

# Neuroprotección en lesión medular traumática

## Traumatic spine injury neuroprotection

Sibaja-Pérez Andrés<sup>1</sup>, Ripoll-Zapata Vanessa<sup>1</sup>,  
Padilla-Zambrano Huber S.<sup>1,3</sup>,  
Preciado-Mesa Esteban Enrique<sup>4</sup>  
Moscote-Salazar Luis Rafael<sup>2,3</sup>

### Resumen

La lesión medular traumática (TSCI) hace referencia a la lesión provocada por impactos físicos externos, que pueden generar contusión, laceración, compresión masiva y lesión sólida medular. Las tasas de incidencia de TSCI varían de 13 a 220 por millón de habitantes. Los acontecimientos fisiopatológicos que ocurren después de la lesión se clasifican en dos fases, una inmediatamente posterior al trauma (lesión primaria) y otra que ocurre de días a meses después (lesión secundaria). Para el tratamiento de la TSCI se usan varias estrategias en neuroprotección como el uso de metilprednisolona, control de la presión arterial media y descompresión quirúrgica, pero actualmente se está evaluando la seguridad y la efectividad de nuevos medicamentos y sustancias en el tratamiento agudo de los pacientes con TSCI. Son necesarias más publicaciones científicas que aporten más evidencia para el uso de estas nuevas estrategias.

### Abstract

Traumatic spinal cord injury (TSCI) refers to the injury caused by external physical impacts, which can generate contusion, laceration, massive compression and solid spinal cord injury. Incidence rates of TSCI vary from 13 to 220 per million inhabitants. The physiopathological events that occur after the injury are classified into two phases, one immediately after the trauma (primary injury) and another that occurs from days to months later (secondary injury). For the treatment of TSCI several strategies are used in neuroprotection such as: use of methylprednisolone, control of mean arterial pressure and surgical decompression. The safety and effectiveness of new drugs and substances in the acute treatment of patients with TSCI is currently being evaluated. More research is needed to establish the benefits of neuroprotection strategies in traumatic spinal cord injury.

### Palabras Claves

Neuroprotección, Médula Espinal, Traumatismos de la Médula Espinal

### Key Words

Neuroprotection, Spinal Cord, Spinal Cord Injuries

Correspondencia: Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. e-mail: rafaelmoscote21@gmail.com

1. Estudiante de Medicina. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB). Línea de investigación Cartagena Neurotrauma Research Group. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.  
2. Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar  
3. RED LATINO Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo.  
4. Residente de III año de posgrado en Neurocirugía. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

## INTRODUCCIÓN

La lesión medular (SCI por sus siglas en inglés) se define como un daño en la medula espinal que genera alteraciones temporales o permanentes en su función. La lesión medular traumática (TSCI por sus siglas en inglés) hace referencia a la causada por impactos físicos externos, como una caída, heridas por arma de fuego, lesiones por violencia o accidentes automovilísticos(1). Según los mecanismos del trauma y la apariencia macroscópica de la medula luego de la lesión, esta se puede clasificar en: contusión, es la más común y se caracteriza por hemorragia y necrosis sin interrupción de la superficie de la medula; cuando ocurre interrupción de la superficie de la medula se habla de laceración; cuando la lesión produce maceración en varios segmentos de la medula espinal se denomina compresión masiva y si la apariencia macroscópica después de la lesión es normal se llama lesión sólida medular(2).

A nivel mundial la causa de lesión más frecuente son las caídas. Las tasas de incidencia de TSCI varían de 13 a 220 por millón de habitantes y la mortalidad presenta fluctuaciones de 1.4 a 20%(3). La TSCI es más frecuente en hombres a nivel mundial y en países en desarrollo la relación hombre:mujer varía de 1:1 a 7.59:1, con una edad de presentación más frecuente que varía de 29.5 a 46 años, siendo el nivel cervical la región de la medula más afectada(3). En Colombia no encontramos estadísticas acerca de la TSCI, pero un estudio realizado en el 2017 en el Hospital Universitario del Valle reportó que la edad promedio de presentación de herida por arma de fuego fue 25 años, 92% fueron hombres y el nivel de la medula más comprometido fue la columna torácica(4). El objetivo del presente artículo es describir una revisión de la literatura científica acerca de las estrategias usadas en neuroprotección en pacientes con lesión medular traumática.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se hizo una búsqueda en las bases de datos: PubMed, Medline y Ovid desde 2012 a 2018 usando los descriptores: “neuroprotection”, “spine cord injury”, “traumatic spinal cord injury”, “epidemiology”. La definición, epidemiología, fisiopatología y las diferentes estrategias en neuroprotección

