

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Esteroides en lesión medular postraumática aguda.

Dr. Martín Tejeda Barreras <sup>(1)</sup>

Trabajo realizado en el Hospital General de Zona No. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Hermosillo, Sonora

(1) Ortopedista especialista en Columna Vertebral

Recibido: 12/Enero/2011 Aceptado: 18/Febrero/2011

● **Palabra clave:**

ESTEROIDES / LESIÓN MEDULAR / TRATAMIENTO / MANEJO / SHOCK MEDULAR

● **Key words:**

STEROIDS / SPINAL CORD INJURY TREATMENT / MANAGEMENT / SPINAL SHOCK

## Introducción

La lesión medular aguda es un evento devastador, e incapacitante de por vida. De acuerdo a cifras de Estados Unidos, cada año se presentan alrededor de 11,000 lesiones medulares agudas al año, además de más de 250,000 individuos viviendo con secuelas de estas lesiones (1). El promedio de edad en que ocurren estas lesiones es de 38 años, aunque las lesiones más severas se presentan en adolescentes y en adultos jóvenes, por accidentes automovilísticos en autos de gran potencia, presumiblemente por efecto de una mala combinación de impericia, imprudencia, alcohol, y/o drogas, afectando a los individuos en su mejor etapa productiva (1). Su manejo con esteroides, específicamente con succinato de Metilprednisolona (SMP) en los últimos años ha sido controversial, por lo que se presenta esta revisión de los principales artículos en referencia a su manejo, así como el análisis de los mismos, para poder determinar la posible utilidad de este medicamento en la lesión medular aguda.

### Fisiopatología de la lesión medular aguda

En la lesión medular aguda, el evento traumático inicial por muerte celular, que causa un extenso daño al tejido neurológico y vascular, se denomina lesión primaria. Esta es debida a fuerzas mecánicas, tales como

desgarro, laceración, distracción, y compresión aplicadas a la médula espinal, lo que ocasiona ruptura de estructuras vasculares, gliares, y vasculares, con muerte celular indiscriminada en forma inmediata. Minutos después de iniciada la lesión primaria se desencadena una cascada de eventos bioquímicos, los cuales conducen en forma tardía o secundaria a la muerte celular, en un período que va de días a semanas. Estos eventos incluyen una variedad de caminos bioquímicos complejos, incluyendo hipoxia, isquemia, desplazamiento iónico intracelular y extracelular, peroxidación de lípidos, producción de radicales libres, excitotoxicidad, producción de eicosanoides, activación de proteasa neutral, producción de prostaglandinas, y finalmente, muerte celular programada o apoptosis. El resultado final es que, días o semanas después de ocurrida la lesión medular, muere una cantidad de células de apoyo neuronal y glial que habían sobrevivido a la lesión inicial (2).

La distinción entre lesión primaria y secundaria no está bien definida, y es probable que aún la lesión primaria se desarrolle en algún período de tiempo. Más aún, la cantidad de daño secundario que contribuye al déficit neurológico resultante de la lesión medular no es

conocida. El espectroscopio de absorción atómica sugiere que puede ser solamente el 10% de la patología total después de ocurrida la lesión medular. Sin embargo, la preservación de una cantidad tan pequeña de tejido neurológico funcional puede permitir la movilidad de las extremidades. Los estudios en animales sugieren que un porcentaje tan bajo como un 10% de integridad de los tractos largos puede ser todo lo que se necesite para que ocurra locomoción del individuo (3).

Tratamiento con Succinato de Metilprednisolona de LMA

Para la lesión primaria, el único tratamiento disponible en la actualidad es la prevención. Y en cuanto a la lesión secundaria, a pesar del crecimiento exponencial de nuestra comprensión de la fisiopatología subyacente de la lesión medular aguda, ha habido una relativa pausa del tratamiento médico, y las estrategias médicas para el tratamiento de la lesión medular aguda se encuentran dirigidas a disminuir el grado de lesión, como tratamientos neuroprotectores.

La Metilprednisolona ha gozado de un amplio uso para las lesiones medulares traumáticas agudas a nivel internacional, principalmente en Estados Unidos, desde la publicación de los resultados preliminares de NASCIS II en 1990 (4).

Los resultados del primer ensayo de NASCIS se publicaron en 1984 (5), y en este estudio, un total de 330 pacientes con lesión medular aguda fueron tratados en forma aleatoria, para recibir ya sea 25 mgs o 250 mgs de succinato sódico de Metilprednisolona (SSMP) cada 6 horas durante 10 días, después de un bolo de 100 mgs. No se encontraron diferencias en cuanto a mejoría clínica entre los dos grupos, y solamente el 54% de los pacientes estuvieron disponibles para un seguimiento a 6 meses. Sin embargo, el grupo que recibió la dosis alta de SSMP mostró una incidencia significativamente más alta de infección en heridas ( $P=0.01$ ) y una tendencia a mayor infección, embolismos pulmonares, y muerte, que no tuvo significancia estadística.

