

# Actualización en la fisiopatología y manejo de traumatismo raquimedular. Revisión bibliográfica

## Actualization in pathophysiology and management of traumatic spinal cord injury. Literature review

Marcos Baabor A.<sup>1</sup>, Sebastián Cruz T.<sup>2</sup>, Javier Villalón F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Equipo de Columna. Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Interno Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Interno Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 42: 144-150, 2016*

### Resumen

El Traumatismo Raquimedular (TRM) implica todas las lesiones traumáticas que dañan los huesos, ligamentos, músculos, cartílagos, estructuras vasculares, radicales o meníngeas a cualquier nivel de la médula espinal. Las consecuencias personales, familiares, sociales y económicas de esta enfermedad, hacen que sea un tema relevante en la actualidad. El propósito de esta revisión es entregar al lector las herramientas elementales sobre el TRM, y está principalmente enfocada en el tratamiento, el cual se aborda estrechamente relacionado con la fisiopatología para comprender los mecanismos moleculares y biomecánicos de trauma, incluyendo sus complicaciones y el manejo de éstas. Respecto al tratamiento del TRM, se aborda la evidencia que ofrecen las terapias actualmente validadas y las aún controversiales, incluyendo los glucocorticoides, la reducción cerrada y la cirugía precoz. Además las terapias emergentes como la hipotermia terapéutica, los nuevos agentes neuroprotectores que se encuentran en fases preclínicas y clínicas de estudio como el riluzol, la minociclina, el litio, los antagonistas opioides, entre otros, y los agentes neuroregenerativos como el Cethrin y el Anti-Nogo que han mostrado buenos resultados en la recuperación neurológica. Las recomendaciones actuales respecto a la terapia con células madre y subtipos de células madre en la actualidad, es que deben llevarse a cabo sólo en el contexto de ensayos clínicos. Aunque aún no existen terapias que permitan la recuperación neurológica completa en todos o la mayoría de los pacientes, las terapias emergentes prevén un futuro promisorio en los resultados clínicos de los pacientes con TRM.

**Palabras clave:** Traumatismo raquimedular, fisiopatología, tratamiento, terapias emergentes.

### Abstract

The traumatic spinal cord injury (TSCI) involves all traumatic injuries that harm the bones, ligaments, muscles, cartilage, vascular, radicular or meningeal structures, at any level of the spinal cord. The personal, family, social and economic consequences of this disease, make it an important issue today. The purpose of this review is to provide the reader, the basic tools of the TRM, and it is mainly aimed at the treatment, which it approaches closely related to the pathophysiology, to understand the molecular and biomechanical mechanisms of trauma, including its complications and his management. Regarding treatment of TSCI, the evidence offered by currently validated and controversial therapies is discussed, including glucocorticoids, closed reduction and early surgery. Also emerging therapies such as therapeutic hypothermia, new neuroprotective agents currently in preclinical and clinical phases as riluzole, minocycline, lithium, opioid antagonists, among others, and neuroregenerative agents like Cethrin and Anti-Nogo that have shown good results in neurological recovery. Current recommendations for therapy with stem cells and subtype stem cell, is that only should be carried out in the context of clinical trials. Although there are not still therapies that allow full neurological recovery in all or most patients, emerging therapies provide a promising future in the clinical outcomes of patients with TRM.

**Key words:** Traumatic spinal cord injury, pathophysiology, treatment, emerging therapies.

## Introducción

El Traumatismo Raquimedular (TRM) implica todas las lesiones traumáticas que dañan los huesos, ligamentos, músculos, cartílagos, estructuras vasculares, radicales o meníngeas a cualquier nivel de la médula espinal. Frecuentemente se asocia con politraumatismos, lesionando el cráneo, tórax, pelvis u otros huesos. En algunos pacientes, especialmente aquellos con alteración del estado de conciencia, el diagnóstico precoz es difícil, por lo que se debe tener en cuenta una alta sospecha clínica en estos casos.

## Objetivos

El propósito de esta revisión es entregar al lector las herramientas elementales sobre el TRM, esto incluye la epidemiología, que evidencia la magnitud de las consecuencias de esta patología, la fisiopatología que se abordará estrechamente relacionada con el tratamiento médico y quirúrgico, y finalmente, el pronóstico.

