

Metilprednisolona en el tratamiento del trauma raquimedular. Análisis de la evidencia.

Dr. Roberto Postigo T.
Departamento de Traumatología.
Clínica Las Condes.

Resumen

Se analiza la literatura en busca de los fundamentos fisiopatológicos del uso de corticoides en Trauma Raquimedular (TRM). Se revisan los artículos más relevantes en el uso de metilprednisolona en el TRM, y se analizan críticamente, tanto en su diseño como en la forma de presentar sus resultados. Se aprecia una falsa sensación de utilidad de la terapia propuesta por Bracken, aparecida en su estudio NASCIS II (3). Los resultados de este estudio no han podido ser validados por otros autores, poniendo una sombra de dudas respecto a su real utilidad. Se desprende que el uso de metilprednisolona a altas dosis en el Trauma Raquimedular Agudo debe ser usado con precaución, y estando alerta a las posibles complicaciones.

INTRODUCCIÓN

Las propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides han sido bien reconocidas desde los años 1960, demostrado en el manejo de diversas patologías neurológicas donde destacan los tumores cerebrales.

Los intentos iniciales de su uso en

traumatismos raquimedulares, respondieron a la idea de que podían disminuir el edema de la médula del mismo modo como disminuyen el edema peritumoral en tumores cerebrales. Ducker y Hamit compararon el uso de hipotermia, corticoides y placebo para el tratamiento de lesiones medulares en perros (1). Los resultados demostraron discreta mejoría en el grupo con hipotermia y corticoides en desmedro del grupo placebo. Otros autores como Brankman (2), tampoco demostraron, en trabajos bien diseñados, que el uso de corticoides fuera ventajoso en trauma craneano. En 1984, Bracken (12) publica su primer trabajo prospectivo, multicéntrico en pacientes con TRM cerrado. En él no logra demostrar efectos benéficos de los corticoides en la evolución neurológica de los pacientes. El estudio de la fisiopatología del daño medular permitiría posteriormente ajustes de dosis para la administración de metilprednisolona, lo que posteriormente motivaría la realización de nuevos estudios de la Nacional Acute Spinal Cord Injury Study con conclusiones que serán el centro de esta revisión.

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL USO DE CORTICOIDES EN TRAUMA RAQUIMEDULAR

Se puede considerar que la magnitud del daño medular está determinado por mecanismos primarios y secundarios. El mecanismo primario corresponde al daño medular mecánico por deformación y transformación de energía, mientras que el daño secundario se atribuye a una cascada bioquímica y de procesos celulares, que desencadenada por la primera, es capaz de producir daño e incluso la muerte celular. Este concepto, primero postulado por Allen en 1911, se mantiene y responde también a los casos de trauma craneano, hemorragias subaracnoideas y hemorragias cerebrales.

Mecanismo primario:

El mecanismo primario en TRM es derivado de la combinación tanto del trauma inicial como de la persistencia de factores compresivos. En ocasiones sólo se trata de la primera, por daño ligamentoso extenso con luxación por mecanismos disruptivos y reducción inmediata. Otras causas menos frecuentes son las lesiones penetrantes por armas de fuego o cortantes.

Mecanismo secundario:

Si pudiéramos controlar la cascada de mecanismos secundarios, en teoría podríamos lograr mejoría clínica, al menos en aquellos pacientes con daño medular con médula intacta microscópicamente, por ello es que se han puesto esfuerzos en comprender estos mecanismos. En las últimas tres décadas se han desarrollado diversas teorías.

En este sentido, existe evidencia considerable en relación a que la cascada de mecanismos secundarios incluye los siguientes procesos patológicos:

1. Cambios vasculares que incluyen isquemia, autorregulación defectuosa, shock neurogénico, hemorragias, cambios en la microcirculación, vasoespasmos y trombosis.

2. Alteraciones en el intercambio iónico que incluyen aumento del calcio intracelular, aumento del potasio extracelular y cambios en la permeabilidad del sodio.

