos bioquímicos relacionados con los traumatismos raquimedulares.

CONSIDERACIONES CLINICAS

Después del período de "shock espinal", caracterizado por la presencia de parálisis flácida (correspondiente a la conmoción cerebral) con una duración de cuatro a seis semanas, la parálisis se convierte en espástica con las características de las lesiones de la neurona motora superior. La parálisis compromete, también, las funciones de los esfínteres y el sistema nervioso autónomo.

Según la localización de la lesión se pueden encontrar diferentes complejos sindrómicos:

El síndrome de lesión anterior produce cuadriplejía con preservación de la propiocepción transmitida por los cordones posteriores de la médula.

En el síndrome central de la médula la parálisis es más intensa en las extremidades superiores que en las inferiores y hay cambios sensitivos variables.

El síndrome de hemisección medular, descrito por Brown-Sequard, produce parálisis y trastorno de la sensibilidad propioceptiva ipsilateral con analgesia y termoa-nalgnesia contralateral.

En el síndrome de la Cola de Caballo se encuentran alteraciones de la neurona motora inferior de las extremidades inferiores.

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

Aun cuando la mayor parte de las lesiones traumáticas raquímedulares no produce sección medular, la lesión se hace irreversible algunas horas después del traumatismo por un complejo mecanismo bioquímico secundario, resultante de la disminución del flujo sanguíneo, vasoconstricción de la microcirculación espinal, isquemia y edema del tejido nervioso con la subsecuente necrosis neuronal. (Gráfica 1).

Los fenómenos fisiopatológicos y bioquímicos posiblemente se inician con la isquemia y hemorragias petequiales o de mayor tamaño dentro de la médula espinal. La liberación de hierro de la hemoglobina y la misma anoxia isquémica dan lugar a la liberación de radicales libres, prostaglandinas, leucotrininas, en la cual intervienen cambios electrolíticos del sodio, potasio y calcio. Estos cambios desencadenan superoxidación, dan origen a reacciones de la peroxidasa lípida con autodestrucción de las membranas celulares. Se sabe que este proceso se inicia con el traumatismo y persiste en las horas siguientes. (Demopolus y col.).

RADICALES LIBRES

Los radicales libres fueron descubiertos cuando se estudió el proceso de rancidez de las grasas y aceites almacenados y se demostró que era producido por dichos elementos. Se sabe que la mayor parte de las sustancias químicas contiene dos electrones en la órbita externa. Los radicales libres poseen un número impar de electrones por lo cual ejercen su acción tóxica al combinarse con los componentes químicos de los tejidos afectados.

La reperusión de los tejidos isquémicos genera gran cantidad de radicales de oxígeno los cuales desencadenan el proceso de la peroxidación de los lípidos con destrucción de las membranas celulares, alteración de los endotelios de los capilares, liberación de ácidos grasos libres, aumento del ácido arachidónico y de sus metabolitos: Tromboxane, y de las prostaglandinas PGE y PGF₂, productos con marcado efecto vasoconstrictor y promotores de la agregación plaquetaria.

Ultimamente se ha reconocido también la importancia de la acción tóxica de algunos aminoácidos neurotransmisores como el aspartato y el glutamato.

EXPERIENCIAS NEUROFARMACOLOGICAS

Como resultado del descubrimiento de los fenómenos descritos anteriormente, se piensa en la actualidad que sería posible controlar farmacológicamente en la escena del accidente o en las primeras horas, la cascada de alteraciones bioquímicas productoras de la lesión secundaria y se considera posible que sea el primer paso para poder contribuir a la posibilidad de regeneración del tejido nervioso mediante la administración de los Factores de Crecimiento Nervioso (NGF) o de otros factores de crecimiento epidérmicos, de las células de Shwann, detener el desarrollo de los fibroblastos, controlar el proceso de cicatrización y permitir el crecimiento de los axones.

Tomados en consideración los diversos mecanismos fisiopatológicos comprometidos en la producción de las lesiones secundarias, se ha utilizado una amplia gama de productos farmacológicos o de otros métodos, algunos de los cuales resumiremos a continuación:

DEPURACION DE LOS RADICALES LIBRES

Desde hace varios años se conoce la acción antioxidante de algunas sustancias como las vitaminas C y E, minerales como el selenio y enzimas como la superoxidismutasa y la catalasa. La superoxidismutasa (SOD) es una proteína con poder anti-inflamatorio derivada de órganos bovinos, vegetales o algas marinas. Estudios experimentales realizados por Gómez (1979) mostraron la reducción del edema cerebral en el modelo experimental canino. Cuevas y col. (1989) consideraron útil la SOD en la prevención de las secuelas producidas por la isquemia experimental en el conejo.

