

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/285711378>

Revisión de la utilización de esteroides en la lesión medular aguda

Book · June 2013

CITATION

1

READS

4,119

7 authors, including:



[Jose-Maria Domínguez-Roldán](#)

Hospital Universitario Virgen del Rocío

93 PUBLICATIONS 1,236 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Miguel Ángel González-Viejo](#)

University Hospital Vall d'Hebron

62 PUBLICATIONS 281 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Lluisa Montesinos Magraner](#)

University Hospital Vall d'Hebron

23 PUBLICATIONS 31 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Sebastián Salvador de la Barrera](#)

Complejo Hospitalario Universitario a Coruña (CHUAC)

35 PUBLICATIONS 315 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



aprender y enseñar en rehabilitación [View project](#)



Spinal Cord Injuries Review [View project](#)

Revisión de la utilización de esteroides en la lesión medular aguda.

Introducción a otros tratamientos experimentales

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PARAPLEJIA - JUNIO 2013

PRESENTACIÓN

*Dr. Sebastián Salvador de la Barrera
Presidente de la SEP*

En los últimos años, diversas Sociedades científicas se han hecho eco de los meta-análisis y guías aparecidas en la literatura científica sobre la evidencia actual de las indicaciones, además de la comunicación de efectos secundarios indeseables, de las altas dosis de esteroides administrados en el tratamiento de la lesión medular aguda (LMA). La Sociedad Española de Paraplejía-SEP también quiere difundir el estado de conocimiento de las revisiones del tratamiento siguiendo los protocolos NASCIS, y establecer unas recomendaciones básicas, con el fin de que los distintos especialistas no se vean influidos de alguna manera por protocolos que hoy en día están discutidos y no apoyados por una evidencia científica.

Así, en este documento se ha realizado una revisión de la polémica sobre la metodología y resultados obtenidos a partir de los estudios NASCIS de Braken en 1990, 1992 y 1997. Seguidamente, se han resumido los estudios de revisión publicados acerca de la administración de corticoides en LMA, con las conclusiones que de ellos se desprenden.

Asimismo se exponen, de forma esquemática, otras alternativas en estudio sobre el tratamiento médico de la lesión medular aguda.

Esperamos que este documento sea de utilidad, en primer lugar para evitar la presión que aún podría existir en nuestra práctica asistencial ante la urgencia de una LMA, sobre la aplicación de tratamientos que actualmente no están apoyados por la evidencia científica. En segundo lugar, no olvidar que dentro de la práctica médica, los especialistas que asumen el manejo del lesionado medular agudo son responsables de la indicación y coordinación de diversas actitudes terapéuticas para el objetivo de garantizar los mejores resultados funcionales y de salud general de los pacientes.

Agradecer la colaboración de todos los autores y colaboradores en la redacción de este documento y su inestimable ayuda para la finalización de las recomendaciones.

Sebastián Salvador de la Barrera
Presidente SEP

AUTORES Y COLABORADORES

Autores:

María J. Barrera Chacón

Unidad de Lesionados Medulares. CHU Virgen del Rocío. Sevilla.

José María Domínguez Roldán

Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos. CHU Virgen del Rocío. Sevilla.

Miguel Angel González Viejo

Unidad de Lesionados Medulares. CHU Vall d'Hebron. Barcelona.

Rosa Martín Mourelle

Servicio de Rehabilitación. Área de Gestión Integrada. CHU A Coruña.

Lluïsa Montesinos Magraner

Unidad de Lesionados Medulares. CHU Vall d'Hebron. Barcelona.

Lucrecia Ramírez Garcerán

Unidad de Lesionados Medulares. CHU Vall d'Hebron. Barcelona.

Sebastián Salvador de la Barrera

Unidad de Lesionados Medulares. Área de Gestión Integrada. CHU A Coruña.

Colaboradores:

| | | |
|---------------------|------------------------|----------------------|
| E. Bárbara Bataller | ML Jáuregui Abrisqueta | S. Moraleda Pérez |
| J. Benito Penalva | L. Ledesma Romano | A. Rodríguez Sotillo |
| A. Esclarín de Ruz | ML López Llano | JM Sánchez Castaño |
| JR Espinosa Quirós | JL Méndez Suárez | A. Sánchez Ramos |
| ME Ferreiro Velasco | A. Montoto Marqués | J. Vidal Samsó |

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| I. PUNTOS CLAVE | 6 |
| II. INTRODUCCIÓN | 7 |
| III. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS NASCIS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR AGUDA TRAUMÁTICA..... | 17 |
| IV. NEUROPROTECCIÓN Y LESIÓN MEDULAR. REVISIÓN CRÍTICA DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE..... | 27 |
| V. RECOMENDACIONES FINALES | 38 |

PUNTOS CLAVE

El tratamiento de la lesión medular aguda traumática (LMAT) debe contemplar distintas actuaciones médicas y quirúrgicas, dirigidas a reducir el efecto de la lesión sobre el tejido nervioso, asegurar la estabilidad clínica del paciente en todos sus componentes, estabilizar la lesión vertebral traumática y obtener los mejores resultados funcionales posibles.

A pesar de los protocolos de tratamiento farmacológico utilizados ampliamente en los últimos años, las revisiones metodológicas actuales y nuevos datos basados en la evidencia científica, han puesto en duda su indicación.

Las revisiones realizadas de los datos de los estudios NASCIS no están acordes con los resultados presentados, y no evidencian la indicación del uso generalizado de este tipo de terapéutica.

Las complicaciones referidas por la administración de corticoesteroides a dosis muy altas, hace que su indicación deba ser estrictamente sopesada.

Estudios posteriores, repetidos y también randomizados, con la administración de metil-prednisolona en la LMAT, no han podido corroborar de forma significativa los beneficios de las pautas NASCIS.

La administración de corticoesteroides en patología traumática y compresiva del sistema nervioso central está ampliamente generalizada, con unos beneficios demostrados en clínica y laboratorio. Sin embargo, sus pautas y dosificación no están suficientemente establecidas, y existen efectos secundarios y adversos que deben tomarse en consideración.

INTRODUCCIÓN

*Dra. Rosa Martín Mourelle
Dr. Sebastián Salvador de la Barrera*

El enorme impacto que supone la lesión medular (LM) en los ámbitos médico-sanitario, social, económico, es de todos conocido, y especialmente por las consecuencias que pueden tener para la supervivencia y vida futura de la persona. A lo largo de la historia de la Medicina, se ha descrito, estudiado, investigado y se han dedicado elevados recursos para la atención de las lesiones medulares^{1,2}.

Desde mediados del siglo XX, el estudio y tratamiento de la lesión medular tiene un antes y un después con nombres propios: Sir Ludwig Guttmann en Gran Bretaña y el trabajo del Dr. Munro en EEUU. Ambos fueron los pioneros en el manejo científico de la lesión medular³⁻⁵. El avance logrado desde entonces en relación a la política sanitaria (asistencial, económica y de prevención), la puesta en marcha, mantenimiento y potenciación de unidades y centros especializados de lesión medular, han cambiado el pronóstico y la calidad de vida de los lesionados medulares, pero aún queda camino por recorrer y debemos tener las expectativas justas.

Un tema central es el tratamiento farmacológico en la fase aguda de la lesión medular. Actualmente no se

cuenta con ninguna estrategia terapéutica efectiva⁶ –no ya curativa o de reparación del tejido lesionado, sino tan siquiera un único protocolo mundialmente aceptado – para tratar y minimizar las secuelas de la lesión medular aguda traumática (LMAT), debido a la complejidad para regular los mecanismos de la LM, así como a la baja capacidad de regeneración espontánea que se observa en el sistema nervioso central (SNC).

Existe una gran cantidad de estudios experimentales que describen los mecanismos fisiopatológicos desencadenados después de una lesión, y con base a estos antecedentes se ha abordado el problema proponiendo el uso de diversos fármacos neuroprotectores.

A finales del pasado siglo –década de los '90 – se puso la esperanza en un tratamiento dirigido a minimizar la lesión medular secundaria. Posteriormente, en la siguiente década, llamada del sistema nervioso central por el interés surgido en diversos países en el estudio e investigación de técnicas de regeneración del tejido del sistema nervioso central⁷, se hizo concebir esperanzas de que el tratamiento efec-

tivo de la LM estuviera próximo. Sin embargo, desgraciadamente, esto hoy en día no es así.

