Rev. Esp. de Cir. Ost., 17, 293-302 (1982)

CIUDAD SANITARIA DE LA S. S. LA FE.
DEPARTAMENTO DE REHABILITACIÓN

Jefe Departamento: J. V. FORNER VALERO

Farmacología de la lesión medular

J. V. FORNER VALERO

El primer problema que se nos plantea ante un lesionado medular agudo, es procurar que su lesión mejore en lo posible, o al menos que no se agrave. Dejando aparte la reducción del foco de fractura o la laminectomía decompresora que en todo caso actuarían mecánicamente, es interesante conocer si existe alguna droga que pueda evitar la destrucción medular o en todo caso favorecer la posible regeneración. Esto sería muy importante en las lesiones incompletas, ya que al preservarse más substancia nerviosa habría posteriormente una mayor recuperación funcional. En las lesiones completas altas también podría ser de mucha importancia la disminución de la destrucción nerviosa, ya que las lesiones medulares no son nunca tan simples como si estuvieran producidas por una hoja de afeitar, si no que se extienden proximalmente en forma de cono, de modo que aunque dicha lesión sea completa a partir de un determinado nivel, existen por encima de éste lesiones parciales que pueden tener gran importancia en determinados segmentos medulares, tales como ocurre en la región cervical. La disminución de estas lesiones podría tener sin duda gran importancia funcional.

Hemos de decir que aunque en el momento actual no está probado que substancia alguna actúe eficazmente disminuyendo los efectos de la lesión medular, lo cierto es que diversas substancias han sido preconizadas y utilizadas en animales de experimentación por distintos autores, con resultados más o menos satisfactorios.

Al revisar la abundante bibliografía sobre el tema sorprende la cantidad y diversidad de substancias que se han mostrado útiles en la prevención de la necrosis medular experimental posttraumática y que sin embargo no han conseguido imponerse en la clínica diaria.

Lo más importante actualmente es saber que existe una intensa investigación en este sentido y es probable que se encuentre pronto una solución satisfactoria.

Como podemos fácilmente comprender, la acción de una determinada droga sobre la médula traumatizada es muy difícil de valorar, ya que habría que comparar la evolución de la lesión en dos grupos de pacientes perfectamente homologados, y, lo suficientemente numerosos para que los resultados fueran el trabajo de múltiples equipos perfectamente coordinados durante muchos años de investigación. Es por tanto imprescindible recurrir a la experimentación animal para aplicar luego al hombre los resultados obtenidos en aquéllos.

Un paso importante en este sentido lo dio ALLEN en 1908, al describir en el hombre la aparición de necrosis hemorrágicas medulares centrales e idear un modelo experimental básico para producir en los animales lesiones cuantificables y fácilmente reproducibles.

Dicho método consiste esencialmente en

dejar caer un peso desde una determinada altura, mediante la ayuda de un guía, sobre la médula expuesta quirúrgicamente rodeada de sus membranas. De esta forma el traumatismo se puede cuantificar en grs/cm de altura, aunque haya que tener en cuenta diversos factores que pueden modificar de manera notable los resultados, como son:

a) Superficie del objeto que golpea, ya que a menor superficie, a igualdad de peso y altura corresponde una mayor presión.

b) Región de la médula sometida al traumatismo, ya que su sensibilidad a éste es diferente en relación principalmente con la vascularización.

c) Especie animal en la que se experimenta.

Se han ideado otros métodos para producir lesiones medulares que permiten cuantificar los traumatismos, de modo que se puedan estudiar grupos de animales convenientemente homologados para hacer comparaciones válidas.

Entre estos métodos podemos citar:

1. Rodear la médula con un manguito de silastic que se hincha y permite aplicar una compresión circunferencial medible durante un tiempo determinado (RIVLIN y col. 1978).

2. Colocar un peso sobre la médula durante un tiempo determinado, lo cual permite la cuantificación en peso por unidad de tiempo.

Patología de la lesión medular

En líneas generales la médula es muy resistente al estiramiento y a la compresión de modo que raramente es totalmente seccionada durante el traumatismo inicial, pero al cabo de unas horas van apareciendo unas lesiones de necrosis que aumentan la lesión anatomopatológica primitiva, indicando que hay determinados factores agravantes de dicha lesión.

Todo parece indicar que la lesión se produce en dos etapas:

a) Una primera por acción del traumatismo directo y en relación con la intensidad de éste.

b) Una segunda determinada por la acción de determinados factores endógenos que podrían ser contrarrestados una vez conocidos.

Diversos autores han seguido la evolución anatomopatológica y demostrado la naturaleza progresiva de las lesiones medulares post-traumáticas experimentales (WHITE y col. 1969, GOODKIN y col. 1969, DUCKER y col. 1971, WAGNER y col. 1971, OSTERHOLM y col. 1972, DOHRMANN 1972).

