



Seguridad y eficacia del uso de metilprednisolona en la lesión medular espinal aguda: Revisión sistematizada de la literatura

Adrián García Suárez,* Roger Serafín Pérez Castillo,**
Edgar Abel Márquez García,*** Pedro Argoty Tamam****

RESUMEN

La Lesión Medular Espinal Aguda (LMEA), es potencialmente devastadora con alto índice de morbi-mortalidad y afecta principalmente a la población que es socioeconómicamente activa. Se ha propuesto como estrategia de tratamiento el uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona (SSMP) a dosis altas, ya que es un medicamento antiinflamatorio de potente de acción rápida. Por tal motivo, se realiza una revisión sistematizada del uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona en la LMEA con el objetivo de revisar la eficacia y seguridad del uso de altas dosis de SSMP. Se utilizan como fuentes de información la Librería Nacional de Medicina y los Institutos de Salud de los Estados Unidos, la librería Cochrane. Los resultados se someterán a la estadística de kappa (κ), y se concentrarán en cuadros de acuerdo al nivel de significancia de cada uno.

Palabras clave: Lesión medular espinal aguda, metilprednisolona.

ABSTRACT

Acute Spinal Cord Injury (LMEA), is potentially devastating with high rates of morbidity and mortality and affects mainly the socio-economic population that is active. It has been proposed as a treatment strategy using Methylprednisolone Sodium Succinate (SSMP) in high doses, because it is a potent anti-inflammatory drug for quick action. For this reason, we performed a systematic review of the use of Methylprednisolone Sodium Succinate in LMEA with the aim of reviewing the effectiveness and safety of using high doses of SSMP. They are used as sources of information the National Library of Medicine and the National Institutes of Health United States, the Cochrane Library. The results were submitted to the kappa statistic (κ), and focus on tables according to the level of significance of each.

Key words: Acute spinal cord injury, methylprednisolone.

INTRODUCCIÓN

La Lesión Medular Espinal Aguda (LMEA), es potencialmente devastadora con alto índice de morbi-mortalidad y afecta principalmente a la población que es socioeconómicamente activa. En la fisiopatología de la lesión medular juega un papel primordial el proceso inflamatorio que se relaciona con alteraciones vasculares, electrolíticas y estrés oxidativo, que producen daño neuronal y que culmina con la muerte celular, conllevando a déficit neurológico permanente como secuela en el paciente lesionado, por lo que se ha propuesto como estrategia de tratamiento el

uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona (SSMP) a dosis altas, ya que es un medicamento antiinflamatorio de potente de acción rápida. Desde 1984 se ha propuesto el uso de SSMP con base en el Estudio Nacional de Daño Medular Espinal Agudo (NASCIS: National Acute Spinal Cord Injury Study), siendo reforzado y popularizado con el NASCIS II y III en 1990 y 1997, respectivamente. El uso de este fármaco no está exento de complicaciones y se describe una efectividad muy leve en la evolución del paciente; sin embargo, hasta el momento actual no se llega a un consenso respecto al uso de SSMP en la LMEA y en la práctica diaria es ampliamente utilizado en los pacientes

* Especialista en Traumatología y Ortopedia, Cirujano de Columna Vertebral. Depto. Cirugía de Columna Traumática, Hospital de Traumatología, UMAE Dr. Víctorio de la Fuente Narváez.
** Especialista en Neurocirugía, adiestramiento en Cirugía de Columna Vertebral. Hospital de Traumatología, UMAE Dr. Víctorio de la Fuente Narváez.
*** Especialista en Traumatología y Ortopedia, Cirujano de Columna Vertebral. Depto. Cirugía de Columna Ortopédica, Hospital de Ortopedia, UMAE Dr. Víctorio de la Fuente Narváez.
**** Especialista en Traumatología y Ortopedia, adiestramiento en Cirugía de Columna Vertebral, Hospital Juárez de México.



con LMEA, por lo que se propone una revisión sistematizada del uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona en la Lesión Medular Espinal Aguda con el objetivo de revisar la eficacia y seguridad del uso de altas dosis de SSMP.

MARCO TEÓRICO

La LMEA es un evento catastrófico en la vida de la persona que la padece ya que implica una alteración física deshabilitante y una condición psicológica devastadora.¹ La LMEA tiene un impacto significativo en la calidad y esperanza de vida además de la carga económica por costos considerables relacionados con la atención primaria y la pérdida de ingresos. Afecta principalmente a gente joven, en edad económicamente activa.^{2,3} A nivel mundial, se reportan 130,000 lesiones cada año. Se ha establecido una incidencia anual de 30-40 casos por millón de habitantes,^{4,5} siendo las causas más frecuentes de daño los accidentes sufridos con vehículos motorizados, violencia, actividades recreativas y accidentes en el trabajo.⁵ El daño causado en la LMEA se debe a dos tipos de lesiones sufridas en la médula espinal: Lesión primaria y el daño secundario.⁵⁻⁸

La lesión primaria resulta del mecanismo de daño y se relaciona con la compresión aguda, laceración o contusión de la médula espinal.^{6,7} El mecanismo de daño secundario es un proceso retardado y se debe a una cascada de procesos que inician desde los primeros minutos de la lesión y que llevan alteraciones vasculares, desarreglos iónicos con incremento intracelular de calcio, aumento extracelular de potasio y alteración en la permeabilidad del sodio,⁹ acumulación de neurotransmisores como la serotonina, catecolaminas y glutamato –este último causante de daño celular–,¹⁰ liberación de ácido araquidónico y producción de radicales libres, peroxidación lipídica edema, inflamación, pérdida de ATP, isquemia y apoptosis celular.⁴ Esta teoría de daño secundario ha sido sujeta a recientes revisiones, debido a la intensidad de energía aplicada a la columna vertebral y a la falla de del sistema óseo-ligamentario, la médula sufre ante un accidente serio.

El grado de lesión primaria y secundaria subsecuente está en relación directa con el grado de energía liberada hacia la médula espinal al momento del impacto.⁷ En una lesión primaria aumenta el daño al continuar con la lesión secundaria en la que intervienen múltiples mecanismos de lesión relacionados. Posterior al daño medular se observa vasoespasmo, el cual puede deberse a un daño directo del endotelio de la microvasculatura medular, a la liberación de aminas vasoactivas y edema endotelial.¹¹ Secundaria al vasoespasmo existe una alteración en el flujo sanguíneo en la médula espinal, lo cual provoca isquemia que se desa-

rolla de manera progresiva en las primeras horas posteriores a la agresión medular y puede persistir hasta por 24 hrs. La isquemia seguida del vasoespasmo juega un papel importante en la formación de edema medular.² De acuerdo a que de ninguna manera se puede afectar la severidad del daño primario sobre la médula espinal, todos los esfuerzos terapéuticos se han centrado en reducir los efectos del daño secundario de la lesión medular, a través del uso de una variedad de agentes farmacológicos, esto gracias al entendimiento de la patofisiología del daño secundario.¹²

Existe evidencia de que a los 5 min de la lesión medular aparecen radicales libres que provocan peroxidación de la membrana lipídica en el sitio dañado y que altas dosis de SSMP tiene efectos citoprotectores a través de una inhibición de la peroxidación lipídica, facilita la generación de impulsos en la médula espinal dañada, inhibe la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras, mejora el flujo sanguíneo en la médula espinal y la perfusión microvascular.⁵ Después de ser estudiado ampliamente el SSMP en el laboratorio y, obteniendo resultados positivos, se realiza el primer estudio multicéntrico en 1979.¹³ El primer NASCIS reportado en 1984,¹⁴ comparó la eficacia de la administración de un bolo de 100 mg de SSMP diarios durante 10 días contra la aplicación de 1000 mg de SSMP diarios por 10 días, en 330 pacientes. El estudio no demostró diferencia en la recuperación neurológica entre ambos grupos.