Es deseo de toda la comunidad científica médica mundial estandarizar criterios y tratamientos en los diversos ámbitos de la medicina. Esto ha dado impulso a la Medicina Basada en Evidencia. Gracias a un análisis exhaustivo de la literatura, se puede revisar y clasificar la información existente según la calidad y diseño de los trabajos científicos. Es precisamente, el hallazgo de resultados discordantes sobre el uso de esteroides a altas dosis para el manejo de la lesión medular traumática, lo que ha motivado la revisión del tema. Las implicaciones médico-legales que impone un tratamiento con tal difusión y que constituyen un paradigma del manejo de estos pacientes, debe ser actualizado en el concierto de los nuevos conocimientos y experiencias. Veremos más adelante, que en el caso de la metilprednisolona (MP) en LM, existen trabajos del tipo I (Ensayos Randomizados) que dan resultados favorables con el uso de MP y otros que por el contrario dan resultados negativos, no recomendando su uso. Estamos aquí frente a un problema mayor que sólo puede ser resuelto con el análisis detallado de la casuística y de los procedimientos estadísticos de cada uno de ellos. En los estudios randomizados, a doble ciego, se observan resultados discordantes, algunos con efectos positivos y otros con efecto negativo para el uso de corticoides. Esto obliga a re-

visarlos detalladamente para darle valor a la terapia investigada.

Antecedentes y uso histórico del tratamiento con esteroides en la Lesión Medular

Las propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides han sido bien reconocidas desde los años '60, demostrado en el manejo de diversas patologías neurológicas donde destacan los tumores cerebrales. Los intentos iniciales de su uso en traumatismos raquímedulares, respondieron a la idea de que podían disminuir el edema de la médula del mismo modo como disminuyen el edema peri tumoral en tumores cerebrales.

Las primeras publicaciones acerca del tratamiento con esteroides en la lesión medular aguda (LMA) datan de 1969 (Ducker & Hamit)⁸⁻¹⁰. Posteriores ensayos sobre animales de laboratorio apoyaron su utilización, al mismo tiempo que se estudiaba la fisiopatología de la LMA, generando el concepto de LM primaria y secundaria^{11,12}.

Se estudiaron extensamente los procesos que se generaban durante la LM secundaria: alteraciones en la perfusión microvascular, generación de radicales libres y peroxidación lipídica, necrosis y apoptosis con muerte celular, y disregulación de la homeostasis iónica.^{13,14} Sobre esta cascada de reacciones – que se podría denominar

neuroinflamación - es donde se espera actuar por medio de tratamientos que minimicen las lesiones sobre el tejido medular, y, tras ensayos sobre animales de laboratorio¹⁵⁻¹⁸, se introdujo una pauta de administración de esteroides a dosis altas durante las primeras horas tras la LM.

A continuación, se expone de forma esquemática los distintos mecanismos implicados en la progresión de la LM, que si bien proceden de modelos experimentales en animales, son comúnmente aceptados.

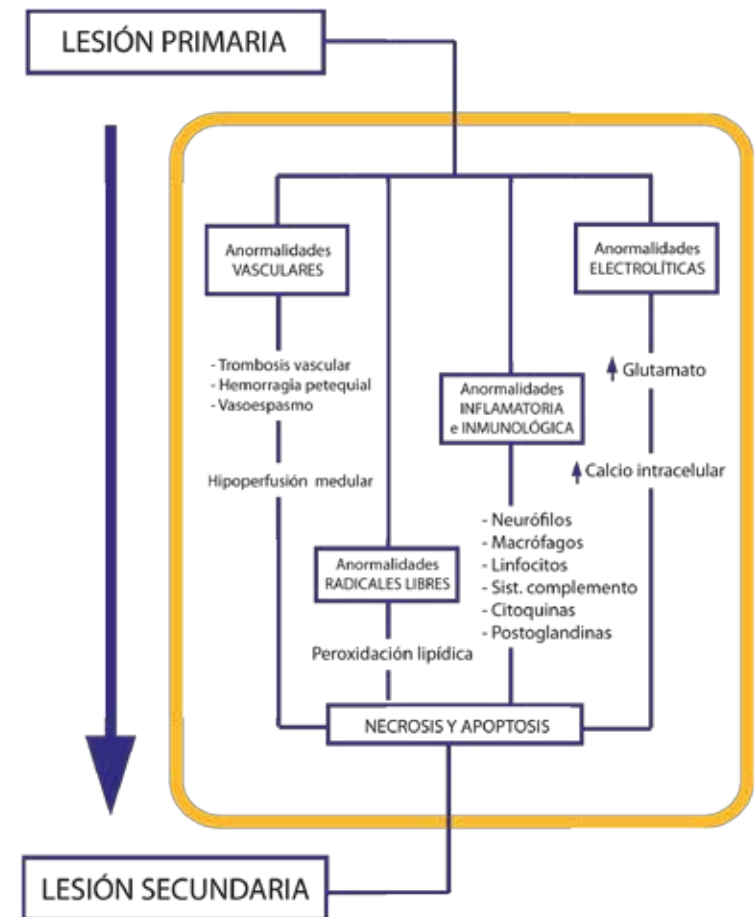


Figura 1. Mecanismos de progresión de la lesión secundaria.

Demopulos propuso a la lipoperoxidación como causa principal del daño medular secundario. Braugler y Hall¹⁶⁻¹⁸ demostraron que un bolo inicial de MP protegía a la médula espinal de la peroxidación lipídica. Altas dosis endovenosas eran necesarias para producir efecto terapéutico, evidenciándose también una curva bifásica dosis-respuesta, en que 30 mg/kg, inhiben la peroxidación, pero el aumento de la dosis a 60 mg/Kg revierten ese efecto. El tratamiento debía ser iniciado tempranamente después de la lesión para evitar el inicio de la cascada. Al ser la vida media de la metilprednisolona de dos horas en el tejido neural, obligaba a mantener infusión continua para mantener los efectos terapéuticos.

Una revisión muy interesante de los estudios publicados sobre la acción de la MP en animales de experimentación^{20,21} muestra la inconsistencia de los resultados (beneficios positivos en el 34% de los estudios, no efectos en el 58% y resultados mixtos en un 8%) por diferencias metodológicas y variabilidad de seguimiento, así como la dificultad de comparar las actuaciones y sus resultados entre especies distintas, y por ende su extrapolación al hombre. Por ello, no siempre los resultados encontrados en el laboratorio son extrapolables a la clínica humana, y el tratamiento de *salvación* medular debería ser combinado con medidas que favorecieran la *regeneración* -al menos funcional - del tejido medular.

Así es como el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la LM ha permitido el estudio y propuestas de una gran variedad de estrategias terapéuticas enfocadas a detener los mecanismos fisiopatológicos desencadenados en la etapa aguda de la lesión¹⁹.

La lesión medular secundaria se atenua con toda probabilidad - y esto sí que no tiene controversia - con una serie de medidas, entre las que destaca el mantenimiento de una presión de perfusión medular adecuada. Para ello es preciso la corrección de la frecuente hipovolemia relativa por vasodilatación, o absoluta por fenómenos hemorrágicos que se producen en los pacientes con trauma raquímedular, mediante una optimización del llenado vascular y drogas vasoactivas. La corrección de la hipoxia y de la hipotermia profunda, además de evitar cualquier hiperglucemia, también deben formar parte de la reanimación medular de forma intensiva. Centrándonos en el uso de corticoides en el tratamiento de la LM inhibiendo la peroxidación lipídica de membrana, se ha postulado que su empleo resulta beneficioso por sus propiedades antiinflamatorias. La MP se ha considerado el fármaco de elección. Se sabe que la MP ejerce un efecto neuroprotector al suprimir la respuesta inflamatoria tisular mediante inhibición de la función de las células inflamatorias, incluyendo la quimiotaxis, fagocitosis, síntesis de mediadores inflamatorios y la liberación de enzimas lisosomales. Además, la MP tiene la

capacidad de inhibir a la fosfolipasa-A2, enzima que cataliza la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana, que a su vez dan inicio a la formación de eicosanoides que exacerbaban la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, la producción de radicales libres.

No obstante actualmente, y probablemente ya desde el principio, se conoce que no existe un solo agente que detenga la lesión medular secundaria y que induzca los procesos de reparación tisular¹⁹. También hay que considerar que la lucha contra los procesos inflamatorios es un arma de doble filo, ya que este proceso de *neuroinflamación* también puede ser beneficioso para preservar el tejido neural¹⁹. Sin embargo, el protocolo con megadosis de MP - en sus modelos NASCIS II y NASCIS III (por sus siglas en inglés "National Acute Spinal Cord Injury Study") - se aplicó en humanos, se *intuyeron* beneficios en cuanto a la evolución neurológica, y rápidamente se extendió en la práctica clínica de todo el mundo.

En la literatura actual existe un amplio debate sobre los riesgos y beneficios del empleo de megadosis de MP en lesionados medulares, siendo la principal justificación los resultados de los estudios NASCIS II en 1990 y NASCIS III en 1997.²²⁻²⁴.