Así, después de un traumatismo experimental severo de la médula encontramos las siguientes lesiones (OSTERHOLM 1974).

a) A los treinta minutos hay unas pequeñas hemorragias en la substancia gris central debidas a la rotura de pequeños vasos con paso de los eritrocitos a los espacios perivasculares.

b) A las dos horas, las petequias van aumentando de tamaño y se observa una reacción de polinucleares y microglia junto con alteraciones neuronales. La congestión vascular y la extravasación sanguínea indican una hiperreactividad vascular traumática.

c) A las cuatro horas se ha producido una necrosis que afecta hasta el 40 por 100 de la substancia gris y la substancia blanca adyacente, en cuya periferia encontramos numerosos polinucleares y material necrótico con retracción de las vainas de mielina.

d) Esta necrosis progresa en sentido longitudinal y en sentido radial, así, a las 24 horas la zona de médula afectada está compuesta por un tejido necrótico, amorfo con eritrocitos. El área de esta necrosis hemorrágica se puede medir y relacionarse con el área total de la médula, así, como también es posible medir su volumen.

Los estudios con microscopio electrónico (DOHRMANN y col. 1971), han demostrado

la gran sensibilidad de los pequeños vasos al traumatismo observándose a los 5 minutos una dilatación de las venas postcapilares que dejan escapar por su endotelio eritrocitos al espacio perivascular. Las fibras mielínicas que son normales, a los 5 minutos, se van desmielinizando progresivamente y sufren degeneración axonal.

Esta secuencia de lesiones es muy parecida a la conseguida por WILSON y col. (1969), tras la ligadura experimental de varias arterias radiculares, lo que sugiere la posibilidad de que ambos tengan una patogenia común siendo la isquemia el factor más importante.

En resumen, todo favorece la hipótesis de que el traumatismo provoca una reacción microvascular que enlentece la circulación y conduce a una hipoxia (KELLY y cols. 1970) y necrosis medular subsiguiente.

Importancia de las catecolaminas

Los estudios bioquímicos y las técnicas de histofluorescencia parecen indicar que a consecuencia del traumatismo aumenta la concentración de catecolaminas en el sitio de la lesión (NISE y col. 1961-1974) y se ha demostrado por MAJNO y col. 1961, que la acumulación de diversos neurotransmisores tales como la histamina, la serotonina y la bradiquinina dan lugar a vasoespasmo, lesiones en el endotelio vascular y necrosis hemorrágica, por lo que sería fácil suponer que la liberación local de catecolaminas sería la responsable de las alteraciones microvasculares que dan lugar a la necrosis.

Sin embargo, los estudios bioquímicos realizados por diferentes autores han sido conflictivos, pues, mientras unos encuentran una elevación local de la norepinefrina tras el traumatismo medular (OSTERHOLM y col. 1972, SCHOULTZ y col. 1976), otros no encuentran ninguna variación (DE LA TORRE y col. 1974; NAFTCHI y col. 1974; RAWE y col. 1974; y TSUBOKAWA y col. 1975), y otros la encuentran incluso disminuída (HEDEMAN y col. 1974; BINGHAM y col. 1975; ZIVIN y col. 1976).

Una parecida discordancia existe con respecto a las variaciones locales de dopamina y serotonina encontrado por diferentes autores en la médula tras el traumatismo, por lo que por el momento no se pueden sacar conclusiones válidas en el momento presente (BRODNER y col. 1977).

Aunque en la médula existen terminaciones adrenérgicas que serían sensibles a las variaciones de norepinefrina hay serias dudas sobre la existencia de fibras dopaminérgicas afirmando algunos autores que la dopamina no actuaría por sí misma, sino como precursora de la norepinefrina. Otros autores como COMMISSIONG y SEDWICK 1975, creen en la posible existencia de fibras dopaminérgicas en la médula de los mamíferos.

El ciclo metabólico de estas substancias sería el siguiente:

Fenil-alanina
↓
Tirosina
↓ Tirosina-hidroxilasa
Dopa
↓ Dopa-decarboxilasa
Dopamina
↓ Dopamina B. hidroxilasa
Norepinefrina
↓
Adrenalina

La comprobación de la importancia de las catecolaminas en la patogénesis de la necrosis hemorrágica post-traumática, a través de alteraciones microvasculares, estaría en la protección contra dicha necrosis producida por substancias que inhiben la formación de dichas catecolaminas o bloquean sus efectos, de las cuales se han empleado varias:

a) La x-metil tirosina disminuye la producción de noradrenalina inhibiendo la enzima tirosina-hidroxilasa, que actúa en la

transformación de tirosina a dopa. Según OSTERHOLM y col. 1972, cuando se administra 15 minutos después del traumatismo proteje eficazmente contra la necrosis hemorrágica, que es ocho veces menor y produce una marcada mejoría clínica en los gatos, aunque aparecía una marcada diuresis que podría disminuir el edema medular y actuar favorablemente por este mecanismo. Otros autores como HEDEMAN y col. (1974) no encontraron ninguna acción beneficiosa con esta substancia.