fueron revisados desde los artículos. La revisión solo incluyó artículos publicados en español e inglés.

## FISIOPATOLOGÍA

Los fenómenos fisiopatológicos que siguen al trauma en la medula espinal se dividen en lesiones primaria y secundaria. La lesión primaria engloba los efectos causados justo después del trauma, caracterizado por la lesión del tejido neural, vascular y conectivo. Entre los acontecimientos patológicos más importantes se encuentran edema, hemorragia, isquemia, disminución del aporte de oxígeno a las células nerviosas y la muerte neuronal, el área más afectada es la materia gris y generalmente este proceso es irreversible(5).

En este proceso hemorrágico-isquémico continúa la lesión secundaria que se caracteriza por alteraciones metabólicas, electrolíticas y estrés oxidativo. Las altas concentraciones de glutamato en el espacio extracelular son responsables del aumento de la captación de iones calcio al interior de la neurona, lo cual, asociado al desbalance de sodio, genera muerte celular por excitotoxicidad. Asociado a lo anterior, el estado pro-inflamatorio mediado por la migración de células inflamatorias, citoquinas como TNF e IL-1b y péptidos vasoactivos ayudan a la progresión del edema que puede jugar como un agente compresor y empeorar la lesión (6). Así mismo, la gran producción de radicales libres de oxígeno, ocasiona peroxidación lipídica en las membranas celulares, alteración del ADN e inhibición de la bomba sodio-potasio, lo que ayuda a producir muerte celular. Acompañando lo anterior, la presencia de hipotensión e hipovolemia contribuye al proceso isquémico (7). Ese en esta fase en la que se ha centrado la investigación de blancos terapéuticos y estrategias en neuroprotección en los últimos años.

## NEUROPROTECTORES ACTUALES

Existen tres estrategias, 2 médicas y una quirúrgica, que se han usado tradicionalmente en el tratamiento de la TSCI, estas son: administración de metilprednisolona succinato sódico, monitoreo y corrección de la presión arterial media y la descompresión quirúrgica de la medula espinal.

*Metilprednisolona succinato sódico*

En la búsqueda de los posibles efectos neuroprotectores de los corticoides en TSCI, Bracken et al. realizaron tres versiones del NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Study), publicados en 1985(8), 1990(9) y 1997(10). Ninguno de los tres demostró una mejoría significativa como resultado primario, pero en análisis secundarios se pudo obtener información acerca de la posible efectividad de este medicamento como neuroprotector (11).

Recientemente se publicó una guía AOSpine en el Global Spine Journal, la cual pretende esquematizar el uso de MPSS en los pacientes con TSCI, los autores sugieren el uso de una infusión por 24 horas de altas dosis de MPSS como opción terapéutica a pacientes adultos en las primeras 8 horas de una lesión medular traumática, pasado este tiempo sugieren no administrar el medicamento, por otro lado, no sugieren el uso de la infusión de 48 horas en ningún paciente (12). Estas recomendaciones concuerdan con los resultados de una revisión sistemática que también indica los beneficios en la recuperación de la función motora a largo plazo al administrar en las primeras 8 horas un régimen de 24 horas de MPSS (13).

*Soporte de presión arterial media*

La base fisiopatológica del uso actual del monitoreo y soporte de la presión arterial media (PAM) se basa en que momentos después de ocurrida la lesión medular, existe una pérdida de la autorregulación de la microvasculatura, lo que ocasiona hipotensión sistémica y disminución de la perfusión a la medula espinal (7). Existe evidencia que afirma que los valores de PAM y de presión de perfusión medular se correlacionan con la recuperación neurológica de los pacientes luego de una lesión medular traumática (14,15).