Con base a estos hallazgos NASCIS, se estableció el uso de 6-Metilprednisolona con un bolo inicial vía intra-

venosa de 30 mg/kg, seguido de una perfusión de 5'4 mg/kg/hora, durante las siguientes 23 horas (si se iniciaba dentro de las tres primeras horas tras la lesión) o 48 horas post-traumatismo (si se inicia dentro de 3-8 horas). Su uso se contraindicó en lesiones penetrantes, lesiones de la cola de caballo y en pacientes pediátricos²⁵. Aunque controvertido, este protocolo se convirtió en un tratamiento ampliamente utilizado.

Sin embargo, en los últimos años, lo que se ha venido reportando muy significativamente son los efectos secundarios adversos de la administración de MP a las dosis de los estudios de NASCIS II y III.²⁶

Uso del tratamiento con esteroides en otras patologías del SNC

Como se ha desarrollado previamente, las propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides han sido bien reconocidas desde los años '60, demostrando su uso en el manejo de diversas patologías neurológicas donde destacan los tumores cerebrales²⁷. Posteriormente, los esteroides fueron utilizados en los procedimientos neuroquirúrgicos para prevenir el edema intra y posoperatorio. Es bien conocido por todos, que el edema vasogénico peritumoral contribuye significativamente en el deterioro clínico y, por tanto, su reducción tiene que ser una parte importante del tratamiento de soporte de

los tumores cerebrales²⁸. El tratamiento fundamental del edema peritumoral son los corticoides, aunque su uso debe estar guiado fundamentalmente por la clínica del paciente. El mecanismo de acción de los corticoides se basa en la reducción de la permeabilidad capilar y estabilización de la barrera hematoencefálica. El fármaco más utilizado en este contexto es la dexametasona por su buena difusión hacia el parénquima cerebral y su mínima actividad mineralocorticoide. La dosis inicial debe ser proporcional a los síntomas que presenta el paciente, pero, en general, se utiliza una dosis de carga de 10 mg, seguido de 16 mg/día repartidos en 2-4 dosis. Si no se consigue el efecto deseado, la dosis puede aumentarse hasta los 100 mg al día²⁹. A pesar del efecto beneficioso de la dexametasona, su uso y dosis deben estar siempre justificados ante el riesgo de desarrollar efectos secundarios, descritos también ampliamente en la literatura.

No podemos obviar que, basándose en esa misma fisiopatología, se extrapoló el uso de corticoides al estudio del paciente con daño cerebral traumático. Autores como Braakman³⁰ tampoco demostraron, en trabajos bien diseñados, que el uso de corticoides fuera ventajoso en el traumatismo craneoencefálico (TCE). La hipótesis de investigación del estudio CRASH (Corticosteroid Randomization After Significant Head injury)^{30,31} se construyó para evaluar la eficacia neuroprotectora de altas dosis de esteroides en TCE: durante un

periodo de 5 años se inscribieron pacientes, se administraba MP aleatoriamente a pacientes con trauma craneal en dosis comparables al protocolo de NASCIS III de 48 horas. Sin embargo, se cerró en 10.008 pacientes por el comité de ética, antes de alcanzar su población deseada de 20.000 pacientes, debido a que al realizar un corte preliminar de los resultados hasta ese momento obtenidos, de demostró un riesgo relativo de muerte de 1,18 para el grupo de pacientes donde se administraba MP, en comparación con el grupo control ($p= 0.0001$). En otras palabras, estos resultados sugerían que de cada 30 pacientes tratados con el esquema de MP a 48 horas, uno moriría a causa de la aplicación del fármaco. Los autores concluyeron que los corticosteroides no deben ser utilizados de forma rutinaria en el tratamiento del TCE³².

Situación actual y posturas de otras Sociedades Científicas internacionales

Como hemos visto y desarrollaremos, en el análisis de la literatura disponible en relación a la utilidad del uso de MP en la LM aguda, aparecen interrogantes respecto a la verdadera utilidad del tratamiento³³. Sin embargo, la catástrofe que significa un daño medular, nos lleva a utilizar los recursos terapéuticos disponibles con el fin de aminorar la secuela neurológica³⁴. Esto justifica “asumir” algunas tasas de complicaciones derivadas del tratamiento.

Ya en 2002, basándose en la evidencia científica disponible, la Asociación Americana de Neurocirujanos concluyó que el uso de MP en LMA es recomendado sólo como una opción más de tratamiento³⁵; asimismo otras asociaciones canadienses³⁶ y americanas indican que el tratamiento con MP es una opción médica, pero no un tratamiento estándar. A nivel europeo, varias sociedades se han posicionado^{37,38}. La última conferencia de expertos franceses ha excluido el empleo de altas dosis de MP en la LMA³⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eltorai IM. History of spinal cord medicine. In: Lin V, editor. *Spinal Cord Medicine Principles and Practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2003. pp. 1-14.
2. Silver JR. *History of the Treatment of Spinal Injuries*. London, UK: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2005.
3. American Paraplegia Society 1954-2004: Our legacy, our future. *J Spinal Cord Med*. 2004; 27(4):287-303.
4. Donovan WH. Spinal cord injury—past, present and future. *J Spinal Cord Med*. 2007; 30(2):85-100.
5. Guttman L. Management of Spinal Fractions. In: Guttman L, editor. *Spinal Cord Injuries, Comprehensive Management and Research*. London: Blackwell Scientific Publications, Oxford Press; 1976. pp. 7-21.
6. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, Rozzelle CJ, Ryken TC, Theodore N. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013; 72 Suppl 2:93-105.
7. Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Blight AR, Dobkin BH, Grossman R, Katoh H, Privat A, Kalichman M: Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design. *Spinal Cord* 45:232-242, 2007.
8. Ducker TB, Hamit HF. Experimental treatments of acute spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1969 Jun;30(6):693-7.
9. Ducker TB, Assenmacher DR. Microvascular response to experimental spinal cord trauma. *Surg Forum*. 1969;20:428-30.
10. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg*. 1971; 35(6):700-8.
11. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, Fehlings MG, Tetzlaff W: A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28:1545-1588.
12. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR: Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 2004; 4:451-464.
13. Tator CH; Fehlings MG. Review of the Secondary Injury Theory of Acute Spinal Cord Trauma with emphasis on Vascular Mechanisms. *J Neurosurg* 1991;75:15-26.

14. Amar AP; Levy ML. Pathogenesis and Pharmacological Strategies for mitigating Secondary Damage in Acute Spinal Cord Injury. *J Neurosurg* 1990; 44: 1027-1039.
15. Means ED, Anderson DK, Waters TR, Kalaf L: Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg* 1981; 55:200-208.
16. Braughler JM, Hall ED: Acute enhancement of spinal cord synaptosomal (Na+ + K+)-ATPase activity in cats following intravenous methylprednisolone. *Brain Res* 1981; 219: 464-469.
17. Braughler JM, Hall ED: Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na+ + K+)-ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg* 1982; 56: 838-844.
18. Hall ED, Baker T: Acute effects of methylprednisolone sodium succinate on spinal reflexes. *Exp Neurol* 1979; 63:476-484.
19. Donnelly DJ, Popovich PG: Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2008; 209: 378-388.
20. Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB. Animal models in spinal cord injury: a review. *Rev Neurosci*. 2008; 19(1):47-60.
21. Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB. Animal studies in spinal cord injury: a systematic review of methylprednisolone. *Altern Lab Anim*. 2009; 37(1): 43-62.
22. Stahel PF, VanderHeiden T, Finn M. Management strategies for acute spinal cord injury: current options and future perspectives. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18 (6): 651-660.
23. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg, HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J, 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.
24. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL, Jr., Piepmeyer J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilizad 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.
25. Nesathurai S: Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 1998; 45:1088-1093.
26. Miller SM: Methylprednisolone in acute spinal cord injury: a tarnished standard. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 140-142.
27. Long DM, Hartmann JF, French LA. The response of human cerebral edema to glucocorticoid administration. An electron microscopic study. *Neurology*. 1966;16(5): 521-528.
28. Goetz P, Ebinu JO, Roberge D, Zadeh G. Current Standards in the Management of Cerebral Metastases. *Int J I of Surg Oncol*. 2012, epub: PMID: 22312540

29. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HBC et al (1994) Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4, 8, and 16 milligrams per day. *Neurology*. 1994; 44 (4): 675-680.
30. Braakman R, Schouten HJ, Blaauw-van Dishoeck M, Minderhoud JM. Megadose steroids in severe head injury. Results of a prospective double-blind clinical trial. *J Neurosurg*. 1983; 58(3): 326-30.
31. 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). *Lancet* 2004; 364: 1321-8.
32. 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 (9475): 1957-9.
33. Coleman, WP.; Benzel, D.; Cahill, DW.; et al. A Critical Appraisal of the Reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of Methylprednisolone in Acute Spinal Cord Injury. *J Spinal Disord*. 2000; 13: 185-199.
34. Bydon M, Lin J, Macki M, Gokalsan ZL, Bydon A, The Role of Steroids in Acute Spinal Cord Injury. *World Neurosurgery* (2013), doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.062.
35. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. In: Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2002; 50 (3 suppl): S63-S72.
36. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury--only a treatment option. *Can J Neurol Sci*. 2002; 29(3): 227-35.
37. Citerio G, Cormio M, Sganzerla EP. Steroids in acute spinal cord injury. An unproven standard of care. *Minerva Anestesiol*. 2002; 68(5): 315-20.
38. Felleiter P, Müller N, Schumann F, Felix O, Lierz P. Changes in the use of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in Switzerland. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(11): 953-6.
39. Edouard A. Coordonateur. Prise en Charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire. Conférence d'expert de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. www.sfar.org/article/252.