b) x-Metil-Dopa (Aldomet).– Interfiere en el metabolismo de la dopa a dopamina, al producirse x-metil-dopamina y x-metil-noradrenalina que es un falso transmisor a nivel periférico y bloquea las terminaciones x-adrenérgicas. Parece que reduce en siete veces la necrosis hemorrágica medular post-traumática (OSTERHOLM 1974).

c) El FLA-63 que inhibe la enzima intraneuronal dopamina B-hidroxilasa y por tanto impide la formación de noradrenalina a partir de la dopamina (HILL y col. 1973), cuando se administra antes de la lesión en gatos previene eficazmente la aparición de la necrosis hemorrágica (ANDÉN y col. 1971).

d) Reserpina.– Actúa disminuyendo los depósitos de catecolaminas en el sistema nervioso central y periférico, reduciendo por tanto la cantidad de neurotransmisor disponible para su liberación. Según BLACK (1973), se obtienen con esta droga mejores resultados que con la descompresión, los esteroides o el oxígeno hiperbárico. REZAIAN (1977), también encuentra con esta droga un efecto favorable en ratas, aunque utiliza posteriormente la anestesia epidural con marcaína, obteniendo mejores resultados. Sin embargo RAWE y col. (1977), no encontraron con ella ningún efecto beneficioso.

e) La fenoxibenzamina (Dybeniline) que es un bloqueante x-adrenérgico impediría la acción de las catecolaminas a nivel de los receptores y también ha demostrado ser útil sólo o en combinación con la x-metil tirosina, para disminuir la necrosis hemorrágica (ANDÉN y col. 1967) y prevenir la parálisis post-traumática en perros (HEDEMAN y col. 1974).

En este mismo sentido creemos, podría ser útil la nicergolina (Sermion), aunque no conocemos la existencia de estudios sobre el particular.

Como vemos hay muchos trabajos experimentales que parecen demostrar la acción favorable de las substancias que interfieren con la producción de catecolaminas o en su efecto sobre las terminaciones x-adrenérgicas, aunque estos resultados no hayan sido contrastados por otros autores.

En todo caso, estas drogas no han pasado de la fase experimental, bien porque los resultados no hayan sido consistentes o porque los efectos secundarios hayan desaconsejado su uso en el hombre.

Esteroides

Con el mismo fin de reducir las lesiones que se producen después del traumatismo, se han utilizado los corticoides. Su eficacia es incuestionable en la reducción del edema cerebral e hipertensión intracraneal, en la protección de la membrana celular y en la estabilización de los lisosomas, por lo que se ha investigado extensamente en las lesiones medulares experimentales con resultados variables.

Así DUCKER y HAMIT (1969), observaron un efecto beneficioso en perros, administrando dexametasona intramuscular 3 horas después de la lesión. Este efecto beneficioso fue confirmado en monos por BLACK y MARKOWITZ en 1971.

LEWIN y col. (1974), estudiaron el edema post-traumático en gatos y observaron que aparece lentamente tras el traumatismo, siendo máximo entre el tercero y el sexto día y disminuyendo marcadamente hacia el noveno día. La administración de Dexametasona 48 horas antes e incluso 5 y 24 horas

después del traumatismo, tuvo muy poco efecto sobre el edema medular, pero evitó la pérdida de potasio al preservar la membrana celular y la recuperación funcional fue significativamente mejor que en los testigos.

También MEAUS y col. (1981), destacan el efecto beneficioso de la metil-prednisolona intravenosa, administrada 1 hora después del traumatismo medular en gatos.

Sin embargo, HEDEMAN y col. (1974), no encuentran ningún efecto beneficioso con la metil-prednisolona intravenosa, ni tampoco YEO y col. (1975) con el mismo producto administrado intratecalmente.

En conjunto la investigación parece estar a favor de los corticosteroides en la prevención del daño medular secundario, que serían eficaces por diversos mecanismos, según el autor:

a) Impedir la acción vasoconstrictora de substancias vasoactivas liberadas en el lugar del trauma.

b) Estabilizar las membranas biológicas, impidiendo la formación de ácido araquidónico, sustrato de las prostaglandinas vasoconstrictoras.

c) Disminuyendo la hipotensión del shock.

d) Favoreciendo la transmisión sináptica en la médula espinal.

e) Inhibiendo la liberación de endorfinas a nivel hipofisario.

Por todas estas razones, los corticosteroides son empleados en casi todas las unidades donde se tratan lesionados medulares agudos, siempre que no existan serias contraindicaciones que son de sobra conocidas.