En 1985 se inicia el segundo estudio multicéntrico, NASCIS II, donde se utilizaron altas dosis de SSMP (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 23 hrs) comparado con pacientes con lesiones medulares similares que recibieron naloxona o placebo. Los resultados del NASCIS II,¹⁵ fueron publicados en 1990 en el cual los autores reportan que la administración de SSMP dentro de las primeras 8 hrs de la lesión fue asociada a una significativa mejoría en la función motora y sensitiva a los seis meses de seguimiento, comparado con los pacientes que recibieron SSMP posterior a las 8 hrs y con los pacientes que recibieron naloxona o placebo que no presentaron mejoría.¹⁵

En 1997 se reportan los resultados del tercer NASCIS (NASCIS III)¹⁶ el cual fue un estudio doble ciego, ensayo clínico aleatorizado donde se compara la eficacia de SSMP administrada a dosis altas por 24 hrs con SSMP administrada por 48 hrs y con Mesilato de Tirizalad administrado por 48 hrs en pacientes con lesión completa e incompleta. Los autores reportaron que el grupo tratado por 48 hrs con SSMP mostró mejoría en la función motora a las seis semanas y seis meses de seguimiento en comparación con los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento con SSMP por 24 hrs y los que fueron tratados con Mesilato de Tirilazad. Los pacientes tratados con SSMP por 48 hrs tuvieron



mejor evolución comparados con los otros dos grupos; sin embargo, también tuvieron mayor índice de complicaciones como sepsis o neumonía. Cuando el tratamiento se inició en las primeras 3 hrs se observó que el patrón de recuperación fue similar manteniendo el SSMP por 24 en vez de 48 hrs, por lo que los autores concluyen que cuando se inicie el tratamiento en las tres primeras horas se debe mantener el régimen de dosis alta por 24 hrs (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 23 hrs) y si el tratamiento se inicia entre las siguientes 3-8 hrs se debe mantener el tratamiento de dosis alta por 48 hrs (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 47 hrs).¹⁶

En la práctica médica se ha extendido el uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona a dosis altas como tratamiento inicial de los pacientes con LMEA de acuerdo a los resultados del National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) II y III.^{1,4,8,17,18} En años posteriores se reportaron varios estudios tanto de ciencias básicas como clínicas los cuales demuestran efectos favorables del SSMP en la LMEA⁴ y otros que demuestran que no tiene beneficio y sí aumentan los riesgos de complicaciones de los pacientes.¹⁹

De acuerdo con las bases fisiopatológicas en la LMEA, el uso de SSMP tiene una adecuada justificación como parte del tratamiento inicial, siendo utilizada extensamente en la rutina diaria en la sala de urgencias.

No está aún claro si existe diferencia entre los pacientes tratados y los no tratados con este medicamento, existe controversia en la práctica clínica con el uso de SSMP y existe en ocasiones temor a su utilización ya que no es un medicamento inocuo sino aumenta el riesgo de infecciones hospitalarias principalmente neumonía, sepsis y sangrado de tubo digestivo.^{3,20-22}

JUSTIFICACIÓN

En las últimas dos décadas, los avances en la comprensión de la fisiopatología de la LMEA ha estimulado la aparición de estrategias terapéuticas, siendo el SSMP el medicamento más ampliamente utilizado para el tratamiento inicial en pacientes que presentan LMEA, sopesando las posibles complicaciones del medicamento y justificándose su uso con base en la fisiopatología de la lesión y las propiedades del medicamento.²³

El SSMP es uno de los primeros fármacos usados en el tratamiento de la LMEA tanto en modelos experimentales como en humanos. A pesar de la extensa experiencia, el rol del SSMP en el tratamiento de la LMEA queda aun en controversia.¹⁸ Con base en el segundo estudio Nacional de Lesiones de la Médula Espinal Agudas (NASCIS 2), altas dosis de SSMP han sido consideradas como tratamiento

estándar en varios países.²⁴⁻²⁶ Sin embargo, muchos autores han criticado el NASCIS II y NASCIS III por falta de evidencia acerca de mejoría neurológica y alta incidencia de complicaciones.^{19,27}

De acuerdo con esta controversia, aparece la inquietud de realizar una búsqueda sistematizada de la seguridad y eficacia del SSMP en el tratamiento inicial en la LMEA, contribuyendo así en un mejor manejo del paciente con LMEA, un mejor pronóstico funcional y para la vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe suficiente evidencia para determinar la seguridad y la eficacia del uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona en el tratamiento inicial en los pacientes con Lesión Medular Espinal Aguda Traumática?

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la seguridad y eficacia del uso del SSMP como tratamiento inicial de los pacientes con LMEA traumática.

Objetivos específicos

- **Primero:** Realizar una revisión sistematizada de artículos serios indexados con una metodología adecuada.
- **Segundo:** Conocer el estado actual del uso de SSMP en el tratamiento del paciente con LMEA a nivel mundial.
- **Tercero:** Realizar un análisis de los artículos de acuerdo con su nivel de evidencia.
- **Cuarto:** Conocer las complicaciones más frecuentes del uso de SSMP.
- **Quinto:** Determinar de acuerdo con el balance de riesgos-beneficios, la indicación del uso de SSMP en pacientes con LMEA.

HIPÓTESIS

De acuerdo con los estudios realizados en los pacientes con Lesión Medular Espinal Aguda en los que se utiliza Succinato de Sodio de Metilprednisolona como tratamiento inicial, no existe suficiente evidencia de la Seguridad y la Eficacia para un mejor resultado funcional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

- **Tipo de estudio:** Revisión sistemática.



Sitio

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Traumatología Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Periodo

Revisión sistemática que se realizó de octubre 2009 a enero 2010.

Material

• Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:** Artículos que tuvieron en su título las palabras Methylprednisolone, steroids, Pharmacological therapy, Pharmacotherapy, Pharmacological treatment, Acute Spinal Cord Injury, publicados de 1985-2009 en la Librería Nacional de Medicina y los Institutos de Salud de los Estados Unidos y en la librería Ovid, en la Biblioteca de Cochrane Plus se utilizarán las mismas palabras en inglés y en español Metilprednisolona, Esteroides, Tratamiento Farmacológico, Terapia Farmacológica, Farmacoterapia en combinación con Lesión Medular Espinal Aguda.
 - ⊗ Artículos de revistas indizadas.
 - ⊗ Artículos publicados en inglés y español.
 - ⊗ Estudios realizados en fase clínica (pacientes) con Lesión Medular Aguda Traumática.
 - ⊗ Artículos realizados de acuerdo con su diseño: prospectivo, retrospectivo, revisiones sistemáticas relacionadas, meta-análisis.
- **Criterios de no inclusión:** Artículos donde la lesión medular fuera por arma de fuego, arma blanca.
- **Criterios de eliminación:**
 - ⊗ Artículos que no cumplieron con las reglas internacionales de bioética.
 - ⊗ Artículos que presentaron sesgos en su diseño.

Métodos

• Metodología:

- Se generaron los límites de búsqueda mediante la identificación de las palabras clave adecuadas en el Medical Subject Headings (MeSH).

- Se utilizó el Método Booleano para identificación de los artículos que cumplieran con los criterios de selección.
- Se analizaron y ponderaron los artículos por Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación acorde a las recomendaciones de JAMA.
- Se utilizó el método Delphi para análisis y ponderación de los artículos.
- Se validaron por dos revisores cada uno de los artículos.

- **Modelo conceptual:** Las fuentes de información se basaron en el explorador Pubmed (Figura 1) y el explorador de internet (Figura 2).

• Descripción de variables:

- **Variable independiente:** El uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona como neuroprotector en la Lesión Medular Espinal Aguda.
 - ⊗ Definición conceptual: Tratamiento médico inicial con desinflamatorio esteroideo de los pacientes con LMEA.
 - ⊗ Definición operacional: Manejo de los pacientes con LMEA con SSMP a dosis inicial con un bolo de 30 mg/kg para pasar en 1 hr y continuar con 5.4 mg/kg/hr por 23-47 hrs.
 - ⊗ Tipo de variable: dicotómica.
 - ⊗ Indicador: Uso de SSMP/no uso de SSMP.
- **Variable dependiente:** Seguridad y eficacia en el uso de Succinato de Sodio de Metilprednisolona en la Lesión Medular Espinal Aguda.

a) Seguridad

- ⊗ **Definición conceptual:** Confianza que se siente cuando no hay ningún peligro que temer, certeza que se tiene acerca de algo.
- ⊗ **Definición operacional:** Resultado de un tratamiento médico donde los beneficios superan los riesgos.
- ⊗ **Tipo de variable:** Nominal, categórica.
- ⊗ **Indicador:** Nivel de evidencia.

- **Paso 1.** Se determinó el nivel de evidencia de cada estudio de acuerdo con el cuadro 1.
- **Paso 2.** Tomando el nivel de evidencia como base, se asigna un Grado de Seguridad de acuerdo con el cuadro 2.