3. Acumulación de neurotransmisores como serotoninas y catecolaminas además de glutamato extracelular, este último causando daño celular ecotóxico.

4. Liberación de ácido araquidónico, y liberación de radicales libres y peroxidación lipídica.

5. Opioides endógenos.

6. Edema.

7. Inflamación.

8. Pérdida de procesos celulares ATP dependientes.

9. Muerte celular programada o apoptosis.

De los factores presentados, cabe destacar las teorías de los radicales libres, la teoría del daño vascular y la de la muerte celular programada, que merecen mención especial.

Demopoulos et al. desarrollaron la teoría de los radicales libres, que en la década de los 70 fueron considerados como factores importantes de daño secundario medular. Se trata de moléculas altamente reactivas que poseen un electrón extra en su órbita externa y que se producen generalmente a partir del oxígeno molecular. El superóxido se forma por transporte incompleto del oxígeno en la mitocondria, convirtiéndose en H₂O₂ por la superoxido dismutasa y esta en H₂O + O₂ por la catalasa. En la presencia de hierro libre derivado de la degradación de la hemoglobina, transferrina o ferritina, producido ya sea por el pH bajo o por radicales libres de O₂, el H₂O₂ forma radicales hidroxilos altamente reactivos (HO). Estos derivan en una alta peroxi-

dación lipídica abarcando toda la membrana celular y causando falla de todas las enzimas dependientes de fosfolípidos, disrupción de gradientes iónicas y por último lisis celular.

Se ha trabajado ampliamente en este campo en TRM, postulándose que luego de daño medular experimental contusivo o compresivo, se observa un aumento de productos de oxidación de ácidos grasos no saturados, así como disminución del colesterol y aumento de sub productos de oxidación. Asimismo se observa aumento significativo del AMP cíclico, inhibición precoz de la Na/K ATPasa que es lipoperoxidasa sensible, y disminución en la cantidad de antioxidantes como el Tocoferol (vitamina E). Todos estos elementos son marcadores precoces de reacción de radicales del oxígeno.

MECANISMO VASCULAR

Luego de un TRM ocurren cambios vasculares que pueden dividirse en locales y sistémicos. Inmediatamente después del daño medular aparece isquemia local, la cual progresa rápidamente durante las primeras horas si no se realiza tratamiento. El mecanismo preciso es poco claro, sin embargo se postula como probable factor etiológico el vasoespasmos o la liberación de una amina vasoactiva. Se suma además un probable edema endotelial, hemorragia y trombosis. Finalmente pueden liberarse también aminoácidos excitatorios como el glutamato. No está claro si el edema medular es un proceso dañino en sí o si sólo corresponde a un epifenómeno.

La irrigación medular es variable según si se trata de la sustancia gris y la sustancia blanca que la rodea, o del resto de la sustancia blanca más periférica. La relación de irrigación de las dos áreas es de 3:1. Estudios experimentales han mostrado que frente a un episodio isquémico agudo, la sustancia blanca periférica sufre disminución de la perfusión antes de cinco minutos y tiende a volver a lo normal dentro de 15

minutos, manteniéndose dentro de presiones normales indefinidamente. La sustancia gris responde con múltiples focos hemorrágicos antes de los cinco minutos, permaneciendo la perfusión ausente una hora después e incluso hasta 24 horas post compresión aguda medular. Aparentemente esto se debe primariamente a la trombosis de las arterias sulcales. Esto explicaría el por qué es frecuente encontrar mielomala-cia central en el nivel de la lesión medu-lar. Se ha documentado también, que la disfunción de las células endoteliales cau-san aumento de la permeabilidad capilar resultando en edema ya a una o dos horas después del traumatismo medular.

Estudios histopatológicos concluyen que las grandes arterias, como la medular anterior, raramente se comprometen pero hay una importante lesión de la microvascula-tura en la zona de lesión. Esto se manifiesta con los múltiples focos de hemorragias vi-sibles en la zona central y sustancia gris.