ANTAGONISTAS DE LOS OPIOIDES

Los primeros resultados relacionados con las catécolaminas no pudieron ser reproducidos por otros investigadores. Posteriormente se iniciaron las experiencias con los antagonistas de los opioides, basados en su utilidad en el shock traumático, se pensó que podían utilizarse en el shock medular y se postuló la hipótesis de su acción producida por bloqueo de los receptores opioides kappa. En experimentos más recientes Simpkins y col. (1986) y Sharp y col. (1987) creen que su efecto se debe a la destrucción de los radicales libres.

Los resultados con Naloxone en diferentes dosis y en diferentes modelos experimentales han sido contradictorios: experimentos realizados por Black y col. (1986) en ratas con diferentes dosis de 10, 100 y 150 mgr/kg, por vía intraperitoneal o subcutánea, no tuvieron respuestas diferentes a las del placebo.

Ziteli y col. (1988), no encontraron útil el Naloxone en ratas. Arias (1987) concluyó que TRH y Naloxone, tienen actividad terapéutica importante en el tratamiento

de los traumatismos raquímedulares en ratas. Haghghi (1987) no consideró útil el Naloxone en experimentos agudos realizados en gatos. Long, Martínez-Arizala y col. (1986), después de revisar el tema concluyeron que había evidencia que el Naloxone era útil en conejos y gatos pero no en ratas, lo cual probablemente se debe a la falta de receptores kappa en estos animales.

Young y col. (1988) concluyeron que eran necesarias megadosis de Naloxone y metilprednisolona para obtener resultados en la recuperación funcional en gatos. En segundo lugar, que la administración combinada de los dos productos aumenta la mortalidad de los animales y, tercero, que los estudios no mostraron cambios significativos en el aspecto histopatológico de las lesiones.

Flamm y col. (1985), utilizaron el Naloxone en ensayos clínicos de Fase I en enfermos con traumatismos raquímedulares y no encontraron manifestaciones tóxicas con las dosis utilizadas.

Para avanzar en este campo se han desarrollado antagonistas opioides más potentes y con vida media más prolongada como el Nalmefene, el cual fue utilizado por Faden y col. (1988) en ratas con dosis de 100 mg/kg administrada 60 minutos después del impacto. Los autores encontraron que 87% de los animales pudieron caminar en contraste con 36% de los animales de control. La droga, aparentemente, tiene un alto índice terapéutico. Los autores vislumbran la posibilidad de administrar la droga en la escena del accidente para proteger al enfermo durante el transporte y la estabilización subsecuente.

LAZAROIDES

Nuevas modalidades terapéuticas con el desarrollo de aminoesteroides sin acción glucocorticoide, provenientes de modificaciones sintéticas de la metil-prednisolona, han demostrado experimentalmente protección de las neuronas contra los efectos del trauma. Se piensa que la acción farmacológica radica en el poder de controlar la peroxidación lipídica generada por los radicales libres. Hall y col. (1988) demostraron recuperación del 75% de las funciones neurológicas normales en gatos, cuatro semanas después del traumatismo, después de la administración de U74006F durante 48 horas.

ANTAGONISTAS DE AMINOACIDOS NEUROTRANSMISORES

Con el desarrollo del conocimiento de las acciones tóxicas de algunos aminoácidos neurotransmisores excitadores como el Aspartato y el Glutamato, se han desarrollado sustancias antagonistas como el N-metil-D-Aspartato (NMDA) los cuales limitan el daño tisular causado por la isquemia y por las alteraciones bioquímicas subsecuentes. Ensayos en el modelo experimental de traumatismo medular en ratas con dosis de un miligramo por kg,

mostraron que un 50% de los animales recuperaron la capacidad ambulatoria en contraste con el 25% de los controles. (Faden y col., Gómez-Pinilla y col.).

Otras modalidades que se han utilizado incluyen el empleo de campos eléctricos, oxígeno hiperbárico, bloqueadores de los canales del calcio, laser de baja potencia, etc.

