

Recibido: 10 de diciembre de 2001

Aceptado: 23 de mayo de 2002

**Araceli Díaz Ruiz,<sup>1</sup>****Gabriel****Guízar Sahagún,<sup>2</sup>****Camilo Ríos Castañeda<sup>3</sup>**

# Estrategias neuroprotectoras después de una lesión traumática de la médula espinal

## RESUMEN

La lesión traumática de la médula espinal es un problema de salud pública que afecta principalmente a la población económicamente activa, con una incidencia anual de aproximadamente 20 nuevos casos por cada millón de habitantes. Actualmente no se cuenta con ninguna estrategia terapéutica efectiva para restablecer la función neurológica normal, debido a la complejidad para regular los mecanismos de daño secundario, así como a la baja capacidad de regeneración espontánea que se observa en el sistema nervioso central maduro. Existe una gran cantidad de estudios experimentales que describen los mecanismos fisiopatológicos desencadenados después de una lesión, y con base en estos antecedentes se ha abordado el problema proponiendo el uso de diversos fármacos neuroprotectores como la metilprednisolona, actualmente el fármaco de elección en pacientes con traumatismo medular. Así mismo, existen estudios en animales donde la estrategia es el uso de antagonistas de los receptores n-metil-D-aspartato para contrarrestar el efecto excitotóxico que favorece la muerte celular, de fármacos secuestreadores de radicales libres para modular el estrés oxidante (el mexilatin y el OPC-14117), y de inmunosupresores (ciclosporina-A y el tacrolimus), entre otros. Por otra parte, los trasplantes de células indiferenciadas y de células gliales en el sitio de la lesión parecen ser otra buena alternativa para favorecer los procesos de regeneración axonal. Finalmente, se ha propuesto que el incremento en la síntesis y en la secreción de diversos factores tróficos es importante para una recuperación funcional.

## SUMMARY

Traumatic injury of the spinal cord is a health problem affecting mainly the adult population with an annual incidence of approximately 20 cases per million inhabitants. At present, there is no strategic therapy effective for reestablishing neurologic function, due to the complexity of regulating mechanisms of secondary damage and poor capacity of spontaneous regeneration of the mature central nervous system. There are many studies describing physiopathologic mechanisms after injury and on the basis of this background, the problem has been faced by proposing the use of several drugs such as methylprednisolone, the drug of choice for patients with spinal traumatism. Studies with animals have supported the use of antagonist of NMDA receptor to counteract the excitotoxic effect leading to cell death, free radical scavenger to modulate the oxidative stress (mexylatin and OPC-14117), and immunosuppressors (cyclosporin-A and tacrolimus) among others. On the other hand, cell transplant and glial cell transplant seems to be a good alternative to favor processes of axonal regeneration. Finally, increasing synthesis and secretion of different trophic factors is important to recover neurologic function.

<sup>1</sup>Maestra en CienciasDepartamento  
de Neuroquímica,  
Instituto Nacional  
de Neurología  
y Neurocirugía

“Manuel Velasco Suárez”

<sup>2</sup>Doctor en CienciasBiomédicas,  
Unidad de Investigación  
Médica en EnfermedadesNeurológicas,  
Hospital de Especialidades,  
Centro Médico Nacional  
Siglo XXI, IMSS<sup>3</sup>Doctor en Ciencias,Director de Investigación,  
Instituto Nacional  
de Neurología  
y Neurocirugía

“Manuel Velasco Suárez”

Correspondencia:  
Camilo Ríos Castañeda.Tel.: 5606 3822  
y 5528 8036.

Fax: 5424 0808.

Correo electrónico:  
crios@cueyatl.uam.mx

## Palabras clave

- ✓ lesiones traumáticas de la médula espinal
- ✓ agentes neuroprotectores
- ✓ trasplante celular

## Key words

- ✓ spinal cord injuries
- ✓ neuroprotective agents
- ✓ cell transplantation

## Introducción

La lesión traumática de la médula espinal (LTME) es un problema de salud pública que en la mayoría de los casos afecta a población en edad económicamente activa (20 a 35 años) y tiene profundos efectos económicos, físicos y emocionales; se estima que el costo anual de atención médica para todos los pacientes con traumatismo medular rebasa los seis billones de dólares en Estados Unidos de Norteamérica.<sup>1</sup> En México se ha informado que la incidencia anual de traumatismos medulares en el Distrito Federal es de aproximadamente 18.1 casos por millón de habitantes,<sup>2</sup> mientras que en Estados Unidos de Norteamérica se ha estimado que cada año existen aproximadamente 20 nuevos casos por millón de habitantes. No obstante esta información, en un estudio realizado por Zeiling y colaboradores se demuestra que esta incidencia podría ser hasta de 27.1 casos por millón de habitantes.<sup>3</sup>

Después de producirse una LTME existe baja capacidad de regeneración espontánea de las fibras nerviosas, debido principalmente a la presencia de diversos factores inhibitorios de la regeneración que son sintetizados después del trauma, así como al inadecuado balance en la producción de diversos factores tróficos y al desarrollo de complejos eventos neuroquímicos autodestructivos que provocan daño irreversible del tejido nervioso, como:

- a) Pérdida de la regulación iónica, que lleva a la suspensión del impulso nervioso y a la formación de edema.<sup>4,5</sup>
- b) Incremento del calcio libre intracelular, el cual activa diversas proteasas y fosfolipasas que a su vez destruyen los componentes celulares, entre ellos la mielina, con lo cual se favorece el proceso desmielinizante.<sup>6</sup>
- c) Liberación de grandes cantidades de glutamato y aspartato, originando una intensa sobreexcitación de las neuronas viables, fenómeno conocido como *excitotoxicidad*.<sup>7</sup>
- d) Finalmente, el estrés oxidante, estado donde se pierde el balance entre la generación de radicales libres y la capacidad de las defensas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, etcétera) para contrarrestarlos.<sup>8,9</sup>

Apoyados en esta información se ha propuesto una gran variedad de estrategias terapéuticas (farmacológicas, trasplantes, administración de diversos factores tróficos, etcétera) enfocadas a detener los mecanismos fisiopatológicos desencadenados en la etapa aguda de la lesión.

## Farmacoterapias desarrolladas para atenuar el daño secundario

### Corticosteroides

El uso de corticosteroides en el tratamiento de la lesión medular se ha estudiado ampliamente; se sabe que su empleo resulta benéfico por las propiedades antiinflamatorias de estos fármacos que reducen la formación del edema generado por el proceso inflamatorio local.<sup>10</sup> La metilprednisolona (MP) se considera el fármaco de elección para el tratamiento del paciente con LTME.

Se sabe que la MP ejerce un efecto neuroprotector al suprimir la respuesta inflamatoria tisular mediante inhibición de la función de las células inflamatorias, incluyendo la quimiotaxis,<sup>11</sup> la fagocitosis,<sup>12</sup> la síntesis de mediadores inflamatorios y la liberación de enzimas lisosomales.<sup>13,14</sup> Además, la MP tiene la capacidad de inhibir a la fosfolipasa A<sub>2</sub>,<sup>15</sup> enzima que cataliza la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, que a su vez dan inicio a la formación de eicosanoides sintetizados por la activación de la ciclooxygenasa y la lipooxygenasa. La producción de eicosanoides exacerba la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, la producción de radicales libres.<sup>16,17</sup>

Se han realizado tres importantes estudios para evaluar la eficiencia de la MP en pacientes con LTME. En el primer estudio nacional (Estados Unidos de Norteamérica) de lesión traumática de la médula espinal aguda (NASCIS-I por sus siglas en inglés), se trató a 330 pacientes y se evaluó la eficacia de la MP administrada en un bolo inicial de 1 g, vía intravenosa, seguido de una dosis de 100 mg/día por 10 días; este grupo fue comparado con un grupo control que sólo recibió placebo. Los resultados no fueron satisfactorios, lo que llevó a cuestionar la eficacia del fármaco.<sup>18,19</sup>

Posteriormente se llevó a cabo el segundo estudio (NASCIS-II), donde se evaluó la eficacia de la MP con una dosis de un bolo inicial de 30 mg/kg en los primeros 15 minutos y 45 minutos después una infusión continua de 5.4 mg/kg/h por 24 horas,<sup>20,21</sup> sin embargo, nuevamente se produjo controversia en los resultados ya que existían tendencias de menor recuperación motora en los pacientes cuyo inicio del tratamiento fue después de las primeras ocho horas, además, los criterios de evaluación usados no permitieron a los investigadores determinar si la MP mejoraba la función neurológica en el nivel del sitio lesionado, o si la recuperación neurológica era por debajo de la lesión. Los resultados confirmaron que el inicio del tratamiento con MP debe ser dentro de las primeras ocho horas después de la lesión, sin embargo, en pacientes con lesión medular completa no se observó mejoría alguna con el tratamiento.<sup>21</sup> No obstante estos hallazgos, los resultados del NASCIS-II fueron ampliamente cuestionados.

En un tercer estudio (NASCIS-III) se desarrolló un nuevo tratamiento de 48 horas con MP, iniciado con un bolo de 30 mg/kg, vía intravenosa, seguido por una infusión continua de 5.4 mg/kg/h por 48 horas, el cual podría llevar a una mejor recuperación neurológica que la dosis anteriormente empleada (bolo inicial de 30 mg/kg en los primeros 15 minutos y 45 minutos, después una infusión continua de 5.4 mg/kg/h por 24 horas). Además, en este mismo estudio se probó la eficacia del mesilato de tirilazad, un potente fármaco no glucocorticoide que tiene la capacidad de inhibir la lipoperoxidación. Finalmente, también se evaluaría la administración de la MP en pacientes con lesión completa y lesión incompleta. En este estudio no se incluyó un grupo de pacientes a los que solamente se les tratará con placebo, ya que previamente se conocían los beneficios de la MP,<sup>22,23</sup> sin embargo, también se excluyeron pacientes con lesión por arma de fuego y los que presentaban un peso de más de 109 kg.