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS NASCIS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR AGUDA TRAUMÁTICA

*Dr. Jose M^a Domínguez Roldan
Dra. J. Maria Barrera Chacón.*

El empleo de altas dosis de esteroides en el tratamiento de la lesión medular aguda traumática fue una práctica clínica generalizada a partir de la publicación de los estudios NASCIS, sobre todo tras la publicación del ensayo clínico NASCIS II, publicado en mayo de 1990. Sin embargo la evidencia mostrada en esos estudios no estaba acorde con las conclusiones de los mismos, y sobre todo no justificaba una expansión de la terapéutica propuesta como la que ocurrió tras la publicación de los artículos. Un análisis crítico de los mencionados estudios puede llevar a conclusiones diferentes de las que dichas publicaciones proponían.

Estudio NASCIS I

El estudio NASCIS-1 publicado en el año 1984 realizó una investigación en 300 pacientes con lesión medular aguda traumática, a los que dividió en dos grupos. En cada uno de esos grupos de pacientes se administraron dosis de metilprednisolona, tanto en bolo como en dosis de mantenimiento. En uno de los grupos la dosis administrada fue de

100 mg en bolo seguido de 25 mg de MP cada 6 horas durante 10 días; en el otro grupo las dosis fueron 10 veces superiores, 1000 mg en bolo seguido de 250 mg de MP cada 6 horas durante 10 días.

Los resultados globales de este estudio solamente mostraron la existencia de pequeñas diferencias clínicas entre ambos grupos pero sin ningún tipo de repercusión funcional, ni tampoco evidencia de la eficacia de la MP en la mejoría de los resultados clínicos. Estudios de subgrupos (severidad de la lesión inicial o el tiempo de evolución de la lesión) tampoco pudieron evidenciar diferencias clínicas. Existió un mayor riesgo de evolución a muerte durante las primeras semanas de tratamiento (aunque sin significación estadística) en el grupo de pacientes tratados con dosis más elevadas de MP.

Estudio NASCIS II

El estudio que realmente cambió la práctica clínica del tratamiento de pacientes con lesión medular traumática durante muchos años en todo el

mundo, fue el ensayo NASCIS II, publicado en mayo de 1990 en la revista *New England Journal of Medicine*. Las conclusiones literales de ese estudio fueron: “En pacientes con lesión medular aguda de la médula espinal, la administración de metilprednisolona a la dosis usada en este estudio, mejora la recuperación neurológica cuando el medicamento se usa dentro de las ocho primeras horas de la lesión”. Obviamente, tan rotundas conclusiones en una revista científica de tan alto impacto, no pudo menos que implicar un cambio significativo en la práctica terapéutica de la lesión medular aguda traumática, hasta ese momento, huérfana de opciones terapéuticas. En esa fecha, y a raíz de ese artículo, un gran número de clínicos comenzaron a utilizar la MP en la lesión medular aguda traumática de acuerdo a las pautas recomendadas en dicho artículo.

El objetivo de estudio de investigación del protocolo NASCIS II se definió como: “Evaluación de la eficacia y seguridad de la metilprednisolona y la naloxona en un ensayo multicéntrico, randomizado, a doble ciego, y controlado con placebo en pacientes con lesión medular aguda... tratados dentro de las 12 horas siguientes a la lesión”. El principal criterio de inclusión en el estudio era el haber sufrido una lesión medular traumática y que se pudiese iniciar la terapéutica con las drogas estudio o placebo dentro de las 12 horas inmediatas después del traumatismo. Las dosis de MP empleadas

fueron de 30 miligramos por kilogramo de peso corporal, seguida de una infusión de 5,4 mg por kg de peso por hora durante 23 horas. Además del grupo en que se empleó naloxona, existió un grupo control de pacientes que recibió placebo en forma de bolo e infusión.

La evaluación de la función neurológica fue realizada al ingreso, a las seis semanas y a los seis meses del traumatismo. La evaluación de la función motora se realizó de acuerdo a la metodología de Lucas y Ducker, de modo que se incluían 7 segmentos musculares a nivel de miembro superior, y 7 a nivel de miembro inferior, con una puntuación motora mínima de 0 puntos y máxima de 140 puntos. La función sensitiva (tanto al pinchazo como al tacto) fue evaluada en los segmentos de C2 hasta S5 con una puntuación que oscilaba entre 29 y 87 puntos de acuerdo también a la metodología de Lucas y Ducker.

En el estudio se randomizaron 487 pacientes con traumatismo raquímedular que cumplían los criterios de inclusión. Un 60 % aproximadamente de los pacientes presentaban síndromes medulares completos. El tiempo medio desde el accidente hasta la infusión del bolo de medicamento/placebo fue de $8,7 \pm 3,0$ horas. Más de la mitad de los pacientes tenían fracturas y luxaciones vertebrales.

Los resultados de la comparación del grupo placebo versus el grupo tratado

con MP (no nos referiremos al grupo tratado con naloxona dado que no hay ninguna referencia en el artículo a la eficacia de la misma) se presentan en las **tablas 1 a 5**.

En la tabla 1 no se presentan los resultados motores de los pacientes tratados dentro de las primeras 12 horas tras el traumatismo, dado que en el texto del artículo no se mencionan esos valores. Es decir, el dato probablemente más relevante para corroborar la hipótesis propuesta en la investigación, está omitido en la presentación de resultados.

Sí se menciona la ausencia de diferencia significativa en las sensibilidades cuando se evalúa a las seis semanas y a los seis meses del trauma, y la existencia de diferencias significativas de sensibilidad táctil y al dolor a los 6 meses del traumatismo, a favor del grupo tratado con MP.

Los resultados que sustentan las conclusiones del estudio NASCIS II en relación a la eficacia de la terapia esteroidea en la lesión medular, se basan en un análisis *posthoc* relativo al subgrupo de pacientes que comenzaron la terapia con MP dentro de las 8 horas después del traumatismo.

En el análisis de ese subgrupo de pacientes (que incluyó solamente 183 pacientes de los 487 reclutados) pudo observarse que existía una significativa mejor puntuación motora y sensitiva en los pacientes tratados con esteroides versus los tratados con placebo (**tabla 2**).

Al analizar los resultados en 3 subdivisiones clínicas realizadas por los autores (pacientes pléjicos con ausencia completa de sensibilidad; pacientes pléjicos con pérdida parcial de la sensibilidad, y pacientes paréticos con trastornos variables de la sensibilidad) del subgrupo de 183 pacientes, se siguieron observando diferencias significativas en dos de ellos (**tablas 3 a 5**), con mejores puntuaciones motoras y sensitivas en el grupo de pacientes tratados con MP.

Son múltiples las debilidades que el estudio NASCIS II presenta, y que podrían resumirse en:

1. Las conclusiones del estudio no se corresponden con la hipótesis inicial (eficacia de la MP en pacientes tratados en las primeras 12 horas después del traumatismo raquímedular). Las conclusiones del estudio se basan en un análisis *posthoc* de un subgrupo de pacientes (pacientes tratados dentro de las primeras 8 horas), y no del total de pacientes reclutados (pacientes tratados dentro de las primeras 12 horas). Es probablemente la debilidad de mayor relevancia, ya que al derivar las conclusiones de un estudio *posthoc*, las fortalezas de estas conclusiones se ven muy mermadas.
2. El texto de la publicación omite los resultados más relevantes de la hipótesis inicial, al no hacer referencia en el contenido del artículo a los resultados motores en el grupo de pacientes con lesión medular en los que se realizó la

intervención terapéutica en las primeras 12 horas.

3. La metodología estadística es al menos “irregular”, tanto por los test utilizados como por la consideración de la fuerza o la sensibilidad como variables cuantitativas. La valoración de la gradación de la fuerza y sensibilidad se realiza en el estudio NASCIS II mediante escalas que representan un consenso (Lucas y Ducker), y que no son unidades de medida. Por ello es cuestionable el realizar análisis estadísticos de variables cualitativas ordinales (o semicuantitativas) derivadas de las escalas de valoración neurológica consensuadas, como si de variables cuantitativas continuas (unidades de medida) se tratara.