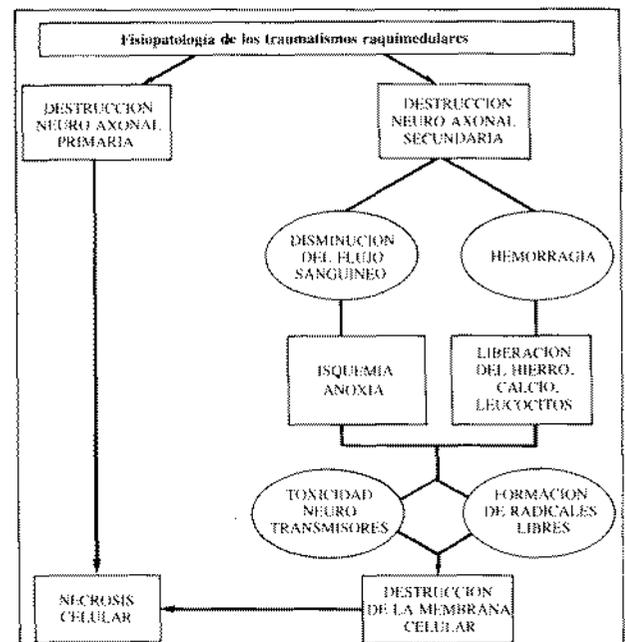
Todos estos conceptos aumentan la esperanza de poder contribuir a obtener los medios para prevenir la lesión medular secundaria al traumatismo y buscar el camino para encontrar la curación de la parálisis producida por los traumatismos raquímedulares.

RESUMEN:

Los traumatismos raquímedulares han sido conocidos desde la más remota antigüedad y cuando la lesión es completa, todavía no hay tratamiento curativo. Los avances de los últimos años en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables de las lesiones medulares han abierto la puerta para buscar la solución a este problema que afecta a un gran volumen de la población joven y representa una grave pérdida económica y social para las víctimas de los accidentes de diferentes clases. En esta revisión se describen los conocimientos actuales del problema y se vislumbran posibles vías terapéuticas para utilizar métodos farmacológicos en la escena del accidente con el objeto de prevenir lesiones posteriores.

Agradecimiento

El ingeniero J. R. Gómez hizo el diseño gráfico de la figura. La señora Isabel Caballero y el personal de la Biblioteca Calder, de la Universidad de Miami, contribuyeron a la investigación bibliográfica.



Bibliografia

- ALLEN AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *Jama*, 1911;62:878-880.
- ANDERSON DK, DEMEDIUK P, SAUNDERS RD, et al. Spinal cord injury and protection. (Review) *Ann Emerg Med*, 1985;14:816-821.
- ANDERSON DK, BRAUGHIER JM, HALL ED, et al. Effects of treatment with U-74006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury *J Neurosurg* 1988;69:562-567.
- ARIAS MJ. Treatment of Experimental spinal cord injury with TRH, Naloxone and dexamethasone. *Surg Neurol* 1987;28:33-338.
- BLACK P, MARKOWITZ RS, COOPER V, et al. Models of Spinal Cord Injury: Part I. Static Load technique. *Neurosurgery*, 1986;19:752-762.
- BLACK P, MARKOWITZ RS, KELLERS S, et al. Naloxone and experimental cord injury: Part I. High dose administration in a static load compression model. *Neurosurgery* 1986;19:905-908.
- BLACK P, MARKOWITZ RS, KELLER S, et al. Naloxone and experimental cord injury: Part II. Megadose treatment in a dynamic load injury model. *Neurosurg* 1986;19:909-913.
- BRAUGHLER JM, HALL. Central nervous system trauma and stroke. I Biochemical considerations for Oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radical Biol Med*, 1989;6:289-301.
- CUTHBERT O, SIMPKINS CO, ALAILIMA ST, et al. Inhibition by Naloxone of neutrophil Superoxide release: a potential useful antiinflammatory effect. *Circulatory shock* 1986;20:181-191.
- CUEVAS P, CARCELLER-BENITO F, REIMERS D. Administration of bovine superoxidismutase prevents sequelae of spinal cord ischemia in the rabbit. *Anat Embryol* 1989;179:251-255.
- DEMOPOULOS HB, FLAMM ES, PETRONIGRO DD, et al. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980;supp492:91-119.
- DOHRMANN GJ, PANJABI MM, WAGNER Jr FC. An apparatus for quantitating experimental spinal cord trauma. *Surg Neurol* 1976;5:315-318.
- DOHRMANN GJ, PANJABI MM. 'Standardized' spinal cord trauma: biochemical parameters and lesion volume. *Surg Neurol* 1976;6:263-267.
- FADEN AI, LEMKE M, SIMON RP, et al. N-Methyl-D-Aspartate antagonist MK 801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma* 1988;5:33-45.
- FADEN AI, SACKS ENI, NOBLE LJ. Opiate-receptor antagonist Nalmefene improves neurological recovery after traumatic spinal cord injury in rats through a central mechanism. *J Pharmacol Exp Therap* 1988;245:742-748.
- FLAMM AS, YOUNG W, COLLINS WF, et al. A phase I trial of Naloxone treatment in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1985;63:390-397.
- GOMEZ-PINILLA F, TRAM H, COTMAN CW, et al. Neuroprotective effect of MK-801 and U-50488H after contusive spinal cord injury. *Experim Neurol* 1989;104:118-124.
- GOMEZ JG. Superoxidismutase in experimental brain edema. Seminar on SOD. Hawaii, 1979.
- HAGHIGHI SS, CHEHRAZI B. Effect of naloxone in experimental acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1987;20:385-388.
- HALL ED, BRAUGHLER JM. Role of lipid peroxidation in post-traumatic spinal cord degeneration: a review. *Central nervous system trauma* 1986;3:281-294.
- HALL ED, BRAUGHLER JM, MCCALL JM. New pharmacological treatment of acute spinal cord trauma. *J Neurotrauma* 1988;5:81-89.
- HALL ED, BRAUGHLER JM. Central nervous system trauma and stroke. II Physiological and pharmacological evidence for involvement of Oxygen radicals and lipid peroxidation. Review article. *Free Radical Biol Med* 1989;6:303-313.
- HONNEGGER CG. Measurement of free radical scavengers in the spinal cord of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience letters* 1989;98:327-332.
- HUGHES JT. The Edwin Smith Surgical papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988;26:71-82.
- KAKULAS A. The applied neurobiology of human spinal cord injury: a review. *Paraplegia* 1988;26:371-379.
- KUSHNER H, MARKOWITZ RS, MECHANIC A, et al. Models of Spinal Cord Injury: Part 2. A mathematical model *Neurosurgery* 1986;19:763-766.
- LIM KH, CONNOLLY M, ROSE D, et al. Prevention of reperfusion injury of the ischemic spinal cord: use of recombinant superoxide dismutase. *Ann Thorac Surg* 1986;42:282-286.