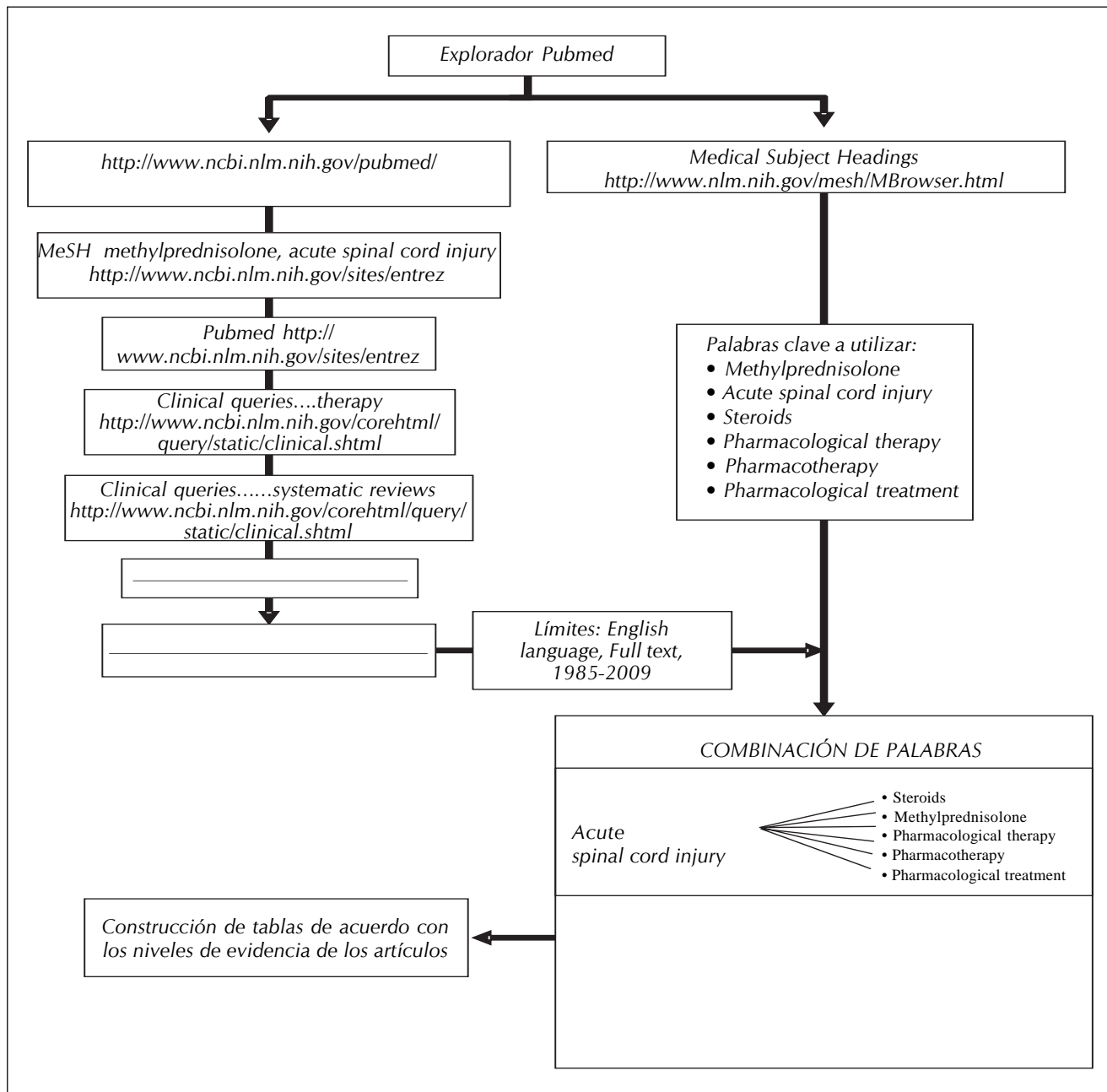


Figura 1. Explorador Pubmed.

b) Eficacia

- ⊗ *Definición conceptual:* Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera, sin que priven para ello los recursos o los medios empleados.
- ⊗ *Definición operacional:* Es la mejoría clínica observada en cada paciente que es consecuen-

cia del uso del SSMP, esta mejoría se determinó en cada estudio utilizando diferentes escalas de medición de la evolución neurológica, siendo los más comunes la de ASIA y Frankel (Anexos 1 y 2). Este dato lo proporciona cada estudio en su metodología y resultados.

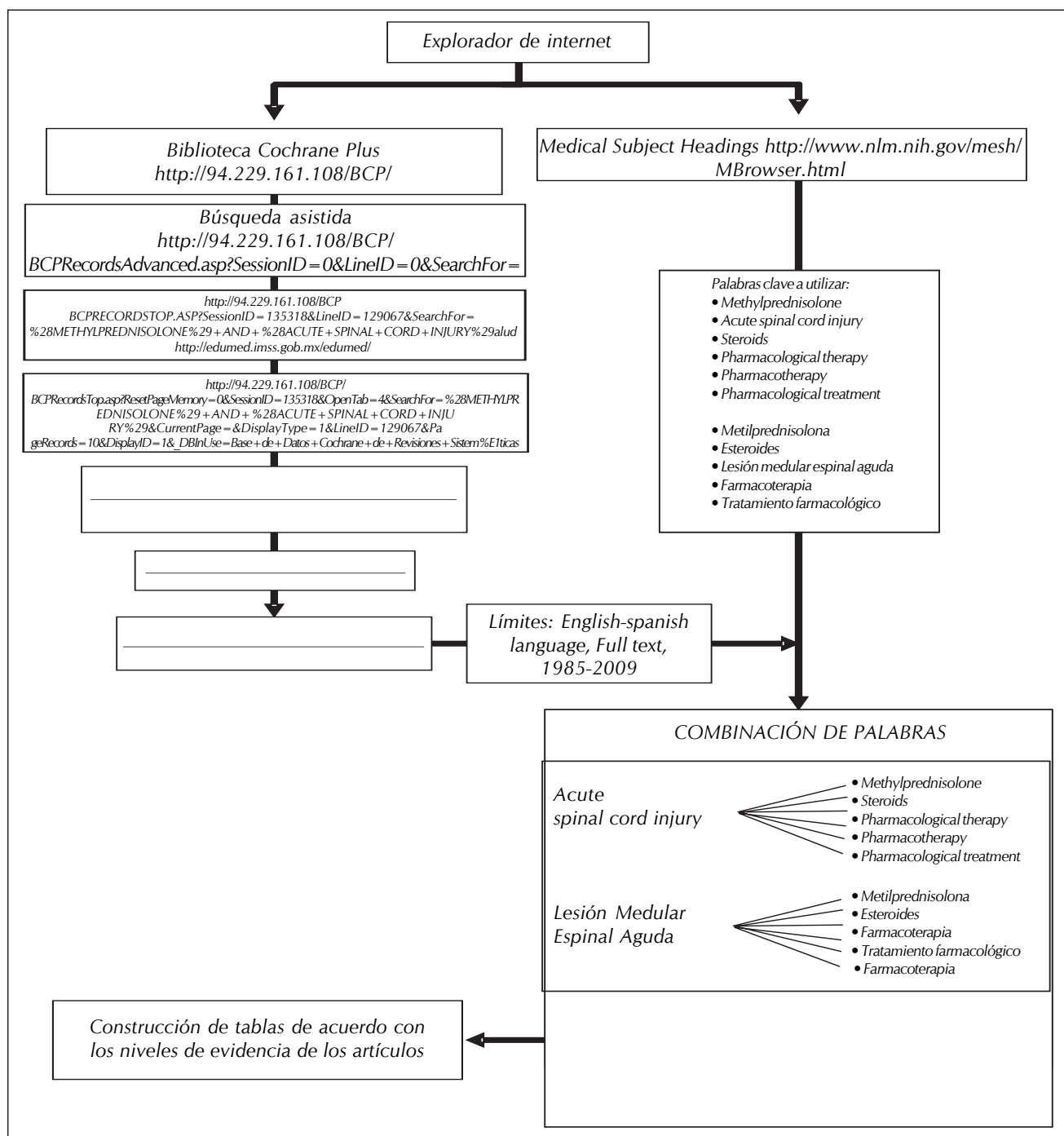


Figura 2. Explorador de internet.

- **Tipo de variable:** dicotómica.
- **Indicador:** mejoría/no mejoría.

Edgar Abel Márquez García, Dr. Roger Serafín Pérez Castillo, Dr. Pedro Argoty Tamaná.

- **Recursos humanos:** Participaron en este estudio el siguiente personal médico: Dr. Adrián García Suárez, Dr.

- **Recursos materiales:**
 - Equipo de cómputo con acceso a internet.

**Cuadro 1.** Nivel de Evidencia.*

Nivel de Evidencia	Criterios
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado.
II-1	Evidencia obtenida de ensayos bien controlados sin aleatorización.
II-2	Evidencia obtenida de estudios de casos y controles o de cohortes, de preferencia de más de un grupo o centro de investigación.
II-3	Evidencia obtenida por la comparación en tiempos o lugares, con o sin intervenciones.
III	Opiniones de autoridades en el tema, de expertos en la materia que tengan impacto de opinión y emitan juicios basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes generados por comités de expertos.

* Clasificación tomada de The Canadian Task Force on Periodic Health Examination. La cual clasificó el nivel de evidencia en tres principales categorías para ayudar al desarrollo de las recomendaciones en la práctica clínica.^{36,44}

Cuadro 2. Recomendaciones de tratamiento.*

Grado de Seguridad	Criterios
Estándar	Principios aceptados para el manejo del paciente que reflejan un alto grado de seguridad clínica, respaldado por estudios con nivel de evidencia I, revisiones homogéneas de alta calidad que incluyen ensayos aleatorizados con bajo error alfa (falsos-positivos) y beta (falsos-negativos). En todos los ensayos se demuestra el mismo efecto del tratamiento.
Guías	Estrategias de manejo que reflejan una seguridad clínica moderada, respaldada por al menos una revisión alta calidad heterogénea con nivel de evidencia I que incluye ensayos aleatorizados con un bajo error alfa (falsos-positivos) y beta (falsos-negativos), en el cual la mayoría de los estudios demuestran un particular efecto del tratamiento.
Opción	Estrategias restantes las cuales no tiene una clara seguridad clínica, respaldadas por estudios con nivel de evidencia II con alta calidad en su diseño, aleatorizados con errores alfa y beta altos, estudios de cohorte, estudios descriptivos y opiniones de expertos en el tema, estudios con nivel de evidencia III. Se requieren de más estudios para determinar un potencial beneficio del tratamiento.