## Epidemiología

Se estima que la incidencia es de entre 20 a 30 casos/año por cada millón de habitantes, siendo los varones de edades comprendidas entre los 25 y los 35 años de edad, el tramo más afectado. En Estados Unidos la incidencia de TRM es mayor que en otros países, en 2010 fue de alrededor del 40 casos/año por millón de habitantes. Las causas más frecuentes son los accidentes automovilísticos, (48%), las caídas (16%), la violencia (12%), los accidentes deportivos (10%) y otras causas (14%)<sup>1</sup>. No existen estudios consistentes de incidencia de TRM en Chile, pero en Valparaíso un estudio retrospectivo mostró que el tramo más afectado es entre 15-29 años<sup>2</sup>. La mortalidad del TRM ha ido disminuyendo debido a los avances en las unidades de cuidados intensivos, por tanto, los sobrevivientes con secuelas han ido en aumento. Las consecuencias personales, familiares, sociales y económicas de esta enfermedad, hacen que sea un tema relevante en la actualidad<sup>3</sup>.

## Fisiopatología

La fisiopatología de la lesión de la mé-

dula espinal tiene un proceso de daño primario y un proceso secundario. El proceso de daño primario incluye el trauma mecánico inicial dado por la energía directa debido al desplazamiento de las estructuras de la columna vertebral, tales como huesos, discos o ligamentos hacia la médula espinal. Este mecanismo produce disrupción axonal, daño vascular y muerte celular inmediata. La pérdida de la continuidad completa de la médula espinal es inusual<sup>4</sup>, pero si los cambios anatómicos persisten en el tiempo se podría perpetuar el daño. El proceso de daño secundario comienza con cambios progresivos vasculares debido al trauma inicial que llevan a edema e isquemia, y con esto a la liberación de radicales libres, alteración de la regulación iónica del calcio, con excitotoxicidad como consecuencia. En el mecanismo de daño secundario hay diferentes fases en el que varios de estos cambios ocurren<sup>5</sup>. Una consideración importante es que cada trauma tiene una causa y mecanismo único, por lo que su evolución y pronóstico son diferentes y dependen de ellas. La primera fase del proceso de daño secundario es la fase inmediata, ocurre entre las 0 y 2 horas desde el traumatismo. Se caracteriza por inflamación y hemorragia generalizada de la sustancia gris central<sup>6</sup>. La segunda, es la fase aguda, entre 2 y 48 horas a partir del trauma, esta fase se caracteriza por la alteración de la regulación iónica<sup>7</sup>, excitotoxicidad<sup>8</sup>, lesión mediada por liberación de radicales libres<sup>9</sup>, aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-medular (BHM) secundario a mediadores de la inflamación que exacerban la respuesta celular inmune<sup>10</sup>. La tercera fase, es la fase subaguda, ocurre entre 2 días y 2 semanas, se caracteriza por la respuesta fagocítica y se inicia la formación de la cicatriz glial, además comienza a restaurarse la homeostasis iónica y la permeabilidad de la BHM<sup>11</sup>. La cuarta fase, la fase intermedia, entre 2 semanas y 6 meses, caracteriza por maduración de la cicatriz glial y el crecimiento axonal regenerativo<sup>12</sup> y la fase final, la fase crónica, ocurre desde los 6 meses en adelante, está caracterizada por la maduración y estabilización de la lesión, posteriormente, aparece la degeneración Walleriana<sup>13-14</sup> (Tabla 1).

## Manejo

Respecto al tratamiento del TRM se

abordarán inicialmente las terapias con mayor evidencia tanto del manejo prehospitalario como del hospitalario. Y posteriormente, las terapias emergentes, relacionadas directamente con la fisiopatología para comprender los mecanismos moleculares y biomecánicos de trauma, incluyendo sus complicaciones. En este sentido, es necesario destacar que en el tratamiento médico, se distinguen los agentes neuroprotectores y los neuroregenerativos. Los agentes neuroprotectores actúan en el proceso de lesión secundaria disminuyendo el grado de daño nervioso. La terapia neuroregenerativa permite el re-crecimiento neuronal a través de diversos mecanismos.

En todos los casos, incluso cuando el diagnóstico solo se ha sospechado, se debe realizar interconsulta al neurocirujano para evaluar en conjunto la indicación del estudio imagenológico más pertinente y para definir con precisión el tipo de lesión, la estabilidad de la columna vertebral y el grado de afectación de la médula ósea<sup>4</sup>.