El estado circulatorio general es uno de los aspectos de gran importancia en el manejo de estos pacientes. El shock medular cau-sa una severa vasodilatación, con abolida respuesta simpática, exagerada vasodila-tación y bradicardia que pueden persistir por meses. Además estos pacientes suelen ser politraumatizados, con múltiples otras causas de pérdidas sanguíneas con el con-siguiente riesgo de hipoperfusión medu-lar. La autorregulación vascular medular está intacta durante las primeras una o dos horas, pero luego se pierde por completo, lo que se correlaciona con la observación histopatológica. La disminución del re-torno venoso podría también jugar un rol importante. Esto está avalado por algunos estudios que muestran daño medular, sobre todo en cordones posteriores, luego de pro-ducirse estasia venosa.

Apoptosis:

La muerte celular ocurre vía necrosis o apoptosis. La apoptosis se caracteriza por ser un proceso de muerte celular progra-mada, que ocurre en una gran variedad de

enfermedades en las células eucarióticas. La apoptosis es un proceso activo, que se caracteriza por involución celular, agre-gación cromatinica y picnocitosis nuclear. Las células mueren y son atrapadas por los macrófagos pero sin generar respuesta in-flamatoria o verter su contenido celular al ambiente tisular externo. Este proceso es gatillado por fenómenos fisiológicos ex-ternos o internos, está finamente regulado y requiere de uso de energía para realizar la síntesis de macromoléculas específicas como las de la transcripción “de novo” de genes. Esto lo diferencia claramente de la necrosis celular.

Una familia de cisternas, las caspasas, parecen jugar un rol importante en el proceso de apoptosis. La caspasa-3 ge-nera in vitro una cascada de eventos que terminan con la liberación de citocromo C por la mitocondria, con la subsecuente activación de más caspasas. Se ha com-probado en ratas de experimentación con daño medular agudo, que la cascada apoptótica de la caspasa 3, se desarrolla tempranamente en la neuronas del sitio de la lesión y en la oligodendroglia veci-na incluso a distancia del foco lesional.

En la médula espinal este proceso fue reconocido por primera vez en 1995, ocurriendo en ratas y luego en humanos. Se cree que los oligodendrocitos son los más afectados por este proceso, vistas en áreas de degeneración Walleriana y detectable ya a las 48 horas y hasta tres semanas después de la lesión medular. El factor detrás de esto puede ser le daño axonal o la degeneración Walleriana. Úl-timamente se han detectado receptores de muerte celular como mediadores post traumáticos de la apoptosis.

El uso de corticoides como tratamiento para bloquear varias de las etapas de daño secundario medular, ha sido probado en animales de experimentación, sin embar-go la dificultad ha sido llegar a las dosis necesarias para ejercer un efecto benéfico. En los trabajos experimentales el tiempo

desde la producción del daño medular agudo hasta el inicio de la terapia fue corto, basados en el conocimiento previo. Sin embargo, las dosis de corticoides y el tiempo de duración de la terapia, han sido tema de investigación clínica y experi-mental. Demopoulos propuso a la lipope-roxidación como causa principal del daño medular secundario. Braughler y Hall, de-mostraron que un bolo inicial de metilpre-dnisolona protegía a la médula espinal de la peroxidación lipídica. Altas dosis en-dovenosas eran necesarias para producir efecto terapéutico, evidenciándose tam-bién 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 metilpredni-solona de dos horas en el tejido neural, obliga a mantener infusión continua para mantener los efectos terapéuticos.

Múltiples trabajos en animales de expe-rimentación con daño medular compre-sivo han demostrado la utilidad de los glucocorticoides en mantener el aporte energético, frenar la lipoperoxidación post traumática, prevenir la isquemia post traumática, mejorar el intercambio iónico y degeneración de neurofilamen-tos en gatos, con reducción del daño tisu-lar neural. Todo esto asociado a favora-ble recuperación funcional de los gatos, monos y ratas de experimentación. Estas fuentes de conocimiento sentaron las ba-ses para los estudios clínicos que vamos a analizar.