4. Además de esa crítica conceptual al análisis estadístico, podría también ponerse en cuestión el haber empleado una escala de valoración motora (escala de Lucas y Ducker) de gran puntaje (máxima actividad motora 140 puntos), con lo que incrementa la sensibilidad estadística, en vez de usar escalas de mayor aceptación clínica aunque de menor puntaje.

5. El hecho de emplear una escala de evaluación motora no empleada de modo frecuente por los clínicos en la evaluación de la debilidad motora del lesionado medular (Lucas versus ASIA), ha sido también “per se” ampliamente criticado.

6. El principal resultado (en el análisis *posthoc*) que sustenta las conclusiones, es la diferencia estadísticamente significativa que existe entre el incremento en puntuación motora del grupo tratado con MP (10.6) versus el grupo placebo (7.2). Es decir, no se compararon las puntuaciones (absolutas) motoras entre ambos grupos de tratamiento (31.2 versus 34,3 puntos), lo que hubiese sido más lógico dada su correlación con la clínica.

7. No se incluye en el análisis estadístico la ponderación de los valores de las unidades (convencionales como ya se comentó) de valoración de la fuerza. Así, no sería lo mismo una mejoría de 3.4 puntos si la magnitud de la escala fuese de 100 puntos o si la magnitud de la escala fuese, como es el caso de 140 puntos.

8. La propia significación clínica de la mejoría motora presentada en el estudio tiene una dudosa correlación clínica: no es igual una mejoría de 1 punto en 5 grupos musculares que la mejoría de 5 puntos en un grupo muscular.

9. Los posibles efectos adversos del tratamiento, aunque sin significación estadística, sólo se analizaron a las 6 semanas, no realizándose un análisis de los mismos más allá de esa fecha, lo cual hubiese sido relevante dadas las potenciales complicaciones que el uso de esteroides a dosis tan elevadas puede conllevar.

10. No hay homogeneidad en el resto del tratamiento médico o quirúrgico administrado a los pacientes, y no se estudia su influencia en los posibles resultados. Lo cual debería haber sido tenido en cuenta, dados los múltiples factores clínicos que pueden incidir en la evaluación de la lesión medular.

11. No hay una valoración de la posible mejoría funcional. Hubiese parecido lógico una evaluación clínica funcional de los resultados con escalas tipo F.I.M.

Estudio NASCIS III

El estudio NASCIS III no fue diseñado para denotar la eficacia de la MP en la lesión medular aguda, sino para evidenciar si dos regímenes distintos de megadosis de MP o Tirilazad se asociaban a una mayor recuperación neurológica de pacientes con lesión medular traumática, en los que se iniciaba el tratamiento en las 8 primeras horas tras el traumatismo. Todos los pacientes recibieron un bolo de MP (20 a 40 mg/kg) antes de la randomización. Las dosis de tratamiento fueron en cada grupo: MP 5.4 mg/kg/h durante 24 horas; MP 5.4 mg/kg/h, durante 48 horas o Tirilazad 2.5 mg/kg cada 6 horas, durante 48 horas.

Las conclusiones del estudio NASCIS III fueron: *“Los pacientes con lesión medular aguda que reciben metilprednisolona dentro de las 3 horas tras el traumatismo, deberán ser mantenidos en tratamiento con metilprednisolona durante 24 horas. Cuando la metilpred-*

nisolona es iniciada entre las horas 3 y 8 tras el trauma, deberá mantenerse el tratamiento con metilprednisolona durante 24 horas”.

Entre los resultados más destacables del NASCIS III se resumen: Los pacientes tratados con MP durante 48 horas presentaron una mayor recuperación motora a las 6 semanas y 6 meses que aquellos que la recibieron durante 24 horas. Este efecto fue más significativo en los pacientes en los que el tratamiento se inició entre las 3 y 8 horas del traumatismo. No hubo una mejoría significativa de la funcionalidad de los pacientes valorada mediante la escala FIM. Solamente en alguno de los apartados de ésta, hubo diferencias. Hubo una mayor tasa de complicaciones infecciosas (neumonía y sepsis severa) en el grupo de pacientes tratados con MP.

El propio diseño del NASCIS III, y su objetivo primario, no sirve para evidenciar la utilidad de las megadosis de MP en la mejoría clínica de pacientes traumatizados raquimedulares, ya que no realiza la comparación de este fármaco con un grupo de pacientes tratados con placebo. Además de ello, otros comentarios respecto al estudio, que pueden influir en la interpretación de los resultados son:

1. Son referidos a un estudio *posthoc*, es decir, las conclusiones se refieren al análisis de un subgrupo de pacientes, y no a todos los pacientes incluidos en el estudio. Sólo el subgrupo de pacien-

tes que recibió esteroides entre las 3 y 8 horas y se mantuvo el tratamiento 48 horas presentó mejoría en la escala motora al año

2. La evaluación funcional evaluada mediante la escala FIM no mostró diferencias significativas entre los grupos.

3. La tasa de complicaciones infecciosas graves fue más elevada en el grupo de tratamiento con esteroides.

Conclusiones

Las conclusiones publicadas en los estudios NASCIS, sobre todo aquéllas que impulsan el empleo de megadosis de MP en los pacientes con lesión medular traumática aguda, no están acordes con los resultados presentados sobre los mencionados estudios y no evidencian el uso generalizado de este tipo de terapéutica en estos pacientes.

Los estudios NASCIS I y III parten de diseños que en ningún caso podrían haber servido de evidencia al uso de la terapia con esteroides con altas dosis, al no haber sido comparadas éstas con placebo.

El estudio NASCIS II, presenta importantes problemas metodológicos que hacen cuestionables las conclusiones del estudio, dado que éstas no pueden derivarse de los resultados del mismo.

TABLA 1

| NASCIS II | | | 1990 |
|----------------------------|---------|-------------------|-------|
| CAMBIOS FUNCIONALES | PLACEBO | METILPREDNISOLONA | P |
| 6 SEMANAS (N= N.R.) | | | |
| Motor | n.r. | n.r. | |
| Pinchazo | 4.8 | 6.7 | n.s. |
| Tacto | 3.9 | 6.1 | n.s. |
| 6 MESES (N= N.R.) | | | |
| Motor | n.r. | n.r. | |
| Pinchazo | 6.6 | 10.0 | 0.012 |
| Tacto | 5.9 | 8.7 | 0.042 |

N= 487 **12 HORAS TRAS EL TRAUMATISMO**

TABLA 2

| NASCIS II | | | 1990 |
|----------------------------|---------|-------------------|-------|
| CAMBIOS FUNCIONALES | PLACEBO | METILPREDNISOLONA | P |
| 6 SEMANAS (N= N.R.) | | | |
| Motor | 7.2 | 10.6 | 0.048 |
| Pinchazo | 1.8 | 7.8 | 0.061 |
| Tacto | 2.5 | 6.3 | 0.034 |
| 6 MESES (N= N.R.) | | | |
| Motor | 11.2 | 16.0 | 0.03 |
| Pinchazo | 6.6 | 11.4 | 0.016 |
| Tacto | 4.3 | 8.9 | 0.03 |

N= 183 **8 HORAS TRAS EL TRAUMATISMO**

TABLA 3

| NASCIS II | | | |
|---------------------|---------|-------------------|------|
| 1990 | | | |
| CAMBIOS FUNCIONALES | PLACEBO | METILPREDNISOLONA | P |
| 6 SEMANAS (N= N.R.) | N=6 | N=5 | |
| Motor | 18.0 | 14.4 | 0.56 |
| Pinchazo | 4.0 | 11.8 | 0.16 |
| Tacto | 0.3 | 4.4 | 0.51 |
| 6 MESES (N= N.R.) | N=6 | N=5 | |
| Motor | 26.6 | 23.0 | 0.65 |
| Pinchazo | 9.8 | 11.6 | 0.80 |
| Tacto | 5.2 | 0.0 | 0.47 |

PLEJICOS CON PÉRDIDA
SENSIBILIDAD PARCIAL

8 HORAS TRAS
EL TRAUMATISMO

TABLA 4

| NASCIS II | | | |
|---------------------|---------|-------------------|-------|
| 1990 | | | |
| CAMBIOS FUNCIONALES | PLACEBO | METILPREDNISOLONA | P |
| 6 SEMANAS (N= N.R.) | N=45 | N=47 | |
| Motor | 1.3 | 6.2 | 0.021 |
| Pinchazo | 2.2 | 5.9 | 0.062 |
| Tacto | 2.6 | 6.8 | 0.051 |
| 6 MESES (N= N.R.) | N=44 | N=45 | |
| Motor | 4.2 | 10.5 | 0.019 |
| Pinchazo | 4.0 | 9.4 | 0.028 |
| Tacto | 4.7 | 9.7 | 0.050 |