Los resultados de este estudio indican que la MP debe administrarse en altas dosis y únicamente por 24 horas en los pacientes en quienes se inicia el tratamiento dentro de las primeras tres horas, no así en quienes se inicia después de las tres y hasta las ocho horas; éstos deben someterse a un tratamiento por 48 horas. Los pacientes tratados con mesilato de tirilazad por 48

horas presentaron mejoría funcional sólo con la administración conjunta de MP por 24 horas (cuadro I).<sup>22</sup>

**Araceli Díaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

## 21-aminosteroides (lazaroides)

En diversos informes de la literatura se ha mencionado que los 21-aminosteroides parecen tener un efecto neuroprotector después de una lesión al sistema nervioso central, según tres diferentes mecanismos de acción:

- Actúan como atrapadores de radicales libres, especialmente del lipoperoxilo e hidroxilo, inhibiendo la peroxidación de lípidos.<sup>24</sup>
- Funcionan como quelantes del hierro.<sup>25,26</sup>
- Mantienen los niveles de vitamina E, actuando sobre el núcleo hidrofóbico de las membranas celulares con un efecto estabilizador sobre éstas.<sup>25</sup>

En modelos experimentales de lesión medular se ha observado que favorecen la recuperación funcional y previenen la disminución del flujo sanguíneo consecuente al traumatismo.<sup>26</sup> El 21-aminosteroid U-74006F, mesilato de tirilazad, fue probado por Anderson y colaboradores<sup>27</sup> en un modelo experimental de LTME en gatos; se evaluó el efecto de dosis que iban de 1.6 a 160 mg/kg/48 horas sobre la recuperación motora de los animales. Los resultados mostraron que existió mayor recuperación funcional (hasta de 75 %) a las cuatro semanas en todos los grupos tratados cuando fueron comparados con el grupo que sólo recibió placebo. Hall comparó el efecto de dos diferentes dosis de MT (3 mg/kg y 10 mg/kg) sobre el flujo sanguíneo en la médula espinal. En este estudio se observó que la segunda dosis fue más eficiente para mejorar el flujo sanguíneo.<sup>28</sup>

Por otra parte, los metilaminocromanos son fármacos desarrollados a partir de los lazarios, a los cuales les fue reemplazado una parte de su estructura química por la estructura cíclica antioxidante de la vitamina E (por ejemplo, el cromanol). Tienen acciones farmacológicas similares a los lazarios pero con mayor potencia (cinco veces más aproximadamente). Se ha demostrado aumento en la recuperación neurológica en ratones con LTME tratados con este fármaco.<sup>25</sup>

**Cuadro I****Efecto del tratamiento con metilprednisolona administrada sola o en combinación con otros fármacos en pacientes con LTME.****Reportes de los tres estudios realizados por la National Acute Spinal Cord Injury Study**

Tipo de Investigación	Fármaco y dosis	Resultados
<b>NASCIS-I</b>		
Evaluación de 330 pacientes Condiciones del estudio: Dos tratamientos a) Dosis altas de MP b) Dosis bajas de MP	a) Dosis altas de MP. 1 bolo inicial de 1 g i.v. y 1 g /día por 10 días b) Dosis bajas de MP. 1 bolo inicial de 100 mg i.v. y 100 mg /día por 10 días	Se requiere de una dosificación intravenosa prolongada. La MP tiene una curva dosis respuesta bifásica. Su dosificación debe ser más frecuente.
<b>NASCIS-II</b>		
Evaluación en 487 pacientes Condiciones del estudio: Dos tratamientos a) MP/23 horas b) Naloxona/23 horas Dos tiempos de inicio del tratamiento. a) Dentro de las primeras 8 horas b) Después de las primeras 8 horas	a) MP: 1 bolo inicial i.v. de 30 mg/kg durante 15 minutos, una pausa de 45 minutos e infusión continua por 23 horas a una dosis de 5.4 mg/kg/h b) Naloxona: 1 bolo inicial de 5.4 mg/kg, pausa de 45 minutos e infusión continua por 23 horas a una dosis de 4 mg/kg/h.	Tratamiento con MP dentro de las primeras 8 horas después de la LTME, mejor recuperación funcional a las 6 semanas y a los 6 meses. Tratamiento con MP después de las primeras 8 horas, no existe recuperación funcional. Tratamiento con naloxona no se observa recuperación funcional. Complicaciones y mortalidad similar en todos los grupos.
<b>NASCIS-III</b>		
Evaluación de 499 pacientes Condiciones del estudio: Tres tratamientos a) MP/24 horas b) MP/48 horas c) MT/48 horas Dos tiempos de inicio del tratamiento a) Dentro de las primeras 3 horas b) A partir de las 3 horas y hasta 8 horas	a) MP: 1 bolo inicial i.v. de 30 mg/kg y una infusión continua por 24 o 48 horas a una dosis de 5.4 mg/kg/h b) MT: 1 bolo de 2.5 mg/kg cada 6 horas por 48 horas	Inicio del tratamiento con MP dentro de las primeras 3 horas, mejor recuperación funcional en los tres grupos. Tratamiento con MP por 24 horas, disminución de la recuperación funcional a las 6 semanas y a los 6 meses en los pacientes en los que se inició el tratamiento a partir de 3 horas y hasta 8 horas después de la LTME. Tratamiento con MP por 48 horas, mejor recuperación a las 6 semanas y a los 6 meses en los pacientes en los que se inició el tratamiento a partir de 3 horas y hasta 8 horas después de la LTME. Los pacientes tratados con MT (48 horas) mostraron una recuperación similar que la de los pacientes tratados con MP durante 24 horas. Conclusiones: a) Inicio de la administración de MP dentro de las primeras 3 horas, tratamiento por 24 horas b) Inicio de la administración de MP entre 3 y hasta 8 horas, tratamiento por 48 horas

LTME = lesión traumática de la médula espinal

MP = metilprednisolona

NASCIS = National Acute Spinal Cord Injury Study

MT = mesilato de tirilazad

## **Antagonistas de receptores a opioides**

El incremento de los niveles endógenos de opioides después de una LTME en su fase aguda y la subsecuente activación de sus receptores, puede contribuir a exacerbar el daño secundario. Por esta razón se han desarrollado estrategias farmacológicas utilizando antagonistas para los receptores opioides.

La naloxona, un antagonista no específico de receptores opioides, es el agente farmacológico más estudiado; su administración ha demostrado tener efectos benéficos en modelos experimentales de LTME severa, sin embargo, no todos los estudios han confirmado estos beneficios.<sup>29</sup> En el estudio realizado por el NASCIS-II con naloxona administrada en un bolo intravenoso a una dosis de 5.4 mg/kg seguida por una infusión de 4 mg/kg por 23 horas, se indica que el fármaco no debe ser empleado en pacientes con LTME.<sup>21</sup> No obstante, también se ha descrito que en pacientes con lesión medular incompleta la administración de naloxona dentro de las primeras 8 horas después de la lesión favorece la recuperación funcional respecto a los pacientes que sólo recibieron placebo.<sup>30</sup> En este trabajo se concluye que la administración de la naloxona requiere de mayores estudios en modelos experimentales y clínicos.

Más recientemente, en un modelo experimental de LTME realizada en la sexta vértebra cervical de gatos, se ha indicado que la administración de naloxona en combinación con un antagonista para el receptor del factor activador de las plaquetas, el BN52021, mejora la función neurológica.<sup>31</sup>

Finalmente, al tratar de esclarecer el mecanismo por el cual la naloxona tiene efecto neuroprotector en modelos de lesión medular, Chang y colaboradores evaluaron el efecto de la naloxona sobre la producción de anión superóxido y NO en una línea celular de microglia murina (BV2) estimulada con lipopolisacárido y tratada previamente con naloxona.<sup>32</sup> Los resultados demuestran que el tratamiento con naloxona disminuye hasta en 35 % la producción de anión superóxido en las células de la microglia, evento que se traduce en menor producción de pero-

xinitrito ( $O_2^- + NO$ ) y, probablemente, en disminución del estrés oxidante y del daño celular (cuadro II).