Aunque no existe un consenso definitivo basado en el máximo nivel de evidencia, las guías de la asociación americana de neurocirujanos y el congreso de neurocirujanos (AANS/CNS) para el manejo de lesión medular traumática recomienda corregir la hipotensión, definida como una PAM <90 mmHg, lo antes posible y mantener una PAM entre 85 y 90 mmHg en los primeros 7 días de ocurrida la lesión medular (16). Actualmente se está desarrollando un

ensayo clínico que busca determinar la no inferioridad de un objetivo de PAM de 65 mmHg comparada con 85 mmHg (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02232165)

Con respecto al uso de vasoactivos, los más empleados son epinefrina, fenilefrina y dopamina, no obstante, se ha observado un mayor número de complicaciones con este último, por lo que se considera usar norepinefrina para las lesiones en los niveles cervical y torácico alto, y fenilefrina para los niveles torácicos medio y bajo (17).

*Descompresión quirúrgica*

La compresión de la medula espinal que generan la progresión del edema y la hemorragia empeoran la isquemia existente que agrava más la lesión (18). Es por esta razón que se ha utilizado la descompresión quirúrgica como una forma de contrarrestar este mecanismo fisiopatológico.

Se ha discutido mucho acerca del tiempo ideal que debe pasar entre la lesión y la intervención quirúrgica. El estudio STASCIS concluyó que la descompresión quirúrgica puede ser realizada de manera segura durante las primeras 24 horas de ocurrida la lesión y se asoció con un mejor pronóstico neurológico comparado con los pacientes a los que se les realizó el procedimiento de manera tardía (19). En 2016, Jia-Ming et al. Publicaron un meta-análisis en el que se concluye que la descompresión temprana (<24 horas) conlleva a mejor pronóstico en comparación con la descompresión tardía (>24 horas), resultados muy similares a los descritos por Fehlings (20).

**POTENCIALES NEUROPROTECTORES***Hipotermia*

Se ha propuesto que la hipotermia puede ser beneficiosa en el tratamiento de los pacientes con lesión medular traumática, debido a que se ha asociado a reducción de la demanda metabólica del tejido nervioso, además tiene efecto anti-apoptótico, anti-inflamatorio y mejora la supervivencia neuronal. Por otro lado, reduce el estrés oxidativo, ya que disminuye la creación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, además de la peroxidación lipídica (21). En una revisión sistemática, se concluyó que

la hipotermia sistémica era un método potencial para el tratamiento agudo de la TSCI (22).

Con respecto a los efectos adversos de la hipotermia, se ha descrito que son más probables que ocurran por debajo de 32°C. Dentro de los eventos adversos más frecuentes se encuentran la atelectasia, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, complicaciones tromboembólicas, coagulopatía, sepsis e infarto agudo de miocardio (23). Actualmente, existe limitada evidencia para recomendar el uso sistemático de hipotermia en estos pacientes, pero se continúa con el desarrollo de dos ensayos clínicos, el primero con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del uso de hipotermia en lesión medular traumática a nivel cervical (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02991690) y el segundo busca determinar si la hipotermia intravascular resulta benéfica en el pronóstico de estos pacientes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01739010). De acuerdo a los resultados obtenidos en estos estudios y en futuras investigaciones se recomendará o no el uso de esta intervención en estos pacientes.

### *Magnesio*

El magnesio fue catalogado como un posible agente neuroprotector para diferentes lesiones al sistema nervioso central (SNC). Actúa como antagonista del receptor de N-metil-d-aspartato (NDMA) confiriéndole propiedades que impiden la excitotoxicidad glutamérgica y antiapoptótica; además, estudios han arrojado buenos resultados en modelos animales, manifestado con reducción en la apoptosis, inflamación y preservación de la sustancia blanca (24). Ditor et al. y Kwon et al. evaluaron la administración de magnesio en conjunto con polietilenglicol (PEG), los dos estudios informaban que la combinación de ambos medicamentos mejoraba la conservación tisular en la lesión (25).