Cuatro años más tarde, tanto la comunidad médica como la prensa popular recibieron con beneplácito la aplicación de dosis altas de esteroides para el tratamiento de la lesión medular aguda, basados en los resultados preliminares del estudio NASCIS II. Los datos de seguimiento a largo plazo (1 año) estuvieron disponibles en 1992 (6). Este fue un ensayo clínico controlado, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, revisando la diferencia de resultados con la aplicación de dosis alta de SSMP, naloxona, y un placebo, aplicados en un período de 24 horas inmediato a ocurrida la lesión medular. Esto fue realizado en 10 centros médicos, con un total de 487 pacientes que fueron seleccionados en forma aleatoria, con un 95% de seguimiento a un año. En este estudio, no se observaron diferencias en los resultados neurológicos entre

estos tres grupos. Sin embargo, se encontró al menos el doble de embolismos pulmonares e infecciones en heridas en el grupo donde se aplicaron esteroides en comparación con los grupos controles, pero esto no alcanzó un significado estadístico.

En el análisis post hoc, los pacientes tratados con SSMP en las primeras 8 horas después de ocurrida la lesión, mostraron mejoría estadísticamente significativa en las escalas motoras y sensitivas a los 6 meses, pero este efecto persistió solamente para las escalas motoras al año de seguimiento. Además, la mejoría encontrada en la escala motora es discutible, ya que se reportó una mejoría promedio de 5 puntos en todo el trayecto de una extremidad en las escalas de evaluación motoras, pero este resultado, al distribuirse en 2 o 3 grupos musculares, se encontró una mejoría de apenas 1 a 2 puntos en los músculos individuales, particularmente uno de grado 0 de fuerza muscular, lo que convierte al resultado funcional en algo bastante cuestionable (7). Por otra parte, el criterio para el corte arbitrario del estudio a las 8 horas nunca ha sido clarificado (8), por lo que se esperaba que bajo las condiciones de una hipótesis negativa primaria, el análisis post hoc sugeriría que los pacientes que recibieron la SSMP después de 8 horas tuvieron un resultado peor que el de los controles, aunque esto hasta el momento no se ha clarificado, quedando en mera especulación.

En el estudio de NASCIS III (9), un total de 499 pacientes en 16 centros hospitalarios de Estados Unidos, fueron aleatoriamente colocados en uno de 3 posibles grupos de tratamiento: un grupo donde se administró SSMP en 24 horas (administrando un bolo inicial de 30 mgs/kg IV en una hora + perfusión de 5.4 mgs/kg/hora,  $n=166$ ); otro grupo con SSMP en 48 horas (bolo inicial de 30 mgs/kg IV en una hora + perfusión de 5.4 mgs/kg/hr,  $n=167$ ), o finalmente, un grupo donde se administró Mesiato de Tirilazida (un fármaco desarrollado para mejorar la estabilización de la membrana y los radicales libres, semejando la acción del SSMP - bolo inicial de 30 mgs IV de MP + un bolo de 2.5 mg/kg de tirilazida + bolos de tirilazida a 2.5 mgs/kg cada 6 horas durante 48 hrs,  $n=166$ ).

En este estudio, no se encontraron diferencias entre ninguno de los grupos en lo respectivo de las escalas sensitivas, o funcionales, al término del seguimiento, el cual fue determinado a un año. Sin embargo, el análisis post hoc mostró una vez más una observación que potencialmente daría un beneficio: los pacientes que fueron tratados con un esquema de SSMP a 48 horas, que iniciaron su tratamiento entre 3 y 8 horas después de ocurrida la lesión, tuvieron escalas motoras ligeramente mejores que el grupo de tratamiento de SSMP, al realizar revisiones al seguimiento a las 6 semanas y a los 6 meses. Sin embargo, al realizar las mismas mediciones al año de seguimiento, la diferencia en las escalas motoras,

era de apenas 1 punto. El cambio desde el inicio (al momento de admisión al hospital del paciente) en las escalas motoras fue de 14 puntos (en una escala de función motora de 0 a 70) para el grupo de aplicación de SSMP en 24 horas, y de 19 puntos para el grupo de aplicación de SSMP en 48 horas (8.8 contra 12.4,  $P=0.054$ ). En las escalas sensitivas, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos.