## Prehospitalario

El manejo debe iniciarse en la escena del accidente. Identificar rápidamente, todas las condiciones que amenazan la vida del paciente, valorando el ABCDE del trauma. La prioridad principal es la correcta y precoz inmovilización cervical con un collar semirrígido, que por anterior mantenga una ventana libre, para permitir una vía aérea quirúrgica de emergencia en caso que sea necesaria. Para la extracción se debe ser muy cuidadoso, y la movilización siempre debe ser en bloque, en caso de vómitos se debe aspirar con sonda nasogástrica, no rotar el cuello. Otro punto importante es el manejo temprano de la hipotensión y la hipoxia para prevenir el daño secundario<sup>15</sup>.

## Hospitalario

A la llegada al hospital siempre se debe reevaluar el ABCDE, posteriormente realizar una evaluación global del paciente. Es importante que en el caso de requerir manejo de la vía aérea mediante intubación, no hay que hipertextender ni rotar el cuello, sólo traccionar la mandíbula sin inclinar la cabeza. Cuando la estabilidad hemodinámica

**Tabla 1.**  
**Mecanismos de daño en Traumatismo Raquímedular**

Proceso Primario de Daño		
Injuria primaria	Mecanismos	- Compresión, laceración, distracción y cizallamiento
Proceso Secundario de Daño		
Fase	Tiempo	Características
Inmediata	0 - 2 horas	- Inflamación generalizada - Incremento de ATP - Hemorragia de sustancia gris central
Aguda	2 - 48 horas	
Alteración de la regulación iónica y excitotoxicidad		- Alteración de la concentración de calcio: Activación de calpaínas, disfunción mitocondrial y producción de radicales libres - Activación de receptores de glutamato llevan a excitotoxicidad - Falla en mecanismo celular de transporte iónico perpetúa la alteración Liberación de opioides neurotóxicos
Daño mediado por radicales libres		- Radicales libres llevan a peroxidación de ácidos grasos - Radicales libres perpetúan la alteración de la homeostasis del calcio
Permeabilidad de la Barrera Hemato-Medular (BHM)		- Incremento de permeabilidad de la BHM por mediadores inflamatorios
Mediadores inflamatorios y respuesta celular inmune		- Altamente complejo: Incluye astrocitos, microglía, linfocitos, neutrófilos y monocitos. Además liberación de factor de necrosis tumoral, interleuquinas e interferones
Subaguda	2 días - 2 semanas	- Respuesta fagocítica - Formación de cicatriz glial y restauración de homeostasis iónica y de la permeabilidad de la BHM
Intermedia	2 semanas - 6 meses	- Maduración de la cicatriz glial - Crecimiento axonal regenerativo
Crónica	6 meses en adelante	- Maduración y estabilización de la lesión - Degeneración Walleriana

se ha logrado, los estudios de imagen respectivos deben llevarse a cabo según sospecha. La inmovilización cervical sólo debe removerse cuando clínica y radiológicamente se han descartado lesiones. Se debe mantener una oxigenación adecuada de la sangre mediante ventilación y la estabilidad hemodinámica para lograr buena perfusión tisular<sup>16</sup>. Las consecuencias negativas de la hipotensión en el sistema nervioso central (SNC) lesionado se encuentran bien establecidos<sup>17</sup>.

Las complicaciones más graves en el TRM son las cardiovasculares y las respiratorias, las cuales siempre deben

sospecharse, ya que si se presentan pueden llevar a mayores secuelas neurológicas e incluso a la muerte.

- **Complicaciones Hemodinámicas y Cardiovasculares:** Cuando el TRM es por encima de T5, el paciente puede presentar un shock medular, que es un tipo de shock distributivo, en el que ocurre un secuestro de la sangre causando hipotensión. Además cursa con predominio del tono vagal y pérdida del tono simpático, aumentando esta hipotensión y produciendo bradicardia. A veces también se puede presentar un shock hipovolémico secundario a hemo-

rragias. En estos casos inicialmente se debe administrar cristaloides con una monitorización cuidadosa. Ante la falta de respuesta, la hipotensión se puede controlar con fármacos vasoactivos y si persiste la bradicardia debe ser añadida atropina<sup>18-19</sup>. La presión arterial media debe mantenerse entre 85-90 mm Hg durante los primeros 7 días después de la lesión<sup>20</sup>.

