



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	30	9	19		5	11	19

Datos del Alumno

Nombre : Gisselle Larrañaga Leyva	
Matrícula : 2142029661	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica <input type="checkbox"/>
Domicilio : Av. San Lorenzo No.300 Col. Paraje San Juan, Delegación Iztapalapa	
Teléfono :	Celular : 5531388333
Correo Electrónico : gisselle.1895@hotmail.com	CURP : LALG950418MGRRYS06

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Evaluación del efecto de la dexametasona sobre la recuperación funcional en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez							
Dependencia : Secretaría de salud							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Tlalpan	Localidad : Ciudad de México						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	30	9	2019		31	3	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público <input type="checkbox"/>	Tipo: 2.- Interno <input type="checkbox"/>
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición <input type="checkbox"/>	

FIRMAS

Luis Camilo Ríos Castañeda

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Alumno
Nombre, firma

María de los Ángeles Araceli Díaz Ruiz

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

M. en C. Alma E Ibarra Cázares 32807

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México a 19 de noviembre del 2020

**C.D.E. PATRICIA ENZALDO DE LA CRUZ
COORDINADORA DIVISIONAL DE SERVICIO SOCIAL
DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO
P R E S E N T E**

Por este conducto se hace de su conocimiento que la estudiante **GISSELLE LARRAÑAGA LEYVA** con número de matrícula 2142029661 de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, ha concluido satisfactoriamente su **SERVICIO SOCIAL** bajo la tutoría de la Dra. María de los Ángeles Araceli Díaz Ruiz del Departamento de Neuroquímica en este Instituto, el cual se llevó a cabo del 30 de septiembre del 2019 a 31 de marzo del 2020, con un horario de 8 a 14 horas de lunes a viernes.

Con las siguientes actividades realizadas:

- Investigación bibliográfica del proyecto
- Manejo y cuidado de animales de laboratorio
- Entrenamiento del modelo de lesión en la rata
- Entrenamiento en el manejo de la escala de evaluación funcional
- Análisis de resultados
- Escritura de informe y elaboración de bitácora

Sin más por el momento, envíó un cordial saludo.

ATENTAMENTE



**LIC. ÁNGEL EDUARDO RIVERA PANTOJA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSGRADO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

Nota: la fecha de emisión corresponde a la entrega de su reporte de actividades y solicitud de este documento.



2020
LEONA VICARIO
BENIGNA MADRE DE LA PATRIA

A quien corresponda:

Por medio de la presente hacemos constar que la alumna Gisselle Larrañaga Leyva, egresada de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, estudiante de la licenciatura en Química Farmacéutica Biológica con matrícula 2142029661 concluyó su servicio social bajo nuestra tutoría en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el Departamento de Neuroquímica. Con el proyecto titulado "Evaluación del efecto de la dexametasona sobre la recuperación funcional en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en ratas".

La alumna Larrañaga desarrollo su proyecto en el periodo del 30 de septiembre de 2019 al 31 de marzo del 2020 con un horario de lunes a viernes de 08:00 horas a las 14:00 horas, cumpliendo con un total de 480 horas.

Se extiende la presente constancia, a petición de la alumna para cumplir con los requisitos de liberación del servicio social. Sin otro particular, quedamos a sus órdenes para cualquier comentario adicional.

Atentamente



Asesor Interno

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Nº Económico: 16190



Asesor Externo

Dra. María de los Ángeles Araceli Díaz Ruiz



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**Proyecto del servicio social
Evaluación del efecto de la dexametasona sobre la
recuperación funcional en un modelo de lesión traumática de
la médula espinal en ratas**

Alumna: Larrañaga Leyva Gisselle

Matricula: 2142029661

Asesor interno: Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Asesor externo: Dra. María de los Ángeles Araceli Díaz Ruiz

Lugar de realización: Departamento de Neuroquímica del
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Fecha de inicio: 30/09/2019

Fecha de término: 31/03/2020

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4-5
Dexametasona	6-7
Hipótesis	7
Objetivos	7
Metodología	
Animales	7
Procedimiento quirúrgico	
Modelo de lesión traumática en médula espinal por contusión	7-8
Evaluación motora y escala BBB	8-10
Análisis estadístico	10
Resultados	10-11
Discusión	11-12
Conclusión	12
Bibliografía	13-16

Introducción.