Otros preparados utilizados

Los extractos del castaño de Indias o aescina (Feparil) han demostrado su utilidad en los traumatismos intracraneales, porque disminuyen el edema cerebral al cerrar las grietas en las vénulas postcapilares (PUT 1979). Por esta razón y dada su baja toxicidad merecería ser utilizada en los lesionados medulares agudos, aunque no existen estudios sobre el particular que prueben su eficacia en este aspecto.

También se ha observado por GAINER (1977) que la crocetina, un carotenoide hidrosoluble que aumenta la difusión tisular de oxígeno, administrada antes o después del traumatismo medular en perros, produjo una mejoría significativa de la función neuromuscular con respecto a testigos.

SENTER y col. (1979) han comprobado que el gama-hidroxibutirato, una substancia semejante al GABA, y que es depresor del S.N.C., administrada después del traumatismo evita la isquemía post-traumática y podría mejorar la función medular.

La terapia antifibrinolítica (ácido aminocaproico), al inhibir el paso de plasminógeno a plasmina evitaría la degradación de la fibrina de los coágulos que han taponado los vasos lesionados por el traumatismo evitando la hemorragia:

CAMPBELL y col. (1973) obtienen muy buenos resultados asociando esta terapia con los esteroides, y lo mismo, NAFTCHI y col. (1974) que atribuyen su efecto a la neutralización de las enzimas de los lisosomas, debido a su acción antiproteolítica, lo cual preservaría la membrana celular reforzando la acción de la metil-prednisolona.

El oxígeno hiperbárico también ha sido utilizado para mejorar la oxigenación de la médula traumatizada con efectos favorables según KELLY y col. (1972) y YEO (1977), pero aún no ha entrado en la terapéutica habitual. Este último lo utilizó a 3 atmósferas de presión durante 90 minutos, comenzando media hora después de producir el traumatismo en el cordero.

Sin embargo, a dosis de 5 atmósferas puede producir paraplejía en ratas.

No todos los autores han encontrado una isquemia medular tras el traumatismo, ya que algunos como KOBRINE y col. (1975) observaron una disminución del flujo san-

guíneo en la parte central de la médula, así como un aumento de éste en la substancia blanca que la rodea, llegando a duplicarse a las 4 horas y volviendo a la normalidad a las 24 horas. Esta vasodilatación sería debido a la histamina liberada y podría evitarse con la administración de antihistamínicos (clorfenilamina) y metiamida (KOBRINE y col. 1976).

Estudios más recientes sobre la irrigación medular, demuestran que el flujo sanguíneo en la substancia blanca no se afecta e incluso aumenta cuando el traumatismo medular es ligero y la paraplejía es transitoria, pero en las lesiones graves con paraplejía permanente se produce isquemia de la substancia blanca (LOHSE y col. 1980).

El flujo sanguíneo medular se ve incrementado después del trauma con la aminofilina y el isoproterenol (Aleudrina) según (DOW. EDWARDS y cols. 1980) que podrían tener también un efecto beneficioso sobre la recuperación neurológica aunque no existen pruebas experimentales de su eficacia.

No podemos dejar de mencionar aunque sea brevemente la utilización de la hipotermia local, con el fin de reducir los requerimientos metabólicos de las neuronas y enlentecer el proceso enzimático.

Algunos investigadores como ALBIM (1968), WHITE y col. 1969; KELLY y col. 1970; y NEGRIN 1973, han tenido éxitos con la hipotermia local, irrigando la superficie de la médula lesionada mediante unas cánulas adecuadas colocadas en el espacio subaracnoideo con suero enfriado entre 5 y 20° C.

Otros autores, sin embargo, como HOWITT y col. (1972), BLACK y col. (1971) y SELKER (1971), no han encontrado ninguna mejoría y en algunos casos incluso existió empeoramiento.

TATOR (1973) obtiene mejores resultados irrigando la superficie medular con suero a temperatura normal, por lo que el efecto beneficioso lo atribuye al lavado de substancias tóxicas.

Como puede verse, este procedimiento, que por lo demás es algo traumatizante, no es con seguridad eficaz y no ha entrado en el tratamiento rutinario.

Antagonistas de las endorfinas

Las endorfinas son substancias endógenas semejantes a los opiáceos que actúan sobre los receptores terminales de las fibras relacionadas con la sensación dolorosa, actuando por así decirlo como un «analgésico endógeno».

El opiáceo endógeno B-endorfina, que es el más activo se almacena junto con ella en caso de *stress* pudiendo contribuir a la producción de la hipotensión y el shock.

En estudios realizados en ratas por FADEN y HOLADAY (1978), pudieron comprobar que el Naloxone, droga que bloquea la acción de las endorfinas a nivel de los receptores, evitaba y corregía la hipotensión producida por la inyección endovenosa de endotoxinas de *Escherichia Coli* y era efectiva en el tratamiento del shock hipovolémico producido por hemorragia en ratas FADEN y HOLADAY (1979).

