

Avances fisiopatológicos para el entendimiento de la lesión medular traumática. Revisión bibliográfica

Dr. Juan Carlos Acevedo González*, Dr. Luis Fernando Varón**, Dr. Miguel Enrique Berbeo Calderón***, Dr. Oscar Feo Lee****, Dr. Roberto Díaz Orduz****

* Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Medicina del Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía, Hospital Universitario de San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Miembro Consultor, Sección de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá.

** Residente de Neurocirugía, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

*** Neurocirujano. Jefe del Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario de San Ignacio.

Profesor Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

**** Neurocirujano. Hospital Universitario de San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia:

Avenida 9 No. 117-20 Cons. 318, Asociación Médica de los Andes, Bogotá, Colombia.
jacevedog@gmail.co

Fecha de recepción: diciembre 12 de 2007

Fecha de aprobación: junio 15 de 2008

Resumen

El trauma raquímedular es una de las patologías que genera la mayor cantidad de consecuencias no solamente médicas sino sociales y laborales. Las secuelas neurológicas producidas por la lesión traumática de la médula y sus raíces son frecuentes y acompañadas de síntomas y signos neurológicos mayores que afectan la integridad física, los aspectos sociales, profesionales y de calidad de vida del paciente. El grado de lesión traumática determina el compromiso neurológico y sus secuelas, pero el adecuado tratamiento inicial puede modificar en algún grado la severidad de las lesiones. La base de este tratamiento se fundamenta en el conocimiento fisiopatológico de la cascada de eventos que aparecen una vez se genera la lesión. Aunque el arsenal terapéutico disponible para el manejo de estos pacientes no es amplio, son muchos los avances que se están realizando para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.

Una vez se produce el evento traumático aparecen los mecanismos de lesión primaria (compresión persistente, compresión transitoria, distracción, laceración, transección) y los de lesión secundaria (choque neurogénico, lesión vascular, excitotoxicidad, lesiones secundarias mediadas por calcio, alteraciones hidroelectrolíticas e inmunológicas, apoptosis, alteración mitocondrial). El blanco terapéutico debe ir dirigido a ambos procesos, pero es el secundario en el que se está trabajando de forma más extensa.

En este artículo se evalúa la utilidad de los esteroides en el manejo de las lesiones traumáticas de la médula espinal y se presentan aquellos avances terapéuticos en desarrollo.

Palabras clave: traumatismos de la médula espinal, corticosteroides, columna, espasticidad muscular, dolor.

Abstract

The spinal trauma is one of the pathologies that generate more consequences not only medical but social and labor ones. The traumatic lesion of the spine and their roots frequently cause neurological sequels that are accompanied by neurological signs and symptoms that affect the physical integrity, social and professional aspects, and the patient's quality of life.

The degree of traumatic lesion determines the neurological damage and its sequels, but the appropriate initial treatment can modify in some degree the severity of the lesions. The basis of the treatment is the knowledge of the cascade of events that appear once the lesion is generated. Although the available therapeutic arsenal for the handling of these patients is not wide they are many advances that are being carried out to develop new therapeutic alternatives.

Once the traumatic event takes place, the mechanisms of primary lesion (persistent compression, transitory compression, distraction, laceration) and the mechanisms of secondary lesion (neurogenic shock, vascular lesion, excitotoxicity, secondary lesions mediated by calcium, hydroelectrolytic and immunologic alterations, apoptosis) appear. The therapeutic target should be directed to both processes, but it is the secondary one that is being investigated more extensively.

We evaluate the utility of the steroids in the handling of the traumatic lesions of the spine and we present the therapeutic advances in development process.

Key words: Spinal cord injuries, corticosteroids, spine, muscle spasticity, pain.

Historia

Desde la antigüedad, las lesiones medulares y su tratamiento han representado un reto para los médicos. El papiro de Edwin Smith (2600-2200 a. C.), que describe lesiones caracterizadas por fractura y parálisis, es la evidencia más antigua de lesión medular, desde ese momento definida como intratable (1, 2).

Hippocrates (460-377 a. C.), médico griego, describió que las lesiones medulares que producían parálisis no tenían opciones de tratamiento y estos pacientes estaban destinados a morir. Para tratar las fracturas de la columna que no resultaban en parálisis, Hippocrates utilizó dos formas rudimentarias de tracción: la escalera hipocrática (*hippocratic ladder*) y el banco hipocrático (*hippocratic board*) (1).

Galeno de Pergamon (130-200 d. C.) propuso que la médula espinal era una extensión del cerebro, introdujo los términos cifosis, escoliosis y lordosis e intentó corregir estas deformidades. Confirmó las observaciones de Hippocrates y hasta este momento las lesiones medulares no se manejaban (1).

En el siglo séptimo d. C., Paulus de Aegina realiza la primera laminectomía en un paciente con compresión medular causada por una fractura vertebral. Él enfatizó en el uso de ortosis en los casos de trauma medular (1).

Esta época fue seguida por la edad oscura en Europa, periodo durante el cual la medicina no progresó (periodo medieval). En esta época fueron traducidos libros importantes de la edad antigua en idioma sirio, persa y árabe. Utilizando este conocimiento las civilizaciones islámicas aportaron al progreso en el conocimiento del manejo de las lesiones medulares, los principales contribuyentes fueron Avicena (981-1037 d. C.) y Abulcasis (936-1013 d. C.) (1).

En la época del renacimiento Andreas Vesalius describió e ilustró la médula espinal y todos sus componentes en su famoso libro de anatomía *De Humani Corporis Fabrica Liberi Septum*. Las palabras que se utilizan hoy en día para identificar los segmentos de la columna (cervical, dorsal, lumbar, sacra y coccígea) provienen directamente de Vesalius (1).

Gracias al descubrimiento de los antisépticos y a la esterilización de los procedimientos quirúrgicos a finales del siglo diecinueve, la cirugía de columna pudo ser realizada con mucho menor riesgo de infección. El uso de las radiografías, a principios de la década de 1920, les dio a los cirujanos un medio para localizar la lesión en forma precisa y para realizar diagnósticos y predicciones más acertadas sobre la evolución de las lesiones. A mediados del siglo veinte, se estableció un

método estándar para el tratamiento de las lesiones de la médula espinal caracterizado por descompresión, estabilización, corrección de la deformidad y rehabilitación (1).