La lesión traumática de la médula espinal (LTME) es una condición neurológica, entre 250 000 y 500 000 personas sufren cada año en todo el mundo de lesiones medulares. El riesgo de mortalidad alcanza su nivel máximo en el primer año después de sufrir la lesión y se mantiene elevado en comparación con la población general. Las personas con lesiones medulares tienen entre 2 y 5 veces más probabilidades de morir prematuramente que las demás. Las lesiones medulares se asocian al riesgo de padecer diversas enfermedades secundarias que pueden resultar debilitantes e incluso ser potencialmente mortales, como por ejemplo, trombosis venosas profundas, infecciones urinarias, espasmos musculares, osteoporosis, úlceras de decúbito, dolores crónicos y complicaciones respiratorias¹.

Los resultados clínicos de la LTME dependen de la gravedad y la ubicación de la lesión, y como consecuencia de la lesión puede presentarse una pérdida parcial o completa de la función sensorial y/o motora. Las lesiones medulares generalmente se presentan a nivel cervical de la médula espinal (50%) y el nivel más común afectado es C5. Otras lesiones incluyen el nivel torácico (35%) y la región lumbar (11%). Las lesiones torácicas inferiores pueden causar paraplejía, mientras que las lesiones a nivel cervical se asocian a cuadriplejía²

Después de producirse una LTME existe baja capacidad de regeneración espontánea de las fibras nerviosas, debido principalmente a la presencia de diversos factores inhibitorios de la regeneración que son sintetizados después del trauma, así como al inadecuado balance en la producción de diversos factores tróficos y al desarrollo de complejos eventos neuroquímicos autodestructivos que provocan daño irreversible del tejido nervioso³.

Los cambios bioquímicos como la excitotoxicidad, las alteraciones de las propiedades electrofisiológicas de las neuronas y la liberación de factores proinflamatorios, también se inician una vez que se ha incurrido en una lesión. La gravedad y el grado de permanencia de los déficits motores y / o sensoriales dependen de la ubicación y extensión del daño al tejido de la médula espinal⁴. Después de una LTME, las neuronas responden a un período inicial de crecimiento, seguido por el colapso del cono de crecimiento y el fracaso de la regeneración significativa del axón. Dos factores principales que contribuyen al medio inhibitorio del sistema nervioso central (SNC) lesionado son las proteínas asociadas a la mielina y la cicatriz glial⁵. La regulación de los procesos axonales degenerativos y regenerativos después de la lesión está mediada por las cascadas inflamatorias⁶.

La LTME produce una serie de desafíos complicados para la recuperación de la función locomotora, en particular, el reentrenamiento del sistema nervioso residual para superar los obstáculos planteados por la pérdida de conectividad disminuida por la lesión o mejorada por la plasticidad no adaptativa. Las discapacidades fundamentales del aparato locomotor abarcan una amplia gama e incluyen espasticidad e inestabilidad del equilibrio⁷.

La recuperación locomotora después de una lesión por contusión de la médula espinal puede estar mediada por axones descendentes que no se encuentran en el epicentro de la lesión. Una mayor preservación axonal se asocia con una recuperación más extensa. Por lo tanto, identificamos la fuente y la proporción relativa de axones libres asociados con una recuperación locomotora extensa o limitada después de una LTME⁸.

Neuroprotección

La neuroprotección se refiere a la preservación de las neuronas salvadas y sus procesos inmediatamente después de la lesión,

Dexametasona

intestinos para su evacuación cada 12 hrs aproximadamente y así evitar posibles infecciones, durante la segunda semana la evacuación se llevó a cabo cada 24 hrs.

- Grupo 1 Solución salina (vehículo)
- Grupo 2 Dexametasona (2mg/Kg) 5 días antes y 3 días posteriores a la lesión.

Evaluación motora y escala BBB

La locomoción en campo abierto se evaluó mediante la escala de puntuación de Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) ¹⁷. La evaluación se realizó una vez por semana durante 4 semanas. A continuación, se muestran los parámetros que evalúa la escala BBB:

Grado 0 No se observan movimientos en patas traseras (PT)

Grado 1 Movimiento limitado (arco<50%) de una o dos articulaciones, usualmente cadera y/o rodilla.

Grado 2 Movimiento amplio (arco>50%) de una articulación con o sin movimiento limitado de la otra.

Grado 3 Movimiento amplio de dos articulaciones.

Grado 4 Movimiento limitado de las tres articulaciones de la PT (cadera, rodilla y tobillo).

Grado 5 Movimiento limitado de dos articulaciones y amplio de la tercera.

Grado 6 Movimiento amplio de dos articulaciones y limitado de la tercera.

Grado 7 Movimiento amplio de las tres articulaciones de la PT (cadera, rodilla y tobillo).