Parece ser que estas endotoxinas, provocan la secreción de ACTH y endorfinas por medio de factores liberadores hipotalámicos (MOBERG 1971).

La acción terapéutica de los corticoides podría deberse, como hemos mencionado antes a una inhibición de la liberación de endorfinas a nivel hipofisario.

Posteriormente, estos mismos autores partieron de la hipótesis de que la lesión medular post-traumática se agrava al producirse una hipotensión sistemática post-traumática, ya que la médula lesionada ha perdido su capacidad de autorregulación de su flujo sanguíneo, haciéndose dependiente de la presión arterial sistémica.

Dado que las B-endorfinas parecen tener un papel importante en la patogenia de la hipotensión post-traumática, un antagonista

de éstos, el Naloxone, podría ser útil en los traumatismos medulares.

En un estudio realizado en gatos, comprobaron que los animales a los que se administraba el Naloxone por vía I.V. a los 45 minutos de la lesión medular cervical, conservaban mejor su tensión arterial y conseguían una mejor recuperación neurológica, que a los testigos a los que se administraba una simple solución salina (FADEN y col. 1981).

Otros autores como YOUNG (1981), también han comprobado la eficacia del Naloxone, mejorando el flujo sanguíneo, aunque su acción podría deberse a otros efectos no relacionados con el bloqueo de los receptores de las endorfinas, si no a una acción directa sobre el sistema cardiovascular o a una modificación de los sistemas de oxidación-reducción.

Sin embargo, el Naloxone tiene el inconveniente de que al bloquear la acción de las endorfinas a nivel de los receptores en el S.N.C. interfiere con la acción analgésica de éstos pudiendo exacerbar el dolor post-traumático.

En la búsqueda de una droga que no tuviera estos inconvenientes, encontraron que la hormona liberadora de tirotropina (T.R.H.) es un antagonista fisiológico parcial de las endorfinas y de los opiáceos, teniendo el mismo efecto favorable sobre el aparato cardiovascular tras la producción experimental del shock y sin embargo no tiene efecto bloqueante de la acción analgésica de las B-endorfinas.

Tendría, pues, el efecto cardiovascular deseable sin aumentar la percepción dolorosa (HOLADAY y col. 1981).

En un estudio reciente FADEN y col. (1981), han podido comprobar que la hormona liberadora de tirotropina (T.R.H.), administrada por vía I.V. a gatos una hora después de la producción del traumatismo medular experimental, mejoraba la presión arterial y favorecía la recuperación funcional, siendo la función motora en los gatos tratados significativamente mejor, a la semana y a las seis semanas después de la lesión, que en los testigos.

Un grupo de gatos tratado de modo similar con dexametasona I.V., no mejoró con respecto a los que habían recibido una solución salina.

La hormona liberadora de tirotropina (T.R.H.), parece pues una droga prometedora en el tratamiento de las lesiones medulares traumáticas, siendo tan activa o más que el Naloxone para contrarrestar los efectos cardiovasculares de las endorfinas, sin influir sobre la percepción dolorosa.

El Naloxone se utiliza para contrarrestar los efectos de los opiáceos tras la anestesia o las intoxicaciones y para diagnosticar la dependencia al opio, ya que provoca el síndrome de abstinencia en los adictos.

La hormona liberadora de tirotropina (T.R.H.), se utiliza en la exploración de la función hipofisaria y en el tratamiento experimental de ciertos trastornos psiquiátricos.

Drogas para favorecer la regeneración medular

Aunque hasta el momento presente no hay ninguna droga que se haya mostrado eficaz en la regeneración de la médula seccionada, queremos exponer brevemente algunos de los estudios realizados en los últimos años.

En 1973 se publicaron los resultados favorables obtenidos por los doctores MATINIAN y UGRIUMOV, del Instituto Polenov de Leningrado, donde al parecer habían tratado con éxito un determinado número de pacientes, a base de enzimas locales y oxígeno hiperbárico (MATINIAN y col. 1976, MANNARINO, E. 1979).

En realidad el estudio con los enzimas locales había sido iniciado en EE.UU. hace más de 30 años, WINDLE y col. 1950-52 y en 1960, basados en la hipótesis de que el principal obstáculo para la regeneración de

los axones proximales es la cicatriz de tejido conjuntivo y glial a nivel de la lesión. Esta reacción cicatricial podría ser inhibida por enzimas proteolíticos y mucolíticos de los cuales se han empleado varios, tales como tripsina, lactasa, lipasa, hialuronidasa, etc.

El gran revuelo publicitario que ello provocó hizo que muchos pacientes se desplazaran a Leningrado para ser tratados allí y obligó a un estudio serio sobre el tema.

Los estudios de GUTH y col. 1978, demostraron que las lesiones provocadas por MATINIAN en ratas no eran completas y es bien conocido, que basta la preservación de un 5 por 100 de las fibras para que se produzca en estos animales una manifiesta recuperación funcional. Cuando las lesiones producidas eran completas, los axones no traspasaban la sección medular, deteniéndose en ese punto.

