

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# ACTUALIZACIONES DEL ABORDAJE DE LESIÓN MEDULAR AGUDA POSTRAUMÁTICA EN PACIENTES ADULTOS

ALAN GABRIEL ORTEGA MACÍAS<sup>1</sup>  
FRANCISCO ALTAMIRANO LAMARQUE<sup>1</sup>  
JOSÉ MARIA JIMÉNEZ ÁVILA<sup>3</sup>

## RESUMEN

La lesión medular aguda (LMA) involucra dos mecanismos fisiopatológicos: la lesión primaria y secundaria. El mecanismo primario de daño se relaciona con el evento traumático inicial y este se caracteriza por ser de tipo irreversible. Segundos después, comienza a perpetuarse la lesión secundaria, que se distingue por la franca isquemia medular con alteración de la barrera hematomedular, excitotoxicidad por glutamato, alteración en la regulación iónica y peroxidación de ácidos grasos con el subsecuente daño de membranas celulares. En la actualidad, las estrategias terapéuticas empleadas en la LMA se basan en la cirugía descompresiva temprana y la administración de corticosteroides; sin embargo, aún no se cuenta con un tratamiento estándar de oro que pueda prevenir las devastantes secuelas neurológicas de esta condición. Tomando en cuenta la anterior aseveración, existe la necesidad de estudiar y discutir terapias vanguardistas que puedan estandarizar y justificar el manejo terapéutico óptimo en pacientes adultos con lesión medular aguda.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía descompresiva. Lesión medular aguda. Metilprednisolona. Síndrome medular central. Tratamientos neuroprotectores.

## ABSTRACT

Acute spinal cord injury (SCI) involves two major pathophysiological mechanisms: the primary and secondary injury. The primary assault is related to the initial traumatic event, and this is characterized by being an irreversible condition. Seconds later, secondary injury begins to be perpetuated, distinguished by frank spinal cord ischemia with alteration of the hematospinal barrier, excitotoxicity due to glutamate, ionic dysregulation and peroxidation of fatty acids with subsequent damage of cell membranes. Nowadays, the therapeutic strategies used in SCI are based on early decompressive surgery and corticosteroid administration; however, there is still no gold standard treatment that can prevent the devastating neurological sequelae of this condition. According to the needs of the disease, the possibility to study and carefully scrutinize avant-garde therapies is now within discussion, and may help to standardize and justify the best therapeutic management in adult patients with acute spinal cord injury.

**KEYWORDS:** Decompression surgery. Spinal cord injury. Methylprednisolone succinate. Central spinal cord syndrome. Neuroprotective agents.

<sup>1</sup>Escuela de Medicina del  
Instituto Tecnológico de Estudios  
Superiores de Monterrey,  
Campus Guadalajara;

<sup>2</sup>Clínica de Columna, Centro  
Médico Nacional de Occidente,  
Instituto Mexicano del Seguro  
Social. Guadalajara, Jalisco,  
México.

## Correspondencia:

Alan Gabriel Ortega Macias  
Circuito El Chanal No. 02 Col.  
Chanal  
28610 Colima, Colima  
3121453759  
a00344177@itesm.mx

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de este artículo es exponer los mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión medular aguda con el fin de sustentar y justificar, el manejo actual en este tipo de pacientes; de igual manera se describirán brevemente tratamientos experimentales que han obtenido resultados prometedores.

La lesión medular aguda se compone de un agregado de signos y síntomas que resultan de una combinación de diferentes factores, de los cuales se esboza el daño traumático inicial, con el subsecuente inicio del edema celular, la compresión continua de la médula espinal, los mecanismos celulares intrínsecos y el daño a la integridad de su componente vascular,<sup>1</sup> según Ballesteros et al. se describen 5 fases de la lesión medular aguda.

### *Fase inmediata (0-2 horas).*

Inicia con el proceso traumático (lesión medular primaria) y sus principales características son la inflamación generalizada de la médula espinal, acompañada de hemorragia y necrosis celular (secundaria a disrupción mecánica y/o isquemia por disrupción vascular).