PLEJICOS CON PÉRDIDA
SENSIBILIDAD TOTAL

8 HORAS TRAS
EL TRAUMATISMO

TABLA 5

| NASCIS II | | | |
|---------------------|---------|-------------------|-------|
| 1990 | | | |
| CAMBIOS FUNCIONALES | PLACEBO | METILPREDNISOLONA | P |
| 6 SEMANAS (N= N.R.) | N=46 | N=47 | |
| Motor | 10.8 | 18.3 | 0.05 |
| Pinchazo | 7.5 | 10.7 | 0.368 |
| Tacto | 1.2 | 3.8 | 0.51 |
| 6 MESES (N= N.R.) | N=44 | N=45 | |
| Motor | 12.9 | 24.3 | 0.018 |
| Pinchazo | 7.5 | 14.3 | 0.13 |
| Tacto | 1.0 | 7.5 | 0.17 |

PARETICOS CON
SENSIBILIDAD VARIABLE

8 HORAS TRAS
EL TRAUMATISMO

BIBLIOGRAFÍA

1. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Silten RM, Hellenbrand KG et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. JAMA 51: 45-52, 1984
2. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF 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 322: 1405-1411, 1990.
3. 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 76: 23-31, 1992
4. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazi M et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. JAMA 77: 1597-1604, 1997.
5. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazi M 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 89: 699-706, 1998

NEUROPROTECCIÓN Y LESIÓN MEDULAR. REVISIÓN CRÍTICA DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

*Dra. Lluïsa Montesinos Magraner
Dra. Lucrecia Ramírez Garcerán
Dr. Miguel Ángel González Viejo*

Revisión bibliográfica sobre los efectos del tratamiento con glucocorticoides en la lesión medular aguda traumática

Tan sólo tres años después de la publicación del NASCIS III, Short et al.¹ realizaron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar la evidencia del uso vía endovenosa de la metilprednisolona (MP) a altas dosis y la mejoría neurológica de dicho tratamiento, en pacientes con lesión medular aguda traumática (12 horas después de lesión). Se excluyeron los estudios con validez cuestionable. Obtuvieron tres ensayos clínicos y seis estudios de cohortes, de los cuales 4 estudios presentaban la suficiente calidad científica para crear un grado de recomendación. En el análisis de estos estudios la mortalidad fue similar en ambos grupos; sin embargo la neumonía presentó una mayor incidencia en el grupo tratado con MP.

En el estudio realizado por Pointillart² se objetivó una incidencia estadísticamente significativa mayor de sepsis,

ITU, neumonía e hiperglicemia en los pacientes tratados con MP. En la misma revisión y aplicando los criterios de la evaluación del nivel de evidencia científica, publicados por Guyatt³, le otorgaban un grado de recomendación E al estudio del protocolo NASCIS II. Se concluía, finalmente, que las pruebas aportadas por la revisión sistemática no apoyaban el uso de altas dosis de MP en la lesión medular aguda (LMA) para mejorar la recuperación neurológica, y que además los efectos perjudiciales sobre la mortalidad y la morbilidad tempranas no podían ser excluidos por esta evidencia.

En el año 2001 Matsumoto et al.⁴ publicaron un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado con pacientes con lesión medular aguda traumática (LMAT) cervical que no fueron tratados quirúrgicamente, a los que se les administró MP según protocolo NASCIS de 24 horas, iniciándose en las primeras 8 horas después de la lesión. Encontraron una incidencia mayor de complicaciones en el grupo de tratamiento respecto al grupo placebo, que además fue estadísticamente significativa. También objetivaron que la pre-

sencia de complicaciones respiratorias fue mayor en el grupo de tratamiento, principalmente la neumonía, con una alta incidencia en aquellos pacientes mayores de 60 años.

En 2003 Pollard et al.⁵ realizaron una revisión retrospectiva de 412 pacientes con LM incompleta, de los cuales 104 habían recibido MP y 200 no. Los pacientes que habían recibido MP a altas dosis no mejoraron su puntuación motora final de forma significativa respecto a la puntuación inicial. Sólo existió una mejoría en 11 puntos en la escala sensitiva final respecto de la inicial en los pacientes tratados con MP.

Ese mismo año la Sociedad Canadiense de Neurocirugía, la Sociedad Canadiense de Raquis y la Asociación de Medicina de Urgencias de Canadá, en connivencia con la Sociedad de Rehabilitación del mismo país publicaron un artículo⁶ en el que expresaban la recomendación unitaria que el tratamiento con MP a altas dosis y durante 24 horas, administrado antes de las primeras 8 horas de la LM, no era un estándar terapéutico, sino una opción más a valorar en cada caso, teniendo en cuenta su baja eficacia a nivel de neuroprotección.

Aito et al.¹⁷ publicaron en el año 2005 un estudio retrospectivo de 30 pacientes, con LM completa e incompleta y no encontraron evidencia significativa de mejoría neurológica en los 20 pacientes tratados con MP, respecto a los 10

que no fueron tratados. La mayor mejoría neurológica se produjo en 9 de los 10 pacientes con LM incompleta que habían recibido MP.

En 2006 fue publicado por Tsutsumi⁸ un estudio que tenía como objetivo conocer si existía mejoría neurológica en un grupo de pacientes con LMAT cervical, tratados en menos de 8 horas con MP, respecto a un grupo placebo. La muestra presentaba un total de 18 pacientes con LM completa ASIA A en el grupo de tratamiento, y 25 en el grupo control, y 3 y 2 pacientes con ASIA B respectivamente; 9 y 1 pacientes ASIA C, y 7 pacientes tratados con MP y 5 del grupo control ASIA D. Los resultados objetivaron una mejoría estadísticamente significativa en el MIM de los pacientes con LM cervical incompleta motora en el grupo tratado (mejoría MIM 42.4 ± 20.7), respecto al grupo placebo (16.4 ± 20.5); no siendo manifiesta esta diferencia en los pacientes con LM completa motora. La incidencia de infecciones respiratorias fue mayor en el grupo tratado, respecto al placebo, sin significación estadística. Como limitaciones el estudio presentaba una "n" pequeña y no evaluaba la sensibilidad ni la funcionalidad.

Al año siguiente Lee et al.⁹ publicaron un estudio retrospectivo con 111 pacientes con LM, 58 tratados con MP y 53 no tratados. Evaluaba la existencia de mejoría neurológica, siendo positiva si se aumentaba un grado en la escala de Frankel, pero los resultados no ob-

jetivaron ninguna mejoría estadísticamente positiva. En el subanálisis de los pacientes con LM completa, los cuales habían recibido tratamiento quirúrgico descompresivo urgente, 11 de los 16 pacientes tratados con MP mejoraron, y ninguno de los 7 pacientes no tratados con MP. El 41% de los pacientes tratados con MP desarrollaron complicaciones relacionadas con los corticoides.

Leypold et al.¹⁰ publicaron un estudio retrospectivo que evaluaba las diferencias en la IRM en un grupo de pacientes con LM completa, 48 tratados con MP y 34 controles. El grupo tratado con MP tenía una media de edad mayor (47 años) respecto al grupo control (31 años). No existieron diferencias en la incidencia de hemorragia o en la amplitud del edema, pero se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la amplitud de la hemorragia en el grupo tratado con MP (0.8) respecto al grupo control (1.5) ($p=0.04$). En este estudio no se especificó el mecanismo lesional ni si la lesión era cervical o dorsal.

En 2009 Ito et al.¹¹ publicaron un estudio prospectivo de cohorte consecutivo en pacientes con LMAT cervical, con seguimiento a 2 años posteriores a la lesión. Como resultado obtuvieron que los pacientes con LM completa cervical que recibieron tratamiento con MP mejoraban a los 2 años de la lesión, 9 puntos en el MIM, respecto a los 12.6 puntos de media del grupo control, objetivándose en los pacientes con LM incompleta un aumento de 14.1 puntos en la

MIM respecto al grupo control, que aumentó en 15.5 puntos. A la par, la escala ASIA evolucionó más favorablemente en los pacientes tanto completos motores, como incompletos, en el grupo control que en el grupo tratado con MP. No existieron diferencias significativas en cuanto a complicaciones, pero la incidencia de neumonía fue mayor en el grupo tratado con MP, y mucho mayor en los pacientes tratados que tenían una LM completa (79% respecto al 36%). Por todo ello, los investigadores concluyeron que no existía evidencia significativa de mejoría neurológica con el uso de glucocorticoides a altas dosis en la LMAT cervical, presentando una alta y preocupante incidencia de neumonía.