- LONG JB, MARTINEZ ARIZALA A, PETRAS JM, et al. Endogenous opioids in spinal cord injury. A critical evaluation. *Centr nervous system trauma* 1986;3:295-315.
- MAROON JC, ABLA AA. Classification of acute spinal cord injury. Neurological evaluation and neurosurgical considerations. *Critical care clin* 1987;3:655-677.
- MCINTOSH TK, FADEN AI. Opiate antagonists in CNS injury. In Stein DG, Sabel BA (Eds) *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury*. Plenum Publishing Corporation 1988.
- MCCORD JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *New Engl J Med*, 1985;312:159-163.
- OSTERHOLM JL, MATHEWS GJ. Altered norepinephrin metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1: Relationships to hemorrhagic necrosis and postwound neurological deficits. Part 2. Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by synthesis blockage with alpha methyl tyrosine. *J Neurosurg* 36:336,395.
- PRYOR WA. On the detection of lipid hydroperoxidases in biological samples. *Free Radical Biol Med*, 1989;7:177-178.
- SHARP BM TSUYAKAMA DT. B-Endorphin stimulates human polymorphonuclear leucocyte superoxide production via a stereoselective opiate receptor. *J Pharmacol Exp Therap* 1987;242:579-582.
- SIMPKINS CO, YVES N, TATE, et al. Naloxone inhibits superoxide release from human neutrophils *Life sciences*, 1985;37:13-81-1386.
- SOUTHORN PA, POWIS G. Free Radicals in medicine. I Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin Proceed*, 1988;63:381-389.
- SOUTHORN PA, POWIS G. Free Radicals in Medicine. II Involvement in human disease. *Mayo Clin Proceed*, 1988;63:390-408.
- STOKES BT, HOLLINSEN G, FOX P. Improvement in injury induced by hypocalcemia by high dose naloxone intervention. *Brain Research* 1984;290:187-190.
- VINK R, KNOBLACH SM, FADEN AI. ³¹P Magnetic resonance spectroscopy of traumatic spinal cord injury. *Mag Reson Med* 1987;5:390-394.
- VINK R, NOBLE L.J, KNOBLACH SM, et al. Metabolic changes in rabbit spinal cord after trauma: magnetic resonance spectroscopy studies. *Ann Neurol* 1989;25:26-31.
- WALLACE MC, TATOR Ch. Failure of blood transfusion or naloxone to improve clinical recovery after experimental cord injury. *Neurosurg* 1986;19:489-494.
- YOUNG W, DE CRESCITO V, FLAMM ES, et al. Pharmacological therapy of acute spinal cord injury: studies of high dose methyl prednisolone and naloxone. *Clin Neurosurg* 1988;34:675-697.
- YOUNG W. Editorial. *J Neurotrauma* 1988;5:v-vi.