### *Fase aguda (2 - 48 horas).*

La lesión medular secundaria predomina en esta fase. Los principales eventos que propician el daño celular son: alteración de la regulación iónica (aumento de calcio intracelular que inicia el proceso de apoptosis) y excitotoxicidad (activación excesiva de los receptores de glutamato), peroxidación de ácidos grasos y subsecuente lesión de membrana por radicales libres y un aumento en la permeabilidad de la barrera hematomedular que fomenta la entrada de mediadores inflamatorios.

### *Fase subaguda (2 días - 2 semanas).*

En esta etapa, se genera un aumento en la actividad fagocítica con el propósito de eliminar los detritus celulares y propiciar cierto crecimiento axonal, en la periferia de la lesión existe una hipertrofia e hiperplasia de astrocitos que darán lugar a la cicatriz glial.

### *Fase intermedia (2 semanas - 6 meses).*

Continúa la maduración de la cicatriz glial y el crecimiento axonal regenerativo (con limitada recuperación de función neurológica en lesiones severas).

### *Fase crónica (6 meses en adelante).*

Inicia la degeneración Walleriana de los axones severamente dañados. A los dos años del traumatismo raquimedular inicial, la lesión medular se considera madura, aunque el riesgo de desarrollar una disfunción neurológica tardía, secundaria a la formación de quistes y siringes, sigue siendo latente (30% pacientes).<sup>2</sup>

Debido a la creciente dicotomía sobre el manejo de la lesión medular aguda, consideramos pertinente la continua elaboración de artículos de revisión enfocados en el tema, con el propósito de discutir el alcance del tratamiento actual y los ensayos clínicos más relevantes. El objetivo principal de este artículo es exponer los mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión medular aguda con el fin de sustentar y justificar, el manejo actual en este tipo de pacientes; de igual manera se describirán brevemente tratamientos experimentales que han obtenido resultados prometedores.

Clasificación del nivel de evidencia y fuerza de la recomendación en los contenidos de esta guía clínica	
Categoría de evidencia	Fuerza de la evidencia
Ia. Evidencia por metaanálisis de estudios clínicos aleatorios.	A. Directamente basada en la evidencia categoría
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.	B. Directamente basada en la evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de categoría I
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado no aleatorio	C. Directamente basada en evidencia categoría III o recomendaciones extrapoladas categoría I o II
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o cohorte.	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas categoría I o II
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles. Revisiones clínicas.	
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	

**Tabla 1.** Escala modificada de Shekelle et al.

## IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE DATOS

Las palabras clave para la búsqueda fueron: "decompression surgery", "spinal cord injury", "methylprednisolone succinate", "central spinal cord syndrome", "neuroprotective agents", en fuentes de información que databan del año 2012 al 2019. Se consultó la base de datos de Pubmed, MEDLINE, Cochrane y LILACS. Se incluyeron para la elaboración de este escrito; artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y artículos de revisión. Se utilizó la base de datos de Medline para la búsqueda de ensayos preclínicos y clínicos, relacionados con Lesión Medular Aguda Postraumática.

Posteriormente, el material localizado fue revisado, debatido y analizado por los integrantes del equipo y su inclusión final se realizó por discusión y acuerdo entre los participantes, contando con revisión del coordinador del proyecto e investigador en jefe, el Dr. José María Jiménez Ávila. Para la clasificación de la categoría de la evidencia y fuerza de recomendaciones, se utilizaron las características descritas en la clasificación de la *tabla 1*.

### 1. ATENCIÓN PREHOSPITALARIA Y TRASLADO

Debido a que la mayoría de los casos de lesión en columna y médula están asociados a accidentes de alta energía (automovilísticos o caídas de altura). El personal de salud debe seguir el protocolo A (Airway & Oxygenation) B (Breathing & Ventilation) C (Circulation & Shock) D (Disability due to Neurological Deterioration) E (Exposure & Examination).