### *Factor de crecimiento fibroblástico*

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) es una proteína capaz de unirse a la heparina, con alto potencial mitógeno por lo que promueve la proliferación celular. El FGF puede generar diversas respuestas como angiogénesis, cicatrización, diferenciación celular, entre otros (1). Además,

en modelos animales ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras ante la excitotoxicidad causada tras una lesión, por lo que disminuye la muerte celular, asimismo reduce la formación de radicales libres (26).

### *Factor estimulante de colonias de granulocitos*

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína que se encuentra en diversos tejidos del cuerpo. Tiene una potente actividad mitogénica capaz de incentivar la proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas. También, ha demostrado que en el SNC mejora la supervivencia de células isquémicas, tiene actividad anti-apoptótica inducida por la excitotoxicidad del glutamato, y puede disminuir la expresión de citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$  (27,28). La seguridad de este agente ha sido comprobada y es usada como tratamiento en pacientes con mielosupresión (29). Kamiya et al. trataron 28 pacientes con G-CSF entre agosto 2009 hasta julio 2012 dentro de las 48 horas de la lesión durante cinco días consecutivos, y lo compararon con aquellos que se les administro succinato sódico de metilprednisolona basados en el protocolo NASCIS II, posteriormente evaluaron el puntaje motor ASIA y la elevación del grado AIS entre el tiempo de tratamiento. Estos autores concluyeron que el uso de G-CSF es seguro y eficaz, además no reporto aumento en los eventos adversos y demostró una mejoría en los puntajes ASI (30). Pero aún se necesita de ensayos clínicos que permitan establecer la eficacia de este agente en la lesión medular.

### *Cethrin (vx-210) / inhibidor rho-rock*

Proteínas como el inhibidor de la extensión neuronal (NoGo), glicoproteína asociada a mielina (MAG) y glicoproteína de mielina de oligodendrocito impiden la regeneración axonal tras una lesión del SNC. Cada una de estas se unen a al receptor NOGO y desencadena una fosforilación de Rho GTPasa, que se traduce en la activación ROCK dando como resultado la inhibición del crecimiento de neuritas. El uso de Cethrin para la inhibición de la vía Rho- ROCK promueve el crecimiento axonal, esta se debe aplicar intraoperatoriamente en un sellador de fibrina en la duramadre tras la lesión. (31) recientemente en el 2016

se inició un ensayo fase III en pacientes con LME cervical aguda para mirar la eficacia del cethrin, ya que estudios anteriores mostraron que en pacientes con lesión medular el uso del cethrin mejoraba significativamente los puntajes motores evaluados con ASIA (32).

#### *Anticuerpos anti-nogo a (ATI-355)*

Como se mencionó anteriormente la proteína NOGO impide la regeneración axonal, esta es la principal proteína inhibitoria de la mielina en el SNC. El Anti-NOGO es un anticuerpo monoclonal dirigido contra NOGO-A, que ha demostrado mejorar el crecimiento de neuritas y la regeneración axonal en estudios con animales, ya que elimina la señalización inhibitoria de dicha proteína (33).

#### *Glibenclamida/ Gliburida*

Luego de la lesión medular se produce una fragmentación capilar que genera hemorragia, iniciando principalmente en la materia gris llevando progresivamente a disfunción neurológica. La glibenclamida es un inhibidor del receptor de sulfonirurea 1, canal TRPM4 y canal de calcio activado no específico que comúnmente es usado para el tratamiento de la diabetes por su capacidad de promover la liberación de insulina (34). Se cree que la glibenclamida actúa en los microvasos con el fin de reducir la necrosis hemorrágica, inflamación y edema causado en la lesión medular (35,36), asimismo se encontró que la glibenclamida mostro mejoría funciones tras la lesión medular en modelos animales (37). Se espera la realización de un estudio con glibenclamida en lesión medular aguda ya que ha demostrado una mejoría significativa en la reducción del edema.