El uso de glucocorticoides, en especial dexametasona y metilprednisolona, fue ampliamente implementado en el tratamiento de los pacientes con lesión medular a mediados de los años 60 y a través de los 70. Su uso en un principio se sustentaba en la disminución del edema postraumático, esto basado en la disminución del edema que se observaba en los pacientes con tumores cerebrales. Posteriormente, los esteroides fueron utilizados en los procedimientos neuroquirúrgicos para prevenir el edema intra y posoperatorio. En ese momento no había ningún estudio en animales que soportara que los esteroides representaban un grupo de medicamentos con propiedades neuroprotectoras.

A mediados de los 70 se organizó un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado para determinar si las dosis de esteroides representaban algún beneficio clínico en los pacientes con lesión medular. En este estudio, conocido como NASCIS I (*National Acute Spinal Cord Injury Study I*) (1, 3, 4, 5, 6), se compararon dosis bajas de metilprednisolona (un bolo diario de 100 mg IV por 10 días) y dosis altas (un bolo diario de 1000g IV por 10 días). Este estudio inició en 1979 y no incluyó placebo ya que en la época se pensaba que había beneficio y no administrar medicamentos era éticamente incorrecto. Los resultados no demostraron beneficios con el uso de dosis altas o bajas de esteroides a 6 meses y a 1 año. Además, el uso de dosis altas por 10 días incrementó el riesgo de sufrir infecciones. Estos resultados trajeron como consecuencia que los neurocirujanos pensarán que el uso de glucocorticoides en lesión medular no traía beneficios y al contrario aumentaba el riesgo de infección.

A finales de los 70 y comienzo de los 80, el aumento en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la lesión secundaria inicia nuevamente la búsqueda de un agente neuroprotector que actúe sobre un blanco específico antagonizando los efectos de la lipoperoxidación desencadenada por radicales libres de oxígeno y la atención volvió a enfocarse en los glucocorticoides (7). En ese momento se estaba trabajando en modelos experimentales en gatos para definir la dosis de metilprednisolona que podría inhibir la lipoperoxidación postraumática, llegando a la conclusión de que con 15 mg/Kg el efecto era parcial, con 30 mg/Kg el efecto era óptimo y con 60 mg/Kg el efecto disminuía. Estos estudios se repitieron en otros animales, especialmente en ratas, demostrando que las altas dosis de metilprednisolona inhiben la lipoperoxidación postraumática, disminuyen la acumulación de lactato, previenen la hipoperfusión, disminuyen la permeabilidad vascular y

los marcadores inflamatorios y producen beneficios clínicos. Mientras unos investigadores demostraban la eficacia de las altas dosis de metilprednisolona en modelos animales, otros encontraban mejoría en modelos animales de lesión medular utilizando la naloxona, antagonista de los receptores opiáceos (7). La revisión de estos estudios experimentales con altas dosis de metilprednisolona y naloxona impulsaron al desarrollo del NASCIS II (*National Acute Spinal Cord Injury Study II*) (3, 4, 7, 8). Este estudio comparó el uso de altas dosis de metilprednisolona y naloxona con el uso de placebo. Los resultados demostraron que las dosis altas de metilprednisolona por 24 horas (un bolo de 30 mg/Kg en 15 min, seguido por una infusión de 5,4 mg/Kg/h 45 min después) producían mejoría clínica en las primeras 8 horas de la lesión en pacientes con lesiones completas e incompletas. Sin embargo, hubo controversia en los resultados ya que existían tendencias de menor recuperación motora en los pacientes cuyo inicio del tratamiento fue después de las primeras ocho horas; además, los criterios de evaluación usados no permitieron a los investigadores determinar si la metilprednisolona mejoraba la función neurológica en el nivel del sitio lesionado, o si la recuperación neurológica era por debajo de la lesión.

Los resultados confirmaron que el inicio del tratamiento con metilprednisolona debe ser dentro de las primeras ocho horas después de la lesión. Otani y cols. en 1994 y Petitjean y cols. en 1998 realizaron estudios que reproducen los resultados del NASCIS II (3, 4, 7). En un tercer estudio (NASCIS III) (3, 4, 5, 6, 7), se desarrolló un nuevo tratamiento de 48 horas con metilprednisolona, iniciado con un bolo de 30 mg/Kg, por vía intravenosa, seguido de una infusión continua de 5,4 mg/Kg/h por 48 horas, el cual podría llevar a una mejor recuperación neurológica que la dosis anteriormente empleada (bolo inicial de 30 mg/Kg en los primeros 15 minutos y, 45 minutos después, una infusión continua de 5,4 mg/Kg/h por 24 horas).

Además, en este mismo estudio se probó la eficacia del mesilato de tirilazad, un potente fármaco no glucocorticoide que tiene la capacidad de inhibir la lipoperoxidación. Finalmente, también se evaluaría la administración de la metilprednisolona en pacientes con lesión completa y lesión incompleta. En este estudio no se incluyó un grupo de pacientes a los que solamente se les tratara con placebo, ya que previamente se conocían los beneficios de la metilprednisolona; se excluyeron pacientes con lesión por arma de fuego y con un peso mayor de 109 Kg. Los resultados de este estudio indican que la metilprednisolona debe administrarse en altas dosis y únicamente por 24 horas en los pacientes en quienes se inicia el tratamiento dentro de las primeras tres horas. Los pacientes que inician su manejo entre 3 y 8 horas después de la lesión deben someterse a un tratamiento por 48 horas. Los pacientes

tratados con mesilato de tirilazad por 48 horas presentaron mejoría funcional solo con la administración conjunta de metilprednisolona por 24 horas.