* Clasificación tomada de The Canadian Task Force on Periodic Health Examination. La cual clasificó el nivel de evidencia en tres principales categorías para ayudar al desarrollo de las recomendaciones en la práctica clínica.^{36,44}

Cuadro 3. Cronograma.

Cronograma actividades	Sep 2009	Oct 2009	Nov 2009	Dic 2009	Ene 2010
Estado del arte					
Diseño del protocolo					
Comité local					
Maniobras					
Recolección de datos					
Análisis de resultados					
Redacción manuscrito					
Divulgación					
Envío del manuscrito					
Trámites examen de grado					



- Acceso a bases de datos: PubMed, Librería Nacional de Medicina y los Servicios de Salud de Estados Unidos, la Biblioteca Cochrane Plus.
- Lápices.
- Hojas de papel Bond.
- Impresora.
- Hojas de registro. Hojas de captación de la información (Anexo 3).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico de los artículos utilizando el método Delphi (Anexo 4).

Se realizó lectura detallada de los artículos, se agrupó la información de acuerdo con su nivel de evidencia, se realizó análisis de la información por dos personas. En la valoración llevada por los observadores, la fiabilidad se aseguró utilizando el Índice de Concordancia o Estadística de Kappa (κ) ya que pueden existir diferencias entre los diferentes observadores de la misma evaluación y por el mismo observador en diferentes tiempos para una misma evaluación. Así mismo puede haber cierta equivalencia entre observadores y observaciones esperadas que ocurran por casualidad, por lo que se desarrolló para la medición entre observaciones y observadores dicho índice de concordancia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al no modificar la historia natural de ningún paciente y al optimizar los recursos provistos por las instituciones de salud, como las bases de datos gestionadas por el IMSS y la UNAM, se cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del IMSS, SSA, así como de la Declaración de Helsinki, revisada en Edimburgo en el 2000.

La investigación en salud, es determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y la sociedad en general; también para desarrollar la tecnología e instrumentos clínicos mexicanos en los servicios de salud para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas, ya que el desarrollo de la investigación debe atender los aspectos éticos que garanticen la libertad, dignidad y bienestar de la persona sujeta a investigación, que a su vez requiere del establecimiento de criterios técnicos para regular la aplicación de procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella, que –sin restringir la libertad de los investigadores en la experimentación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación– debe sujetarse a un control de seguridad, para obtener un mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas.

La revisión sistemática –observacional– de la literatura mundial publicada se realizó con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en relación con materia de investigación para la salud, que se encuentra vigente actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos:

- Título Segundo: De los aspectos éticos de la Investigación de Seres Humanos, Capítulo I: Disposiciones generales. En los artículos 13 y 27.
- Título Tercero: De la investigación de Nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, Artículos 61 a 64. Capítulo III: De la Investigación de Otros Nuevos Recursos, Artículos 72 al 74.
- Título Cuarto: De la Ejecución de la Investigación de las Instituciones de Atención a la Salud. Capítulo único, Artículos 113 al 120.

También acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica de Tokio, Japón, octubre 1975; 52a Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

El presente trabajo se presentará ante el comité local de investigación para su autorización y registro.

FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos humanos y materiales para el estudio.

Los recursos financieros serán cubiertos en parte por la institución por el acceso a sus bases de datos y uso de equipo de cómputo, así como la gestión por el CLIS; el resto será provisto por el equipo de investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se programaron actividades entre septiembre 2009 a enero 2010 (Cuadro 3).

RESULTADOS

Se encontraron 404 citas bibliográficas específicamente con las palabras claves utilizadas (Acute Spinal Cord Injury and Methylprednisolone, steroids, Pharmacological therapy, Pharmacotherapy o Pharmacological treatment; en español Metilprednisolona, Esteroides, Tratamiento Farmacológico, Terapia Farmacológica o Farmacoterapia en



combinación con Lesión Medular Espinal Aguda. 393 citas fueron excluidas por que pertenecían a ciencias básicas y fisiopatología, patología espinal no traumática comentarios farmacológicos y de enfermería y citas que no se enfocaban a SSMP y LMEA. En este estudio se analizaron 11 citas que incluyeron estudios clínicos en humanos que se enfocaron en el uso de SSMP, lesión medular espinal aguda traumática, evolución, relevancia funcional, complicaciones y comentarios clínicos pertinentes de la metodología. De los estudios clínicos, seis tenían nivel de evidencia I, dos de éstos llevaron seguimiento a un año (reportándose como trabajos de seguimiento NASCIS II Y III), tres fueron de nivel de evidencia II y dos fueron de nivel de evidencia III.

Descripción de los estudios

- **Bracken y cols., 1984/1985.**^{14,28} Después de ser estudiado ampliamente el SSMP en el laboratorio y, obteniendo resultados positivos, se inicia el primer estudio multicéntrico en 1979 finalizando en 1984 (National Acute Spinal Cord Injury Study, NASCIS I). El primer NASCIS reportado en 1984, fue un estudio prospectivo, aleatorizado doble ciego, llevado a cabo en nueve hospitales. Comparó la eficacia de la administración de un bolo de 100 mg de SSMP de manera inicial y posteriormente administrando 25 mg iv/6 hrs diarios durante 10 días contra la aplicación de 1,000 mg en bolo seguido de 250 mg iv/6 hrs de SSMP diarios por 10 días, se estudiaron 330 pacientes, de los cuales 179 (54%) estuvieron disponibles para seguimiento a los seis meses, el estudio no demostró diferencia en la recuperación neurológica entre ambos grupos. Se observó una elevación en el riesgo de presentar infecciones en el grupo de dosis de 1,000 mg/día comparado con el grupo de dosis de 100 mg/día. La tendencia de mayor tasa de infecciones con dosis de 1,000 mg no fue estadísticamente importante. Se realiza seguimiento a un año del NASCIS I, reportándose los mismos resultados, no diferencia neurológica en ambos grupos de pacientes (Cuadro 4).
- **Bracken y cols., 1990/1992.**^{15,27} En 1985 se inicia el segundo estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado doble ciego, realizado en 10 hospitales "NASCIS II" donde se utilizaron altas dosis de SSMP (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 23 hrs) comparado con pacientes con lesiones medulares similares que recibieron naloxona o placebo. Se estudió un total de 407 pacientes y se les dio seguimiento a los seis meses a 97% y al año a 95%. De manera general, la evolución neurológica no tuvo
- cambios entre los grupos; sin embargo, si los pacientes se estratifican de acuerdo con el tiempo de tratamiento (inicio en las primeras 8 hrs u 8 hrs posteriores al trauma), aquéllos que recibieron SSMP en las primeras 8 hrs demostraron mejoría neurológica; cuando se subdividen los pacientes en aquéllos con lesión medular completa e incompleta la mejoría neurológica se observó en ambos grupos. Se duplicó el número de infecciones de la herida quirúrgica y los émbolos pulmonares en los pacientes tratados con SSMP en comparación con los controles; esto no fue estadísticamente significativo. Los resultados del NASCIS II fueron publicados en 1990, en el cual los autores reportan que la administración de SSMP dentro de las primeras 8 hrs de la lesión fue asociado a una significativa mejoría en la función motora y sensitiva a los seis meses de seguimiento, comparado con los pacientes que recibieron SSMP posterior a las 8 hrs y con los pacientes que recibieron naloxona o placebo que no presentaron mejoría. Este es el primer estudio donde se utilizan dosis altas de metilprednisolona y a partir de este estudio se comienza usar de manera extensa con las mismas dosis del protocolo el SSMP en los pacientes con LMEA. En 1992 se publica un nuevo artículo del mismo autor donde se reporta el seguimiento a un año de los pacientes del NASCIS II, concluyendo mejoría motora en los pacientes que recibieron SSMP en las primeras 8 hrs (Cuadro 4).
- **George y cols., 1995.**²⁹ Estudio de tres años donde se valora el uso de SSMP con las dosis propuestas por el NASCIS II. Se incluyeron 130 pacientes con LMEA, 75 de los cuales recibieron SSMP y 55 no. Este estudio presenta un punto que no se incluye en este trabajo ya que incluye nueve pacientes con lesiones penetrantes. El seguimiento no fue claramente especificado y fluctuaba entre tres y seis meses. El grupo tratado con esteroides fue joven y tuvo un registro de severidad del daño menor que el grupo control ($P < 0.05$) y, por lo tanto, presentaron una mejor evolución. La Medida de Independencia Funcional (FIM) fue igual entre ambos grupos. Se observó un aumento de las complicaciones infecciosas en el grupo tratado con SSMP, pero no tuvo significancia estadística (Cuadro 4).
- **Poynton y cols., 1997.**³⁰ Se estudiaron 71 pacientes con LMEA en Dublín. Todos los pacientes fueron valorados prospectivamente con los criterios del ASIA a la admisión del hospital, antes de transferirlos a rehabilitación y durante el seguimiento que fue de 13-57 meses (promedio 30 meses). SSMP fue dado de acuerdo con el protocolo de NASCIS II para los pacientes vistos en las primeras 8 hrs posteriores a la lesión. Pacientes que llegaron a la atención hospitalaria después de las 8 hrs

del daño, no recibieron SSMP y sirvieron como grupo control. El análisis estadístico no paramétrico no demostró diferencias en la recuperación motora o sensitiva entre los dos grupos estudiados. Un subanálisis del nivel y la severidad del daño tampoco fue estadísticamente significativo. Se observó una tendencia hacia la mejoría en pacientes cuadripléjicos y cuadriparéticos que recibieron SSMP. Sin embargo, hubo una tendencia hacia bajos registros motores en pacientes paraparéticos tratados con esteroides. Se observó una gran mejoría sensitiva en los pacientes cuadripléjicos tratados con esteroides, pero se observaron bajos registros sensoriales en los pacientes cuadriparéticos tratados con esteroides. El mejor predictor de la evolución estuvo relacionado con la gravedad de la lesión y no al manejo con SSMP; pacientes con lesiones incompletas mostraron significativamente mejor evolución que los que tuvieron lesión medular completa (Cuadro 4).