- **Complicaciones respiratorias:** La principal complicación es la parálisis de los músculos respiratorios, que depende del nivel de la lesión de la médula espinal. La incidencia

es mayor si hay lesiones en la columna cervical, pero también son comunes en lesiones torácicas. Otras complicaciones respiratorias son el edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, lo que requerirá una ecocardiografía para el diagnóstico diferencial o la embolia pulmonar secundaria a un tromboembolismo venoso profunda<sup>21</sup>.

- Glucocorticoides: Se consideran agentes neuroprotectores, sin embargo la evidencia para el uso de glucocorticoides se ha debatido en muchos ensayos clínicos. Hasta el momento, la metilprednisolona es el único esteroide que ha demostrado mejoras neurológicas<sup>22</sup>. Esto podría explicarse por el efecto en la atenuación de la peroxidación de lípidos de la membrana neuronal que interfiere con el proceso regenerativo<sup>23</sup>. La recomendación actual en pacientes con sospecha TRM es administrar metilprednisolona según protocolo NASCIS III: 30 mg / kg por vía intravenosa (IV), seguido de 5,4 mg/kg por hora, durante 23 horas más si se administra en las primeras 3 horas del trauma y debe extenderse a 48 horas si se administra entre las 4 y 8 horas<sup>24</sup>. Los pacientes que reciben metilprednisolona durante más tiempo tienen más complicaciones de sepsis severa como la neumonía grave; sin embargo, la mortalidad fue similar en todos los grupos de tratamiento con metilprednisolona<sup>25</sup>. No se debe administrar en pacientes con TRM asociado a traumatismo encefalocraneano (TEC) moderado a grave, ya que se ha asociado con una mayor mortalidad<sup>26-27</sup>.
- Reducción cerrada: La descompresión y estabilización de la columna vertebral se puede realizar de diferentes maneras, ya sea con tratamiento quirúrgico o no quirúrgico. En algunas fracturas cervicales asociadas a subluxación, la reducción cerrada es la primera línea de tratamiento. La reducción cerrada, utiliza la tracción longitudinal y controles radiográficos de columna cervical. Los relajantes musculares y analgésicos pueden ser de gran ayuda. Las fracturas torácicas y lumbares requieren tratamiento quirúrgico, por lo que no se debe intentar la reducción cerrada<sup>28</sup>.
- Tratamiento quirúrgico: Existen

muchas técnicas quirúrgicas, las cuales se adaptan a cada caso individual. En la actualidad, no existen directrices basadas en la evidencia con respecto a las indicaciones o el mejor momento de la cirugía en TRM<sup>29-30</sup>.

El mejor momento quirúrgico aún es controversial, si bien hay muchos estudios que sugieren que la descompresión temprana lleva a mejores resultados neurológicos<sup>31-32</sup>, existen otros que concluyen que esto aumenta las complicaciones<sup>33</sup>. Lo que se realiza en la práctica actualmente es que si no existen contraindicaciones, la mayoría de los neurocirujanos llevan a cabo la cirugía, tan pronto como sea posible cuando la función neurológica se está deteriorando. El estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado The Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS) mostró que la cirugía dentro de las primeras 24 horas se asoció con una mejor recuperación neurológica a los 6 meses<sup>34</sup>. Respecto a la indicación quirúrgica, se debe clasificar el TRM de acuerdo a si hay compromiso cervical o toracolumbar. En las lesiones cervicales la indicación es en caso de déficits neurológicos, especialmente aquellos que son de carácter progresivo, que no responden a la reducción cerrada, o que presentan una fractura vertebral inestable<sup>35</sup>. En las lesiones toracolumbares deben ser evaluadas tres variables, la morfología de la lesión, la integridad del complejo ligamentoso posterior y el estado neurológico del paciente y según eso tomar la decisión quirúrgica<sup>36-37</sup>.

Además de las terapias que se encuentran validadas, como los glucocorticoides, la reducción cerrada y la cirugía precoz, existen otros tratamientos emergentes<sup>38</sup> que en la actualidad no se recomiendan, pero prevén un futuro favorable para tratar a estos pacientes.