Es importante mencionar, que respecto a la circulación, la resucitación adecuada y precoz es prioritaria, con el afán de mantener una perfusión adecuada y evitar el daño neurológico secundario. Múltiples estudios sugieren mantener una presión arterial media (PAM) entre 85 y 90 mmHg durante un mínimo de 7 días en pacientes con LMA.<sup>3</sup> En la atención del paciente traumatizado, siempre se deben realizar maniobras de protección de columna hasta que pueda

realizarse una evaluación neurológica.

Actualmente se aboga por una inmovilización selectiva, pero si existe la fuerte sospecha de LMA, toda la columna debe ser inmovilizada (haciendo uso de una tabla espinal con correas y collarín cervical), ya que el desarrollo de otra lesión vertebral no contigua ocurre hasta en el 20% de los pacientes. Se sugiere hacer uso de criterios de inmovilización, como los establecidos por el Canadian C-Spine Rule (CCSR) que se muestran a continuación (Figura 1), para identificar a los pacientes que se beneficiarían de la inmovilización.

Para el transporte se puede optar por el uso del colchón de vacío en combinación con collarín, ya que proporciona una inmovilización similar o superior a la tabla espinal y es más confortable.<sup>4</sup>

### 2. METILPREDNISOLONA

Se ha descrito el tratamiento de la lesión medular aguda con esteroides, sin embargo, el papel de estos medicamentos sobre el efecto neuroprotector y en la actualidad se discute su verdadero beneficio. Dentro de los esteroides estudiados, la literatura designa a la metilprednisolona (MP) como la más eficaz en el tratamiento agudo. Se le atribuyen sus efectos antiinflamatorios y, potencialmente, neuroprotectores a la