#### *Minociclina*

La minociclina es una tetraciclina sintética, es decir, un antibiótico que ha sido estudiado en diferentes enfermedades como trastornos neurológicos, apoplejía, lesión medular entre otros (38). Además, en estudios preclínicos ha demostrado tener efectos neuroprotectores, por su efecto antiinflamatorio inhibiendo la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ciclooxigenasa-2 e inhibe la activación microglial (39).

Casha et al. en su estudio informaron que los pacientes con lesión medular cervical que recibieron minociclina en las primeras 12 horas tras la lesión mostraron mejoría en los puntajes motor ASIA en comparación con el grupo placebo (40). Basados en estos resultados decidieron realizar más estudios para comprobar la eficacia y segura de minociclina; el estudio se encuentra en fase III se espera el informe de los resultados (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01828203).

#### *Riluzol*

Riluzol es un anticonvulsivante al que se le ha atribuido efectos neuroprotectores, debido al bloqueo de los canales de sodio y a la reducción de la liberación de glutamato a nivel presináptico y así disminuir la excitotoxicidad (33). Estudios en modelo animal con lesión medular han reportado su capacidad para reducir la perdida neuronal (41). También Grossman et al. informaron que lo pacientes con lesiones medular tratados con Ribuzol 50mg cada 12 horas durante 14 días, mostraron una mejora en los puntajes motores a los 3 meses posteriores a la lesión en comparación con el grupo control, pero a los 6 meses no se observó mejora de estos (42). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicentrico, doble ciego, fase III que busca determinar la seguridad y eficacia del riluzol en TSCI(43).

Actualmente, se están ampliando los horizontes con respecto a medicamentos, sustancias o intervenciones en TSCI, además se están investigando nuevos blancos terapéuticos. Por consiguiente, se está investigando a N-acetilcisteína (44), interleukina 4(45), factor estimulante de colonias de granulocitos, simvastatina(46), rosuvastatina(47), senegina(48), puerarina(49), apigenina(50), entre otros.

## **CONCLUSIÓN**

La TSCI es una patología de gran interés clínico, responsable de gran morbilidad entre los afectados, por lo cual tradicionalmente se han implementado varias estrategias para contrarrestar el daño provocado al tejido neural y así evitar secuelas. El blanco de estas es la segunda fase de la TSCI, disminuyendo la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, aumentando la perfusión medular, etc. Actualmente, esta patología es motivo de gran interés para

los investigadores y cada día salen a la luz nuevos estudios que buscan continuamente la utilidad y seguridad de los nuevos medicamentos, intervenciones y sustancias. Es necesario que esta evidencia permita la realización de ensayos clínicos que brinden la información necesaria para establecer la utilidad clínica de estos agentes.

## REFERENCIAS

- Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1-20.
- Mataliotakis GI, Tsirikos AI. Spinal cord trauma: pathophysiology, classification of spinal cord injury syndromes, treatment principles and controversies. *Orthop Trauma [Internet].* 2016;30(5):440-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mporth.2016.07.006>
- Y AK, Ding H, Hx Z, Zj W, Liu L, Dy P, et al. Epidemiology of worldwide spinal cord injury : a literature review. 2018;6-12.
- Del E, Universitario H, Valle DEL, Asella ANMOC, Izza FEPEP, Atiana IRIST. Artículo original heridas por arma de fuego penetrantes a columna vertebral experiencia del hospital universitario del valle 2012-2014 a. 2017;1:32-40.
- Yılmaz T. Pathophysiology of the spinal cord injury. *J Clin Exp Investig [Internet].* 2014;5(1):131-6. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5799/ahinjs.01.2014.01.0378>
- Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med [Internet].* 2017;0(0):1-11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2017.1329076>
- Padilla-zambrano H, Ramos-villegas Y, Alvis-HR, Joaquin AF, Moscote- LR. Fisiopatología del trauma raquimedular. 2017;18(5):46-53.
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leo LS, Freeman DF, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg [Internet].* 1985;63(5):704-13. Available from: [http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1985.63.5.0704?url\\_ver=Z39.88-2003&amp;rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr\\_dat=cr\\_pub=pubmed](http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1985.63.5.0704?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub=pubmed)
- 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 [Internet].* 1990;322(20):1405-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278545>
- 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. *Surv Anesthesiol.* 1998;42(4):1597-604.
- Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic Management of Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurg Clin N Am [Internet].* 2017;28(1):49-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2016.07.002>
- Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate. *Glob Spine J.* 2017;7(3\_supplement):203S-211S.
- Fehlings MG, Wilson JR, Harrop JS, Kwon BK, Tetreault LA, Arnold PM, et al. Efficacy and Safety of Methylprednisolone Sodium Succinate in Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Glob Spine J.* 2017;7(3\_supplement):116S-137S.
- Hawryluk G, Whetstone W, Saigal R, Ferguson A, Talbott J, Bresnahan J, et al. Mean Arterial Blood Pressure Correlates with Neurological Recovery after Human Spinal Cord Injury: Analysis of High Frequency Physiologic Data. *J Neurotrauma [Internet].* 2015;32(24):1958-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669633>
- Squair JW, Bélanger LM, Angela Tsang M, Leanna Ritchie R, Jean-Marc Mac-Thiong R, Stefan Parent F, et al. Spinal cord perfusion pressure predicts neurologic recovery in acute spinal cord injury. 2017;1660-7.