#### Terapias emergentes

- Hipotermia terapéutica: Algunos estudios han sugerido que la hipotermia reduce el proceso de daño secundario de la lesión de la médula espinal<sup>39</sup>. En un estudio reciente, se ha demostrado que el grupo sometido a hipotermia intravascular sistémica a una temperatura de 33°C,

a un año de seguimiento, tiene una recuperación neurológica 21,5% más que el grupo de control, sin aumento de las complicaciones<sup>40</sup>. La continua búsqueda de un posible efecto sinérgico entre la hipotermia inducida y la terapia farmacológica son prometedoras<sup>41</sup>.

#### Agentes Neuroprotectores:

- Riluzol: Es un bloqueador de canal de sodio que reduce la degeneración de las neuronas motoras, aprobado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, demostrando prolongación de la sobrevida de los pacientes<sup>42</sup>. En el TRM, riluzol disminuye la lesión secundaria mediante el bloqueo de la activación patológica de los canales de sodio y reduciendo la liberación de glutamato neuronal. Actualmente hay ensayos en fase I y II, que evalúan la seguridad y la farmacocinética del riluzol<sup>43</sup>.
- Minociclina: Una forma modificada químicamente de tetraciclina, si bien sus mecanismos de acción exactos aún no se entienden<sup>44</sup>, ha demostrado ser neuroprotector. En un ensayo de fase II, la minociclina se asoció con mejor recuperación motora a un año de seguimiento<sup>45</sup>.
- Litio: Las investigaciones indican que el litio ha mostrado beneficios en el TRM protegiendo las células nerviosas después de la lesión, mediante la reducción de la inflamación, aumentando la producción y liberación de las neurotrofinas, estimulando la neurogénesis y la autofagia e inhibiendo la apoptosis<sup>46</sup>.

Otros tratamientos estudiados para la neuroprotección incluyen naloxona, que bloquea los efectos neurotóxicos de los opioides endógenos<sup>47</sup>. Además de los antagonistas de opiáceos, por un mecanismo similar, se ha demostrado que la hormona liberadora de tirotrina (TRH) mejora el flujo sanguíneo y la conducción eléctrica de la médula espinal, con mayor recuperación neurológica motora después de un TRM<sup>48</sup>. El tirilazad, es otro medicamento que ha sido desarrollado para inhibir la peroxidación de las membranas neuronales<sup>49</sup>; la nimodipina, un bloqueador del canal del calcio que previene la activación dependiente de calcio y la liberación de glutamato presináptico, y el factor de crecimiento de fibroblastos

que actúa reduciendo la excitotoxicidad mediada por glutamato<sup>50</sup>.

**Agentes Neuroregenerativos:**

- Cethrin: La activación de la vía Rho, produce la inhibición del crecimiento axonal y desarrollo del citoesqueleto neuronal. El Cethrin es un antagonista recombinante de la proteína Rho. Se aplica a la duramadre de los pacientes con TRM. En las lesiones cervicales, Cethrin mostró mejoría en la puntuación motora, tras 1 año de seguimiento<sup>51</sup>.
- Anti-Nogo: Es un anticuerpo monoclonal creado para bloquear Nogo-A. El Nogo-A es una proteína que bloquea el crecimiento axonal en el SNC<sup>52</sup>, por lo tanto, promueve el crecimiento neuronal<sup>53</sup>.
- Gangliósido GM-1 (Sygen): Los gangliósidos son glucolípidos con cabezas polares grandes, formadas por unidades de oligosacáridos cargados negativamente. Se concentran en gran cantidad en las células ganglionares del sistema nervioso central, especialmente a las terminaciones nerviosas. Los gangliósidos promueven la regeneración axonal después de una lesión<sup>54</sup>. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado de GM-1 Sygen controlado con placebo, no mostró ninguna mejoría neurológica significativa entre los grupos<sup>55</sup>.

- Trasplante celular: El trasplante de células madre y subtipos de células madre autólogas (células madre derivadas de médula ósea, células de glía envolvente olfativa, células de Schwann, células madre adultas derivadas de tejido neural, macrófagos autólogos activados y células madre de embriones humanos) se ha estudiado en modelos preclínicos de lesión medular. Los mecanismos de acción teóricos son la liberación de factores tróficos que promueven el crecimiento y el reemplazo celular<sup>56</sup>. En la actualidad se utiliza en varios países sin estudios de eficacia establecidos, sin embargo, los efectos adversos graves relacionados con el trasplante son raros. A pesar de esto, el trasplante de células madre debe llevarse a cabo sólo en el contexto de ensayos clínicos<sup>38</sup>.