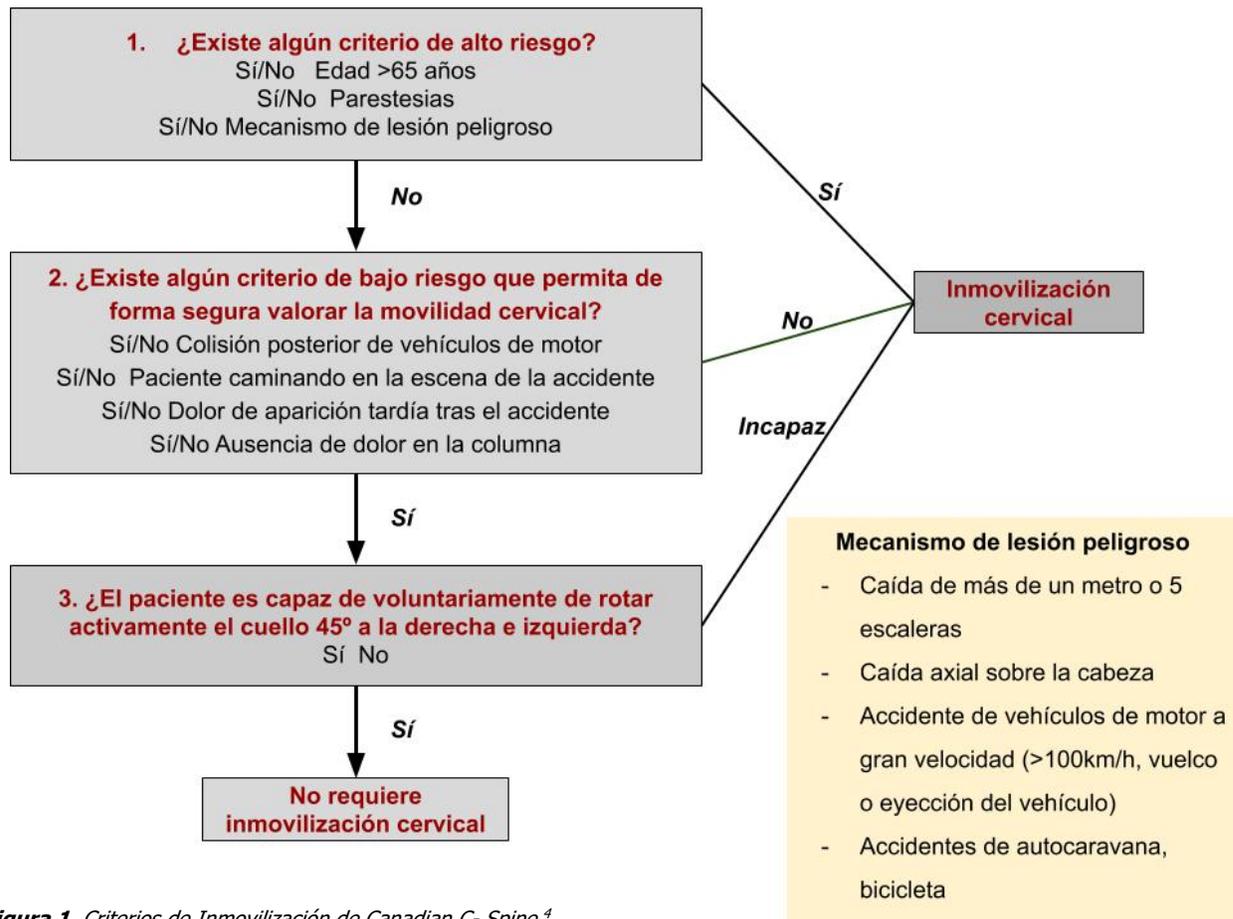


Figura 1. Criterios de Inmovilización de Canadian C- Spine<sup>4</sup>

MP por su capacidad de modular la respuesta celular inmune, y con ello las citocinas pro-inflamatorias, inhibir la peroxidación lipídica de membranas y mejorar la perfusión vascular en la zona de lesión.<sup>2</sup>

La guía más reciente de la AOSpine recomienda un curso de tratamiento de metilprednisolona (succinato sódico) dentro de las primeras 8 horas después del evento traumático agudo, con una duración total de 24 horas (independientemente del nivel de la lesión). Estas observaciones se correlacionan con los estudios del Trauma Espinal Agudo Nacional (NACSIS) II. En dicho estudio, se comparó la MP succinato sódico (utilizando un esquema de dosis intermedia inicial de 30 mg/K, seguido por una infusión continua de 5.4 mg/K/hr durante 23 h) contra naloxona y un grupo placebo en 487 pacientes. En un análisis post hoc, se concluyó que a los pacientes que les fue aplicado el régimen de MP succinato sódico dentro de las primeras 8 horas, mostraron una recuperación neurológica significativa.

A pesar de estos resultados, en la actualidad se sigue debatiendo el papel de la MP succinato sódico por sus amplios efectos adversos (mayor riesgo de infecciones, sangrado gastrointestinal y aumento en la mortalidad).<sup>5</sup>

### 3. CIRUGÍA DESCOMPRESIVA

En torno al uso de cirugía descompresiva en pacientes con lesión medular aguda, se sugiere que se realice en un periodo menor a veinticuatro horas posterior al traumatismo. En la revisión sistemática elaborada por Fehlings et al., se concluye que la cirugía descompresiva temprana (menor a 24 horas posterior al trauma) en pacientes adultos con un síndrome centromedular, debe ofrecerse como opción terapéutica. La anterior aseveración está respaldada por los resultados descritos en el estudio desarrollado por Lenehan et al. en el cual, los pacientes operados dentro del intervalo de 24 horas obtuvieron un mejor Motor Score Improvement a los 6 meses ( $p=.0511$ ) y a los 12 meses ( $p=.0359$ ), al igual que mejores puntajes en la escala de Independencia Funcional (FIM) a los 12 meses ( $p=.0474$ ).<sup>6</sup>

A la segunda conclusión que llegan en el estudio de Fehlings et al. es que, en pacientes adultos con lesión medular aguda, independientemente del nivel de la lesión, la cirugía descompresiva temprana debe ofrecerse simplemente como una opción, debido a su eficacia incierta.<sup>7</sup>