Al mismo resultado han llegado KOSEL y col. (1979) empleando la misma técnica.

También se han empleado por TATOR y col. (1980) las hormonas tiroideas, Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4) basándose en que dichas hormonas son necesarias para la maduración del S.N. Su administración a ratas mostró una significativa recuperación con respecto a los testigos.

No se conoce su modo de acción, pero podría favorecer la mielinización estimulando la enzima Adenosin-Trifosfatasa (ATP asa) que se encuentra inhibida tras el trauma medular según han demostrado CLEUDENON y col. (1978).

Otras drogas empleadas actualmente son el DMSO (dimetil-sulfóxido) y el M K-771.

Tras esta vista panorámica de las numerosas drogas empleadas, al parecer con éxito, en la recuperación de las lesiones medulares experimentales hemos de decir, que aunque ninguna ha demostrado ser eficaz de una forma clara e indudable, existen muchos caminos abiertos y una intensa labor de investigación dirigida a ello con esperanzadoras buenas perspectivas de éxito.

No cabe duda que por este camino seremos capaces en un futuro próximo de disminuir la lesión medular secundaria en los casos en que ésta sea incompleta.

BIBLIOGRAFIA

ALBIN, M. S.; WHITE, R. J.; ACOSTA-RUA, G. y col. (1968): Study of functional recovery produced by delayed localized cooling after spinal cor injury in primates. *J. Neurosurg.*, 29; 113-120.

ALLEN, A. R. (1908): Injuries of the spinal cord with the study nine cases with necropsy. *Jama,* 50, 941-952.

ANDEN, N. E.; FUXE, K.; CORRODI, H. y col. (1967): Increased impulse flow in bulbospinal noradrenaline neurones produced by catecholamine receptor blocking agents. *Europ J. Pharmacol.,* 2, 59-64.

ANDEN, N. E.; FUXE, K. (1971): Anew dopamine-B-hidroxylase inibiter: Effects on the noradrenaline concentration and on the action of L-DOPA in the spinal cord. *Brit J. Pharmacol,* 43, 747-756.

BINGHAN, W. G.; RUFFOLO, R.; FRIEDMAN, S. J. (1975): Catecholamine leels in the injured spinal cord of monkeys. *Journal of Neurosurgery,* 42, 174-178.

BLACK, P.; MARKOWITZ, R. S. (1971): Experimental spinal cord injury in monkeys: Comparison of steroids and hypothermia. *Surg Forum,* 22, 409-411.

BLACK, P. (1973): Spinal cord injury in monkey. Comparison of surgical decompression steroids and hyperbaric oxygen. Presented to the American Academy of Neurologists, Boston.

BRODNER, R. A.; DOHRMANN, C. K. (1977): Norepinephrine, Dopamine and serotonin in experimental spinal cord trauma. Current status. *Paraplegia,* 15, 166-171.

CAMPBELL, J. B.; DECRESCITO, V.; TOMASULA, J. J. y col. (1973): Experimental treatment of spinal cord contusion in the cast. *Surg. Neurol.* 1, 102-106.

CLENDENON, N. R.; GORDON, A. N. (1980): Inhibition of Na+ K+ activated A T P ase activity following experimental spinal cord trauma. *J. Neurosurg.* 49, 563-568.

COMMISSIONG, J. W.; SEDWICK, E. M. (1975): Dopamine and Noradrenaline in human spinal cord. *Lancet,* Vol. 347.

DE LA TORRE, J. C.; JOHNSON, C. M.; HARRIS, L. H.; KAJIHARA, K.; MULLAN (1974): Monoamine changes in experimental head and spinal cord trauma: Faibure to confirm previons observations. *Surgical Neurology,* 2, 5-11.

DOHRMANN, G. J.; WAGNER, F. C.; BUEY, P. C. (1971): The microvasculature in transitory

traumatic paraplegia. An electron microscopic study in the monkey. *J. Neurosurg,* 35, 263-271.

DOHRMANN, G. J. (1972): Experimental Spinal cord trauma. A historical review. *Arch Neurol,* 27, 468-473.

DUCKER, T. B.; HAMIT, H. F. (1969): Experimental treatments of acute spinal cord injury. *J. Neurosurg,* 30, 693-697.

DUCKER, T. B.; KINDT, G. W. KEMPE, L. G. (1971): Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J. Neurosurg,* 35, 700-708.

FADEN, A. I.; HALDAY, J. W. (1979): Opiate antognists. A role in the treatment of hypovolemic shock. *Science,* 205, 317-318.

FADEN, A. I.; JACOBS, T. P.; HOLADAY, J. W. (1981): Opiate entagonist improves neurologic recovery after spinal Injury. *Science,* 211, 493-494.