**Pronóstico**

La tasa de mortalidad de los pacientes con TRM al ingreso hospitalario es alta<sup>57</sup>, y depende de la edad del paciente, de sus comorbilidades, de si existen otras lesiones sistémicas, del nivel de la lesión de la médula espinal, del déficit neurológico y si está o no asociado con TEC<sup>58-59</sup>. Las terapias actuales han permitido

disminuir la mortalidad, pero aún no existen tratamientos que logren mejoras sustanciales en la recuperación neurológica.

**Conclusiones**

La mortalidad del TRM ha ido disminuyendo debido a los avances en las unidades de cuidados intensivos, por tanto, los sobrevivientes con secuelas han ido en aumento. Las consecuencias personales, familiares, sociales y económicas de esta enfermedad, hacen que sea un tema relevante en la actualidad. Por este motivo, es importante conocer el mejor manejo de esta patología y para esto es necesario comprender los mecanismos moleculares y biomecánicos de trauma, así como sus complicaciones. Aún no existen terapias que permitan la recuperación neurológica completa en todos o la mayoría de los pacientes, pero las terapias emergentes, como la hipotermia, los agentes neuroprotectores, los agentes neuroregenerativos e incluso el trasplante de células madre, si bien no se cuenta con recomendaciones con alto nivel de evidencia, prevén un futuro promisorio en los resultados clínicos de pacientes con TRM.

**Recibido: 10 de febrero de 2016**  
**Aceptado: 15 de marzo de 2016**

**Bibliografía**

1. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord* 2012; 50: 365.
2. Vargas A., Cortez S, et al. Características epidemiológicas del trauma raquímedular. Una comparación entre Valparaíso-Chile y Cochabamba-Bolivia. *Rev. Chil. Neurocirugía* 36: 20-26, 2011.
3. Quesada Suescun A, et al. Actualización en el manejo del trauma grave. 1a ed. 2006. págs. 197-210.
4. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(24S): S2-12.
5. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2008; 25 (5): E2-13.
6. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1997; 86(3): 483-492.
7. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science*. 1979; 206(4419): 700-702.
8. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. 1994; 330(9): 613-622.
9. Hall ED, Braugher JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1993; 71: 81-105.
10. Schnell L, Fearn S, Schwab ME, Perry VH, Anthony DC. Cytokine induced acute inflammation in the brain and spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58(3): 245-254.
11. Herrmann JE, Imura T, Song B, Qi J, Ao Y, Nguyen TK, et al. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2008; 28(28): 7231-7243.
12. Hill CE, Beattie MS, Bresnahan JC. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol*. 2001; 171(1): 153-169.
13. Ehlers MD. Deconstructing the axon: Wallerian degeneration and the ubiquitin-proteasome system. *Trends Neurosci*. 2004; 27(1): 3-6.