**Araceli Díaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

## **Gangliósidos**

Los gangliósidos son complejos de glucolípidos ácidos que están presentes en altas concentraciones dentro de las células en el sistema nervioso central, como un componente importante de las membranas.<sup>33,34</sup> El monosialotetrahexosil-gangliósido (gangliósido GM-1) se encuentra en el sistema nervioso central principalmente en los axones de las neuronas, en la mielina y en las células gliales dentro de la sustancia blanca.<sup>35</sup> En los estudios realizados en animales utilizando el gangliósido GM-1 (Sygen) se observa incremento en la velocidad del crecimiento neurítico y estímulo de la regeneración axonal, además, se ha indicado que el gangliósido GM-1 también protege de la degeneración retrógrada y anterógrada en modelos experimentales de lesión del sistema nervioso central.<sup>33,35</sup> Así mismo, el gangliósido GM-1 tiene la capacidad de atenuar la liberación de aminoácidos excitatorios.<sup>36</sup> En un estudio realizado por Geisler y colaboradores administrando el gangliósido GM-1 dentro de las primeras 72 horas a una dosis de 100 mg/día, vía intravenosa, durante 18 a 32 días, observaron que después de un año de evaluación se presentaba mayor recuperación neurológica en los pacientes tratados con dicho fármaco.<sup>33</sup>

Recientemente fueron publicados los resultados obtenidos en pacientes con LTME y tratados con Sygen administrado en dosis bajas de 300 mg y seguidos de una dosis de 100 mg/día por 56 días y a dosis altas de 600 mg seguidos de una dosis de 200 mg/día/56 días; los dos grupos experimentales fueron comparados con el grupo control que sólo recibió tratamiento placebo. Cabe mencionar que todos los pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona de acuerdo con la dosificación acordada en el NASCIS-II. Los datos iniciales obtenidos en 28 pacientes muestran que existe mejoría funcional (50 *versus* 7.1 %, *p* = 0.034) cuando son sometidos a tratamiento con Sygen después de ocho semanas de la lesión. La recuperación funcional

**Cuadro II**  
**Tratamientos farmacológicos en la lesión traumática de la médula espinal**

Agente	Efecto del fármaco	Modelo experimental	Referencia
Corticosteroides (metilprednisolona)	Antiinflamatorio, reduce la formación de edema, antioxidante, inhibición de la fosfolipasa A <sup>2</sup> , tratamiento no benéfico	En humanos y en animales	Bracken et al./1985, 1985, 1992, 1997 y 1998 Pointillart et al./2000
21-aminosteroides (lazaroides) U-74006F mesilato de tirilazad	Antioxidante (inhibe la peroxidación). Mantiene los niveles de vitamina E. Previe la disminución del flujo sanguíneo	En humanos y animales	Blaighler et al./1988 Hall et al./1992 Coates et al./1995 Anderson et al./1988
Antagonistas de receptores opioides (naloxona)	En pacientes no tiene efectos benéficos. En modelos animales favorece la recuperación funcional y disminuye la producción de superóxido en la microglia	En humanos y en animales	Olsson et al./1995 Bracken et al./1992 y 1993 Xiao et al./1998 Chang et al./2000
Gangliósidos [monosialotetrahexosilgangliósido (gangliósido GM-1)]	Incrementa la velocidad de crecimiento neurítico. Estimula la regeneración axonal. Atenua la liberación de aminoácidos excitatorios	En humanos y en animales	Geisler et al./1991 Imanaka et al./1996 Rhoney et al./1996
Regulación de canales de calcio (nimodipina)	Bloquea los canales de calcio, reduce la isquemia posttraumática. Tratamiento no benéfico.	En humanos y en animales	Fehlings et al./1989 Pointillart et al./2000
Antagonistas de receptores NMDA y no-NMDA [Dizocilpina (MK-801) NBQX, riluzol]	Inhibe la excitotoxicidad originada después de una LTME. Inhibe la apoptosis. Bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica	En animales	Haghghi et al./1996 Liu et al./1997 vonEuler et al./1997 Anneser/1998 Wada et al./1999 Lang-Landunzki et al./1999
Moduladores de la respuesta inflamatoria e inmunosupresores [Naloxona, iloprost, mesilato de gabexate, ciclosporina-A, tacrolimus (FK-506)]	Disminuye la respuesta inflamatoria. Inhibe la activación de leucocitos. Disminuye la lipoperoxidación. Se incrementa la velocidad de regeneración	En animales	Hallembek et al./1983 Taoka et al./1997 Diaz Ruiz et al./1999 y 2000 Gold et al./1995 Bavetta et al./1999
Antioxidantes (mexilatin, OPC-14117, estobadin de pirudoindol)	Disminuye la lipoperoxidación. Preserva a las motoneuronas. Previe la oxidación de grupos SH	En animales	Kaptanoglu et al./1999 Abe et al./1997 Horakova et al./1998
Inhibidores de la SON [N(G)-monometil-L-arginina (L-NMMA) NG-nitro-L-arginina metilester (L-NAME), aminoguanidina, 7-nitroindasol]	Acelera la recuperación motora	En animales	Nemoto et al./1997 Hamada et al./1996 Hu et al./1999
Clembuterol	Agonista de receptores $\beta_2$ -adrenérgicos. Estimula la síntesis de diversos factores tróficos	En animales	Zeman et al./1999
Clometiazol	Incrementa la actividad de los receptores GABAérgicos, mejor recuperación motora	En animales	Farooque et al./1999
Sulfato de magnesio	Disminuye la lipoperoxidación. Mejora la transmisión eléctrica somatosensorial	En animales	Suzer et al./1999
4-aminopiridina	Inhibe los canales de potasio. Favorece la recuperación neurológica	En humanos y animales	Segal et al./1999

LTME = lesión traumática de la médula espinal

fue evaluada con base en la eficiencia primaria utilizando diversas pruebas de toque ligero, la escala pinprick y las escalas motoras de la *American Spinal Injury Association*. Además, se observó mejor función del intestino, de la vejiga, de la sensación sacral y la contracción anal. Finalmente, en los pacientes con lesión menos severa se observó que no se obtiene ningún beneficio con dicho tratamiento; como conclusión se indica que el Sygen sólo proporciona beneficios a pacientes con lesión traumática severa (cuadro II).<sup>37</sup>

## Regulación de canales de calcio

El incremento excesivo en la concentración del calcio intracelular activa mecanismos de daño que llevan a la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Diversos autores han sugerido que la regulación de los mecanismos del transporte del calcio sería una buena estrategia terapéutica. Con base en este planteamiento se ha probado el efecto neuroprotector de la nimodipina (bloqueador de canales de calcio), fármaco que reduce la isquemia postraumática, pues se ha observado que la acumulación de calcio produce vasoespasio.<sup>38</sup>

En un estudio reciente realizado por Pointillart y colaboradores fue evaluado el efecto de la metilprednisolona (30 mg/kg-1/hora seguida de 5.4 mg/kg-1/h-1 por siete días) y de la nimodipina (0.015 mg/kg-1/h-1 por dos horas seguida de 0.03 mg/kg-1/h-1 por siete días), administradas por separado o de manera conjunta en 48 pacientes con paraplejía y 58 con tetraplejía; estos grupos se compararon con un grupo control que no recibió tratamiento. Los pacientes fueron sometidos a evaluación neurológica con la escala de *American Spinal Injury Association* (que evalúa las deficiencias motoras y sensitivas) durante un año. Los resultados obtenidos de este estudio indican que no se observa ningún efecto benéfico en los pacientes tratados con MP o nimodipina. Los autores sugieren que el tratamiento con metilprednisolona y con nimodipina en pacientes con LTME debería ser reconsiderado (cuadro II).

## Antagonistas o bloqueadores de receptores NMDA y no-NMDA

**Araceli Díaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

Después de producirse una LTME existe liberación de gran cantidad de aminoácidos excitatorios, como el glutamato y el aspartato, que al unirse a sus receptores desencadenan el fenómeno de la excitotoxicidad, la cual desempeña un papel muy importante en los procesos de daño secundario. Los antagonistas competitivos pueden causar inhibición de los receptores glutamatéricos del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) al unirse a los sitios de reconocimiento del glutamato; los fármacos antagonistas no competitivos se unen al canal asociado al receptor NMDA y producen inhibición del receptor. Existen, además, antagonistas del sitio de unión del coagonista glicina que igualmente causan la inhibición del receptor NMDA.<sup>40</sup> Diversos fármacos han sido probados en modelos experimentales de lesión traumática, entre ellos la memantina, un antagonista de los receptores NMDA que tiene alta afinidad por los receptores NMDA de la médula espinal; esta capacidad fue evaluada por von Euler y colaboradores quienes indican que no se observa ningún efecto neuroprotector en modelos de isquemia ni de LTME.<sup>41</sup> Por otra parte, Liu y colaboradores y Haghghi y colaboradores, evaluaron el efecto de la dizocilpina (MK-801), un antagonista de los receptores NMDA y del NBQX, un antagonista de los receptores no-NMDA, en un modelo de excitotoxicidad por inyección intraespinal con NMDA y ácido alfa-amino-3-hidroxí-5-metilsoxazol-4-propiónico (AMPA).<sup>42,43</sup> Los hallazgos demuestran que el modelo reproduce el efecto excitotóxico originado después de una LTME y que el MK-801 y NBQX inhiben el efecto del NMDA y del AMPA, respectivamente; además, sugieren que el uso de estos fármacos podría ser benéfico como tratamiento terapéutico después de una LTME. Wada y colaboradores<sup>44</sup> señalan que los antagonistas de los receptores NMDA tienen la capacidad de inhibir la apoptosis (muerte celular programada), observación que corrobora el trabajo de Anneser donde se concluye que la activación de los receptores NMDA incrementa la apoptosis en un cultivo celular de motoneuronas de embriones de pollo.<sup>45</sup>

Finalmente, Lang Landunzki y colaboradores proponen el uso del riluzol, un fármaco neuroprotector con capacidad para bloquear la neurotransmisión glutamatérgica.<sup>46</sup> En su estudio, los autores desarrollaron un modelo experimental de isquemia medular en conejos que antes de la isquemia recibieron 8 mg/kg de riluzol, vía intravenosa; los resultados demuestran que el riluzol atenua la necrosis, la apoptosis y la proteólisis de citoesqueleto inducida por la isquemia, esto de manera dosis dependiente (cuadro II).