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA ACTUAL SOBRE EL USO DE METILPREDNISOLONA EN LAS LESIONES RAQUIMEDULARES AGUDAS.

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 los TRM, lo que ha motivado la revisión del tema. Las implicancias 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. Un grupo de trabajo de la Universidad de Mc Masters, Toronto, inició este proceso de estandarización de la revisión y valorización de la literatura biomédica. Luego de diez años, todas las universidades enseñan esta sistematización, así los trabajos científicos que tienen que ver con resultados de tratamientos pueden ser categorizados en números decrecientes según su calidad, lo que asigna niveles de confianza en la aplicación de diversos tratamientos.

Los niveles de evidencia permiten clasificar los tratamientos en estándar de oro, tratamiento recomendado, opción terapéutica y tratamiento no recomendado.

TABLA 1/ Valoración de diferentes tipos de estudios sobre tratamiento. Valor decreciente 1-7

1. Ensayos Randomizados
2. Revisión sistemática de Ensayo Randomizados.
3. Ensayo Randomizado individual.
4. Revisión sistemática de estudios observacionales referentes a resultados importantes para los pacientes.
5. Estudio observacional único referente a resultados importantes para los pacientes.
6. Estudios fisiológico (presión arterial, capacidad física, etc.).
7. Observaciones clínicas no sistematizadas.

Veremos más adelante, que en el caso de la metilprednisolona en TRM, existen trabajos del tipo I que dan resultados favorables con el uso de metilprednisolona 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. Se ha procedido a revisar en la literatura médica, 10 trabajos referidos al uso de la metilprednisolona en el TRM no penetrante agudo. De ellos cuatro son retrospectivos pero sólo dos poseen grupo control y protocolo definido. En los estudios randomizados, doble ciego, se observan resultados discordantes, algunos con efectos positivos y otros con efecto negativo para el uso de corticoides. Esto obliga a revisarlos detalladamente para darle valor a la terapia investigada.

Podemos mencionar como reflexión frente a este análisis de la literatura, que el autor a cargo de las investigaciones del National Acute Spinal Cord Injury Study, apoyado por el National Institute of Health, es el Dr. Michael B. Bracken, epidemiólogo y neurólogo de la Universidad de Yale. El mismo que está encargado de la revisión de la base Cochrane Library respecto del tema. A excepción de su primer trabajo, sus resultados son evaluados por él como positivos.

El estudio NASCIS II fue publicado con rapidez por el laboratorio productor en forma de monografía clínica. Sólo posteriormente se publicaría en New England Journal of Medicine (3).

El autor principal, (Bracken), es médico consultor ocasional de Pharmacia Inc, laboratorio productor de metilprednisolona, según declara en su revisión Metilprednisolone and Acute Spinal Cord Injury, an update of the evidence. Los resultados del estudio NASCIS II, fueron publicados en 1984.

Estudio NASCIS I

Al momento de la publicación de este trabajo, los estudios en animales de experimentación, no llegaron a conclusiones claras respecto a dosis efectivas de corticoides en daño medular agudo (DMA).

El diseño del trabajo es prospectivo, randomizado, doble ciego y multicéntrico. Se randomizaron dos grupos; altas dosis y bajas dosis de corticoides por 10 días, los resultados no mostraron diferencia con el uso de altas dosis de corticoides. Se encontró en cambio alta tasa de complicaciones como sepsis, tromboembolismo pulmonar, neumonía y muerte en los pacientes tratados con altas dosis. El riesgo de infección de la herida operatoria alcanzó diferencia estadísticamente significativa cuadruplicándose en los pacientes tratados con altas dosis del corticoide. La conclusión del autor es que no hay evidencia de que el uso de corticoides en altas dosis sea un tratamiento beneficioso y más bien aumenta los riesgos en forma significativa.