Grado 8 Movimientos rítmicos (coordinados) de ambas patas PT sin soporte del peso o colocación de la planta, pero sin soportar peso.

Grado 9 Colocación plantar con soporte de peso cuando no está caminando o pasos ocasionales (< 0 = al 50%), frecuentes (51% a 94%) o constantes 95% a 100%) con soporte de peso dorsal, sin apoyo plantar.

Grado 10 Pasos ocasionales con soporte de peso plantar, sin coordinación entre patas delanteras (PD) y PT.

Grado 11 Pasos frecuentes o constantes con soporte de peso plantar, sin coordinación entre PD y PT.

Grado 12 Pasos frecuentes o constantes con soporte de peso plantar y coordinación ocasional entre PD y PT.

Grado 13 Pasos frecuentes o constantes con soporte de peso plantar y coordinación frecuente entre PD y PT.

Grado 14 Constantemente da pasos con soporte de peso plantar, coordinación constante entre PD y PT, y hay rotación interna o externa de patas, principalmente al hacer contacto con el piso o al despegar. También pasos plantares frecuentes, coordinación constante entre PD y PT y pasos dorsales ocasionales.

Grado 15 Pasos plantares y coordinados entre PD y PT constantes. No separa los dedos o solo ocasionalmente cuando avanza la pata hacia delante. Al hacer contacto con el piso predominio de la alineación paralela de la pata al cuerpo. Grado 16 Pasos plantares y coordinados entre PD y PT constantes durante la marcha. La separación de los dedos ocurre frecuentemente cuando avanza la pata hacia adelante. Al hacer contacto con el piso predominio de la alineación paralela de la pata al cuerpo, pero la rota al levantarla.

Grado 17 Pasos plantares y coordinados entre PD y PT constantes durante la marcha. La separación de los dedos ocurre frecuentemente cuando avanza la pata hacia adelante. Al hacer contacto con el piso predominio de la alineación paralela de la pata al cuerpo, pero al levantar la pata la mantiene alineada (sin rotar). Grado 18 La separación de los dedos es constante durante la marcha. Al hacer contacto con el piso predominio de la

alineación paralela de la pata al cuerpo, pero la rota al levantarla. Grado 19 Pasos plantares y coordinados entre PD y PT constantes durante la marcha. La separación de los dedos ocurre constantemente durante la marcha. Al hacer contacto con el piso y levantar, predominio de la alineación paralela de la pata al cuerpo. Arrastra la cola parte o todo el tiempo.

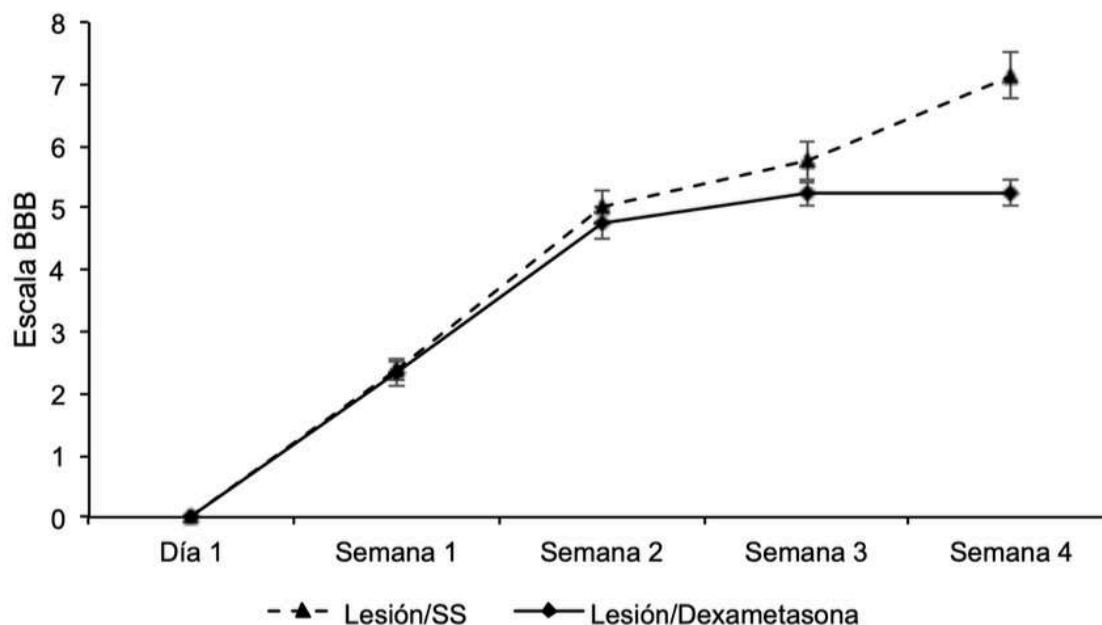
Grado 20 Pasos plantares, marcha coordinada y separación de dedos constantes. Al hacer contacto con el piso y levantar, predominio de la alineación paralela de la pata al cuerpo, la cola levantada constantemente e inestabilidad del tronco.