Otras alternativas de tratamiento en investigación son los lazaroides, antagonistas de receptores de opioides, gangliósidos, hormona liberadora de tirotropina y análogos, antioxidantes, bloqueadores de canales de calcio, magnesio, bloqueadores de canales de sodio, antagonistas de receptores NMDA, y modulación de los metabolitos del ácido araquidónico, entre otros (2, 9, 10, 11). Esto abre muchas puertas y crea una esperanza para los pacientes que sufren este tipo de lesiones ya que, en contra de lo que Hipócrates dijo algún día, “sí se puede” hacer algo por estos pacientes.

Epidemiología

La incidencia anual de lesión medular varía entre 11,5 y 53,9 casos por millón de habitantes (12). En Estados Unidos se estiman entre 10 000 y 12 000 casos nuevos de cuadriplejía o paraplejía secundarios a lesión medular (10) de los cuales 4000 mueren antes de llegar al hospital y 1000 durante la hospitalización.

Las lesiones de la médula espinal son un problema de salud pública que en la mayoría de los casos afecta a la población en edad productiva (21-30 años) y produce un impacto, generalmente alto, en la calidad de vida de los pacientes.

La prevalencia de lesión medular varía entre 130 y 1124 casos por millón de habitantes.

Las principales causas de lesiones son los accidentes de tránsito con una incidencia del 40 al 50%, el resto son producidas por accidentes de trabajo, deportes, caídas y violencia. Otras causas de lesión se presentan en la reparación convencional, e incluso endovascular, de aneurismas torácicos o toracoabdominales (4 a 30%), disecciones y traumatismos aórticos (7, 11).

El nivel de la lesión medular es el principal determinante de las secuelas neurológicas (12, 13, 14) y se presenta con mayor frecuencia en el nivel cervical (C1 a C7-T1) con una incidencia del 55%; el resto de niveles—torácico (T1-T11), toracolumbar (T11-T12 a L1-L2) y lumbosacro (L2-S5)—representan cada uno el 15%.

Pronóstico

El pronóstico depende de la edad, el nivel, el déficit neurológico y la severidad de la lesión primaria. Está demostrado que pacientes con lesiones entre C1-C3, C4-C5 y C6-C8 tienen

una mortalidad de 6,6, 2,5 y 1,5 veces mayor que el resto de los niveles.

El nivel neurológico se valora con la escala de ASIA (tabla 1); el grado de déficit más frecuente es el A con una incidencia del 45%, seguido por el grado D (30%), el grado B (15%) y el grado C (10%).

Tabla 1. Escala de ASIA.

Grado de lesión	Características
A	Lesión completa: ausencia de la función motora y sensitiva por debajo del nivel de la lesión.
B	Lesión incompleta: ausencia de la función motora pero se conserva la sensibilidad por debajo del nivel neurológico. Tipo 1. Se conserva el tacto superficial. Tipo 2. Además, se conserva la temperatura y el dolor.
C	Lesión incompleta: se conserva la sensibilidad y la función motora con fuerza muscular menor de 3 por debajo del nivel neurológico.
D	Lesión incompleta: se conserva la sensibilidad y la función motora con fuerza muscular mayor de 3 por debajo del nivel neurológico.
E	Función motora y sensitiva normal.

Los pacientes con lesión medular completa tienen menos del 10% de probabilidad de mejorar su escala funcional. En pacientes que preservan la función sensorial pero no la motora por debajo del nivel de la lesión, la probabilidad de mejorar su estado funcional es aproximadamente del 25%. Si se conserva parcialmente la función motora y sensitiva la posibilidad de recuperación es del 50%.

Secuelas

Las secuelas pueden ser medidas en términos de calidad de vida dados por la funcionalidad, el dolor crónico y los componentes del bienestar psicológico, además de las complicaciones secundarias. Las secuelas de la lesión medular van desde paresia, parálisis, pérdida de la sensibilidad por debajo del nivel neurológico y alteración en el control de esfínteres hasta una mayor predisposición a sufrir problemas cardiorrespiratorios.

A continuación se presentan las complicaciones secundarias.

Complicaciones respiratorias. La principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lesión medular es el mal manejo de secreciones, las atelectasias y las infecciones. La inmunidad celular y humoral, el aclaramiento mucociliar y la tos son mecanismos de defensa pulmonar; la alteración de estos mecanismos y el tratamiento inoportuno son las razones principales de que las complicaciones pulmonares sean la principal causa de muerte, al menos en los primeros 5 años, de estos pacientes.

Alteraciones cardiovasculares. Las lesiones de la médula espinal cervical producen frecuentemente alteraciones cardiovasculares. Las arritmias se presentan generalmente en las primeras dos semanas posteriores a la lesión (15).

Trombosis venosa. Las personas con lesiones de la médula espinal tienen un riesgo 3 veces mayor de sufrir trombosis venosa. El riesgo es bajo durante las primeras 72 horas, pero después se recomienda administrar un tratamiento anticoagulante como medida de prevención.

Úlceras de presión. Las úlceras de presión son áreas de la piel que se han abierto debido a la continua presión ejercida sobre la misma. Las personas con paraplejía y tetraplejía son vulnerables a sufrir úlceras de presión debido a que no pueden moverse. Estos pacientes deben ser cambiados de posición periódicamente.

Los problemas para el control de esfínteres, el dolor neuropático y las alteraciones en la función sexual y reproductiva son también importantes y en cada paciente se deben utilizar las herramientas necesarias para optimizar cada una de estas funciones, ya que las secuelas dependerán realmente del manejo eficaz de todas estas complicaciones.

Costos

Para tener una idea del costo real de la lesión medular se deben tomar en cuenta los costos emocionales, físicos y sociales además de la pérdida de generación de ingresos y la productividad que son incalculables.

El manejo de los pacientes con lesión medular representa un estimado anual de 4 billones de dólares (12, 16). Un estudio publicado en 1992 por Harvey y cols. muestra que los pacientes con lesión medular en los primeros 2 años pasan un promedio de 171 días hospitalizados. Los gastos iniciales de hospitalización en promedio alcanzan 95 203 dólares, las modificaciones que se realizan en el hogar pueden costar 8000 dólares, en rehabilitación se pueden gastar anualmente 2958 dólares, otros

servicios médicos (ambulancia, auxiliares...) cuestan alrededor de 6269 dólares anuales.