Estudio NASCIS II (3)

Con la experiencia de Braughler y Hall, parecería razonable iniciar tratamiento con bolo inicial de Metilprednisolona continuando luego con infusión por 24 horas debido a la vida media del fármaco. Se diseñó un trabajo prospectivo, randomizado doble ciego, multicéntrico, con un total de 487 pacientes tratados antes de 12 horas. Se randomizaron en tres ramas: metilprednisolona 30 mg/kg en bolo a pasar en 15 minutos en la primera hora, seguido por una infusión de 5,4 mg/kg/hr por las siguientes 23 horas; el segundo grupo igual pero por 48 horas y por último Naloxona 5,4 mg/kg en bolo seguido de infusión de 4,5 mg/kg/hr por 23 horas. Seguimiento de 97% a seis meses (incluidos los fallecidos) y 95% al año. Se excluye el DMA penetrante y todas aquellas lesiones de la cauda equina, por lo que es de suponer que se excluyeron las lesiones de L1 a caudal.

Evaluados a los seis y doce meses, no se observó variación en los tres grupos. Al estratificar los pacientes en tiempo de inicio de la terapia en relación al accidente, se evidenció que aquellos tratados antes de ocho horas mostraban mayor recuperación que los tratados después de ese tiempo. Esta división en hora es "Post Hoc" y no formaba parte del planteamiento inicial. De un total de 70 puntos de escala motora, el grupo con metilprednisolona aumentó al año de evolución en promedio 17,2 puntos versus 12 puntos el placebo (9). Esta diferencia de cinco puntos no se analiza en profundidad, pudiendo ser totalmente irrelevante en la recuperación funcional del paciente. La diferencia en sensibilidad también resulta ser marginal a favor del grupo tratado con el medicamento. Ambos resultados distan de ser estadísticamente significativos. Como inconsistencia interna, aparece peor resultado en los pacientes con lesión incompleta, tratados con metilprednisolona después de ocho horas.

El estudio incluye pacientes tratados desde el principio en los centros de estudio y los derivados de otros centros, con tratamiento inicial desconocido. No se toman en cuenta factores tan relevantes para la randomización como es la presencia y momento de tratamiento quirúrgico, la edad de los pacientes, la patología concomitante (se excluyeron los pacientes con lesiones de riesgo vital asociadas) y el tipo de síndrome neurológico parcial. Esto es especialmente importante dado que otros investigadores han encontrado factores predictivos positivos en el tipo de lesión y edad del paciente lesionado medular (10). La división del status neurológico en cinco categorías sensitivas y cinco motoras, dan una posibilidad estadística de 25 subgrupos. Se favorece así la posibilidad de encontrar nuevas categorías que muestren resultados positivos mezclando los grupos definidos (6). Por ejemplo; pléjicos con pérdida de sensibilidad variable.

La importancia de la ganancia de puntos motores no tiene traducción clínica a no ser que sea analizada detalladamente, cosa no publicada en este estudio. Aumentar en un punto de M0 a M1, carece de repercusión funcional y por ende es clínicamente irrelevante. Mejorar de M2 a M3, es un incremento igual al anterior en puntos pero con claro significado funcional. Es distinto además subir cinco o seis puntos en un tetrapléjico, en grupos musculares diseminados que limitados a uno o dos miómeros. Si analizamos que el 27% de los pacientes del estudio tuvo lesión en el nivel C5, la diferencia de cinco puntos motor distribuido bajo el nivel de la lesión, carece de valor, continuando los pacientes como tetrapléjicos del nivel C5.