### **Modulación de la respuesta inflamatoria**

El enfoque propuesto de modular la respuesta inflamatoria después de la lesión ha llevado a desarrollar otras estrategias terapéuticas como la atenuación de la migración de los leucocitos. Con base en estos antecedentes se han utilizado anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra las moléculas de adhesión que incluyen la selectina-P<sup>47</sup> e ICAM-1,<sup>48</sup> los cuales podrían tener efectos neuroprotectores; así como el empleo de anticuerpos monoclonales contra la integrina alfa-D, una proteína de adhesión al endotelio vascular para macrófagos y neutrófilos.<sup>49</sup> Es bien conocido que como resultado de la LTME se incrementa la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, alterando el flujo sanguíneo y favoreciendo la agregación plaquetaria, lo que trae como consecuencia el fenómeno de isquemia. Para tratar de contrarrestar este fenómeno se han desarrollado estrategias terapéuticas para inhibir a las enzimas responsables de la síntesis de estas moléculas (ciclooxigenasa y lipooxigenasa). En un modelo experimental de LTME en gatos se probó la eficacia de la naloxona comparada con una combinación de indometacina/heparina (4 mg por kg/300 U por kg, respectivamente) y prostaciclina (200 ng/kg/min); los tratamientos fueron iniciados una hora después de la lesión. Los resultados demuestran que existe recuperación neurológica significativamente mayor en todos los grupos tratados cuando se comparan con el grupo control, al cual sólo se le administró placebo; por otra parte, la eficacia de los tratamientos fue similar en todos los grupos (cuadro II).<sup>50</sup>

### **Inmunosupresores**

La respuesta inmune es un mecanismo fisiopatológico muy importante que se desencadena después de una lesión, por lo que se han desarrollado estrategias terapéuticas para tratar de detenerla.

La ciclosporina A (CsA) es un fármaco que actúa como agente antiinflamatorio e inmunosupresor al inhibir la transcripción de la IL-2 y de su receptor en los linfocitos T.<sup>51</sup> Se ha propuesto que por medio de este mecanismo se puede disminuir el estrés oxidante, ya que las células inflamatorias son productoras de grandes cantidades de radicales libres durante el estallido respiratorio. En dos trabajos realizados por Díaz Ruiz y colaboradores, en un modelo experimental de LTME en ratas se administró CsA a una dosis de 2.5 mg/kg durante 24 horas.<sup>52,53</sup> Los resultados demuestran que la CsA tiene la capacidad de disminuir la lipoperoxidación y mejorar la función motora; además, los autores pudieron demostrar que la CsA no tiene efectos inmunosupresores adversos que pongan en peligro la vida de los animales.

Por otra parte, Gold y colaboradores han propuesto que la CsA al inhibir a la calcineurina podría promover la acción del GAP-43, una proteína importante en los procesos de regeneración axonal.<sup>54</sup>

El tacrolimus (FK506), un inmunosupresor que es utilizado en la clínica en pacientes sometidos a trasplantes, ha demostrado incrementar la velocidad de regeneración del nervio ciático de la rata.<sup>54</sup> Por otro lado, Bavetta y colaboradores demostraron en un modelo experimental de LTME en ratas, que el FK506 administrado a una dosis de 0.5 o 2 mg/kg actúa como agente neuroprotector y regenerador sobre axones de la columna dorsal de la médula espinal; además, los autores comparan al FK506 con la MP y concluyen que el FK506 es mejor neuroprotector que la MP.<sup>55</sup>

Finalmente, otros tratamientos incluyen el iloprost y el mesilato de gabexate, que inhiben la activación de los leucocitos y disminuyen el disturbio motor después de una compresión de la médula espinal (cuadro II).<sup>56</sup>

## Antioxidantes

Como ya se mencionó previamente, después de una LTME se incrementa la producción de radicales libres originando estrés oxidante. Bajo estas condiciones se desencadena el fenómeno de lipoperoxidación que daña las membranas celulares, lo cual se ha sugerido que puede llevar a la degeneración celular postraumática. Así, numerosos estudios han evaluado el uso de diversos agentes farmacológicos para inhibir el estrés oxidante. Kaptanoglu y colaboradores<sup>57</sup> y Abe y colaboradores,<sup>58</sup> administraron el mexilatine y el OPC-14117 a dosis de 50 mg/kg i. p. y 10 a 30 mg/kg, respectivamente, para probar su capacidad antioxidante en un modelo experimental de LTME. Los resultados demostraron que el tratamiento con dichos fármacos disminuye la lipoperoxidación y protege la ultraestructura del tejido medular después de la lesión, además el OPC-14117 tuvo la capacidad de preservar las motoneuronas. Otro fármaco que se ha propuesto como agente neuroprotector por su capacidad para atrapar diversos radicales libres como el radical hidroxilo, el peroxilo y el alcoxilo y prevenir la oxidación de los grupos tioles (SH) de las proteínas, es el pirudoindol estobadin; su capacidad antioxidante fue probada en diversos modelos experimentales de isquemia/reperfusión e hipoxia/reoxigenación. El tratamiento con pirudoindol estobadin mejoró la sobrevida de los animales, restauró la transmisión sináptica, mantuvo los niveles de grupos SH en el tejido y disminuyó la lipoperoxidación. Además, mejoró el sistema intracelular de secuestro del calcio y disminuyó la oxidación de lipoproteínas de baja densidad que desempeñan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis (cuadro II).<sup>59</sup>

## Otras posibles estrategias

Después de una LTME se incrementa la actividad de las tres isoformas de la sintasa del óxido nítrico (SON) que se expresan en el sistema nervioso central:

- SON constitutiva neuronal
- SON constitutiva endotelial
- SON inducible

Estas enzimas sintetizan óxido nítrico a partir del aminoácido L-arginina. Al incrementarse la síntesis del óxido nítrico, las altas concentraciones de este mensajero resultan ser citotóxicas. Diversos estudios demuestran que el uso de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico acelera la recuperación motora después de la lesión. Nemoto y colaboradores demostraron que la administración de NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) a una dosis de 10 mg/kg favorece la recuperación funcional en ratas.<sup>60</sup> Así mismo, Hamada y colaboradores administraron, durante la fase aguda de la lesión en un modelo experimental en ratas, NG-nitro-L-arginina metilester (L-NAME).<sup>48</sup> Los resultados mostraron que el uso de este fármaco promueve mayor recuperación funcional que la observada en los animales que no fueron sometidos a dicho tratamiento, sin embargo, la participación del óxido nítrico después de una lesión no solamente tiene efectos citotóxicos potenciales, sino también puede tener efectos benéficos como su participación en la vasodilatación; con base en estos antecedentes se han utilizado inhibidores específicos de las tres isoformas de SON. Hu y colaboradores, administraron aminoguanidina a una dosis de 1 µmol, un fármaco que inhibe específicamente a la SON inducible (propuesta en la literatura como la isoforma productora del óxido nítrico citotóxico) y un inhibidor de la SON constitutiva neuronal, el 7-nitroindasol, a una dosis de 1 µmol; en este trabajo se indujo el daño medular por la administración de dinorfina.<sup>61</sup> Los resultados sugieren que la producción moderada de óxido nítrico en las células endoteliales tiene un aparente efecto neuroprotector mientras que la sobreproducción de óxido nítrico a nivel neuronal induce neurotoxicidad.

El clembuterol revierte la atrofia muscular después de una LTME cuando se administra a una concentración de 10 mg/kg por día. Este fármaco es un agonista del receptor  $\beta$  adrenérgico, que al ser estimulado facilita la expresión de diversos factores tróficos, además, se ha observado que por medio de este mecanismo se promueve tanto la regeneración como la neuroprotección.<sup>62</sup>

El incremento de la actividad de los receptores GABAérgicos a través del uso del clometiazol (CMZ) es una estrategia terapéutica

**Araceli Diaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

neuroprotectora propuesta por Farooque y colaboradores, en un modelo de LTME.<sup>63</sup> Los autores probaron el efecto neuroprotector del CMZ a una dosis de 150 mg/kg y evaluaron la recuperación motora después del daño. Los resultados demuestran que el CMZ mejora la función motora y atenúa el daño morfológico.

Se ha probado la eficacia del sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) después de una LTME como agente neuroprotector sobre la función de los axones y la lipoperoxidación en modelos experimentales de lesión medular en ratas. Suzer y colaboradores probaron dos diferentes dosis de MgSO<sub>4</sub> (300 y 600 mg/kg) y demostraron que el fármaco tiene un efecto neuroprotector sobre la transmisión eléctrica somatosensorial y sobre la lipoperoxidación de manera dosis dependiente.<sup>64</sup>

Otros autores sugieren como estrategia terapéutica el tratamiento con la 4-aminopiridina, un fármaco con efecto inhibitorio sobre los canales de potasio. Su administración en pacientes con LTME durante la etapa crónica promueve la recuperación de la función neurológica (cuadro II).<sup>65</sup>

## **Factores de crecimiento y trasplantes**

Después de producirse una LTME se observa pobre regeneración espontánea. Se sabe que existen diversos eventos que contribuyen con este proceso, como la cicatriz glial,<sup>66</sup> la inhibición de la remielinización,<sup>67</sup> la propia muerte celular<sup>68</sup> y la producción insuficiente de factores de crecimiento que permitan la regeneración axonal.