Mecanismos fisiopatológicos

Lesión primaria

Existen cuatro mecanismos de lesión primaria: impacto más compresión persistente, impacto con compresión transitoria, distracción y laceración-transección. Estos mecanismos no se presentan por separado, generalmente se encuentran mezclados en el paciente con lesión medular.

El mecanismo de impacto más compresión persistente es la forma más común de presentación (10). Es evidente en las fracturas con estallido del cuerpo vertebral y retroimpulsión de fragmentos de hueso que comprimen la médula espinal, luxofracturas y hernias discales agudas. El segundo mecanismo es el que se observa en los pacientes con enfermedad degenerativa de la columna cervical que sufren un trauma en hiperextensión. La distracción, que es el estiramiento forzado de la médula espinal en el plano axial, constituye un tercer mecanismo que aparece cuando hay desgarramiento o estiramiento de la médula espinal o de su irrigación sanguínea, por fuerzas secundaria a flexión, extensión, rotación o luxación. Este tipo de lesión es la que se observa en la lesión medular sin alteración radiográfica, especialmente en los niños en quienes los cuerpos vertebrales cartilaginosos, la musculatura pobremente desarrollada y la laxitud de los ligamentos son factores predisponentes. En los adultos se puede presentar como una lesión medular sin evidencia radiográfica de trauma, más frecuente en las personas con enfermedad degenerativa de la columna cervical (10). La laceración-transección es el último mecanismo

de lesión medular. La laceración de la médula espinal puede deberse a proyectiles de arma de fuego, luxofractura con desplazamiento de fragmentos afilados, heridas con elementos cortantes o distracción severa. La laceración puede tener diversos grados de gravedad desde una lesión menor hasta la transección completa.

El trauma mecánico inicial tiende a dañar primordialmente la sustancia gris central, con relativa preservación de la sustancia blanca, especialmente la periferia. Se cree que esta mayor tendencia al daño de la sustancia gris se debe a una consistencia más blanda y una mayor vascularización. Hay un desarrollo temprano de hemorragias dentro de la médula espinal y su flujo sanguíneo se altera posterior a la lesión mecánica inicial. La alteración del flujo sanguíneo produce infartos locales por hipoxia e isquemia. Esto es particularmente lesivo en la sustancia gris debido a sus altos requerimientos metabólicos. Las neuronas que se encuentran en el nivel de la lesión están físicamente destruidas y muestran una disminución en el espesor de la mielina. La transmisión nerviosa puede dañarse adicionalmente por microhemorragias o edema cerca al sitio de la lesión. La sustancia gris se daña en forma irreversible dentro de la primera hora posterior al trauma, mientras que la sustancia blanca lo hace dentro de las primeras 72 horas (10, 17).

Lesión secundaria

La lesión mecánica primaria funciona como un terreno abonado a partir del cual se extienden los mecanismos adicionales de lesión secundaria (18, 19). Estos mecanismos se describen en las figuras 1 y 2.

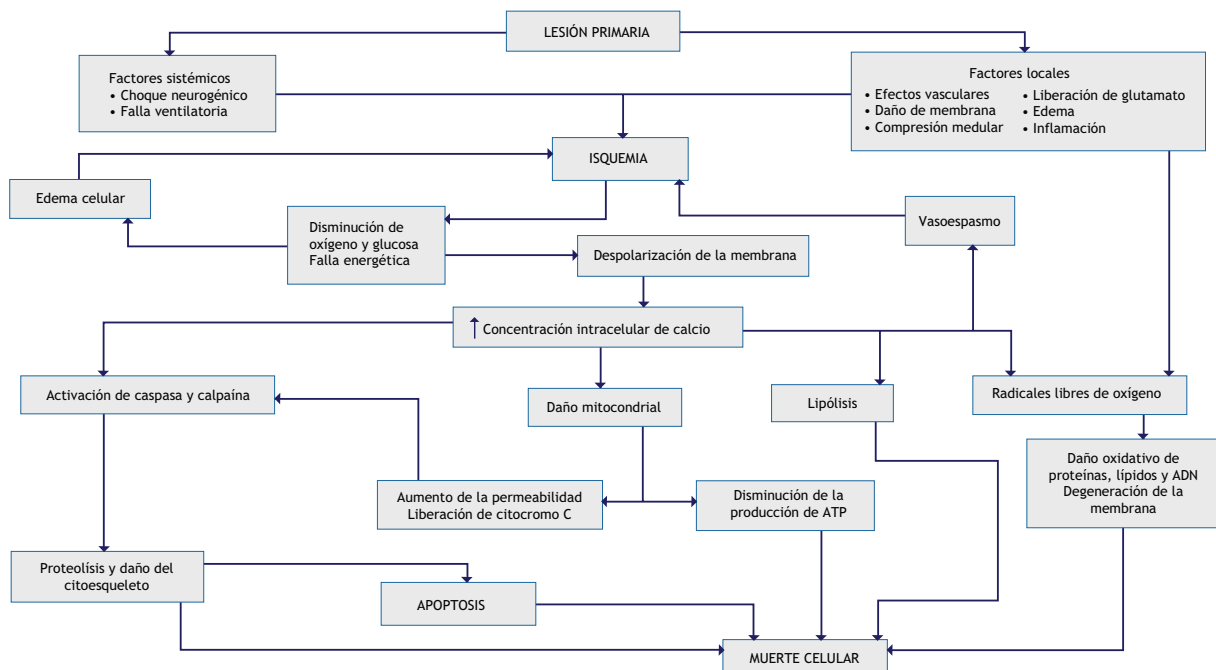


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la muerte celular en la lesión medular.