Sin embargo a principios del 2012 la Cochrane publicó una revisión¹² en la que afirmaba que, pese a los errores sistemáticos existentes en los diferentes protocolos NASCIS, que el único tratamiento farmacológico que ha demostrado su eficacia en una estudio fase III es el de MP a altas dosis, si se realiza entre las 3 a 8 horas posteriores a la LM. Asimismo afirma que son necesarios, de forma urgente, más estudios aleatorizados sobre tratamientos farmacológicos en la LMA. Esta revisión sistemática publicada por la Cochrane está firmada por el mismo autor que propuso el tratamiento con MP: Bracken.

En mayo del 2012 se publicó en la revista Spine un artículo¹³, realizado desde una unidad de cuidados intensivos en Suiza. En este país, seis años antes ha-

bía sido publicado y consensado un nuevo protocolo de actuación para la LMAT: en esta publicación se especificaba que la indicación del tratamiento con MP en altas dosis había de ser no sistematizado, sino un tratamiento a considerar en cada caso. El estudio evalúa el uso real de MP 2 años antes y después de la publicación del protocolo, y si existe alguna variación en el resultado funcional y neurológico de los pacientes. Los resultados obtenidos son claros: antes del protocolo, el tratamiento con MP se aplicó en el 96% de los pacientes con LMAT, sin embargo después sólo en el 23%, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos a nivel de la escala de Frankel.

Recientemente ha sido publicada en la revista *Neurosurgery*¹⁴ una revisión sistemática de las guías de práctica clínica en la lesión medular aguda traumática cervical, en la que se afirma con nivel de evidencia I que: *“la administración de MP para el tratamiento de la LM aguda no está recomendada. Los clínicos deberían considerar que la MP no está aprobada por la FDA para este uso, que no existe evidencia clase A o B que apoye el beneficio de la MP en el tratamiento de la LM aguda y que existe evidencia clase C de beneficios inconsistentes asociados a sesgos de selección y a errores de aleatorización. Además existen varios trabajos con evidencia I, II y III que demuestran la existencia de efectos adversos graves, inclusive la muerte”*.

Estado actual de los nuevos tratamientos en neuroprotección:

En el año 2009 fue publicado una revisión sistemática realizada por Onose et al.¹⁵, con el objetivo de analizar las principales tendencias en neuroprotección en la LM. Se revisaron los estudios más recientes, especialmente en genética, inmunohistoquímica y bionanotecnología. Los autores destacaron que todavía no se han identificado muchas moléculas, principalmente expresadas por subpoblaciones heterogéneas gliales y células neuronales, las cuales son directa o indirectamente las causantes del daño del tejido neural o de inhibir el crecimiento, la angiogénesis y la plasticidad neural. Las sustancias identificadas y analizadas en dicho estudio fueron:

I. Litio: existen únicamente ensayos clínicos preliminares con dos vías de administración, una intratecal de 4.24 ml de Litio supra e infralesional asociado o no a células madre. Existe otro estudio prospectivo aleatorizado doble ciego, en el cual se administra Litio vía oral a pacientes con LM crónica¹⁶. A los 6 meses no se observaron ninguna mejoría neurológica respecto al grupo placebo, ni ningún efecto adverso grave, pero sí una mejoría de dolor neuropático.

II. KDI (tripéptido sintético de lisina-asparagina-Isoleucina ‘gamma-1 de la minina Kainat Domain’): es un inhibidor

potente y universal de NMDA, AMPA y receptores de glutamato. Presenta un dominio selectivo en el crecimiento de neuritas extraídas de la porción dorsal del cordón medular. Neutraliza la señal inhibitoria de la glía y derivados mielínicos y ha sido estudiado en neuronas neocorticales de embriones humanos. Es un componente estudiado a fondo en LM, pero hasta ahora no existen ensayos clínicos que aporten evidencia.

III. Antagonistas de la señal de inhibición de crecimiento:

Son proteínas derivadas de la mielina que inhiben la regeneración axonal y promueven la formación de cicatriz de la astroglia, disminuyendo el AMP cíclico. Estas son: MAG (glucoproteína asociada a la mielina), OMgp (glicoproteína oligodendrocítica de mielina), Nogo (inhibidor de desarrollo de neuritas) y NgR (Nogo proteína del receptor). Por lo tanto se asume que los anticuerpos neutralizantes para estas proteínas serán estimuladores del crecimiento neuronal. Han sido estudiados dos anticuerpos principalmente:

a. **Anticuerpo Anti-Nogo 11C7 y 7B12:** Actualmente únicamente existen publicados estudios en fase I. Promueven una regeneración a larga distancia en el tracto corticoespinal, formando puentes en las áreas lesionadas, y en consecuencia producen una estimulación axonal en gatillo con gran recuperación funcional.

b. **Antagonistas MAG:** Son glicoproteínas asociadas a la mielina. Es un miembro

de la familia de las lectinas vinculadas al ácido siálico que obligan a la conjugación axonal, particularmente a gangliósidos GD1a y GT1b.

IV. Sialidas: Es una enzima que reduce el receptor axonal MAG. En un estudio en animales¹⁷ ha revelado que su administración intratecal produce un crecimiento doble en la regeneración neuronal que en comparación con el grupo control. Asimismo, la Condrinitinasa ABC demostró un efecto mucho mayor¹⁸.

V. Rolipram: Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4, de tal modo que aumenta los niveles de AMP cíclico. Es de administración rápida y existen en la actualidad ensayos clínicos en Esclerosis Múltiple pero aún no en LM aguda traumática¹⁹.

VI. Sustancias preventivas de cicatrización:

Los proteoglicanos condroitín sulfato, que son sintetizados por la activación de la astroglia y se depositan localmente, restringiendo la regeneración y la plasticidad. Encontramos:

a. **Condroitinasa ABC,** que induce la elongación axonal y la regeneración somática y autonómica después de la LM. Como principales problemas presenta que es muy costosa y puede desarrollar alteraciones inmunológicas²⁰⁻²².

b. **Cordaneurin:** Es una proteína que previene la formación de colágeno cicatricial. Se ha mostrado eficaz en

estudios preclínicos cuando se asocia a intervención quirúrgica durante las tres primeras horas de la lesión.

VII. Antagonistas de Efrina A4: La efrina A4 pertenece a la subfamilia del receptor tirosinkinasa implicado en la interacción intercelular. Promueve la activación del astrocito, la cicatrización y es un inhibidor del crecimiento axonal. Su Anticuerpo EphA4 reduce significativamente la cicatrización glial en los tres primeros meses de la lesión.

VIII. Inhibidores de la Caspasa: La caspasa forma parte de los precursores inactivos de muerte celular y es un activador de los mediadores del daño secundario que se incrementa después de la LM. Tras la administración de inhibidores de la caspasa se ha objetivado una reducción de los cambios morfológicos en la médula espinal lesionada, así como una mejoría funcional en estudios experimentales en animales^{23,24}.

IX. Inhibidores de la calpaína: La calpastaina puede degradar la sobre-activación de la calpaína, perdiendo la regulación de la actividad, ocasionando la degradación del citoesqueleto, y de los componentes de la mielina, que puede desencadenar la apoptosis.

X. Eritropoyetina (EPO): Estimula la hematopoyesis y tiene propiedades citoprotectoras inhibiendo la peroxidación lipídica y la apoptosis neuronal. El principal problema es que requiere altas dosis para su efecto neuropro-

tektor, por lo que aumenta el riesgo de desarrollar policitemia, síndrome de hiperviscosidad e hipertensión. Existe un ensayo clínico realizado con animales de experimentación²⁵.

XI. Fampirida: Ha demostrado su capacidad para restaurar la conducción nerviosa post-lesión²⁶. Como efectos adversos produce vasoespasmo periférico, mareos, náuseas, gastritis, parestesias, trombocitopenia y convulsiones en altas dosis²⁷. Hay un ensayo clínico fase III en pacientes con LM completos crónicos con resultados preliminares²⁸.

Otro potente inhibidor de la peroxidación lipídica es la **curcumina**, sustancia natural obtenida de la cúrcuma. Es ampliamente utilizada en la cultura hindú y en el sudeste asiático. Actualmente se estudia su beneficio inmunomodulador en el VIH, en el cáncer hepatocelular, de colon y duodeno, así como su potencial cardioprotector y su efecto en la disminución de la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus. A nivel de neuroprotección, ha sido estudiada como tratamiento preventivo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y en el traumatismo craneal por su efecto como estabilizador de membranas^{29,30}.

En el 2011 se publicó una revisión sistemática de Medline y Embase donde se analizaba la evidencia preclínica que había permitido pasar a ensayos clínicos el agente neuroprotector Riluzole y a los antagonistas Rho³¹.