FADEN, A. I.; HOLADAY, J. W.; JACOBS, T. P. (1981): Thyrotropin-Releasing Hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *New Eng. J. Medicine,* 305-18, 1.063-1.067.

FREEMAN, L. W.; DONGALL, J. M.; TURBES and BOWMAN, D. E. (1960): The treatment of experimental lesions of the spinal cord of dogs with trypsin. *J. Neurosurg,* 17, 259-265.

GAINER, J. V. (1977): Use of Crocetin in experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg,* 46, 358-360.

GOODKIN, R.; CAMPBELL, J. B. (1969): Sequential pathologic changes in spinal cord injury, a preliminary report. *Surg Forum,* 20, 430-432.

GUTH, L.; BRIGHT, D. and DONATI, E. J. (1978): Functional deficits and anatomical alternations after high cervical spinal cord hemisection in the rat. *Exp. Neurol,* 58, 511-520.

HEDEMAN, L. S.; RANAJIT, S. (1974): Studies in experimental spinal cord trauma. Part I: Alterations in catecholamine levels. Part II: Comparison of treatment whith steroids, low molecular weight.

HILL, H.F.; OSTERHOLM, J. L. (1973): Noradrenergic mediation of experimental spinal injury Life Sci.

HOLADAY, J. W.; FADEN, A. I. (1978): Naoloxone reversal of endotoxin hypotension suggeste role of endorphins in shock. *Science,* 205, 317-318.

HOLADAY, J. W.; D'AMATO, R. J.; FADEN, A. I. (1981): Thyrotropin. Releasing Hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorragic shock. *Science,* 213, 216-218.

HOWITT, W. M.; TURNBULL, I. M. (1972): Effects of hypothermia and methysergide on recovery from experimental paraplegia. *Cand J. Surg.* 15, 179-186.

KELLY, D. L. Jr; LASSITER, K.R. L.; CALOGERO, J. A. et al. (1970): Effects of local hypothermia and tissue oxygen studies in experimental paraplegia. *J. Neurosurg,* 33, 554-563.

KOBRINE, A. I.; DOYLE, T. F.; MARTINS, A. N. (1975): Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *J. Neurosurg,* 42, 144-149.

KOBRINE, A. J.; DOYLE, T. F. (1976): Role of histamine in post-traumatic cord hyperemia and the luxurg perfusion syndrome. *J.Neurosurg,* 44, 16-20.

KOSSEL, K. C.; WILKINSON, J. M.; JEW, J.; ITAYA, S. K.; BECKWITH, K. and WILLIAMS, T. H. (1979): Enzyme therapy and spinal cord regeneration. A fluorescence Microscopic evaluation. *Experimental neurology,* 64, 365-374.

LEWIN, M. G.; HANSEBOUT, R. R.; PAPPINS, H. M. (1974): Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats. Effect of steroids on pottassium depletion. *J. Neurosurg,* 40, 65-75.

LOCKE, G. E.; YASHON, D.; FELDMAN, R. A. et al. (1971): Ischemia in primate spinal cord injury. *J. Neurosurg,* 34, 614-617.

LOHSE, D. C.; SENTER; H. J.; KANER, J. S. and WOHNS, R. (1980): Spinal cord blood flow in experimental transient traumatic paraplegia. *J. Neurosurg,* 52, 335-345.

MAJNO, G.; PALADE, G. E. (1961): Studies of inflamation. 1.º The effect of histamine and serotonin on vascular permeability, and electron microscopic study. *J. Biophys Biochem Cytol,* 11, 571-605.

MANNARINO, E. (1979): The Journal of the American Paraplegia Society II.

MATINIAN, L. A.; ANDREASIAN, A. S. (1976): Enxyme therapy in organic lesions of the spinal cord. Published by Brain Information Services B R I. Publications Office. Los Angeles. California.

MEANS, E. D.; ANDERSON, D. K.; WATERS, T. R. and KALAF, L. (1981): Effect of methylprednisolone in comprenssion trauma to the feline spinal cord. *J. Neurosurg,* 55, 200-208.

MOBERG, G. P. (1971): *Am. J. Physiol,* 397-400.

NAFTCHI, N. E.; DEMENY, M.; DECRESCITO, V.; TOMASULA, J. J.; FLAMM, E. S.; CAMPBELL, J. B. (1974): Biogenic amine concentrations in traumatized spinal cord of cats. Effect of drug therapy. *Journal of Neurosurg,* 40, 52-57.

NEGRIN, J. Jr. (1973): Spinal cord hypothermia in the neurosurgical management of the acute and cronic post-traumatic paraplegic patiens. *Paraplegia,* 10, 336-343.

OSTERHOLM, J. L.; MATHEWS, G. J. (1972): Altered norepinefrine metabolism following experimental spinal cord injury: Part I Relation ship to hemorragic necrosis and postwonnding neurological deficits pags. 386-394. Part II Protection aginst traumatic spinal cord

hemorragic necrosis by norepinephrine synthesis blockade with alpha metyl tyrosine. *J. Neurosurg,* 36, 395-401.