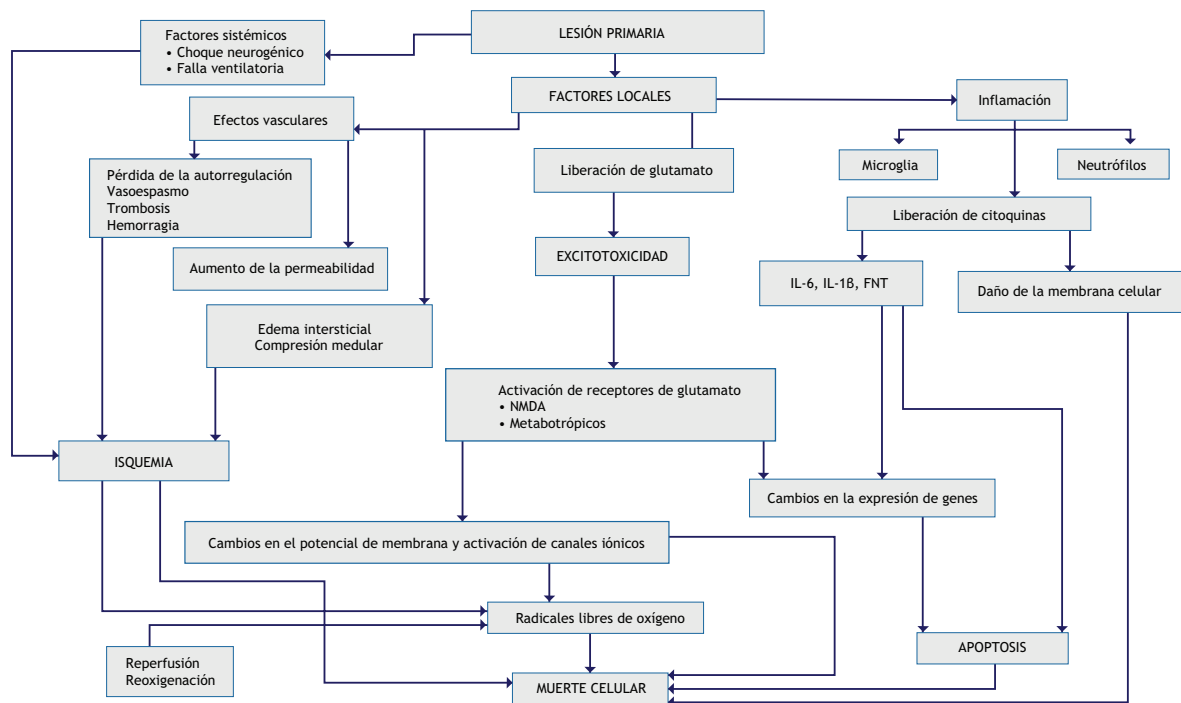


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la lesión medular.

Choque neurogénico

Dependiendo del nivel afectado, la lesión medular puede producir choque neurogénico (10, 14, 20). Aunque hay varias interpretaciones de este término, se puede definir como la perfusión tisular inadecuada causada por la parálisis severa de la aferencia vasomotora con la consecuente alteración en el balance de las influencias vasodilatadoras y vasoconstrictoras a las arteriolas y vénulas. Se caracteriza por bradicardia e hipotensión con disminución de la resistencia periférica y compromiso del gasto cardíaco (10, 14). Estos efectos se han ligado a anomalías subyacentes tales como la disminución del tono simpático, el deterioro del funcionamiento del miocardio debido al incremento del tono vagal y, posiblemente, cambios secundarios en el corazón mismo. Si no son tratados, los efectos sistémicos del choque neurogénico (llámese isquemia medular y de otros órganos) pueden exacerbar el daño del tejido neural (10, 14, 21).

Lesiones vasculares

La lesión vascular tiene efectos deletéreos sobre la médula espinal, tanto al momento de la lesión como posterior a esta. Estas lesiones vasculares producen daño hemorrágico e isquémico (10). La microcirculación, especialmente capilares y vénulas, se daña en el sitio de la lesión y en alguna extensión

tanto rostral como caudalmente debido al trauma mecánico inicial, con una relativa preservación de los vasos más grandes como la arteria espinal anterior (15). Este daño produce pequeñas áreas de hemorragias o petequias que progresan a necrosis hemorrágica con el tiempo (2). El vasoespasmo secundario al trauma directo, el desarrollo de trombosis intravascular y las anomalías de la autorregulación pueden empeorar la isquemia secundaria a la hipoperfusión sistémica (choque neurogénico) y conducir a una especie de isquemia postraumática progresiva (10, 15, 22).

Este estado de hipoperfusión puede anteceder a un periodo de hiperemia o “perfusión de lujo”, el cual parece originarse de una reducción del pH perivascular por acumulación de metabolitos como el lactato (2). Tal reperusión puede exacerbar la lesión y muerte celulares a través de la generación de radicales libres y otros productos tóxicos (2). Los radicales libres derivados del oxígeno (superóxido, radicales en hidroxilo y el óxido nítrico) y otros oxidantes de alta energía (peroxinitrito) se producen durante la isquemia con un marcado aumento durante el período de reperusión temprana. Estos compuestos de nitrógeno y de oxígeno altamente reactivos contribuyen al estrés oxidativo que empeora

la lesión secundaria en la lesión medular. Éstos se generan mediante múltiples vías celulares incluyendo las sintetasas de óxido nítrico, la activación de fosfolipasas mediada por calcio, la xantina oxidasa, las reacciones de Fenton y Haber-Weiss y la activación de células inflamatorias. Cuando el estrés oxidativo excede la capacidad celular de protección antioxidante, como en el caso de lesión medular, la producción neta de estas moléculas reactivas produce oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Más específicamente, tales moléculas inactivan enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial como la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, inhiben la sodio potasio ATPasa, inactivan los canales de sodio de las membranas celulares, además de otras alteraciones oxidativas de proteínas importantes así como el inicio de la peroxidación lipídica con sus devastadoras consecuencias (10, 23).

Excitotoxicidad

Las alteraciones bioquímicas e hidroelectrolíticas concomitantes tienen un papel central como mecanismo secundario de la lesión medular. La liberación y acumulación de neurotransmisores excitatorios parece producir un daño directo del parénquima de la médula espinal, adicional al daño indirecto producido por los radicales libres de oxígeno y nitrógeno, por los cambios en la microcirculación y por la isquemia secundaria (10). Posterior a la lesión hay una liberación excesiva de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, y su acumulación genera daño (24). La activación de los receptores de glutamato, en especial de los subtipos NMDA y Kainato-AMPA, puede ser crítica en la producción de isquemia (2).