El **Riluzole** es un antagonista de los canales de sodio aprobado para la esclerosis lateral amiotrófica, al cual se le atribuye un papel neuroprotector al bloquear los canales de sodio dependientes, los cuales presentan una activación persistente por excitotoxicidad provocando un efecto perjudicial en el tejido neural. Al antagonizar estos canales de sodio se bloquean la salida de glutamato calcio a nivel presináptico disminuyendo la excitotoxicidad. Los 8 estudios preclínicos encontrados han sido realizados con ratas, 7 de los cuales obtuvieron resultados positivos a nivel de mayor concentración de neuronas post-LM, mejoría de la función mitocondrial y mayor cantidad de mielina, pero sólo 3 de los 8 estudios objetivaron mejoría en el score de locomoción y a la ascensión del plano inclinado por parte de los animales objeto de análisis.

Por otro lado los **antagonistas Rho** actúan a nivel del crecimiento axonal, previniendo la apoptosis al inhibir la vía Rho kinasa precursora de la apoptosis neuronal mediada por astrocitos y oligodendrocitos. Ha sido comercializado como Cethrin® y se aplica directamente sobre la duramadre. En los 9 ensayos preclínicos encontrados los modelos fueron ratas y ratones, de los cuales 7 obtuvieron mejoría de la función locomotriz a las semanas de la lesión, y éstos eran mayores cuanto más precoz se había aplicado el tratamiento.

Por último resaltar los estudios que relacionan el déficit de vitamina D y su síntesis como un factor de riesgo para la neuroprotección en el sistema nervioso central, así como para su correcto desarrollo. Recientemente ha sido publicada una revisión de todos los estudios preclínicos, que concluye afirmando que existe la suficiente evidencia científica para parar a estudios de fase II con vitamina D como tratamiento neuroprotector³².

Conclusión:

En conclusión, y con la evidencia clínica disponible en la actualidad, la neuroprotección está muy lejos de conseguir los efectos que se considerarían deseables en la LM aguda traumática. La administración del fármaco más difundido para el tratamiento de dicha patología, la MP, no está recomendado de forma clara. Los clínicos deberían considerar antes de su uso que no existe una evidencia segura y de clase A o B que apoye el beneficio de la misma. Asimismo, ha quedado demostrada en diferentes estudios la no mejoría en pacientes con LM completa a nivel dorsal. Por el contrario, sí que existen estudios con evidencia clase I, II y III que demuestran la existencia de efectos adversos, como la neumonía, especialmente en aquellos pacientes mayores de 60 años. Por todo ello, no debe considerarse como un fármaco de uso generalizado, especialmente en las lesiones medulares completas ASIA A, sino más bien como un tratamiento a considerar en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Short DJ, El Masry WS, Jones PW. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury - a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 2000; 38(5):273-86.
2. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassié P, Thicoipé M, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38(2):71-6.
3. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277(15):1232-7.
4. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, Yoshida M, Ando M, Yamada H. Early complications of high-dose methylprednisolone-sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26(4):426-30.
5. Pollard ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28(1):33-9.
6. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. *Cmaj Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2003; 168(9): 1145-6.
7. Aito S, D'Andrea M, Werhagen L. Spinal cord injuries due to diving accidents. *Spinal Cord* 2005; 43(2):109-16.
8. Tsutsumi S, Ueta T, Shiba K, Yamamoto S, Takagishi K. Effects of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury-results in spinal injuries center. *Spine* 2006;31(26):2992-2996; discussion 2997.

9. Lee H-C, Cho D-Y, Lee W-Y, Chuang H-C. Pitfalls in treatment of acute cervical spinal cord injury using high-dose methylprednisolone: a retrospect audit of 111 patients. *Surg. Neurol.* 2007; 68 Suppl 1:S37-41; discussion S41-42.
10. Leybold BG, Flanders AE, Schwartz ED, Burns AS. The impact of methylprednisolone on lesion severity following spinal cord injury. *Spine* 2007; 32(3):373-378; discussion 379-381.
11. Ito Y, Sugimoto Y, Tomioka M, Kai N, Tanaka M. Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury? : a prospective study about neurological recovery and early complications. *Spine* 2009; 34(20):2121-4.
12. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst. Rev. Online.* 2012;1: CD001046.
13. Felleiter P, Müller N, Schumann F, Felix O, Lierz P. Changes in the use of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in Switzerland. *Spine* 2012; 37(11):953-6.
14. Hadley MN, Walters BC. Introduction to the Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries. *Neurosurgery.* 2013; 72 Suppl 2:5-16.
15. Onose G, Angheliescu A, Muresanu DF, Padure L, Haras MA, Chendreau CO, et al. A review of published reports on neuroprotection in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009; 47(10):716-26.
16. Yang ML, Li JJ, So KF, Chen JYH, Cheng WS, Wu J, et al. Efficacy and safety of lithium carbonate treatment of chronic spinal cord injuries: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 2012; 50(2):141-6.
17. Mountney A, Zahner MR, Lorenzini I, Oudega M, Schramm LP, Schnaar RL. Sialidase enhances recovery from spinal cord contusion injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107(25):11561-6.

18. Yang ML, Li JJ, So KF, Chen JYH, Cheng WS, Wu J, et al. Efficacy and safety of lithium carbonate treatment of chronic spinal cord injuries: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 2012; 50(2):141-6.
19. Mangas A, Coveñas R, Geffard M. New drug therapies for multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(3):287-92.
20. Sharma K, Selzer ME, Li S. Scar-mediated inhibition and CSPG receptors in the CNS. *Exp. Neurol.* 2012; 237(2):370-8.
21. García-Álías G, Fawcett JW. Training and anti-CSPG combination therapy for spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2012; 235(1):26-32.
22. Vinit S. [Cervical spinal cord injuries and respiratory insufficiency: a revolutionary treatment?]. *Médecine Sci. Ms.* 2012; 28(1):33-6.
23. Akdemir O, Berksoy I, Karaoglan A, Barut S, Bilguvar K, Cirakoglu B, et al. Therapeutic efficacy of Ac-DMQD-CHO, a caspase 3 inhibitor, for rat spinal cord injury. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 2008; 15(6):672-8.
24. Colak A, Antar V, Karaoglan A, Akdemir O, Sahan E, Celik O, et al. Q-VD-OPh, a pancaspase inhibitor, reduces trauma-induced apoptosis and improves the recovery of hind-limb function in rats after spinal cord injury. *Neurocir. Astur. Spain.* 2009; 20(6):533-540; discussion 540.
25. Cerri G, Montagna M, Madaschi L, Merli D, Borroni P, Baldissera F, et al. Erythropoietin effect on sensorimotor recovery after contusive spinal cord injury: an electrophysiological study in rats. *Neuroscience.* 2012; 219:290-301.
26. Hayes KC. Fampridine-SR for multiple sclerosis and spinal cord injury. *Expert Rev. Neurother.* 2007; 7(5):453-61.
27. King AM, Menke NB, Katz KD, Pizon AF. 4-aminopyridine toxicity: a case report and review of the literature. *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* 2012; 8(3):314-21.

28. Grijalva I, García-Pérez A, Díaz J, Aguilar S, Mino D, Santiago-Rodríguez E, et al. High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity. *Arch. Med. Res.* 2010; 41(7):567-75.
29. Huang H-C, Xu K, Jiang Z-F. Curcumin-mediated neuroprotection against amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction involves the inhibition of GSK-3 β . *J. Alzheimers Dis. Jad.* 2012; 32(4):981-96.
30. Hall ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2010; 7(1):51-61.
31. Cadotte DW, Fehlings MG. Spinal cord injury: a systematic review of current treatment options. *Clin. Orthop.* 2011; 469(3):732-41.
32. Deluca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. The Role of Vitamin D in Nervous System Health and Disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013; epub: PMID: 23336971.

RECOMENDACIONES FINALES

A partir de las revisiones más recientes, no existe actualmente evidencia suficiente que justifique la indicación del tratamiento con metilprednisolona según los protocolos NASCIS en la LMAT.

No se recomienda la administración de dosis altas de metilprednisolona en la LMAT de forma generalizada.

La administración de corticoesteroides en LMA, basada en su acción para la reducción de la lesión tisular secundaria, debe ser sopesada cuidadosamente en cada caso, según las características del paciente y la patología intercurrente, debido a sus posibles efectos secundarios.

No existe ninguna evidencia de que la administración de corticoesteroides tenga ningún efecto beneficioso en caso de una LMAT completa, por lo que en este caso no debe ser indicada.

Ante una LMA no estabilizada – o bien con deterioro neurológico – la administración de corticoesteroides debe realizarse con pautas cortas y considerando los posibles efectos secundarios.

sep



*Sociedad
Española de
Paraplejía*



Domicilio Social y Secretaría de la SEP:
Hospital Nacional de Paraplégicos. Finca La Peraleda, s/n. 45071 Toledo

Página Web: www.sociedaddeparaplejia.com

Teléfono: 94 600 63 21

E-mail: administracion@sociedaddeparaplejia.com