La recolección de los datos se realizó por personal entrenado, es decir médicos o enfermeras. Sin embargo, el análisis de los 14 grupos musculares en puntuación de cero a cinco, dan una alta posibilidad de error ínter-observadores y sobre todo, parece difícil la evaluación por ejemplo de los flexores de rodilla, en que el análisis antigraavitacional necesariamente requiere de un enfermo en decúbito ventral. Sin duda que esto se aplica a todos los grupos, por lo que su efecto en el resultado final es dudoso. La recolección del nivel sensitivo se obtiene en 29 segmentos, lo que hace en extremo largo el examen completo. Si aceptamos que entre un 18,5 y 19,8% de los pacientes enrolados tenían trauma músculo esquelético asociado, surgen interrogantes de

cómo se realizó la medición.

Por último, el aumento de las complicaciones en los pacientes tratados con metilprednisolona, queda también en evidencia en este trabajo, encontrándose el doble de infecciones de herida operatoria y de complicaciones gastrointestinales.

Estudio NASCIS III (10):

Estudio multicéntrico, doble ciego, con 499 pacientes randomizados en tres grupos. Igual al Protocolo NACIS II pero por 24 y 48 horas de infusión o tirilazida 2,5mg/kg. cada ocho horas por 48 horas. No hubo grupo control con placebo. Todos los pacientes recibieron un bolo de metilprednisolona de 20-40mg/kg. antes de la randomización. Todos los pacientes fueron tratados antes de ocho horas. Se realizó seguimiento del 92% de los pacientes a un año, observándose que los scores motor y sensitivos no tuvieron variación en los distintos grupos.

El FIM SCORE (Functional Independence Measure), presentó una leve mejoría a los seis meses, pero su efecto desapareció al año. Análisis Post Hoc, advierte a los seis meses una mejor evolución en los pacientes tratados entre tres y ocho horas con protocolo de 48 horas, ganando 6,4 puntos motores. En el análisis al año, el efecto tiende a perderse. Sin embargo, la randomización de este estudio, muestra desigualdad en los grupos. Los tratados con tirilazida, tuvieron peores parámetros de estabilidad hemodinámica que los otros grupos al ingreso. Los grupos con metilprednisolona tampoco fueron

TABLA 2/ Resumen de los estudios s NASCIS II y III:

CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIO	NASCIS II	NASCIS III
• Prospectivo, Randomizado	SI	SI
• Bien diseñado	SI	SI
• Bien ejecutado	SI	SI
• Resultados Convincientes	NO	NO
• Estadísticas Apropriadas	NO	NO
• Resultados de significación	NO	NO
• Reproducibilidad	NO	+ Complicaciones NO

equivalentes, ya que en el grupo tratado 24 horas, un 24,7% fueron catalogados como normales en lo motor, mientras que en los tratados por 48 horas, sólo un 13,9% tenía normalidad de función motora al ingreso (14). Esto hace que el grupo con mayor daño neurológico tenga altas probabilidades de mostrar más mejoría. El análisis Post Hoc también está presente en este trabajo, al separar subgrupos tratados antes de tres horas o entre tres y ocho horas, los que se verían favorecidos por el protocolo de 48 horas. El límite de tiempo deja entre tres y ocho horas a sólo un 30% de la muestra.

Respecto a la recolección de los datos y el análisis de ellos, valen aquí los mismos puntos discutidos previamente para el NASCIS II. Este reporte presenta una inconsistencia interna inexplicable, ya que los pacientes tratados antes de las tres horas de evolución por 48 horas, evolucionaron peor que los que iniciaron tratamiento entre tres y ocho horas.

Por último, el número de complicaciones en el grupo tratado por 48 horas presentó significativamente más complicaciones de infección de herida operatoria, sangramiento gastrointestinal y complicaciones pulmonares.

Otani K. et. al (5), publicaron los resultados de su estudio sobre 158 pacientes

randomizados en dos ramas de tratamiento. Metilprednisolona según protocolo NASCIS II y grupo control. No hubo análisis ciego, en el grupo control se permitió el uso de esteroides, con la única condición que fuera distinto a la metilprednisolona. El resultado final, incluso eliminando del grupo control los que recibieron algún tipo de esteroides, sólo muestra alguna leve mejoría sensitiva pero sin cambios en los puntajes motores. El diseño del trabajo es deficiente y fue publicado en japonés en una revista no indexada en el Index Medicus, y sólo se dispone de la traducción al inglés si se la solicita directamente al autor.