Grado 21 Igual, pero con el tronco constantemente estable.

Análisis estadístico

Los resultados están expresados con valores promedio \pm error estándar y los valores fueron analizados con una prueba estadística ANOVA de medidas repetidas.

Resultados



Gráfica 1: Evaluación de recuperación funcional de animales tratados con dexametasona Vs vehículo.

A partir de un modelo de LTME se evaluó el efecto de dexametasona en la recuperación funcional, dicha evaluación se realizó empleando la escala de puntuación de Basso, Bresnahan y Beattie (BBB) cada semana durante un mes. Como se muestra en gráfica 1, 24 hrs después de la lesión ningún animal tuvo movimiento en los miembros posteriores. En la semana uno, los dos grupos presentaron valores muy parecidos de acuerdo a la escala entre dos y tres puntos (movimiento amplio de dos articulaciones). En la semana dos hubo una pequeña diferencia entre el grupo administrado con vehículo con un valor ligeramente más cercano al punto cinco de la escala (movimiento limitado de dos articulaciones) y el grupo con dexametasona más cercano al punto cuatro (movimiento limitado de las tres articulaciones de la PT). En la tercera semana, la diferencia de grupos fue más visible, el grupo con vehículo rebasó el punto cinco (movimiento amplio de dos articulaciones y limitado de la tercera), mientras que el grupo con el fármaco presentó un avance por debajo de este mismo punto. Para la semana cuatro la diferencia fue muy significativa ya que el grupo control tuvo un avance mayor llegando al punto siete de la escala (movimiento amplio de las tres articulaciones de la PT) mientras que el grupo con dexametasona no presentó mayor cambio y permaneció constante por debajo del punto cinco.

Discusión

La búsqueda para el tratamiento de la lesión medular ha sido una tarea complicada debido a la compleja fisiopatología de la lesión. Es sabido que actualmente el fármaco usado de primera mano es la metilprednisolona, sin embargo, debido a estudios que respaldan efectos adversos a largo plazo, se han buscado tratamientos alternativos que ayuden a mitigar esta condición. Es

por eso que en el presente trabajo se propuso el uso de la dexametasona, por ser un fármaco con un perfil farmacológico y una estructura química similar a la metilprednisolona¹⁸, siendo un sustituto más estable y más potente en comparación con este¹⁹.

En este estudio realizado los resultados no arrojaron una recuperación funcional significativa en animales tratados con dexametasona, sin embargo, se observa una tendencia a una mejor recuperación. Se ha reportado que una de las posibles causas por la cual no habría favorecido la recuperación funcional es que los esteroides solubles se eliminan rápidamente del canal espinal, lo que teóricamente da como resultado un efecto de corta duración²⁰. Por lo que sería importante probar mayores dosis.

A pesar de que se ha reportado que el mayor efecto terapéutico de la dexametasona se consigue dentro de las primeras ocho horas posteriores a la lesión²¹, se ha recomendado prolongar su uso para mantener el efecto terapéutico²². Dado lo anterior la administración de dexametasona empleada en este trabajo no fue suficiente para aumentar la recuperación funcional.

Otra causa por la cual la dexametasona no ejerció el efecto esperado a pesar de poseer efectos antiinflamatorios y neuroprotectores potentes, se debe a que existen varios mecanismos de inflamación y neurodegeneración que no se ven regulados por este fármaco²³.

Conclusión

El presente estudio no mostró efecto terapéutico de la dexametasona sobre la LTME. Se necesitan estudios más definitivos para investigar no solo la eficacia de la dexametasona, sino también sus características de dosis-respuesta.

2015;53(1):41-51. doi: 10.5114/fn.2015.49973. PMID: 25909874.

7. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Descending systems contributing to locomotor recovery after mild or moderate spinal cord injury in rats: experimental evidence and a review of literature. *Restor Neurol Neurosci.*2002;20(5):189-218. PMID: 12515895.
8. Basso DM. Neuroanatomical substrates of functional recovery after experimental spinal cord injury: implications of basic science research for human spinal cord injury. *Phys Ther.* 2000 Aug;80(8):808-17. PMID: 10911417.
9. Sandrow-Feinberg, HR y Houlé, JD (2015). Ejercicio tras lesión medular como agente de neuroprotección, regeneración y rehabilitación. *Brain research* , 1619 , 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.052>
10. Bose, PK, Hou, J., Parmer, R., Reier, PJ y Thompson, FJ (2012). Patrones alterados de excitabilidad refleja, equilibrio y locomoción después de una lesión de la médula espinal y entrenamiento locomotor. *Fronteras en fisiología* , 3 , 258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00258>
11. Ahuja, CS y Fehlings, M. (2016).Revisión concisa: Bridging the Gap: Nuevas estrategias neuroregenerativas y neuroprotectoras en la lesión de la médula espinal. *Medicina traslacional de células madre*,5(7), 914– 924. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0381>
12. Rouanet C, Reges D, Rocha E, Gagliardi V, Silva GS. Traumatic spinal cord injury: current concepts and treatment

update. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017 Jun;75(6):387-393. doi: 10.1590/0004-282X20170048. PMID: 28658409.

13. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma.* 1995 Feb;12(1):1- 21. doi: 10.1089/neu.1995.12.1. PMID: 7783230.
14. Costa LM, Pereira JE, Filipe VM, Magalhães LG, Couto PA, Gonzalo-Orden JM, Raimondo S, Geuna S, Maurício AC, Nikulina E, Filbin MT, Varejão AS. Rolipram promotes functional recovery after contusive thoracic spinal cord injury in rats. *Behav Brain Res.* 2013 Apr 15;243:66-73. doi: 10.1016/j.bbr.2012.12.056. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23295392.
15. Jang CH, Cho YB, Choi CH, Jang YS, Jung WK. Effect of topical dexamethasone in reducing dysfunction after facial nerve crush injury in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jun;78(6):960-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.025. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24735605.
16. Honorio T. Benzon, MD ; Teng-Leong Chew, Ph.D. ; Robert J. McCarthy, Pharm.D. ; Hubert A. Benzon, MD ; David R. Walega, MD. (2007). Comparación de los tamaños de partículas de diferentes esteroides y el efecto de la dilución :Una revisión de las neurotoxicidades relativas de los esteroides. *ANESTHESIOLOGY*, 106, 8.
17. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Morales C. Effects of dexamethasone on apoptosis-related cell death after spinal cord injury. *J Neurosurg.* 2002 Jan;96(1 Suppl):83-9. doi: 10.3171/spi.2002.96.1.0083. PMID: 11795719.
18. Hosseini, SR, Kaka, G., Joghataei, MT, Hooshmandi, M., Sadraie, SH, Yaghoobi, K., Mansoori, K. y Mohammadi, A. (2017). La coadministración de dexametasona y *Melissa officinalis* tiene efectos neuroprotectores en un modelo animal

de rata con lesión de la médula espinal. Cell journal , 19 (1), 102-116. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4868>

19. Honorio T. Benzon, M.D.; Teng-Leong Chew, Ph.D.; Robert J. McCarthy, Pharm.D.; Hubert A. Benzon, M.D.; David R. Walega, M.D.. (2007). Comparación de los tamaños de partículas de diferentes esteroides y el efecto de la dilución :Una revisión de las neurotoxicidades relativas de los esteroides. ANESTHESIOLOGY, 106, 331- 338.
20. Kwiecien J, Jarosz B, Urdzikova LM, Rola R, Dabrowski W. Subdural infusion of dexamethasone inhibits leukomyelitis after acute spinal cord injury in a rat model. Folia Neuropathol. 2015;53(1):41-51. doi: 10.5114/fn.2015.49973. PMID: 25909874.
21. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Morales C. Effects of dexamethasone on apoptosis-related cell death after spinal cord injury. J Neurosurg. 2002 Jan;96(1 Suppl):83-9. doi: 10.3171/spi.2002.96.1.0083. PMID: 11795719.
22. Wadhwa R, Lagenaur CF, Cui XT. Electrochemically controlled release of dexamethasone from conducting polymer polypyrrole coated electrode. J Control Release. 2006 Feb 21;110(3):531-41. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.10.027. Epub 2005 Dec 19. PMID: 16360955.
23. Hosseini, SR, Kaka, G., Joghataei, MT, Hooshmandi, M., Sadraie, SH, Yaghoobi, K., Mansoori, K. y Mohammadi, A. (2017). La coadministración de dexametasona y Melissa officinalis tiene efectos neuroprotectores en un modelo animal de rata con lesión de la médula espinal. Cell journal , 19 (1), 102-116. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4868>