El término excitotoxicidad fue introducido por Olney en 1978 para describir los procesos que resultan de la activación excesiva de receptores de glutamato y que conducen a lesión neuronal (10). La excitotoxicidad entonces tiene una posición principal en la descripción de los mecanismos de lesión del sistema nervioso central. La activación del receptor de glutamato produce la acumulación rápida de sodio intracelular con el subsiguiente edema citotóxico y acidosis intracelular (2). La falla de la sodio potasio ATPasa empeora la acumulación intracelular de sodio y agua y la pérdida extracelular de potasio. Además, el calcio intracelular aumenta, en parte por la activación del intercambiador sodio-calcio, produciendo graves alteraciones y daño en la fisiología. De hecho, la acumulación intracelular de calcio se ha considerado como “la vía final común de la muerte celular tóxica” (2). La neurotoxicidad del glutamato también está mediada por la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno. La excitotoxicidad, particularmente mediada por el receptor NMDA, inicia una compleja cascada de eventos

que por último lleva a la generación de radicales libres que contribuyen a la muerte neuronal a través de una variedad de mecanismos que incluyen la peroxidación lipídica, la inhibición de la sodio potasio ATPasa y la inactivación de los canales de sodio, entre otros (10).

Lesión secundaria mediada por calcio y alteraciones hidroelectrolíticas

Las altas concentraciones de calcio intracelular contribuyen a la lesión secundaria a través de varios mecanismos. Uno de estos establece interferencia con el funcionamiento de la mitocondria (10). Esta interferencia inhibe la respiración celular, la cual ya está alterada por la hipoxia y la isquemia secundaria a la lesión inicial. El incremento del calcio intracelular también estimula un complejo de proteasas y lipasas tales como calpains, fosfolipasa A2, lipoxigenasa y ciclooxigenasa (2). Las calpains pueden degradar constituyentes estructurales importantes en el sistema nervioso central como proteínas de la unidad axón-mielina. Además, otras proteasas y quinasas dependientes de calcio destruyen las membranas de las células y llevan a la disolución de ciertos componentes de la ultraestructura celular como los neurofilamentos. La activación de lipasas, lipoxigenasas y ciclooxigenasas resulta en la conversión del ácido araquidónico en ciertos tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos, cuya acumulación ocurre en los primeros minutos de la lesión. También parece haber un aumento en los metabolitos del ácido araquidónico casi 24 horas después de la lesión, que está asociado con la inhibición de la sodio potasio ATPasa y el edema del tejido. La persistencia de la ciclooxigenasa 1 (COX1) y la consecuente degradación de ácido araquidónico contribuyen a reducir el flujo sanguíneo por agregación plaquetaria y vasoconstricción, así como a una respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica. En adición al daño de las membranas celulares, la peroxidación lipídica entra en un ciclo repetitivo que involucra la producción de radicales libres. Estos radicales continúan dañando las membranas, con mayor peroxidación lipídica y formación de radicales libres. Este ciclo continúa a menos que sea interrumpido y detenido por antioxidantes endógenos como la vitamina E y la superóxido dismutasa. El aumento de neurotransmisores excitadores a nivel extracelular genera actividad neuronal e induce la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX2) en estas neuronas, por lo que su muerte puede ser el resultado de toxicidad directa. La inhibición selectiva de la COX 2 ha mostrado ser de beneficio en algunos estudios preliminares (25).

Las alteraciones electrolíticas tales como la acumulación intracelular de sodio y calcio ya han sido mencionadas. El aumento del potasio extracelular produce una excesiva despolarización de las neuronas, lo que afecta adversamente

la conducción nerviosa y es, de hecho, el factor crítico que subyace al choque medular. Otro electrolito que ha recibido poca atención es el magnesio; su depleción intracelular tiene efectos deletéreos sobre procesos metabólicos tales como la glicólisis, la fosforilación oxidativa y la síntesis de proteínas, así como sobre ciertas reacciones enzimáticas en las cuales sirve como cofactor. La depleción del magnesio puede contribuir además a la acumulación de calcio intracelular y a las alteraciones patológicas que se desarrollan en consecuencia. Se piensa también que el magnesio puede proteger a las neuronas de la excitotoxicidad, ya que bloquea el receptor NMDA del canal iónico del glutamato (10).

Lesión secundaria de tipo inmunológico

La lesión medular desencadena cambios en la actividad de ciertas células del sistema nervioso central. Algunas células gliales ayudan a mantener la homeostasis en el sistema nervioso central a través de mecanismos tales como la regulación de los niveles de aminoácidos excitatorios y del pH. Después de la lesión, se pierde la regulación de la homeostasis por estas células gliales lo que contribuye a la acidosis tisular y a los procesos excitotóxicos. Existe una respuesta bifásica de los leucocitos después de una lesión medular. Inicialmente, predomina una infiltración de neutrófilos. La liberación subsecuente de enzimas líticas por estos leucocitos puede empeorar la lesión de las neuronas, la glía y los vasos sanguíneos. La segunda fase comprende el reclutamiento y la migración de macrófagos, los cuales fagocitan el tejido dañado (10).

Hay datos que sugieren que la activación inmunológica promueve el daño progresivo del tejido e inhibe la regeneración neural después de una lesión del sistema nervioso central. Sin embargo, es controversial el significado funcional de algunas células del sistema inmune dentro de la médula espinal lesionada. Los macrófagos y la microglia han sido relacionados como componentes integrales de la regeneración neural, aunque también pueden contribuir a la lisis de los oligodendrocitos (por un mecanismo que involucra la producción de factor de necrosis tumoral alfa y óxido nítrico), la muerte neuronal y la desmielinización. Se ha visto que la contusión directa de la médula espinal produce sensibilización del sistema inmune a algunos componentes de la mielina del sistema nervioso central. También se ha postulado que las mencionadas fases de la infiltración leucocitaria (y los procesos fisiopatológicos que la acompañan) contribuyen a la desmielinización de los axones sobrevivientes dentro de las primeras 24 horas después de la lesión primaria, y que este daño tiene un pico que puede durar varios días. Este proceso contribuye al desarrollo de las áreas de cavitación que son discernibles en la sustancia gris y en la sustancia

blanca (26). Posteriormente sobrevienen la degeneración walleriana y la cicatrización que está mediada por astrocitos y otras células gliales además de fibroblastos (10).