Entre las críticas que se han realizado en este estudio, es que parece que los grupos de tratamiento parecen estar desequilibrados (10)(11). El grupo de pacientes que partían con una función motora normal en el grupo de tratamiento de MP administrados en 24 horas en comparación con el de tratamiento de 48 horas fueron considerablemente diferentes (25% contra 14%,  $p=0.007$ ).

En este estudio también se encontraron efectos adversos asociados a la administración del medicamento de SSMP. Se encontró que la Neumonía severa afectó al doble de pacientes (2.6% en el grupo de MP de 24 horas vs 0.6% del grupo de tirilazida vs 5.8% en el grupo de MP a 48 horas,  $p=0.02$ ), y que la sepsis severa se cuadruplicó en el grupo de pacientes tratados con el esquema de SSMP en 48 horas, comparado con el grupo de aplicación del mismo medicamento en 24 horas ( $p=0.054$ ). Además, se reportaron 6 veces más muertes por complicaciones respiratorias en el grupo de aplicación de MP de 48 horas ( $P=0.056$ ).

Solamente otros 2 ensayos clínicos de Clase I han sido realizados de manera prospectiva y aleatorizada, sin la potencia del estudio del NASCIS. En ambos estudios no se encontraron diferencias en las diferentes escalas de medición entre los grupos de tratamiento y los controles (12)(13).

Sin embargo, lo que se ha venido reportando significativamente, son los efectos secundarios adversos de la administración de SSMP a las dosis de los estudios de NASCIS II y III, incluyendo miopatía (14).

Específicamente en el ensayo CRASH, donde se administraba SSMP aleatoriamente a pacientes con trauma craneal en dosis comparables al protocolo de NASCIS III de 48 horas, se cerró en 10,008 pacientes, 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 SSMP, en comparación con el grupo control ( $p=0.0001$ ) (15). Para efectos prácticos, estos resultados sugerían que de cada 30 pacientes tratados con el esquema de SSMP a 48 horas, uno moriría a causa de la aplicación del medicamento.

## Conclusiones

Algunas asociaciones, como la Asociación Americana

de Cirujanos (AANS/CNS Joint Section on Disorders of the Spine and Peripherals Nerves Guidelines) han revisado toda la literatura disponible hasta el momento, y han concluido que "... la aplicación de SSMP ya sea por 24 o 48 horas es ... una opción de tratamiento de los pacientes con lesión medular aguda, que deberá ser tomada solamente con el conocimiento de que la evidencia sugiere que los efectos secundarios adversos son más evidentes que los posibles beneficios clínicos... (16).

Otros, como la Asociación Nacional de Médicos de Servicios Médicos de Emergencia (NAEMSP), han publicado que la evidencia sobre el empleo de esteroides a dosis altas no es concluyente, y que el tratamiento con esteroides no debe considerarse como un tratamiento estándar, y en los sistemas de emergencia europeos, el empleo rutinario de esteroides no se recomienda (17).

En base a este análisis, desde un punto de vista estrictamente científico, incluso contando con evidencia calificada de Clase I en la literatura médica, es cuestionable la aplicación de metilprednisolona en los pacientes con lesión medular aguda.

## Bibliografía

- 1.- National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury: Facts and Figures at a Glance (www.spinalcord.uab.edu). Birmingham, AL: University of Alabama (Accessed June 2, 2005).
- 2.- 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.
- 3.- Blight AR. Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: analysis of myelinated axons by line sampling. *Neuroscience* 1983;10:521–43.
- 4.- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990;322:1405–11.
- 5.- Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984;251:45–52.
- 6.- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992;76:23–31.
- 7.- Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma Injury Infection Critical Care* 1998;45:1088–93.
- 8.- Hurlbert RJ. The use of methylprednisolone [Letter]. *J Neurosurg (Spine 1)* 2000;93:340–1.
- 9.- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of

- acute spinal cord injury. JAMA 1997; 277:1597–604.
- 10.- Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: re-visiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. J Trauma 1998;45:1088-93.
  - 11.- Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, Ducker T, Geisler F, Green B 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;13:185-99.
  - 12.- Otani K, Abe H, Kadoya S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury [in Japanese]. Sekitsu Sekizui 1994;7:633–47.
  - 13.- Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. Spinal Cord 2000;38:71–6.
  - 14.- Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. Spinal Cord 2005;43:199– 203.
  - 15.- 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.
  - 16.- Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, et al. Pharmacological therapy after acute spinal cord injury. Neurosurgery 2002;50(suppl):63–72.
  - 17.- Bledsoe BE, Wesley AK, Salomone JP; National Association of EMS Physicians Standards and Clinical Practice Committee. High-dose steroids for acute spinal cord injury in emergency medical services. Prehosp Emerg Care 2004;8:313-6.

Correspondencia:

Dr. Martín Tejeda Barreras.  
martintejedab@yahoo.com