16. Ryken TC, Hurlbert RJ, Hadley MN, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013;72(SUPPL.2):84-92.
17. Saadeh YS, Smith BW, Joseph JR, Jaffer SY, Buckingham MJ, Oppenlander ME, et al. The impact of blood pressure management after spinal cord injury: a systematic review of the literature. 2017;43(November):1-7. Available from: <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.8.FOCUS17428>
18. Piazza M, Schuster J. Timing of Surgery After Spinal Cord Injury. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2017;28(1):31-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2016.08.005>
19. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte DW, Harrop JS, 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(2):1-8.
20. Liu JM, Long XH, Zhou Y, Peng HW, Liu ZL, Huang SH. Is Urgent Decompression Superior to Delayed Surgery for Traumatic Spinal Cord Injury? A Meta-Analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;87:124-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.098>
21. Chen S, Levi AD. Restorative Treatments for Spinal Cord Injury. 2017;28:63-71.
22. Batchelor PE, Skeers P, Antonic A, Wills TE, Howells DW, Macleod MR, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia in Animal Models of Spinal Cord Injury. *PLoS One*. 2013;8(8):1-10.
23. Ghobrial GM, Wilson J, Harrop JS. Non-pharmacologic interventions for SCI patients: Hypertension and hypothermia. *Semin Spine Surg*. 2017;29(1):34-40.
24. Tator CH, Hashimoto R, Raich A, Norvell D, Fehlings MG, Harrop JS, et al. Translational potential of preclinical trials of neuroprotection through pharmacotherapy for spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2012 Sep;17(1 Suppl):157-229.
25. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, et al. A Systematic Review of Non-Invasive Pharmacologic Neuroprotective Treatments for Acute Spinal Cord Injury. 2011;1588(August):1545-88.
26. Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res*. 2015;218:15-54.
27. Wallner S, Peters S, Pitzer C, Resch H, Bogdahn U, Schneider A. The Granulocyte-colony stimulating factor has a dual role in neuronal and vascular plasticity. Vol. 3, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2015. p. 1-13.
28. Nishio Y, Koda M, Kamada T. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Attenuates Neuronal Death and Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury in Mice. 2018;66(8).
29. Xiao B-G, Lu C-Z, Link H. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. *J Cell Mol Med*. 2007;11(6):1272-90.
30. Kamiya K, Koda M, Furuya T, Kato K, Takahashi H, Sakuma T, et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2015 May;24(5):963-7.
31. Cox A, Varma A, Banik N. Recent Advances in the Pharmacologic Treatment of Spinal Cord Injury. Vol. 30, *Metabolic brain disease*. 2015. p. 473-82.
32. Forgione N, Fehlings MG. Rho-ROCK inhibition in the treatment of spinal cord injury. *World Neurosurg*. 2014;82(3-4):e535-9.
33. Physiologic K, Haller J, Bice M, Lawrence B. Mediating the Secondary Effects of Spinal Cord Injury Through. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(3):160-71.
34. Kurland DB, Tosun C, Pampori A, Karimy JK, Caffes NM, Gerzanich V, et al. Glibenclamide for the Treatment of Acute CNS Injury. Vol. 6, *Pharmaceuticals*. 2013. p. 1287-303.
35. Popovich PG, Lemeshow S, Gensel JC, Tovar CA. Independent evaluation of the effects of glibenclamide on