Dado este preámbulo, los procesos que subyacen al reclutamiento de leucocitos al sitio de la lesión son particularmente relevantes como punto de partida para una tentativa terapéutica. El reclutamiento de células inmunes en el sistema nervioso central lesionado está dirigido por múltiples familias de proteínas. Uno de tales mediadores es la molécula 1 de adhesión molecular (MAIC1), la cual contribuye a la respuesta inmune promoviendo la infiltración de los neutrófilos en los tejidos, aunque no se ha definido bien su papel en la lesión secundaria después de una lesión medular. La participación de la MAIC1 se infiere por la demostración de que un anticuerpo monoclonal dirigido en su contra disminuye significativamente la actividad de mieloperoxidasa, reduce el edema de la médula espinal y mejora su flujo sanguíneo. Además, en animales de experimentación manipulados genéticamente para adolecer de MAC1 y con contusiones de la médula espinal se reduce el reclutamiento de neutrófilos y se mejora la recuperación de la función motora. Otros importantes mediadores del reclutamiento de células inmunes, y por lo tanto objetivos para la intervención terapéutica en la lesión secundaria de la lesión medular, incluyen la selectina p, citoquinas como la interleuquina 1, la interleuquina 6, el factor de necrosis tumoral y las quimioquinas. Cabe destacar que la interleuquina 10 reduce la producción del factor de necrosis tumoral y por lo tanto ejerce una influencia inhibitoria sobre la activación de monocitos y de otras células inmunes después de la lesión. Otra llamativa línea de investigación ha demostrado que la lesión medular induce la activación del factor nuclear Kappa-B, el cual representa una familia de factores de transcripción necesarios para la activación transcripcional de una variedad de genes que regulan respuestas inflamatorias, proliferativas y de muerte celular. La modulación de la respuesta inmune que se desencadena con la lesión medular es un potencial objetivo terapéutico de la lesión secundaria (10).

Apoptosis

Las vías de la muerte neuronal programada se han implicado en la biopatología de múltiples desórdenes neurológicos, incluyendo la lesión medular (10). La apoptosis puede ser iniciada por citoquinas, lesiones inflamatorias, daños por radicales libres, excitotoxicidad, y su existencia después de la lesión medular no tiene duda (18). Asimismo, experimentalmente se sabe que la apoptosis contribuye significativamente a la lesión medular.

En la lesión medular, la cascada apoptótica se inicia en

neuronas, oligodendrocitos, microglia y quizás en astrocitos (10). La apoptosis en la microglia contribuye a la lesión secundaria de tipo inflamatorio y los trabajos experimentales sugieren que la apoptosis en los oligodendrocitos contribuye a la desmielinización postraumática que se desarrolla durante la primera semana (18). La apoptosis en las neuronas contribuye a la pérdida de células, lo que tiene un impacto negativo sobre la evolución y ocurre a través de vías extrínsecas e intrínsecas mediadas por la activación de caspasas. La vía extrínseca utiliza el receptor Fas y el ligando Fas o la producción por parte de macrófagos de sintasas inducibles de óxido nítrico. La vía intrínseca involucra la activación directa de la proenzima de la caspasa 3 y el daño mitocondrial, la liberación de citocromo C y la activación de la caspasa 9. Estas dos formas principales de apoptosis han sido bien caracterizadas (extrínseca o dependiente de receptor e intrínseca o independiente de receptor) y ambas parecen estar activadas en la lesión medular (10, 18). La apoptosis dependiente de receptor se activa por señales extracelulares, cuyo factor más importante es el factor de necrosis tumoral. Se sabe que el factor de necrosis tumoral se acumula rápidamente en la médula espinal lesionada y que la activación del receptor Fas de las neuronas, la microglia y los oligodendrocitos induce una secuencia programada de activación de caspasas que involucra la caspasa 8 como inductora y las caspasas 3 y 6 como efectoras. La activación de las caspasas efectoras lleva a la muerte a las células afectadas. La sintasa inducible del óxido nítrico es un inductor alternativo de la vía extrínseca y también, en últimas, un activador de la caspasa 3 para efectuar la muerte celular programada. La vía independiente de receptor o intrínseca se activa con señales intracelulares. Esta vía se activa en neuronas después de una lesión medular donde las altas concentraciones de calcio intracelular producen daño de la mitocondria, liberación de citocromo C e inician una secuencia programada alterna de activación de las caspasas. En esta secuencia, el citocromo C se acopla con el factor activador de apoptosis-1 para activar la caspasa 9, caspasa inductora que, como en la vía extrínseca activa las caspasas 3 y 6 como caspasas efectoras, culmina en la muerte de la neurona afectada. Aún no es completamente clara la contribución de la apoptosis a la lesión secundaria ni sus potenciales implicaciones terapéuticas (10).