Justifican lo anterior, los resultados presentes en un ensayo clínico y 4 estudios de cohorte donde se encontró que los resultados varían dependiendo del nivel de la lesión y si esta es completa (sin preservación sacra) o incompleta (con preservación sacra). En los pacientes con lesión cervical que se les practicó la descompresión temprana, mostraron una mejoría de 2

puntos en la escala de ASIA Impairment Scale (AIS) dentro de 6 meses, en comparación con el grupo control y de igual manera, en pacientes con lesiones medulares cervicales, torácicas y lumbosacras mostraron una mejoría de 2 puntos en la escala de AIS, al salir de rehabilitación, en comparación con los pacientes que tuvieron la cirugía descompresiva posterior al periodo de 24 horas. En cambio, en los pacientes con lesiones toracolumbares, no se observaron diferencias significativas entre el grupo experimental y control (el autor sostiene que esto se puede deber a limitaciones del estudio y al tamaño reducido de la muestra).<sup>7,8</sup>

## ENSAYOS CLÍNICOS Y NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

### 1) Riluzol

El riluzol es un benzotiazol que tiene como mecanismo de acción la inhibición de canales de sodio activados por voltaje y la liberación de glutamato a nivel neuronal, principalmente en el sistema nervioso central (Figura 2). Recordando la fisiopatología de la lesión medular secundaria, un evento crucial, es la desregulación iónica y la subsecuente excitotoxicidad, lo que justifica el uso de riluzol, con el afán de mitigar estos efectos neurotóxicos.<sup>3</sup>

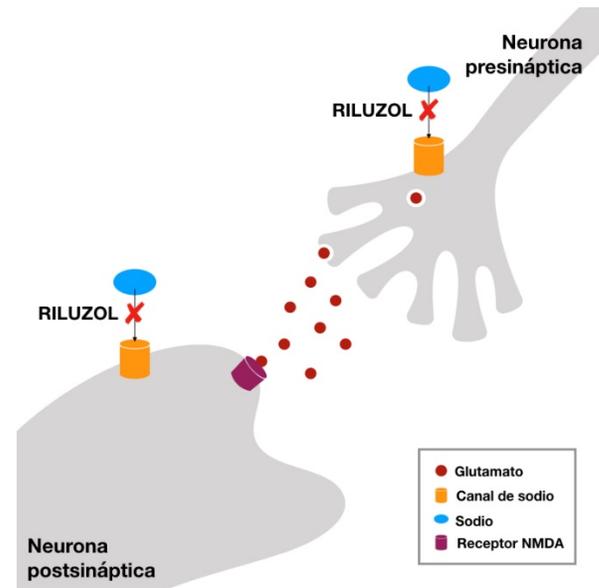


Figura 2. Mecanismo de acción del riluzol

En el análisis de cohorte pareada de Fehlings et al. en el 2014, realizado con el fin de comparar los índices y resultados neurológicos entre pacientes tratados con riluzol y el grupo control, se demostró que, aunque ambos grupos tuvieron tasas de complicaciones similares, el grupo experimental presentó un incremento adicional de 15.5 puntos en la escala de Asia Motor Score (AMS) posterior a los 90 días de la lesión inicial.<sup>9</sup>

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III de Fehlings et al. en el cual, se busca evaluar la seguridad y eficacia del riluzol en 351 pacientes con lesión medular aguda a nivel de C5-C8 y un ASIA Impairment Grade A, B or C. La dosis de riluzol utilizada es la siguiente; 100 mg cada 12 horas, iniciando su administración dentro de las primeras 24 horas posteriores a la lesión medular, seguido por un régimen de 50 mg cada 12 horas durante 14 días. El principal resultado que espera obtener este estudio es un cambio en la puntuación entre la escala ASIA Total Motor Score basal y la obtenida a los 180 días del ingreso.<sup>10</sup>

Finalmente, en el artículo de revisión realizado por Fehlings et al. en el 2019, se revisaron 16 artículos con el fin de evaluar el impacto del riluzol en los resultados neuroconductuales en modelos preclínicos con lesión medular traumática y no traumática, donde se concluye que, en general, las ratas tratadas con riluzol, demostraron una mayor puntuación en la escala Basso, Beattie and Bresnahan (BBB) de función locomotora, menor dolor neuropático y resultados superiores en la evaluación de la marcha, en comparación al grupo control.<sup>11</sup>