- **Bracken y cols., 1997/1998.**^{16,31} En 1997 reportan los resultados del tercer NASCIS (NASCIS III) el cual fue un estudio prospectivo, doble ciego, ensayo clínico aleatorizado realizado en 16 centros en Estados Unidos y Canadá. Se estudiaron 499 pacientes divididos en tres grupos, donde se compara:

- a) La eficacia de SSMP administrada a dosis altas por 24 hrs (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 23 hrs).
- b) Con SSMP administrada por 48 hrs a dosis altas (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 47 hrs) y con Mesilato de Tirizalad administrado 2.5 mg/kg cada 6 hrs por 48 hrs en pacientes con lesión completa e incompleta.

En todos los pacientes el manejo fue iniciado en las primeras 8 hrs. El seguimiento se logró en 95% a los seis meses y 88% al año. Los registros motores y sensitivos no tuvieron diferencias entre los tres grupos. La FIM presentó mejoría en las áreas de autocuidado y control de esfínteres en los pacientes del grupo donde se aplicó SSMP por 48 hrs, esto valorado en el seguimiento a los seis meses. Se compararon los grupos de acuerdo con el tiempo de inicio del tratamiento (< 3 hrs, 3-8 hrs) aquéllos que recibieron su manejo entre 3-8 hrs demostraron mejoría neurológica con el esquema de tratamiento con SSMP por 48 hrs comparado con el protocolo de 24 hrs y los que fueron tratados con Mesilato de Tirizalad, demostrado en el seguimiento a los seis meses, pero no se observa este beneficio al año de seguimiento. En el grupo de pacientes tratados con SSMP

Cuadro 4. Resumen de estudios del tratamiento con Metilprednisolona en pacientes con Lesión Medular Espinal Aguda.

Serie (Ref. no.)	Descripción del Estudio	Agente	No. de Pacientes	Nivel de Evidencia	Resultados neurológicos	Otros resultados
Bracken y cols., 1985 (28)	Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico comparó SSMP 1,000 mg/d vs. 100 mg/d por 11 días (NASCIS I). Seguimiento a un año del NASCIS I.	SSMP	330	I	No hubo diferencia en la recuperación neurológica entre ambas dosis a las seis semanas, a los seis meses ni al año de seguimiento. No hubo grupo control.	Incremento en la infección de las heridas en el grupo de dosis alta.
Bracken y cols., 1990 (15)	Estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego. Es el primer estudio donde se administra SSMP a dosis altas (bolo inicial de 30 mg/kg para 1 hr y se continúa con 5.4 mg/kg/hr por 23 hrs (NASCIS II).	SSMP, Naloxona o placebo	487	I	Mejoría neurológica en la fuerza ($P = 0.03$ para lo motor y $P = 0.02$ para lo sensitivo) a los seis meses posteriores al daño neurológico en los pacientes tratados dentro de las primeras 8 hrs con SSMP.	El índice de complicaciones fue similar en los tres grupos.
Bracken y cols., 1992 (17)	Seguimiento a un año del NASCIS II	SSMP, Naloxona o placebo	487	I	Mejoría neurológica en la fuerza de los pacientes tratados dentro de las primeras 8 hrs ($P = 0.03$) en el seguimiento a un año.	El índice de complicaciones fue similar en los tres grupos.
George y cols., 1995 (29)	Estudio retrospectivo. Se estudiaron 130 pacientes, 75 recibieron SSMP y 55, no.	SSMP	130	II-3	No hubo diferencia en el registro de Medida de Independencia Funcional entre los diferentes grupos tratados.	Se observó alta incidencia de complicaciones infecciosas en los pacientes tratados con SSMP que no tuvo significancia estadística.

Poynton y cols., 1997 (30)	Estudio de casos y controles.	SSMP	71	II-2	El mejor predictor de la evolución del paciente se relacionó con la gravedad del paciente y no con el tratamiento recibido. Pacientes con lesión medular incompleta tuvieron significativamente mejor evolución que los pacientes que tuvieron lesiones medulares completas.	Se observaron pobres registros sensitivos y motores en los pacientes con lesiones medulares incompletas que recibieron SSMP.
Bracken y cols., 1997 (16)	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. Se compara la administración de SSMP por 24 hrs. vs. administración por 48 hrs. y tirilazad. No hubo grupo control (NACIS III).	SSMP, Mesilato de Tirilazad	499	I	Se observó mejoría neurológica a las seis semanas y a los seis meses en los pacientes tratados con SSMP por 48 hrs comparados con los manejados con SSMP por 24 horas y Tirilazad por 48 horas. Cuando el tratamiento inició entre las tres y las 8 hrs, y se administró SSMP por 48 hrs.	El uso de SSMP por 48 hrs se asoció con un alto índice de sepsis y neumonía.
Bracken y cols., 1998 (31)	Seguimiento a un año del NASCIS III.	SSMP, Mesilato de Tirilazad	499	I	La mejoría motora a las seis semanas y a los seis meses fue similar en los grupos tratados con SSMP por 24 hrs y 48 horas, cuando el tratamiento inició entre las tres y 8 hrs, y se administró SSMP por 24 hrs. se observó una recuperación leve, la cual se incrementó si el paciente fue manejado con SSMP por 48 hrs. Concluyó que si se inicia tratamiento en las primeras 3 hrs se debe completar el manejo a 24 hrs y si se inicia entre las 3-8 hrs posteriores al	El uso de SSMP por 48 hrs se asoció con un alto índice de sepsis y neumonía.
Pointillart y cols., 2000 (32)	Estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado.	SSMP, Nimodipino, ambos o ninguno	106	I	No hubo diferencia significativa en la evolución neurológica al año de seguimiento entre los grupos. Las lesiones incompletas tuvieron una mejoría significativa debajo del nivel de lesión comparado con los pacientes con lesión completa.	Alta incidencia de complicaciones infecciosas en los pacientes que recibieron corticoesteroides.
Tsutsumi y cols., 2006 (33)	Estudio retrospectivo que incluyó 37 pacientes tratados con SSMP y 33 pacientes que el grupo control. Se siguió el protocolo del NASCIS II.	SMP, Nimodipino, ambos o ninguno	70	III	Pacientes a quienes se les administró SSMP y tuvieron lesiones incompletas, mostraron mejoría neurológica, y los pacientes que tuvieron lesiones incompletas no mostraron mejoría con el SSMP. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.	El grupo tratado con SSMP tuvo menos índice de complicaciones que el grupo control.
Lee y cols., 2007 (34)	Estudio retrospectivo	SSMP	138	III	Mejoría motora y sensitiva en los pacientes tratados con SSMP que tienen lesión medular incompleta, se limita la eficacia del medicamento en pacientes con lesión medular completa.	Se observaron complicaciones relacionadas con los esteroides: sepsis, úlcera péptica, muerte.
Ito y cols., 2009 (35)	Estudio de cohorte	SSMP	38	II-2	No se encontró evidencia de mejoría neurológica que apoye el uso de SSMP en los pacientes con lesión medular espinal aguda. El uso de SSMP se encuentra limitado por la alta incidencia de complicaciones infecciosas.	Alto índice de complicaciones infecciosas tales como: neumonía y de vías urinarias.

por 48 hrs se duplicó la incidencia de neumonía severa y cuatuplicó la incidencia de sepsis severa comparado con el esquema de 24 hrs. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, no se demostró su análisis estadístico. La mortalidad se elevó seis veces, debido a complicaciones respiratorias en el grupo de SSMP administrado por 48 hrs comparado con el grupo manejado por 24 con SSMP ($P = 0.056$). Cuando el tratamiento se inició en las primeras 3 hrs se observó que el patrón de recuperación fue similar manteniendo el SSMP por 24 hrs que por 48 hrs por lo que los autores concluyeron que cuando se inicie el tratamiento en las tres primeras horas se debe mantener el régimen de dosis alta por 24 hrs (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4mg/kg/hr en las siguientes 23 hrs) y si el tratamiento se inicia entre las siguientes 3-8 hrs se debe mantener el tratamiento de dosis alta por 48 hrs (30 mg/kg de SSMP en bolo, seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/hr en las siguientes 47 hrs) (Cuadro 4).