Kiwreski (4), 1993 dio a conocer un estudio retrospectivo en 620 pacientes. Se estudiaron pacientes enrolados antes de 24 horas de evolución. En este estudio no se aclara si se incluyen lesiones abiertas. En él se trataron 290 pacientes con dosis de dexametasona en 24 horas y 330 pacientes no fueron tratados. En el análisis de los resultados no hay trabajo estadístico y no se consigna el tiempo de seguimiento. La mortalidad del grupo fue de un 21%. Pese a que el autor encuentra algún beneficio en los pacientes tratados con esteroides, no se pueden hacer conclusiones debido a las serias falencias en el diseño del trabajo.

Poynton et al 1997 (15) publican 71 pa-

cientes estudiados en Dublín en forma prospectiva con valoración neurológica según parámetros de ASIA. Se trataron con metilprednisolona sólo los ingresados antes de ocho horas, quedando sin este tratamiento y como control los ingresados después de este tiempo. El análisis no demostró diferencias entre los grupos. Los subgrupos sólo muestran como factor importante en la recuperación, el compromiso medular incompleto.

Pointillart et. al 2000 (13) publican un estudio francés prospectivo, en el que se randomizaron 106 pacientes en cuatro grupos de tratamiento. Los pacientes recibieron metilprednisolona según protocolo NASCIS II, nimodipino en bolo seguido de infusión por siete días, ambas drogas en un tercer grupo y por último el grupo control. Todos iniciaron su tratamiento antes ocho horas. Un observador independiente evaluó la evolución neurológica según ASIA Score. En 100 pacientes evaluados al año de evolución, no se encontró diferencia entre los grupos, encontrándose mayor tendencia a la infección en los grupos tratados con metilprednisolona, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

Un reciente trabajo de Pollard (10), presenta un análisis retrospectivo de 412 pacientes con lesión medular cervical incompleta. En él intenta analizar los facto-

TABLA 3/ Indicaciones sugeridas para el uso de Metilprednisolona en DMA.

ESCENARIO CLÍNICO	FUERZA DE LA EVIDENCIA	NIVEL DE RECOMENDACIÓN
TRM cerrado, antes de tres horas de evolución	Clase II, trabajo clínico randomizado, con análisis primario negativo.	Usar protocolo NASCIS II.
TRM cerrado después de ocho horas. TRM cerrado entre tres y ocho horas random	Clase I, est. clínico randomizado, sin efecto Pot. adverso Clase II. Est. clínico sin efecto global, sólo mejor en subgrupo	Metilprednisolona no debe ser usado Metilprednisolona debe ser como administrado como en NASCIS III
TRM abierto	Clase III trabajo clínico randomizado, con efecto deletéreo	Metilprednisolona no está recomendado

res predictores de mayor importancia en la recuperación neurológica. Se seleccionan los pacientes con lesión cervical para dar más homogenización a la muestra, aceptando sólo las lesiones incompletas, ya que tiene mayor potencial de recuperación, por lo que un factor positivo en el tratamiento debiera expresarse con más fuerza. Se excluyeron todos los pacientes con datos incompletos. Se evaluaron los efectos de: uso o no de protocolo de metilprednisolona, descompresión precoz versus tardía en fracturas con compresión ósea o discal y por último, el efecto del tratamiento quirúrgico o conservador en DMA asociado a estenosis raquídea cervical. El uso de metilprednisolona no demostró tener ningún efecto benéfico en la evolución de estos pacientes. El análisis de aquellos que tuvieron mejoría neurológica, mostró para los tratados con el protocolo NASCIS II, sólo una variación positiva de 11 puntos (dentro de un total de 220 puntos) en lo sensitivo, pero sin mejoría en el score motor.