## **Gliosis y regeneración abortiva**

La activación de las células de la astroglia y la microglia (gliosis reactiva) se lleva a cabo después de una lesión al sistema nervioso central. La gliosis reactiva controla el microambiente extracelular de la médula espinal, regulando la barrera hematoencefálica, la concentración iónica y desempeña un papel crucial en la regulación de la recaptura y metabolismo del glutá-

mato (aminoácido excitatorio). Además, la gliosis reactiva también produce varios factores de crecimiento y citocinas, algunos de ellos neuroprotectores, que ayudan a la sobrevivencia de las neuronas dañadas. La microglia activada también promueve la neovascularización en el área de la lesión, proceso crítico en la restauración del daño mediante el cual se asegura la liberación de factores tróficos y nutrientes para la subsistencia de las células migrantes y su crecimiento dentro del área dañada.<sup>69</sup> No obstante que la neuroglia reactiva puede ser beneficiosa para los procesos de regeneración, también expresa y secreta moléculas potencialmente perjudiciales para la regeneración.<sup>70</sup>

Se considera que existen dos principales sitios localizados en el sistema nervioso central donde se encuentra la mayor síntesis de factores que inhiben la regeneración. El primero es donde se forma la cicatriz en la región de la lesión. Después de una lesión en el sistema nervioso central, en el área de necrosis se infiltran células gliales y otras células no neuronales, formándose una cicatriz fibrosa. Los axones no se pueden extender a través de ésta y se inhibe el crecimiento. En la punta de los axones se forman estructuras denominadas *club-like* que pueden permanecer en el lugar por varios meses o años. Diversas moléculas pueden ayudar a la inhibición de la regeneración y son sobreproduccidas en el sitio de la cicatriz, éstas incluyen el proteoglicano sulfato de condroitina, la tenascina y la semaforina-3A (sintetizada por los fibroblastos). En cultivo de neuronas se ha demostrado que su empleo inhibe el crecimiento axonal.<sup>71,72</sup> Por otra parte se sabe que la mielina producida por los oligodendrocitos en el sistema nervioso central es un sustrato que permite un pobre crecimiento axonal *in vitro*. Schwab y colaboradores demostraron que la mielina puede ser convertida en un sustrato más permisivo para el crecimiento axonal *in vitro*, adicionando al medio el anticuerpo monoclonal IN-1.<sup>73</sup> El IN-1 fue producido contra la proteína inhibitoria del crecimiento neurítico asociada a la mielina, un péptido de 250 kD llamado NI-250, además, este anticuerpo también reconoce a otra proteína pequeña inhibitoria del crecimiento neurítico denominada NI-35, encontrada en la mielina de rata pero no en la de

humano. En ratas sometidas a una LTME se ha demostrado que el tratamiento con IN-1 causa mayor regeneración de los axones corticospinales, así como un incremento en la recuperación funcional motora.<sup>74</sup>

En años recientes se han tenido importantes avances en la caracterización de una proteína sintetizada por los oligodendrocitos que al parecer es esencial en los procesos de inhibición de la regeneración: la proteína Nogo.<sup>75</sup> El gen Nogo codifica para tres proteínas (Nogo-A, B y C) originadas por *splicing* alternativo; se sabe que la proteína Nogo-A se localiza en la membrana interna y externa de la vaina de mielina y que tiene dos sitios específicos inhibitorios de la actividad mielinizante: el fragmento amino-terminal (amino-Nogo-A) y una región corta de 66 residuos de aminoácidos (Nogo-66).<sup>76</sup> Por otra parte, se ha propuesto que la liberación del amino-Nogo-A podría requerir de la lisis de los oligodendrocitos, evento que ocurriría en el sitio de la lesión. Finalmente, se ha demostrado que existe incremento en la regeneración de las células de la corteza cerebral y de las células de Purkinje cuando se administran tratamientos con anticuerpos NI-1 y Nogo-A, respectivamente.<sup>77</sup>

A diferencia de la pobre regeneración que se observa después de una LTME, en el sistema nervioso periférico se ha observado regeneración axonal, y ésta es favorecida por la participación de las células Schwann (CsS). Las CsS fagocitan los residuos de los nervios periféricos dañados, producen factores tróficos y secretan moléculas de la matriz extracelular que promueven el crecimiento axonal. Tomando en cuenta estos antecedentes, se han desarrollado diversas estrategias para aumentar la regeneración en la médula espinal donde se carece de CsS. Una de ellas es proveer al tejido nervioso de diversos factores tróficos. Se ha puesto especial énfasis en la familia de las neurotrofinas, como el factor de crecimiento transformante (FCT), el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT-4/5), además de otros factores de crecimiento como el factor  $\beta$  transformante que incluye el factor neurotrófico derivado de la glia (FNDG). Probablemente el uso de estos factores tróficos resulte efectivo en futuros estudios de lesión traumática de la médula espinal.

## Factor de crecimiento neural

**Araceli Díaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

El factor de crecimiento neural (FCN) es un potente estimulador del crecimiento axonal sensitivo después de una lesión. Una infusión continua de FCN en el cordón espinal rostral promueve el crecimiento de axones sensitivos dentro de la sustancia blanca de la columna dorsal.<sup>78,79</sup>

En otros estudios se administró el FCN después de una LTME utilizando un trasplante de fibroblastos primarios que fueron modificados previamente para producir y secretar FCN dentro del sitio de la lesión; los resultados demuestran que el FCN promueve la regeneración.<sup>80</sup>

## El factor de crecimiento derivado del cerebro

El factor de crecimiento derivado del cerebro (FCDC) ejerce un efecto benéfico promoviendo la regeneración axonal entre los límites del tejido nervioso central y el periférico. Novikov y colaboradores administraron 10  $\mu$ g/día del FCDC a ratas.<sup>81</sup> La cuantificación de las motoneuronas en el grupo control (no tratado) demuestra que sólo 10 % de las células se preserva a las 12 semanas y de 20 a 40 % presentan expresión de la sintasa de óxido nítrico; no así en el grupo tratado con FCDC durante las cuatro primeras semanas posoperación en las que se promueve 40 % la sobrevida de las motoneuronas y a las 12 semanas se bloquea completamente la expresión de la sintasa del óxido nítrico. Con estos estudios se ha demostrado que la administración del FCDC induce abundante regeneración de los axones de las motoneuronas.

## Factor de crecimiento básico de los fibroblastos

Después de una LTME se ha observado que se incrementa la síntesis de factor de crecimiento básico de los fibroblastos (FCbF) y se ha propuesto su posible participación en los procesos de recuperación funcional. Con base en estos

antecedentes, Rabchevsky y colaboradores administraron 3 a 6 µg/día de FCbF en un modelo de lesión traumática de la médula espinal por contusión moderada en ratas.<sup>82</sup> En este estudio los animales fueron evaluados durante seis semanas poslesión. Los resultados indican que existe mayor y más prolongada reactivación de los astrocitos y de la microglia en el grupo tratado cuando es comparado con el grupo control no tratado. Además, también se probó que la administración del factor por infusión intratecal reduce el daño y favorece la recuperación neurológica después de la lesión. Por otra parte, Teng y colaboradores demostraron que el tratamiento con el factor de crecimiento de los fibroblastos 2 (FCF-2), previene la deficiencia respiratoria después de una LTME a nivel torácico y disminuye la muerte de las neuronas del cuerno ventral responsables de la inervación de los músculos del sistema respiratorio.<sup>83,84</sup>

Finalmente, Lee y colaboradores, midiendo el tejido preservado, encontraron un efecto neuroprotector del FGbF en un modelo de lesión por contusión en ratas.<sup>85</sup>

## Trasplantes

Durante varios años se ha propuesto el posible efecto benéfico de los trasplantes de tejido nervioso después de una LTME para promover una posible recuperación funcional.<sup>86</sup> Los trasplantes pueden estimular el crecimiento axonal, tal vez por la adecuada combinación de diversos tipos celulares y la interacción con varios factores de crecimiento.<sup>87</sup> Se han desarrollado diversos protocolos como cultivos celulares, trasplantes de células progenitoras neuronales de embriones dentro del sitio de la lesión en etapas crónicas. En estos estudios se ha demostrado que los trasplantes promueven una mayor recuperación funcional, sin embargo, los mecanismos que favorecen la recuperación funcional son poco claros.<sup>88</sup>

## Neuronas derivadas del sistema nervioso central

Los circuitos neuronales en la médula espinal regulan una compleja función motora. Existen

al menos dos sistemas descendentes monoadrenérgicos para controlar al sistema nervioso locomotor y al sistema nervioso autónomo:

- Uno surge predominantemente del *locus ceruleus*, las neuronas son noradrenérgicas y sus prolongaciones se localizan a todo lo largo de la médula espinal.
- El otro sistema contiene principalmente células serotoninérgicas y se origina en el núcleo del Rafe de la médula oblonga, sus proyecciones se distribuyen en el cuerno dorsal y ventral de la médula espinal.<sup>89</sup>

Tomando en cuenta esta información se han desarrollado algunos modelos experimentales con neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas derivadas del tallo cerebral de embriones de rata, trasplantadas en la médula espinal lesionada por hemisección de ratas adultas; los resultados han demostrado que existen patrones típicos de reinervación y sinapsis.<sup>90</sup> Por otra parte, se sabe que después de una LTME se incrementa la síntesis de GABA (neurotransmisor inhibitorio) y que los trasplantes de células embrionarias de Rafe regulan la función gabaérgica manteniendo los niveles normales de dicho neurotransmisor.<sup>91</sup> Finalmente, Bamber y colaboradores trasplantaron tejido fetal (13 a 15 días) de médula espinal de rata dentro del tejido medular lesionado por hemisección a nivel de T-8 en ratas adultas, utilizando canales miniguías de 1.25 mm de diámetro por 3 mm de largo; los resultados demuestran que las neuronas del trasplante del tejido embrionario extienden sus axones dentro del tejido del huésped hasta por 2 mm de longitud, tanto en la interfase rostral como en la caudal.<sup>92</sup>