- **Pointillart y cols., 2000.**³² En este prospectivo y aleatorizado ensayo clínico realizado en Francia, se estudiaron 106 pacientes (se incluyeron 48 con paraplejía y 58 con tetraplejía) asignados en uno de cuatro grupos de manera aleatoria:
 - a) Tratados con SSMP (bolo inicial de 30 mg/kg para pasar en una hora, seguido de 5.4 mg/kg/hr por 23 hrs),
 - b) Nimodipino (0.015 mg/kg/hr por 2 hrs, seguido de 0.03mg/kg/hr por siete días),
 - c) SSMP + Nimodipino a las dosis comentadas con anterioridad,
 - d) Sin medicación.

El método de registro de los pacientes fue realizado por un examinador independiente que no conocía el manejo que se le daba a cada paciente, se utilizó el registro de ASIA antes del tratamiento y al año de seguimiento. La descompresión quirúrgica y la estabilización fueron realizadas lo más pronto posible. El tratamiento médico fue iniciado dentro de las primeras 8 hrs posteriores al daño. Uno de los pacientes no se pudo hallar para el seguimiento, cinco murieron y 100 se valoraron al año de seguimiento. El resultado que se obtuvo fue que "No se halló diferencias significativas al año entre los diferentes grupos de pacientes". A pesar de que el grupo de estudio fue pequeño, el resultado fue claro: no existe tendencia hacia la mejoría en los pacientes tratados con SSMP. Sin embargo, sí hubo una elevación de las complicaciones infecciosas en los pacientes que recibieron

SSMP (66% vs. 45%), aunque no fue estadísticamente significativo (Cuadro 4).

- **Tsutsumi y cols., 2006.**³³ Estudio retrospectivo realizado en un solo centro donde se valoró la recuperación neurológica y las complicaciones en pacientes con lesión medular cervical después de haber recibido dosis altas de SSMP de acuerdo al protocolo de NASCIS II. Se incluyeron 70 pacientes dividiéndolos en dos grupos, el primero conformado por 37 pacientes que recibieron SSMP y el grupo control de 33 pacientes en quienes no se administró SSMP. El grupo se valoró con la escala de ASIA. En los pacientes con lesiones medulares incompletas se observó mejoría con el uso de SSMP en comparación con los que no se utilizó SSMP. En los pacientes con lesiones medulares completas no se observó diferencia entre los pacientes a quienes se les administró SSMP y el grupo control. El grupo tratado con SSMP tuvo menos complicaciones que el grupo control (Cuadro 4).
- **Lee y cols., 2007.**³⁴ Estudio retrospectivo donde se revisaron los expedientes de 138 pacientes con lesión medular espinal cervical. Se revisaron los expedientes para determinar el protocolo esteroideo administrado, los efectos y las complicaciones. Se registraron los hallazgos clínicos a su ingreso y se compararon con la clínica registrada en la última valoración por el médico en la consulta. La mejoría del estado neurológico fue determinada por un incremento al menos de un punto en el sistema de clasificación de Frankel. Se observó mayor mejoría clínica neurológica sensitiva y motora en los pacientes tratados con SSMP y cirugía comparados con los pacientes no tratados con SSMP con lesión medular completa: 69% vs. 0% y en los de lesión medular incompleta 70% vs. 0%. Sin embargo, en 87% (14/16) de los pacientes con lesión medular completa y en 28.6% (8/28) de los que tuvieron lesión medular incompleta tratados con SSMP tuvieron complicaciones relacionadas con el uso de esteroides, un paciente murió por sepsis relacionada a perforación de úlcera péptica. La intervención temprana con cirugía y el uso de SSMP es crítica. Aunque el tratamiento con SSMP por 24-48 hrs mejora significativamente la función motora y sensitiva de los pacientes con LMEA, los efectos secundarios limitan la eficacia funcional en pacientes con completa LMEA (Cuadro 4).
- **Ito y cols., 2009.**³⁵ Estudio prospectivo de cohorte donde se valoraron pacientes con lesión medular aguda espinal cervical en un período de cuatro años. Durante los primeros dos años todos los pacientes fueron tratados con SSMP dentro de las primeras 8 hrs después del daño, con las mismas dosis del NASCIS II (bolo inicial de 30 mg/kg para una hora y posteriormente 5.4 mg/kg/hr



por 24 hrs) (grupo SSMP). Durante los siguientes dos años todos los pacientes fueron tratados sin SSMP (grupo sin SSMP). Fueron 38 pacientes en el grupo SSMP y 41 pacientes en el grupo sin SSMP. La descompresión y estabilización de la columna vertebral se realizó lo más pronto posible en ambos grupos. Se valoró a los pacientes con el ASIA, mostrándose mejoría a los tres meses posteriores al daño de 12.4 puntos en los pacientes tratados con SSMP y 13.8 puntos en los pacientes que no se les administró SSMP. En los pacientes con lesión medular completa, el registro motor del ASIA mejoró nueve puntos en el grupo que recibió SSMP y 12.6 en el grupo que no recibió SSMP, esto valorando la calificación motora del ASIA. En los pacientes con pérdida motora incompleta, la mejoría del registro del ASIA motor fue de 14.1 y 15.5 en el grupo tratado con SSMP y en el grupo sin SSMP, respectivamente. En el grupo tratado con SSMP, 19 (50%) desarrollaron neumonía, 13 (34%) infección de vías urinarias y cinco (13%) herida quirúrgica. La incidencia de neumonía fue significativamente incrementada con el uso de SSMP. En conclusión no se encontró evidencia que apoye el uso de altas dosis de SSMP para facilitar la mejoría neurológica en pacientes con lesión medular espinal aguda. Los del grupo creen que el SSMP debe usarse sólo en circunstancias limitadas por la alta incidencia de complicaciones pulmonares (Cuadro 4).

De los artículos con Nivel de Evidencia I, cuatro reportan mejoría clínica neurológica con el uso de SSMP y dos no evidencian mejoría clínica neurológica con el uso de SSMP. Los cuatro que reportan mejoría clínica son:

- El NASCIS II y su revisión de seguimiento a un año los cuales ponen como condición al manejo con SSMP iniciar durante las primeras horas posteriores a la lesión, debiéndose mantener el SSMP por 24 hrs, en este estudio se valoraron tres grupos: uno tratado con SSMP, otro con placebo y otro con naloxona; se refiere que no hubo diferencia en las complicaciones al comparar los tres grupos.
- Otros dos trabajos de nivel I que refieren que hubo mejoría en el manejo con SSMP fueron el NASCIS III con su respectivo seguimiento a un año, en estos trabajos se observó mejoría clínica neurológica con el uso de SSMP, sobre todo si se inicia el tratamiento en las primeras 3 hrs posteriores a la lesión donde se debe mantener el manejo por 24 hrs, si el tratamiento inicia entre la hora 3-8 posterior a la lesión, el tratamiento debe mantenerse por 48 hrs, se reporta una alta incidencia de complicaciones infecciosas en los pacientes que recibieron esteroides. Se encontraron dos artículos

con Nivel de Evidencia I que no demostraron mejoría clínica neurológica con el uso de SSMP: la revisión al año del NASCIS I y el trabajo de Pointillart; estos dos trabajos reportaron que aumenta el índice de complicaciones con el uso de SSMP.

En resumen, de los trabajos con nivel de evidencia I, cuatro reportan mejoría clínica con el uso de SSMP y dos no, asimismo cuatro reportan una elevación de las complicaciones por el uso de SSMP.

Respecto a los trabajos con nivel de evidencia II, los cuales fueron tres, uno reporta mejoría clínica con el uso de SSMP y dos no evidencian mejoría clínica. De estos trabajos, dos reportan una elevación de las complicaciones con el uso de SSMP.

Los trabajos con nivel de evidencia III son dos y ambos reportan mejoría clínica con el uso de SSMP, en cuanto a las complicaciones uno demuestra aumento del índice de complicaciones con el uso de SSMP y otro reporta que los pacientes tratados con SSMP presentaron menor incidencia de complicaciones.

De manera global, de 11 artículos revisados, siete (63%) reportaron mejoría clínica neurológica con el uso de SSMP y cuatro (37%) no. Asimismo, siete (63%) reportaron un alto índice de complicaciones con el uso de SSMP en comparación con cuatro (37%) que no mostraron un aumento en el índice de complicaciones; de éstos, uno no reporta complicaciones, dos refieren que no hubieron diferencias entre los grupos estudiados y uno refiere que tuvieron más complicaciones los pacientes que no recibieron tratamiento con SSMP.

En los resultados de los estudios evaluados, se observó mejor evolución en los pacientes que presentaron lesiones medulares incompletas. En pacientes con lesiones completas se limita el uso del SSMP ya que aumentan de manera significativa las complicaciones.