El único factor asociado a mejoría neurológica fue la edad. A menor edad mejor potencial de recuperación.

El tipo de síndrome neurológico incompleto también es predictor de recuperación, en especial si se trata de un síndrome medular central, siendo peor el pronóstico de un síndrome medular anterior.

Si asumimos por un momento que esto es así, los trabajos NASCIS requerirían de un nuevo análisis de su casuística y estratificación de los grupos por edad y por tipo de síndrome neurológico. Entonces muy probablemente los resultados serían distintos.

En un estudio de Molloy (7), un 75% de los encuestados acepta usar metilprednisolona en DMA según protocolos de NASCIS. Sin embargo, existe una consistente duda de la validez de los estudios originales. La mayoría de los delegados opinó que no era negligente (medico-le-

galmente), no usar metilprednisolona en el manejo de pacientes con DMA.

Fihlings (8) recomienda usar metilprednisolona dentro de los parámetros establecidos, basados en que aunque la mejoría sea leve, puede significar algo para el paciente y por lo tanto se debiera usar.

CONCLUSIONES:

Del análisis de la literatura disponible en relación a la utilidad del uso de metilprednisolona en el TRM agudo, aparecen interrogantes respecto a la verdadera utilidad del tratamiento. Sin embargo, la catástrofe que significa un daño medular, nos lleva a utilizar los recursos terapéuticos disponibles con el fin de aminorar la secuela neurológica. Esto justifica enfrentar un alza en la tasa de complicaciones derivadas del tratamiento.

Son las dudas referidas al nexo comercial del autor con el laboratorio fabricante del producto, el estar a cargo de la revisión o puesta al día en el tema de parte de Cochrane Colaboration, las deficiencias metodológicas de los trabajos NASCIS y especialmente, la falta de reproducibilidad de los resultados, los que arrojan un manto de dudas que se ha pretendido dar a conocer en el presente trabajo.

Es en definitiva decisión de cada médico con el paciente y/o familia de éste, quienes en conocimiento de los factores, decidan la utilización o no de este recurso terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1> Ducker, Hamit. Experimental treatments of acute spinal cord injuries. *Journal of Neurosurgery*. 30:693,1969.
- 2> Brankman, R., Megadose steroids in severe head injuries. Results of prospective double blind clinical trial. *J. Neurosurgery* 58:326, 1983.
- 3> Bracken M.B., Shepard M.J. et al. A

randomized controlled trial of methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Spinal Cord Injury Study (NASCIS II), *NEJM*. 1990; 322:1405-11.

4> Bracken, Methylprednisolone and acute spinal cord injury, an update of the randomized evidence. *Spine* 2001; 26, 24S:47-54.

5> Otani K., Abe H., et al, Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury. *Sekitsui Sekizui*, 1994;7:633-47.

6> Hurlbert J. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg (Spine I)*2000; 93:1-7.

7> Molloy S., Price M., Casey T.H. Questionnaire Survey of the views of the delegates at the European Cervical Spine Research Society Meeting on the administration of MPSS for acute traumatic spinal cord injury. *Spine*, vol.27;24, E562, 2001.

8> Fehlings M. Editorial: Recommendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: Making sense out of the controversy. *Spine*, 2000; 26; 24 S56.

9> Bracken M.B., Shepard M.J., 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; 63:704-13.

10> Pollard M., Apple D. Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003;28:1 33-39.

11> Bracken M.B., Shepard M.J. 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 1997; 277:1597-604.

12> Bracken M.B., Collins W.F., Freeman DF et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. JAMA 1984; 251:45-52.

13> Pointillart V., Petitjean M.E. Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. Spinal Cord 2000; 38-71-6.

14> Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury; revisiting the Nascis 2 and 3 trials. J Trauma Injury Infection Crit Care 1998;45:1088-93.

15> Poynton A.R., O'Farrell D.A., Shannon F., et al. An evaluation of the factors affecting neurological recovery following spinal cord injury. 1997;28:545-8.