OSTERHOLM, J. L. (1974): The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. *J. Neurosurg,* 40, 5-33.

PUTT, T. R. (1979): Progresos en el tratamiento conservador del edema cerebral traumático agudo. Münchener Medizinische Wocheuschrift. Ed. Esp. 11.

RAWE, S. E.; ROTH, R. H.; COLLINS, W. F. (1977): Norepinephrine levels in experimental cord trauma. *J. Neurosurg,* 46, 350-357.

REZIAN, S. M.; REZVANI, M.; MOVLAVI, M.; DANESHBEL, A. (1977): The effect of sypmathetic blockage (using reserpine) in the management of spinal cord injury in rats. *Paraplegia,* 15, 172-175.

REZIAN, S. M.; SHAMS, R. (1979): The effect of marcaine epidural anesthesia on the spinal cord injured dog. *Paraplegia,* 17, 430-434.

RIVLIN, A. S.; TATOR, C. H. (1978): Effect of duration of acute spinal cord compresion in a new acute injury model in the rat. *Surg. Neurol,* 10, 39-40.

RIVLIN, A. S.; TATOR, C. H. (1979): Effect of vasodilators and myelotomy on recovery after acute spinal cord injury in rats. *J. Neurosurg,* 50, 349-352.

SELKER, R. G. L. (1971): Icewater irrigation on the spinal cord. *Surg. Forum,* 22, 411-413.

SENTER, H. J.; VENES, J. L.; KANER, J. S. (1979): Alteration of post-traumatic schemia in experimental spinal cord trauma by a central nervous system depressant. *J. Neurosurg,* 50, 207-216.

SCHOULTZ, T. W.; DE LUCA, D. C.; REDING, D. L. (1976): Norepinephrine levels in traumatized spinal cord of cathecolamine deplected cats. *Brain Research,* 109, 367-374.

TATOR, C. H.; DEECKE, L. (1973): Value of normothermic perfusion, hypothermic perfusion and durotomy in the treatment of experimental acute spinal cord trauma. *J. Neurosurg,* 39, 52-64.

TATOR, C. H.; VAN DER JAGT, R. H. C. (1980): The effect of exogenous thyroid hormones on functional recovery of the rat acute spinal cord compression injury. *J. Neurosurg,* 53, 381-384.

TSUBOKAWA, T.; NAKAMURA, S.; HAYASHI, N.; TAGUMA, N.; SUGAWARA, T.; et al. (1975): The circulatory disturbance of spinal cord injury and its response to local cooling therapy. *Neurol. Med. Quir.,* 15, 87-93.

VISE, W. M.; YASHON, D.; HUNT, W. E. (1974): Mechanism of norepinephrine accumulation within sites of spinal cord injury. *J. Neurosurg,* 40, 76-82.

WAGNER, F. C., Jr.; DOHRMAN, G. J.; BUEY, P. C. (1971): Hystopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J. Neurosurg,* 35, 272-276.

WHITE, R. J.; ALBIN, N. S.; HARRIS, L. S. et al. (1969): Spinal cord injury secuential morfology and hypothermia stabilization. *Surg. Forum,* 20, 432-434.

WILSON, C. B.; BERTAM, W.; NORREL, H. A., Jr. et al. (1969): Experimental cervical myelopaty. II. Acute ischemyc myelopathy. *Arch. Neurol.* 21, 571-589.

WINDLE, W. F.; CHAMBERS, W. W. (1950): Regeneration of the spinal cord of the cat and dog. *J. Comp. Neurol.,* 93, 241-257.

WINDLE, W. F.; CLEMENT, C. D.; CHAMBERS, W. W. (1952): Inhibition of formation of a glial barrier as a means of permiting a periferal nerve to grow in tho the brain. *J. Comp. Neurol.,* 96, 359-369.

YEO, J. D.; PAYNE, W.; HINWOOD, B.; KIDMAN, A. D. (1975): The experimental contusion injury of the spinal cord in sheep.

YEO, J. D.; STABBACK, S.; MC KENZIE, B. (1977): Central necrosis following contusion to the sheep's spinal cord. *Paraplegia,* 14, 276-285.

YOUNG, W.; FLAMM, E. S.; DEMOPOULUS, H. B.; TOMASULA, J. J.; DECRESCITO, W. (1981): Effect of naoloxone on post-traumatic ischemya in experimental spinal contusion. *J. Neurosurg,* 55, 209-219.

ZIVIN, J. A.; DOPPMAN, J. L.; TAPPAZ, M. L.; SAAVEDRA, J. M.; KOPING, I. J.; JACOBOWITY, D. M. (1976): Biochemical and hystovchemical studies of biogenic amines in spinal cord trauma. *Neurology,* 26, 99-107.