Solamente cuatro estudios de nivel de evidencia I apoyan que el SSMP mejora la evolución clínica de los pacientes con LMEA, por lo que no puede referirse este manejo como un tratamiento estándar en las LMEA; se requiere de más estudios aleatorizados, controlados para determinar la Seguridad en el uso de SSMP en pacientes con LMEA. Los estudios NASCIS II y III determinaron que el SSMP es efectivo en el tratamiento de LMEA porque mejora las escalas de evaluación en sus pacientes incluidos durante el seguimiento a seis semanas, seis meses y al año, pero la FIM no mejora lo suficiente para que el paciente ambule o se reincorpore a la sociedad, sólo mejora en algunas cuestiones de su autocuidado. Así mismo el índice de complicaciones es muy elevado con el uso de SSMP.



Se realiza un análisis estadístico de la mejoría que reportan los diferentes artículos donde los pacientes fueron tratados con SSMP, utilizando la prueba de índice de concordancia o prueba estadística de κ a través del programa SPSS, el cual arroja un resultado de $P = 0.347$, lo cual no se considera significativo estadísticamente.

DISCUSIÓN

Los ensayos del tratamiento de la LMEA con SSMP son poco frecuentes. Claramente, existe una necesidad urgente de más ensayos aleatorios para evaluar muchos aspectos del tratamiento para este tipo de lesiones. El primer estudio clínico aleatorizado doble ciego realizado para valorar la efectividad del SSMP en la LMEA se publicó en 1984 por Bracken (NASCIS I) donde utilizó dosis bajas de SSMP por 10 días y no encontró ningún efecto beneficioso del uso del SSMP. Es el único estudio que utiliza dosis bajas de SSMP, se dio seguimiento a un año reportándose en 1985, donde se confirman los mismos resultados del NASCIS I. A partir del segundo estudio realizado también por Bracken (NASCIS II) se empiezan a valorar dosis altas de SSMP junto con otras variables como el tiempo del inicio de la administración del medicamento posterior a la LMEA. Con el reporte del NASCIS II en el cual se obtiene mejoría neurológica con la administración de SSMP dentro de las 8 hrs después de haberse producido la lesión, el SSMP se empezó a prescribir de manera extensa en varios países como terapia para mejorar la evolución de las víctimas de lesiones que presentaron daño de la médula espinal y se empezó a considerar como manejo estándar en estos pacientes, el cual, se ha utilizado hasta la actualidad. A pesar de que el beneficio de la terapia con SSMP es mínimo en los diferentes grupos de pacientes, el NASCIS III –publicado en todo el mundo– demostró un beneficio que se aplica para todos los pacientes con LMEA.

Según muestra esta revisión, aparte del NASCIS II y III ningún otro estudio clínico nivel I demuestra beneficio clínico con el uso de SSMP. Poynton quien realizó un estudio con nivel de evidencia II reporta mejoría clínica en los pacientes que tuvieron lesión medular incompleta. Tsutsumi y cols., quienes realizaron un estudio con nivel de evidencia III, refieren que existe mejoría neurológica en los pacientes tratados con SSMP, sobre todo el beneficio se observa en los pacientes con lesión medular incompleta. Lee y cols., realizaron también un ensayo con nivel de evidencia III; sin embargo, su reporte es confuso ya que refiere en los resultados que se observa mejoría neurológica en los pacientes con lesiones incompletas; sin embargo, en el texto se reporta que estos pacientes

muestran más deterioro que mejoría y concluyen que la eficacia del medicamento se limita a pacientes con lesión completa. Pointillart en el 2000 demuestra en un estudio con nivel de evidencia I que no existe mejoría con el uso de SSMP en pacientes con LMEA. Cuatro ensayos adicionales con nivel de evidencia II y III también reportan que el SSMP no demuestra mejoría en los pacientes lesionados (George 1995, Vaccaro 1997, Poynton 1997, Ito 2009).

Revisiones detalladas del NASCIS II y III demuestran que a pesar de ser estudios de nivel de evidencia I, tienen serios defectos en su análisis de datos y por consiguiente en sus conclusiones. Los análisis primarios son uniformemente negativos. Las conclusiones son basadas solamente en resultados de comparaciones post hoc.³⁶

Existen inconsistencias internas (tendencias variables hacia la mejoría o deterioro dentro del mismo grupo de pacientes) errores estadísticos metodológicos, particularmente problemas con múltiples comparaciones y análisis del tiempo del tratamiento, crean serias dudas acerca del nivel de significancia reportada.³⁶⁻⁴⁰ Por lo tanto, ni el NASCIS II ni el NASCIS III pueden proveer una evidencia aceptable (nivel I o cualquier otro) que soporte el uso de SSMP en LMEA. Al no tener valor los NASCIS II y III y por consiguiente los dos estudios de seguimiento a un año de los mismos pacientes, con nivel de evidencia I de los estudios revisados en este trabajo, ningún estudio de nivel de evidencia I, refiere beneficio clínico con el uso de SSMP, por lo tanto, con base en estos resultados, el uso de SSMP no puede adoptarse como tratamiento estándar.

Todos los estudios clínicos reportan un alto índice de complicaciones asociadas con el uso de SSMP, predominan las infecciosas en los sistemas respiratorio y urinario, y complicaciones gástricas. Excepto el estudio de Tsutsumi quien refiere que el grupo control tuvo un mayor índice de complicaciones.^{16,28-35}

Los resultados positivos del NASCIS II y III no se han podido reproducir de manera independiente. No existe nivel de evidencia II y III convincente que indique un argumento razonable a favor del uso de SSMP en LMEA. No se ha demostrado eficacia ni seguridad en el uso de SSMP en LMEA. De hecho en todos los estudios clínicos realizados se observó una alta tendencia a las complicaciones infecciosas en los pacientes tratados con SSMP. La muerte por compromiso respiratorio puede ser elevada hasta seis veces con el tratamiento de SSMP por 48 hrs.^{39,41}

A pesar de una mayor seguridad en el uso de SSMP por 24 hrs, no debe ser administrado rutinariamente en pacientes con LMEA. La aplicación de SSMP debe ser considerada como una terapia en etapa de investigación. Si a



pesar de la falta de evidencia clínica se contempla para su uso por no contar con otra alternativa útil, se debe de anotar detalladamente en el expediente clínico y su uso debe ser autorizado por el paciente o los familiares en una hoja de consentimiento informado. Todo paciente sometido al tratamiento con SSMP por 24 hrs debe recibir una explicación de que el medicamento está en fase de investigación, que los riesgos infecciosos aumentan importantemente y que los beneficios que se esperan son inciertos.³⁶

De acuerdo con la ausencia de evidencia clínica favorable junto con potenciales efectos secundarios que incluyen la muerte, la administración de SSMP por 48 hrs no debe ser prescrita en pacientes con LMEA.³⁶

Han pasado casi 20 años de debate en la literatura sobre si los esteroides deben ser usados o no en las LMEA. Muchos autores han intentado objetivizar los resultados de los NASCIS, obteniendo conclusiones desfavorables.^{16 28-32,34 35} Los estudios NASCIS han sido objeto de varias revisiones. El AANS/CNS Joint Section Disorder of Spine and Peripheral Nerves Guidelines Committee, revisó toda la evidencia disponible y concluyó que "El uso de SSMP por 24-48 hrs como opción en el tratamiento de pacientes con LMEA, debe asumirse sólo con el conocimiento de que la evidencia sugiere que los efectos colaterales son más consistentes que los beneficios clínicos".⁴² A pesar de estas consideraciones muchos cirujanos continúan prescribiendo el SSMP para LMEA hasta el día de hoy. Cuando son valoradas estas acciones de prescripción del SSMP, se observa que más de 70% de los que la prescriben es por temor a problemas legales y sólo 17% de los médicos prescriben SSMP porque consideran que es eficaz.⁴³

Los principios más importantes que se deben seguir en el tratamiento de los pacientes con LMEA son una adecuada oxigenación, presión sanguínea (si es necesario con el uso de inotrópicos), reemplazo de volumen e inmovilización del segmento afectado (cirugía). Los estudios básicos y la literatura clínica sugieren que la presión arterial media debe ser de 85 mmHg en la fase aguda posterior al daño. La administración de SSMP se realiza aun en muchos hospitales por presión o temores legales. Los efectos colaterales de las dosis de SSMP utilizadas en LMEA han sido descritas en múltiples publicaciones independientes y la mayoría de las revisiones sistematizadas indican que la evidencia del uso de SSMP es insuficiente para soportar el tratamiento como un manejo estándar o una guía clínica, ya que la evidencia muestra que son más los efectos colaterales que los efectos benéficos obtenidos, por lo que se determina que el uso de SSMP en pacientes con LMEA no es seguro.⁴²

CONCLUSIÓN

En este trabajo solamente cuatro estudios de nivel de evidencia I demuestran mejoría en la evolución clínica de los pacientes con LMEA que recibieron SSMP, por lo que no puede referirse este manejo como un Tratamiento Estándar en las LMEA.

Se requieren de más estudios aleatorizados, controlados para determinar la Seguridad en el uso de SSMP en pacientes con LMEA.

El uso de SSMP no se considera una estrategia de tratamiento que proporcione beneficio sólido en la LMEA, la evidencia del uso de SSMP es insuficiente para soportar el tratamiento como Manejo Estándar o una Guía Clínica, sólo apoya el uso de SSMP como un tratamiento opcional. La evidencia sugiere que son más los efectos colaterales con el uso de SSMP en los pacientes con LMEA, que los beneficios adquiridos. Por lo tanto, el uso de SSMP en el tratamiento de las LMEA no es Seguro ni Eficaz.