## Oligodendrocitos

Trasplantes de los oligodendrocitos en el sitio de la lesión en la médula espinal pueden favorecer la remielinización de los axones para establecer la transmisión normal del impulso nervioso y la mejor función neurológica.<sup>93</sup>

Sin embargo, los oligodendrocitos también tienen efecto negativo sobre la regeneración de los axones porque expresan moléculas inhibitorias.<sup>94</sup>

## Células de Schwann

Los trasplantes de nervio periférico promueven la regeneración de la médula espinal, y este efecto puede ser atribuido a la participación de las células de Schwann responsables de la mielinización de los axones en el sistema nervioso periférico. Las células de Schwann que son transplantadas en la médula espinal lesionada inhiben la proliferación endógena de la glia y son capaces de remielinizar los axones de la médula espinal. Son capaces de secretar diversos factores de crecimiento y, por lo tanto, restablecer la conducción apropiada del impulso nervioso.<sup>95</sup>

Chen y colaboradores investigaron si el crecimiento axonal aumenta cuando se administra un tratamiento con metilprednisolona (30 mg/kg) conjuntamente con un trasplante de células de Schwann de nervio ciático periférico, purificadas y posteriormente cultivadas dentro del tejido medular lesionado por sección; los resultados demostraron que el tratamiento con metilprednisolona favorece una mejor regeneración axonal.<sup>96</sup>

## Astrocitos

A pesar de que existe la teoría de que la proliferación astrocítica responsable de la formación de la cicatriz en la zona de lesión impide la regeneración axonal, se han probado trasplantes de astrocitos en la zona de lesión; los resultados demuestran que se incrementa la remielinización y se reduce la formación de la cicatriz.<sup>97</sup> Además, el trasplante de astrocitos inmaduros en la zona de lesión puede estimular la regeneración.<sup>98</sup>

## Microglia

Otra línea celular que se ha probado para tratar de restablecer la función neurológica son los trasplantes de células de la microglia. Algunos autores proponen que las células de la microglia incrementan la lesión en el sistema nervioso central porque producen y secretan diversas moléculas citotóxicas, pero también secretan diversas citocinas benéficas y factores de crecimiento.<sup>99</sup> Con base en estos antecedentes, los trasplantes

de células de la microglia en el sitio de la lesión podrían favorecer la regeneración.

**Araceli Díaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

## Células progenitoras multipotenciales (*stem cells*)

Son células inmaduras generadas durante el desarrollo embrionario y que han sido aisladas del cerebro o de la médula espinal. Con el propósito de obtener resultados eficientes en la reparación del tejido nervioso, estas células son manipuladas con métodos de ingeniería genética para inducir la síntesis de proteínas específicas como neurotrofinas, neurotransmisores, enzimas, moléculas de la matriz extracelular y moléculas de adhesión superficial.<sup>100</sup>

En un modelo experimental fueron transplantadas células fetales de médula espinal de humano dentro de la sustancia gris dorsal de ratas adultas no lesionadas. Los resultados indican que la sobrevida de las células transplantadas es de 1 a 5 % después de transcurrir 120 días de realizando el trasplante y el mayor número de células se localizó en la sustancia gris. Estos resultados no aportan evidencias de que las células se hayan diferenciado en neuronas, sin embargo, se encontró un fenotipo glial por inmunohistoquímica.<sup>101</sup>

También se han inyectado células precursoras multipotenciales derivadas de la médula fetal a través de la duramadre en el cordón torácico de ratas adultas. Los resultados obtenidos muestran que el tejido donador rellena los espacios en el epicentro de la lesión, además, se extiende rostral y caudalmente más de 7 mm. Los estudios inmunohistoquímicos revelan la invasión del trasplante dentro de las fibras del huésped, sin embargo, los estudios de conducta evaluados a través del análisis de la base de soporte y la longitud de la zancada concluyen que la actividad motora espontánea no mejora, solamente se muestra una mejoría significativa una semana después del trasplante.<sup>102</sup>

En un estudio realizado recientemente se transplantaron *stem cells* dentro de la médula espinal torácica de rata, nueve días después de una lesión traumática. El análisis histológico de dos y cinco semanas después muestra que las células transplantadas han migrado 8 mm alrededor del borde de la lesión y se han diferenciado en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.

El análisis de la calidad de la marcha demuestra que los animales tienen buen soporte del tren posterior y la marcha es coordinada.<sup>103</sup>

## Fibroblastos

Después de producirse una LTME se observa disminución en la función neurológica causada principalmente por la desmielinización de los axones que sobrevivieron al trauma. Se sabe que *in vitro* las neurotrofinas tienen la capacidad de inducir oligodendrogliosis y remielinización axonal. Este efecto fue probado *in vivo* por McTigue y colaboradores, utilizando trasplantes de fibroblastos implantados de manera subcutánea en ratas lesionadas por contusión.<sup>104</sup> Los fibroblastos fueron manipulados genéticamente para tener capacidad de sintetizar diversas neurotrofinas como la neurotropina-3 (NT-3), factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), factor neurotrófico ciliar, factor de crecimiento neural, factor de crecimiento básico de los fibroblastos; como grupo control implantaron fibroblastos con capacidad para sintetizar beta-galactosidasa; 10 semanas después de la lesión observaron que todos los trasplantes contenían axones, sin embargo, los que contenían NT-3 y FNDC mostraron significativamente más axones cuando se compararon con el grupo control, o con los trasplantes que producían otro tipo de factor de crecimiento; además, se identificó mayor cantidad de proteína básica de la mielina en los trasplantes que también sintetizaban NT-3 y FNDC. Estos resultados sugieren un incremento en la mielinización. Finalmente, para determinar si la mielinogénesis se asociaba con la proliferación de oligodendrocitos, se utilizó bromodeoxiuridina (BrdU) como marcador de la división celular. Los resultados demostraron que en los trasplantes con NT-3 y FNDC se observó mayor cantidad de oligodendrocitos positivos a BrdU que en el grupo control. Estos resultados sugieren que la NT-3 y el FNDC inducen mielinogénesis como resultado de un incremento en la proliferación de los oligodendrocitos.

## Conclusiones

En esta revisión se muestra un panorama general de las diversas estrategias neuroprotectoras que se han desarrollado para atenuar los daños secundarios a una lesión medular, así como los avances logrados hasta el momento. Como se mencionó previamente, los procesos fisiopatológicos involucran mecanismos complejos de daño que alteran el funcionamiento neurológico normal de manera irreversible, además, la pobre capacidad de regeneración espontánea observada en el sistema nervioso central lesionado incrementa la complejidad para tratar de encontrar un manejo efectivo de este padecimiento.

Aun cuando se han demostrado diversos efectos benéficos con cada una de las estrategias farmacológicas en modelos experimentales de lesión, los resultados han sido poco efectivos en los pacientes y no existe actualmente un tratamiento eficaz para modular el daño secundario y detener los procesos destructivos desencadenados después de la lesión.

Actualmente la única estrategia farmacológica prescrita en pacientes con traumatismo medular es la administración de metilprednisolona, sin embargo, su uso no solamente ofrece efectos benéficos sino también produce efectos adversos, consecuencia probable de su administración en megadosis. Levy y colaboradores<sup>105</sup> informaron que el tratamiento con MP produce sangrados intestinales, además, puede exacerbar la necrosis neuronal posisquémica e inhibir el crecimiento axonal.<sup>106</sup> Así mismo, se ha propuesto que la MP puede interferir con la regeneración neuronal.<sup>21</sup>

Finalmente, se sabe que el uso de corticosteroides administrados en megadosis y de forma continua provoca efectos tóxicos que en potencia ponen en peligro la vida de los pacientes.<sup>107</sup> La complicación más grave es la insuficiencia suprarrenal aguda ya que existe supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; existen otras complicaciones como anormalidades de líquidos y electrólitos, hipertensión, hiper glucemia, incremento de la sensibilidad a infecciones, osteoporosis, miopatía y alteraciones

conductuales.<sup>107</sup> Aun cuando recientemente se ha propuesto que el tratamiento con MP debe ser reconsiderado,<sup>39</sup> actualmente es el único administrado en pacientes con traumatismo medular, lo que demuestra que nos enfrentamos a un problema sin buenas alternativas terapéuticas.

Se ha abordado el problema tratando de inducir el crecimiento y la regeneración axonal, incrementando la secreción y síntesis de factores tróficos a través de células gliales modificadas o por administración exógena.<sup>108</sup> Otra alternativa son los trasplantes de células gliales (oligodendroцитos, astrocitos, microglia, células de Schwann y de *stem cells*) o de nervios periféricos como inducidores de la regeneración.<sup>109</sup>

Diversos autores proponen que deben desarrollarse estrategias neuroprotectoras que intenten restablecer el medio ambiente favorable para inducir procesos de crecimiento y regeneración axonal.

Finalmente, Schwab señala que la restauración de la médula espinal lesionada requiere diversas estrategias de reparación utilizadas solas o en combinación.<sup>110</sup> El trasplante de una monocapa celular para formar un puente entre la cicatriz y el quiste resulta ser una buena opción, además, se requiere de un tratamiento con diversos anticuerpos u otros agentes que contrarresten el efecto inhibitorio del crecimiento neurítico, aplicados probablemente a través de bombas. Así mismo, el uso de moléculas que promuevan el crecimiento neurítico aplicadas de manera exógena o sintetizadas por medio de trasplantes de diversas células genéticamente modificadas con capacidad para sintetizar diversos factores tróficos, podrían incrementar el crecimiento y la regeneración nerviosa.