Papel de la mitocondria en la lesión secundaria

La mitocondria puede representar un papel central en la muerte celular después de la lesión medular. Muchos de los mecanismos de lesión secundaria que se han mencionado hasta ahora involucran en algún grado la mitocondria. En condiciones normales, las mitocondrias son críticas en el metabolismo cerebral y en el mantenimiento de la homeostasis celular del calcio. La mitocondria también sirve

como huésped de una amplia serie de reacciones de óxido-reducción que utilizan oxígeno y, por lo tanto, es la fuente intracelular primaria de radicales libres. La coordinación del flujo metabólico celular (interacciones entre neuronas y astrocitos) también depende críticamente de la mitocondria. El compromiso de cualquiera de estas funciones claves de la mitocondria puede conducir a muerte celular directa o indirectamente por disminución de la tolerancia celular al estrés. El trauma del sistema nervioso central altera la habilidad de la mitocondria para llevar a cabo la respiración celular y la fosforilación oxidativa; también dificulta la captación de calcio dependiente de la respiración por medio de la inhibición de su transporte mitocondrial y altera la homeostasis intracelular del calcio (10). Adicionalmente, en la muerte celular se observan cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna que reducen su potencial de membrana y pueden contribuir a la hinchazón osmótica y la lisis de la mitocondria. La mitocondria parece ser importante en el daño celular que parte de la acumulación de aminoácidos excitatorios después de la lesión. La acumulación mitocondrial excesiva de calcio en contraposición al simple aumento del calcio citosólico es la causa principal de la muerte celular excitotóxica. Además de la excitotoxicidad, el estrés mecánico, las reacciones inflamatorias y la alteración de la transducción de señales tróficas parecen contribuir al daño mitocondrial en las lesiones del sistema nervioso central. Adicionalmente, la permeabilidad aumentada de la membrana mitocondrial externa a las proteínas apoptogénicas facilita su liberación al citosol y representa un mecanismo clave en la inducción de la apoptosis y la muerte neuronal.

Tratamiento

Además del ya mencionado principio de manejo de las lesiones medulares caracterizado por descompresión, estabilización, corrección de la deformidad y rehabilitación, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la lesión ha permitido conocer puntos de intervención. En especial, los estudios NASCIS, aunque criticados por algunos y apoyados por otros, representan una alternativa y abren una puerta para darle continuidad a la creación de fármacos que modifiquen la historia natural de esta enfermedad. Hablar de todas las herramientas terapéuticas actualmente en desarrollo sería tema para otras 50 páginas que son parte de la historia que falta por escribir en lo que respecta al manejo de la lesión medular.

Actualmente, en los Estados Unidos, así como en muchos otros países, el tratamiento de la lesión medular traumática con metilprednisolona a altas dosis continúa siendo el estándar aunque no está oficialmente aprobado (tabla 2). Por otra parte, también existen clínicos e investigadores que

creen que los resultados de los estudios NASCIS II y III son poco convincentes y que en la terapia con altas dosis de metilprednisolona los riesgos compensan los beneficios neurológicos (7).

Tabla 2. Indicaciones sugeridas para el uso de metilprednisolona en la lesión medular.

Lesión medular aguda no penetrante (menos de 3 horas del trauma): la metilprednisolona se administra como en el protocolo de NASCIS II

Lesión medular aguda no penetrante (entre 3 y 8 horas del trauma): la metilprednisolona se administra como en el protocolo de NASCIS III

Lesión medular aguda penetrante: la metilprednisolona no está recomendada

Como clínicos debemos saber que la metilprednisolona ha demostrado recuperación del nivel neurológico de la lesión pero no representa ninguna mejoría funcional en los pacientes; desde este punto de vista su uso es una recomendación grado II. Como científicos debemos reconocer a la metilprednisolona como el fármaco que más ensayos clínicos posee y que representa actualmente la única herramienta que aunque no condujo a la solución al problema sí logró modificar los mecanismos fisiopatológicos de la lesión secundaria.

Referencias bibliográficas

- Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 2001 Sep-Oct; 24(5): 254-64.
- Sekhon LHS, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26(24 Suppl): S2-12.
- Hurlbert RJ. The role of steroids in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26(24 Suppl): S39-46.
- Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): 1-30.
- Kamano S. Are steroids really ineffective for severely head injured patients? *Neurosurg Focus* 2000; 8(1): 1-10.
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazi M, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 1998 Nov; 89(5): 699-706.
- Springer H. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004; 1(1): 80-100.
- Bracken MB. Methylprednisolone and acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26(24 Suppl): S47-54.
- Lu J, Ashwell K, Waite P. advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine* 2000; 25(14): 1859-66.
- Dumont JR, Okonkwo OD, Verma S, Hurlbert J, Boulos P, Ellegala D, et al. Acute spinal cord injury. Part II: Contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(5): 265-79.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990; 322(20): 1405-11.
- Toung T, Chang Y, Williams M, Crain B, Traystman R, Bhardwaj A. Experimental spinal cord ischemia: model characterization and improved outcome with arterial hypertension. *Crit Care Med* 2004; 32(6): 1346-51.
- Haan P, Kalkman C, Jacobs M. Pharmacologic neuroprotection in experimental spinal cord ischemia. *Journal Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13(1): 3-12.
- Shapiro S. Neurotransmission by neurons that use serotonin, noradrenalin, glutamate, glycine, and gamma-aminobutyric acid in the normal and injured spinal cord. *Neurosurg* 1997; 40(1): 168-76.
- Rabchevsky A, Smith G. Therapeutic interventions following mammalian spinal cord injury. *Arch Neurol* 2001; 58(5): 721-6.
- 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(8): 659-63.
- Marsala M, Yaksh TL. Transient spinal ischemia in the rat: characterization of behavioral and histopathological consequences as a function of the duration of aortic occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 604-14.
- Bethea J, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3): 355-60.
- Gilad GM, Gilad VH. Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2000; 296: 97-100.
- Dillmon D. Medical management of acute spinal cord injury. En: Bhardwaj A, editor. *Acute brain and spinal cord injury evolving paradigms and management*. 2 ed. Ciudad: Editorial; año. p. 357.
- Atkinson PP, Atkinson JL. Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(4): 384-9.
- Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurg* 1999; 44(5): 1027-39.
- McKinley W, McNamee S, Meade M, Kandra K, Abdul N. Incidence, etiology, and risk factors fever following acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2006; 29(6): 501-6.
- Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. *Neurosurg* 2006; 59(5): 957-82.
- Follis F, Jenson B, Blisard K. Gangliosides and spinal cord ischemia secondary to aortic cross-clamping in the rat model. *J Surg Res* 1995; 58: 702-6.
- LeMay DR, Lu AC, Zelenock GB, Alecy LG. Insulin administration protects from paraplegia in the rat aortic occlusion model. *J Surg Res* 1988; 44: 352-8.