REFERENCIAS

1. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma* 2006; 23: 318-34.
2. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *The Spine J* 2004; 4: 451-64.
3. Kubeck JP, Merola A, Mathur S, Brkaric M, Majid K, et al. End organ effects of high-dose human equivalent methylprednisolone in a spinal cord injury rat model. *Spine* 2006; 31: 257-61.
4. Eck J, Nachtigall D, Humphreys C, Hodges SD. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. *Spine* 2006; 31: E250-3.
5. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, Demographics, and Pathophysiology of Acute Spinal Cord Injury. *Spine* 2001 (26); 24S: 2-12.
6. 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.
7. Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol* 1995; 5: 407-13.
8. Fehlings MG. Summary statement: The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: S55.
9. Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: Role of Na, Na-K-ATPase, the Na-H exchanger, and the Na-Ca exchanger. *J Neurosci* 1996; 16: 545-52.
10. Agrawal SK, Fehlings MG. The role of NMDA and non-NMDA



- ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 1997; 17: 1055-63.
11. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts: 2. Acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1993; 33: 285-92.
 12. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44: 1027-39.
 13. Apuzzo MJ. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002; 50: S63-72.
 14. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251: 45-52.
 15. 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* 1990; 322: 1405-11.
 16. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *National acute spinal cord injury study. JAMA* 1997; 277: 1597-604.
 17. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.
 18. Rabchevsky AG, Fugaccia I, Sullivan PG, Blades DA, Scheff SW. Efficacy of Methylprednisolone therapy for the injured rat spinal cord. *J Neuroscience Research* 2002; 68: 7-18.
 19. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. *CMAJ* 2003; 9: 168.
 20. Gerndt SJ, Rodríguez JL, Pawlik JW, et al. Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J Trauma* 1997; 42: 279-84.
 21. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 426-30.
 22. Pollard ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28: 33-9.
 23. 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? *Spine* 2009; 34: 2121-4.
 24. Hall ED. Drug development in spinal cord injury: what is the FDA looking for? *J Rehabil Res Rev* 2003; 40: S80-S92.
 25. Hurlbert RJ, Moulton R. Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 236-9.
 26. Molloy S, Price M, Casey TH. Questionnaire survey of the views of the delegates at the European cervical spine research society meeting on administration of methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: E562-4.
 27. Coleman WP, Benzel E, 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 Disorders* 2000; 13: 185-99.
 28. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leosummers L, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. *J Neurosurg* 1985; 63: 704-13.
 29. George ER, Scholten DJ, Buechler CM, Jordan-Tibbs J, Mattice C, Albrecht RM. Failure of Methylprednisolone to improve the outcome of spinal cord injuries. *Am surg* 1995; 61: 659-64.
 30. Poynton AR, O'Farrell DA, Shannon F, Murray P, McManus F, Walsh MG. An evaluation of the factors affecting neurological recovery following spinal cord injury. *Injury* 1997; 28: 545-8.
 31. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 1998; 89: 699-706.
 32. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassie P, Thicoipe M. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38: 71-6.
 33. 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): 2992-6.
 34. Lee HC, Cho DY, Lee WY, Chuang HC. Pitfalls in treatment of acute cervical spinal cord injury using high-dose Methylprednisolone: a retrospect audit of 111 patients. *Surgical Neurology* 2007; 68 S1: 37-42.
 35. 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? *Spine* 2009; 34(20): 2121-4.
 36. Hurlbert J. The role of steroids in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26 (24S): 39-46.
 37. Miller S. Methylprednisolone in acute spinal cord injury: a tarnished standard. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20(29): 140-2.
 38. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 1998; 45: 1088-93.
 39. Coleman WP, Benzel D, Cahill WD, et al. A critical appraisal of reporting of national acute spinal cord injury studies (II and



- III) methylprednisolone in acute spinal cord injury. J Spinal Disord 2000; 13: 185-9.
40. Hulbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. J Neurosurg 2000; 93: 1-7.
 41. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. CMAJ 2003; 29: 168-9.
 42. Hulbert J. Strategies of medical intervention in management of acute spinal cord injury. Spine 2006; 31(S11): 16-21.
 43. Hulbert RJ, Moulton R. Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? Can Neurol Sci 2002; 29: 236-9.
 44. Woolf SH. Assessing the effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing

clinical practice recommendations. J Clin Epidemiol 1990; 43: 891-905.

Solicitud de sobreiros:

Dr. Adrián García Suárez
Hospital de Traumatología
Dr. Victorio de la Fuente Narváez,
1er piso. División de Investigación en Salud
UMAE Dr. Victorio de la Fuente Narváez
Colector 15 s/n (Av. Fortuna)
Esq. Av. Politécnico nacional
Col. Magdalena de las Salinas
Deleg. Gustavo A. Madero
07760 México D.F.
Tel: 5747-3500 Ext. 25585
Correo electrónico:
adriangarciasuarez1971@yahoo.de

ANEXO 1. Escala de Asia.

Asia impairment scale

- A = Complete: No motor or sensory function is preserved in the sacral segment S4-S5.
- B = Incomplete: Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5.
- C = Incomplete: Motor function is preserved below the neurological level, and more than half of key muscles below the neurological level have a muscle grade less than 3.
- D = Incomplete: Motor function is preserved below the neurological level, and at least half of key muscles below the neurological level have a muscle grade of 3 or more.
- E = Normal: Motor and sensory function are normal.

CLINICAL SYNDROMES

Central cord
Brown-sequard
Anterior cord
Conus medullaris
Cauda equina

Patient Name _____
Examiner Name _____ Date/Time of Exam _____

ASIA **STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY** **ISCOS**

MOTOR
KEY MUSCLES (scoring on reverse side)

	R	L	
C5			Elbow flexors
C6			Wrist extensors
C7			Elbow extensors
C8			Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1			Finger abductors (ring finger)

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM) ☐ + ☐ = ☐
(25) (25) (50)

Comments: _____

SENSORY
KEY SENSORY POINTS

2 = absent
1 = impaired
0 = normal
NT = not testable

Any anal sensation (Yes/No) ☐ ☐

PIN PRICK SCORE (max: 112)
LIGHT TOUCH SCORE (max: 112)

NEUROLOGICAL LEVEL
The most caudal segment with normal function

COMPLETE OR INCOMPLETE?
Complete - Any sensory or motor function in S4-S5 ☐

ASIA IMPAIRMENT SCALE

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION
Caution: select at partially innervated segments

Key Sensory Points

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association.

ASIA-2010



ANEXO 2. Escala de Frankel.

A. Lesión medular completa	Sin función sensitiva ni motora debajo del sitio de lesión.
B. Lesión medular incompleta	La función sensorial está preservada, pero no la motora debajo del sitio de lesión. La función sacra está afectada.
C. Lesión medular incompleta	La función motora está preservada al menos por la mitad de los músculos debajo del nivel de lesión los cuales tienen fuerza < 3/5
D. Lesión medular incompleta	La función motora está preservada al menos por la mitad de los músculos debajo del nivel de lesión los cuales tienen fuerza de tres o más.
E. Normal.	La función sensitiva y motora es normal.



ANEXO 3. Hojas de registro.

OBSERVADOR 1 (EFICACIA)			
No. de artículo	Mejoría	No mejoría	Indeterminado
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
Total			

OBSERVADOR 1 (NIVEL DE EVIDENCIA) (SEGURIDAD)			
No. de artículo	I	II	III
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
Total			

OBSERVADOR 2 (EFICACIA)			
No. de artículo	Mejoría	No mejoría	Indeterminado
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
Total			

OBSERVADOR 2 (NIVEL DE EVIDENCIA) (SEGURIDAD)			
No. de artículo	I	II	III
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
Total			



ANEXO 4. Lista Delphi.

ARTÍCULO: _____

1. ¿Se utilizó Succinato de Sodio de Metilprednisolona?

SÍ _____

NO _____

NO SABE _____

2. ¿Las dosis fueron de acuerdo con los protocolos de de NASCIS I (SSMP 1,000 mg/d por 10 días) o NASCIS II (bolo inicial de 30 mg/kg para 1 hr y posteriormente 5.4 mg/kg/hr por 24-48 hrs) en las primeras 8 hrs posteriores a la lesión?

SÍ _____

NO _____

NO SABE _____

3. Nivel de evidencia de los artículos (Seguridad)

I _____

II _____

III _____

4. ¿Se demostró un análisis adecuado de los resultados?

SÍ _____

NO _____

NO SABE _____

5. ¿El estudio describe si se observó mejoría o deterioro en los pacientes tratados con Succinato de Sodio de Metilprednisolona (Eficacia)?

Mejoría _____

No mejoría _____

No Específica _____

6. ¿Se reporta en el estudio las complicaciones de los pacientes?

SÍ _____

NO _____

NO SABE _____

7. ¿El artículo menciona con base en el balance de riesgo-beneficios la indicación de uso del SSMP?

Es adecuado el uso de SSMP _____

No es adecuado el uso de SSMP _____

No especifica _____