## Referencias

- Berkowitz M, Harvey C, Greene C, Wilson S. The economic consequences of traumatic spinal cord injury. New York: Demos Medical Publishing; 1992.
- Pardini CM. Epidemiología de la lesión medular traumática en el Distrito Federal. Tesis doctoral, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, 1998.
- Zeiling G, Dolev M, Weidarden H, Blumen N, Shemesh Y, Ohry A. Long-term and mortality after spinal cord injury: 50 years of follow-up. Spinal Cord 2000;38(9):563-566.
- Lemke M, Demediuk P, McIntosh TK, Vink R, Faden AI. Alterations in tissue Mg<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup> and spinal cord edema following impact trauma in rats. Bioch Cioph Res Com 1987;147(3):1170-1175.
- Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. Brain Res 1986; 365(1):42-53.
- Balentine JD. Spinal cord trauma: In search of the meaning of granular axoplasm and vesicular myelin. J Neuropath Exp Neurol 1988;47(2):77-92.
- Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. Ann Neurol 1988;23(6):623-626.
- Braughler JM, Hall ED. Involvement of lipid peroxidation in CNS injury. J Neurotrauma 1992;9 (Suppl 1):S1-S7.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic neurochemistry molecular, cellular and medical aspects. Sixth edition. New York: Lippincott Raven; 1998.
- Ducker TB, Zeidman SM. Spinal cord injury. Role of steroid therapy. Spine 1994;19(20):2281-2287.
- Espersen GT, Ernst E, Vestergaard M, Pedersen JO, Grunnet N. Changes in PMN leukocytes migration activity and complement C3d level in RA patients with high disease activity during steroid treatment. Scand J Rheumatol 1989;18(1):51-56.
- Becker J, Grasso RJ. Suppression of phagocytosis by dexamethasone in macrophage culture: Inability of arachidonic acid, indometacin and nordihydroguaiaretic acid to reverse the inhibitory response mediated by a steroid-inducible factor. Int J Immunopharmacol 1985;7(6):839-847.
- Schleimer RP, Freeland HS, Peters SP, Brown KE, Derse CP. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, quemetaxis, binding to vascular endothelium and formation leukotriene B4 by purified human neutrophils. J Pharmacol Exp Ther 1989;250(2):598-605.
- Bartholdi D, Schwab ME. Methylprednisolone inhibits early inflammatory processes but not ischemic cell death after experimental spinal cord lesion in the cat. Brain Res 1995;672(1-2):177-186.
- Hargreaves KM, Costella A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by micro dialysis probes. Clin Pharmacol Ther 1990; 48(2):168-178.
- Williams KI, Higgs GA. Eicosanoids and inflammation. J Pathol 1988;156(2):101-110.
- Flowers RJ. Glucocorticoids and inhibition of phospholipase A2. En: Schleimer RP, Claman HN, Oronskey AL, editors. Antiinflammatory steroid action: Basic and clinical aspects. New York, USA: Academic Press; 1989.
- Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. JAMA 1984;25(1):45-52.
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leo LS, Freeman DF, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury study. J Neurosurg 1985;63(5):704-713.

**Araceli Diaz Ruiz et al.**  
**Neuroprotección**  
**después de una lesión**  
**medular**

20. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, 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;322(20):1405-1411.
21. Bracken, MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1992;76(1):23-31.
22. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277(20):597-604.
23. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Result of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg* 1998;89(5):699-706.
24. Braughler JM, Chase RL, Neff GL, Yonkers PA, Day JS, Hall ED, et al. A new 21-aminosteroid antioxidant lacking glucocorticoid activity stimulates adrenocorticotropin secretion and blocks arachidonic acid release from pituitary tumor (AtT-20) cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244(2):423-427.
25. Hall ED, Yonkers PA, Andrus PK, Cox WJ, Anderson DK. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9(Suppl 2):S425-S442.
26. Coates JR, Sorjonen DC, Simpson ST, Cox RN, Wright CJ, Hudson AA, et al. Clinicopathology effect of a 21-aminosteroid compound (U74389G) on high dose methylprednisolone on spinal cord function after stimulated spinal cord trauma. *Vet Surg* 1995;24(2):128-139.
27. Anderson DK, Braughler JM, Hall ED, Waters TR, McCall JM, Means ED. Effects of treatment with U-74600F on neurological outcome after spinal cord injury. *J Neurosurg* 1988;69(4):562-567.
28. Hall ED. Effect of the 21-aminosteroid U74006F on posttraumatic spinal cord ischemia in cats. *J Neurosurg* 1988;68(3):462-465.
29. Olsson Y, Sharma HS, Nyberg F. The opioid receptor antagonist naloxone influences the pathophysiology of spinal cord injury. *Prog Brain Res* 1995; 104:381-399.
30. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS-2. *J Neurosurg* 1993;79(4):500-507.
31. Xiao J, Zhao D, Hou T, Wu K, Zeng H. Synergetic protective effects of combined blockade by two kinds of autolesion mediador receptor on neurological function after cervical cord injury. *Chin Med J (Engl)* 1998;111:443-446.
32. Chang RC, Rota C, Glover RE, Mason RP, Hong JS. A novel effect of an opioid receptor antagonist, naloxone, on the production of reactive oxygen species by microglia: a study by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 2000;854: 224-229.
33. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury-a randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991;324(26):1829-1838.
34. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996;76(2):319-370.
35. Hukuda S, Maeda T. The role of GM-1 ganglioside in the injured spinal cord of rats: An immunohistochemical study using GM-1 antisera. *J Neurotrauma* 1996;13(3):163-170.
36. Rhoney DH, Luer MS, Hughes M, Hatton J. New pharmacologic approaches to acute spinal cord injury. *Pharmacotherapy* 1996;16(3):382-392.
37. Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D, The Sygen Study Group. The Sygen Multicenter Acute Spinal Cord Injury Study. *Spine* 2001;15;26 (24 Suppl):S87-S98.
38. Fehlings MG, Tator CH. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1989;71(3):403-416.
39. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassie P, Thicoipé M, Dabadie P. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000;38:71-76.
40. Choi DW. Ion dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987;7(2):369-379.
41. von Euler M, Li-Li M, Whirtemore S, Seiger A, Sundstrom E. No protective effect on the NMDA antagonist memantine in experimental spinal cord injuries. *J Neurotrauma* 1997;14(1):53-61.
42. Liu S, Ruenes GL, Yezierski RP. NMDA and non-NMDA receptor antagonists protect against excitotoxic injury in the rat spinal cord. *Brain Res* 1997;756(1-2):160-167.
43. Haghghi SS, Johnson GC, de Vergel CF, Vergel Rivas BJ. Pretreatment with NMDA receptor antagonist MK801 improves neurophysiological outcome after an acute spinal cord injury. *Neurol Res* 1996;18(6):509-515.
44. Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niijima T, et al. Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventive effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Neurosurg* 1999;(1 Suppl):98-104.
45. Anneser JM, Horstmann S, Weydt P, Borasio GD. Activation of metabotropic glutamate receptors