reducing progressive hemorrhagic necrosis after cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 Feb;233(2):615-22.

36. Simard JM, Tsybalyuk O, Ivanov A, Ivanova S, Bhatta S, Geng Z, et al. Endothelial sulfonylurea receptor 1-regulated NC Ca-ATP channels mediate progressive hemorrhagic necrosis following spinal cord injury. *J Clin Invest*. 2007 Aug;117(8):2105-13.

37. Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic Management of Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurg Clin NA*. 28(1):49-62.

38. Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, Deng W. Prospects for Minocycline Neuroprotection. Vol. 67, *Archives of neurology*. 2010. p. 1442-8.

39. Fehlings MG. Traumatic Spinal Cord Injury – Repair and. 2017;80(3):9-22.

40. Casha S, Zygun D, McGowan MD, Bains I, Yong VW, Hurlbert RJ. Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1224-36.

41. Wu Y, Satkunendrarajah K, Fehlings MG. Riluzole improves outcome following ischemia-reperfusion injury to the spinal cord by preventing delayed paraplegia. *Neuroscience*. 2014 Apr;265:302-12.

42. Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, Bureau KD, Chow DSL, Tator C, et al. A Prospective, Multicenter, Phase I Matched-Comparison Group Trial of Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Riluzole in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury. Vol. 31, *Journal of Neurotrauma*. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2014. p. 239-55.

43. Fehlings MG, Kopjar B GR. Efficacy and Safety of Riluzole in Acute Spinal Cord Injury: Rationale and Design of AOSpine Phase III Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Trial (RISCIS). *Neurosurgery*. 2016;63(1):196.

44. Olakowska E, Marcol W, Właszczuk A, Woszczycka-Korczyńska I, Lewin-Kowalik J. The neuroprotective effect of N-acetylcysteine in spinal cord-injured rats. *Adv Clin Exp Med [Internet]*. 2017;26(9):1329-

34. Available from: <http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2017/26/9/1329/>

45. Lima R, Monteiro S, Lopes JP, Barradas P, Vasconcelos NL, Gomes ED, et al. Systemic interleukin-4 administration after spinal cord injury modulates inflammation and promotes neuroprotection. *Pharmaceuticals*. 2017;10(4):1-17.

46. Esposito E, Rinaldi B, Mazzon E, Donniacuo M, Impellizzeri D, Paterniti I, et al. Anti-inflammatory effect of simvastatin in an experimental model of spinal cord trauma: involvement of PPAR-alpha. *J Neuroinflammation [Internet]*. 2012;9(1):81. Available from: <http://www.jneuroinflammation.com/content/9/1/81>

47. Kahveci R, Gökçe EC, Gürer B, Gökçe A, Kisa U, Cemil DB, et al. Neuroprotective effects of rosuvastatin against traumatic spinal cord injury in rats. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:45-54.

48. Zhang S, Wu M, Gu R, Liu J, Li Y, Zhu Q, et al. Senegenin inhibits neuronal apoptosis after spinal cord contusion injury. *Neural Regen Res [Internet]*. 2016;11(4):657. Available from: <http://www.nrronline.org/text.asp?2016/11/4/657/180754>

49. Zhang D, Ma G, Hou M, Zhang T, Chen L, Zhao C. The Neuroprotective Effect of Puerarin in Acute Spinal Cord Injury Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1152-64.

50. Zhang F, Li F, Chen G. Neuroprotective effect of apigenin in rats after contusive spinal cord injury. *Neurol Sci*. 2014;35(4):583-8.