14. Lesión de la médula espinal. Actualización bibliográfica: Fisiopatología y tratamiento inicial. Ballesteros V, Marré B, Martínez C, et al. *Coluna/columna*. 2012; 11(1): 73-76.
15. Kwan I, Bunn F. Effects of prehospital spinal immobilization: a systematic review of randomized trials on healthy subjects. *Prehospital Disaster Med* 2005; 20: 47-53.
16. E. García Vicente MD, A. Martín Rubio MD EL García y García MD. *Trauma Raquimedular*. *Medicrit* Agosto 2007; 4(3): 66-75.
17. Chesnut RM, Marshall L, Klauber M, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34: 216-222.
18. Levi L, Wolf A, Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery* 1993; 33: 1007.
19. Lehmann KG, Lane JG, Piepmeier JM, Batsford WP. Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: incidence, time course and severity. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 46.
20. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002; 50: S58-62.
21. Merli GJ, Crabbe S, Paluzzi RG, Fritz D. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 1199.
22. Breslin K, Agrawal D. The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: a review of the evidence, controversies, and recommendations. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 1238.
23. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, 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: 23.
24. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 1998; 89: 699.
25. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, 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: 1597.
26. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321.
27. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365: 1957.
28. Initial closed reduction of cervical spine fracture-dislocation injuries. *Neurosurgery* 2002; 50: S44.
29. Jia X, Kowalski RG, Sciubba DM, Geocadin RG. Critical care of traumatic spinal cord injury. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 12.
30. Bagnall AM, Jones L, Duffy S, Riemsma RP. Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004725.
31. Fehlings MG, Perrin RG. The timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of recent clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: S28.
32. Dimar JR 2nd, Glassman SD, Raque GH, et al. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 1623.
33. Marshall LF, Knowlton S, Garfin SR, et al. Deterioration following spinal cord injury. A multicenter study. *J Neurosurg* 1987; 66: 400.
34. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson J, et al. Early *versus* delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS ONE* 2012; 7: e32037.
35. Huang YH, Yang TM, Lin WC, et al. The prognosis of acute blunt cervical spinal cord injury. *J Trauma* 2009; 66: 1441.
36. Vaccaro AR, Zeiller SC, Hulbert RJ, et al. The thoracolumbar injury severity score: a proposed treatment algorithm. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 209.
37. Lewkonja P, Paolucci EO, Thomas K. Reliability of the thoracolumbar injury classification and severity score and comparison with the denis classification for injury to the thoracic and lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37: 2161.
38. Jefferson R, Wilson MD, Nicole Forgiore PhD, Michael G. Fehlings MD PhD. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ*, April 2, 2013; 185(6).
39. Lo TP Jr, Cho KS, Garg MS, et al. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *J Comp Neurol* 2009; 514: 433-448.
40. Levi AD, Casella G, Green BA, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2010; 66: 670-677.
41. Inamasu J, Nakamura Y, Ichikizaki K. Induced hypothermia in experimental traumatic spinal cord injury: an update. *J Neurol Sci*. 2003 May 15; 209(1-2): 55-60.
42. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001447.
43. Fehlings MG, Wilson JR, Frankowski RF, et al. Riluzole for the treatment of acute traumatic spinal cord injury: rationale for and design of the NACTN Phase I Clinical Trial. *J Neurosurg Spine* 2012; 17: 151-156.
44. Festoff BW, Ameenuddin S, Arnold PM, et al. Minocycline neuroprotects, reduces microgliosis, and inhibits caspase protease expression early after spinal cord injury. *J Neurochem* 2006; 97: 1314-1326.
45. Casha S, Zygun D, McGowan M, et al. Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain* 2012; 135: 1224-1236.
46. Duo Z, He XJ. Advances in mechanisms of treatment for spinal cord injury with lithium. *Zhongguo Gu Shang*. 2015 Jul; 28(7): 679-682.
47. Bracken MB, Shepard M, Collins W, 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: 1405-1411.
48. Faden AI. Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury. *Adv Neurol*. 1988; 47: 531-546.
49. Bracken MB, Shepard M, Holford T, 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: 1597-1604.
50. Teng YD, Mocchetti I, Taveira-DaSilva AM, et al. 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: 7037-7047.
51. Fehlings MG, Theodore N, Harrop J, et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 787-796.
52. Spillmann AA, Bandtlow CE, Lottspeich F, et al. Identification and characterization of a bovine neurite growth inhibitor (bNI- 220). *J Biol*

- Chem 1998; 273: 19283-19293.
53. Freund P, Wannier T, Schmidlin E, et al. Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J Comp Neurol* 2007; 502: 644-659.
  54. Bose B, Osterholm J, Kalia M. Ganglioside-induced regeneration and reestablishment of axonal continuity in spinal cord- transected rats. *Neurosci Lett* 1986; 63: 165-169.
  55. Geisler FH, Coleman W, Grieco G, et al. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26: S87-98.
  56. Sahni V, Kessler JA. Stem cell therapies for spinal cord injury. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 363-372.
  57. Lenehan B, Street J, Kwon BK, et al. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37: 321.
  58. Tee JW, Chan PC, Gruen RL, et al. Early predictors of mortality after spine trauma: a level 1 Australian trauma center study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: 169.
  59. Varma A, Hill EG, Nicholas J, Selassie A. Predictors of early mortality after traumatic spinal cord injury: a population-based study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35: 778.

**Correspondencia a:**

Sebastián Cruz T.  
Basel 4525 C, Valle La Dehesa, Lo Barnechea.  
62074341  
Seba.cruz@gmail.com