- delays apoptosis of chick embryonic motor neurons in vitro. *Neuroreport* 1998;9(9):2039-2043.
46. Lang-Lazdunski L, Heurteau C, Vaillant N, Widmann C, Lazdunski M. Riluzole prevents ischemic spinal cord injury caused by aortic crossclamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117 (5):881-889.
47. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, et al. Reduction of spinal cord injury by administration of iloprost, a stable prostacyclin analog. *J Neurosurg* 1997;86(6):1007-1011.
48. Hamada Y, Ikata T, Katoh S, Nakauchi K, Niwa M, Kawai Y, et al. Involvement of an intercellular adhesion molecules, I-dependent pathway in the pathogenesis of secondary changes after spinal cord injury in rats. *J Neurochem* 1996;66(4):1525-1531.
49. Mabon PJ, Weaver LC, Dekaban GA. Inhibition of monocyte/macrophage migration to a spinal cord injury site by an antibody to the integrin alpha D: A potential new antiinflammatory treatment. *Exp Neurol* 2000;166(1):52-64.
50. Hallenbeck JM, Jacobs TP, Feden AI. Combined PGI2, indomethacin, and heparin improve neurological recovery after spinal trauma in cats. *J Neurosurg* 1983;58(5):749-754.
51. Kahan BD. Cyclosporine. *New Engl J Med* 1989; 321(25):1725-1738.
52. Diaz-Ruiz A, Ríos C, Duarte I, Correa D, Guízar-Sahagún G, Gríjalva I, et al. Cyclosporin-A inhibits lipid peroxidation after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett* 1999;266(1):61-64.
53. Diaz-Ruiz A, Ríos C, Duarte I, Correa D, Guízar-Sahagún G, Gríjalva I, et al. Lipid peroxidation inhibition in spinal cord injury: Cyclosporin-A vs. methylprednisolone. *Neuroreport* 2000;11(8):1765-1767.
54. Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci* 1995;15(11):7509-7516.
55. Bavetta S, Hamlyn Pj, Burnstock G, Lieberman AR, Anderson PN. The effects of FK506 on dorsal column axon following spinal cord injury in adult rats: Neuroprotection and local regeneration. *Exp Neurol* 1999;158(2):382-393.
56. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Harada N, Johno M, et al. Gabexate mesylate, a synthetic protease inhibitor, prevents compression-induced spinal cord injury by inhibiting activation of leukocytes in rats. *Crit Care Med* 1997;25(5):874-879.
57. Kaptanoglu E, Caner HH, Surucu HS, Akbiyik F. Effect of mexiletine on lipid peroxidation and early ultrastructural findings in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1999;91(2 Suppl):200-204.
58. Abe K, Morita S, Kikuchi T, Itoyama Y. Protective effect of a novel free radical scavenger, OPC-14117, on wobbler mouse motor neuron disease. *J Neurosci Res* 1997;48(1):63-70.
59. Horakova L, Stolc S. Antioxidant and pharmacodynamic effects of pyridoindole stobadine. *Gen Pharmacol* 1998;30(5):627-638.
60. Nemoto T, Sekikawa T, Suzuki T, Moriya H, Nakaya H. Inhibition of nitric oxide synthesis accelerates the recovery of polysynaptic reflex potentials after transient spinal cord ischemia in cats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997;355(4):447-451.
61. Hu WH, Li F, Qiang WA, Liu N, Wang GQ, Xiao J, Liu JS, Liao WH, Jen MF. Dual role for nitric oxide in dynorphin spinal neurotoxicity. *J Neurotrauma* 1999;16(1):85-98.
62. Zeman RJ, Feng Y, Peng H, Etlinger JD. Clenbuterol, a  $\beta_2$  adrenoreceptor agonist improves locomotion and histological outcomes after spinal cord contusion in rats. *Exp Neurol* 1999;159(1):267-273.
63. Farooque M, Isaksson J, Jackson DM, Olsson Y. Clomethiazole (ZENDRA, CMZ) improves hind limbmotor function and reduced neuronal damage after several spinal cord injury in rat. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999;98(1):22-30.
64. Suzer T, Coskun E, Islekkel H, Tahta K. Neuroprotective effect of magnesium on lipid peroxidation and axonal function after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999;37(7):480-484.
65. Segal JL, Pathak MS, Hernández LP, Himber PL, Brunnemann SR, Charter RS. Safety and efficacy of 4-aminopyridine in humans with spinal cord injury: A long-term, controlled trial. *Pharmacotherapy* 1999; 19(6):713-723.
66. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull* 1999;49(6): 377-391.
67. Huber AB, Schwab ME. Nogo-A a potent inhibitor of neurite outgrowth and regeneration. *Biol Chem* 2000;38(5-6):407-419.
68. Beattie MS, Li Q, Bresnahan JC. Cell death and plasticity after experimental spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2000;128:9-21.
69. Rabchevsky AG, Smith GM. Therapeutic interventions following mammalian spinal cord injury. *Arch Neurol* 2001;28:721-726.
70. David S. Axon growth promoting and inhibitory molecules involved in regeneration in the adult mammalian central nervous system. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev* 1998;4:171-178.
71. Davies SJ, Goucher DR, Doller C, Silver J. Robust regeneration of adult sensory axons in degenerating white matter of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1999;19:5810-5822.
72. Pasterkamp RJ, Holtmaat A, De Wit J, De Winter F, Verhaagen J. Expression of the gene encoding the chemorepellent semaphorina III is induced in the fibroblast component of neural scar tissue formed following injures of adult but not neonatal CNS. *Mol Cell Neurosci* 1999;13:143-163.
73. Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes

- nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988;1:85-96.
74. Bregman BS, Kunkelbagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 1995;378:498-501.
  75. Chen MS, Huber AB, van der Daar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, Christ F, Schwab ME. Nogo-A is a myelin. *Nature* 2000;403:434-439.
  76. GrandPre T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a reticulon protein. *Nature* 2000;407:963-970.
  77. Britton PA, Flanagan JG. Nogo domains and a Nogo receptor: Implications for axon regeneration. *Neuron* 2001;30:11-14.
  78. Oudega M, Hagg T. Nerve growth factor promotes regeneration of sensory axons into the adult rat spinal cord. *Exp Neurol* 1996;140(2):218-229.
  79. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000;403(6767):312-316.
  80. Tuszyński MH. Gene therapy for nervous system disease. *Ann NY Acad* 1997;835(19):1-11.
  81. Novikov L, Novikova L, Kellerth JO. Brain-derived neurotrophic factor promotes axonal regeneration and long-term survival of adult rat spinal motoneurons in vivo. *Neuroscience* 1997;79(3):765-774.
  82. Rabchevsky AG, Fugaccia I, Fletcher-Turner A, Blades DA, Mattson MP, Scheff SW. Basic fibroblast growth factor (bFGF) enhances tissue sparing and functional recovery following moderate spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1999;16(9):817-830.
  83. Teng YD, Mocchetti I, Wrathall JR. Basic and acidic fibroblast growth factors protect spinal motor neurons in vivo after experimental spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 1998;10(2):798-802.
  84. Teng YD, Mocchetti I, Taveira-DaSilva AM, Gillis RA, Wrathall JR. Basic fibroblast growth factor increases long-term survival of spinal motor neurons and improves respiratory function after experimental spinal cord injury. *J Neurosci* 1999;19(16):7037-7047.
  85. Lee TT, Green BA, Dietrich WD, Yezierski RP. Neuroprotective effects of basic fibroblast growth factor following spinal cord contusion injury in the rat. *J Neurotrauma* 1999;16(5):347-356.
  86. Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, Moyer MP, Hulsebosch CE. Transplant therapy: recovery of function after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1997;14(8):479-506.
  87. Taoka Y, Okajima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol* 1998;56(3):341-358.
  88. McDonald JW. Repairing the damage spinal cord. *Sci Am* 1999;281(3):64-73.
  89. Rossignol S, Chau C, Brustein E, Belanger M, Barbeau H, Drew T. Locomotor capacities after complete and partial lesion of the spinal cord. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1996;56:449-463.
  90. Gimenez-y-Ribotta M, Orsal D, Feraboli-Lohnherr D, Privat A. Recovery of locomotion following transplantation of monoaminergic neurons in the spinal cord of paraplegic rats. *Ann NY Acad Sci* 1998;860:393-411.
  91. Dumouli A, Privat A, Gimenez-y-Ribotta M. Transplantation of embryonic Rafe cells regulates the modifications of the gabaergic phenotype occurring in the injured spinal cord. *Neuroscience* 2000;5:173-182.
  92. Bamber NI, Li H, Aebsicher P, Xu XM. Fetal spinal cord tissue in mini-guidance channels promotes longitudinal axonal growth after grafting into hemisectioned adult rat spinal cords. *Neural Plast* 1999;6:103-121.
  93. Jeffery ND, Crang AJ, O'Leary MT, Hodge SJ, Blakemore WF. Behavioral consequences of oligodendrocyte progenitor cell transplantation into experimental demyelinating lesion in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1999; 11(5):1508-1514.
  94. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. Perspectives: neurobiology. Regeneration in the nogo zone. *Science* 2000;287(5454):813-814.
  95. Menei P, Montero-Menei C, Whittemore SR, Bunge RP, Bunge MB. Schwann cell genetically modified to secrete human BDNF promote enhanced axonal regrowth across transected adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1998;10(2):607-621.
  96. Chen A, Xu XM, Kleitman N, Bunger MB. Methylprednisolone administration improves axonal regeneration into cell grafts in transected adult rat thoracic spinal cord. *Exp Neurol* 1996;138:261-276.
  97. Franklin RJ, Crang AJ, Blakemore WF. Transplanted type-1 astrocytes facilitate repair of demyelinating lesions by host oligodendrocytes in adult rat spinal cord. *J Neurocytol* 1991;20(5):420-430.
  98. Kliot M, Smith GM, Siegal JD, Silver J. Astrocyte-polymer implants promotes regeneration of dorsal root fibers into the adult mammalian spinal cord. *Exp Neurol* 1990;109(1):57-69.
  99. Robchevsky AG, Streit WJ. Role of microglia in postinjury repair and regeneration of the CNS. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev* 1998;4:187-192.
  100. Barami K, Díaz FG. Cellular transplantation and spinal cord injury. *Neurosurgery* 2000;47:691-700.
  101. Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, Moyer MP, Hulsebosch CE. Transplant therapy: Recovery of function after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1997;14:479-506.
  102. Reier PJ, Stokes BT, Thomson FJ, Anderson DK. Fetal cell grafts into resection and contusion/compression injuries of the rat and cat spinal cord. *Exp Neurol* 1992;115:177-188.
  103. McDonal JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DJ, Choi DW. Transplanted embryonic stem cell survive differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999;5:1410-1412.

104. McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, Gage FH. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1998;18:5354-5365.
105. Levy ML, Gams W, Wijesinghe HS, SooHoo WE, Adkins RH, Stillerman CB. Use of methylprednisolone as an adjunct in the management of patients with penetrating spinal cord injury: Outcome analysis. *Neurosurgery* 1996;39:(6)1141-1149.
106. Bracken MB, Holford TR. Effect of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NACIS-2. *J Neurosurg* 1993;79(4):500-507.
107. Goodman GA. The pharmacological basis of the therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1990.
108. Jones LL, Oudega M, Bunge MB, Tuszyński MH. Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. *J Physiol* 2001;15(533):83-89.
109. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo O, Hurbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury. Part II: Contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharm* 2001;24(5):265-279.
110. Schwab ME. Repairing the injured spinal cord. *Science* 2002;295:1029-1031. 

**Araceli Diaz Ruiz et al.  
Neuroprotección  
después de una lesión  
medular**