## 2) Hipotermia

Una de las respuestas iniciales al trauma es el aumento de la tasa metabólica celular, lo que conduce a una mayor excitotoxicidad. Se ha puesto en investigación la hipotermia inducida como un mecanismo terapéutico innovador. Esta puede ser local o sistémica; se utiliza justo después del evento traumático inicial y ha tenido resultados prometedores disminuyendo la tasa metabólica basal, la infiltración de células inflamatorias, la producción de radicales libres, la actividad de la mieloperoxidasa en granulocitos y monocitos y el edema vasogénico, que, por consiguiente, ayuda a preservar la barrera hematomedular.<sup>3</sup>

La hipotermia sistémica ha resultado más efectiva que la local y llega a ser aún más benéfica si esta se aplica dentro de las primeras 8 horas, pasado el evento traumático inicial. Esto se respalda en un estudio realizado en 14 pacientes con lesión medular aguda completa, quienes demostraron menores efectos adversos neurológicos a largo plazo. Los potenciales efectos adversos de la terapia sistémica se componen de bradicardia, infecciones respiratorias y trombosis venosa profunda.<sup>3</sup>

A pesar de estos beneficios neuroprotectores, siguen surgiendo preguntas a responder para poder utilizar esta técnica como una opción de tratamiento, tales como: investigar la ventana terapéutica y la duración óptima de la hipotermia inducida, así como la tasa más apropiada de calentamiento activo del paciente.<sup>12</sup>

## 3) Anticuerpos anti-Nogo-A e Inhibidores

### de RhoA

Nogo-A, proteína asociada a mielina, se caracteriza por ser un factor inhibitorio de crecimiento de neuritas, que contribuye al daño permanente neurológico cuando hay lesión en el sistema nervioso central. El efecto inhibitorio de Nogo-A está mediado por la unión al receptor 1 de Nogo (NgR1), mediante el dominio Nogo-66, y por la activación intracelular de RhoA.<sup>13</sup>

La neutralización de Nogo-A mediante anticuerpos monoclonales (Anti-Nogo-A), promueve el crecimiento axonal y mejora la recuperación funcional neurológica cuando hay lesión medular aguda. Actualmente, ya se han comenzado estudios en fase I (no aleatorizado y abierto) del anticuerpo monoclonal Anti-Nogo-A para evaluar su viabilidad y seguridad cuando se aplica en bolo intratecal — de forma continua o repetida — en pacientes con LMA (4-14 días después del evento traumático inicial).<sup>3</sup> Así mismo, después del evento traumático inicial y la señalización mediante Nogo-A, comienza otra cascada intracelular, dentro de la cual, la activación de la enzima RhoA (GTPasa) juega un papel fisiopatológico importante, al iniciar una cascada de eventos que culminan en el colapso del cono de crecimiento neuronal, la falla en la regeneración del axón y, en última instancia, el fracaso de la recuperación motora y funcional.<sup>14</sup>

Cethrin (VX-210), un desactivador recombinante de RhoA, se ha puesto en investigación como una opción terapéutica prometedora en el tratamiento de la LMA. Un ensayo clínico de fase I/IIa en 48 pacientes, mostró un importante mejoramiento neurológico en pacientes con LMA, que recibieron Cethrin.<sup>3</sup> Estos beneficios fueron acentuados en pacientes que tuvieron LMA con daño, predominantemente, cervical. Esto permitió que se pusiera en marcha la segunda etapa del estudio: un ensayo clínico IIb/III, doble ciego, controlado, en pacientes con LMA de tipo cervical. El propósito es evaluar la seguridad y eficacia de dos dosis extradurales de VX-210, comparada con placebo, aplicada justo después del evento traumático inicial en pacientes con LMA.<sup>3</sup>

## 4) Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un factor de crecimiento hematopoyético de bajo peso molecular, con la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica.<sup>15</sup> En la actualidad se ha comprobado que las neuronas muestran una regulación al alza del G-CSF y de su receptor (CD 114), secundario a isquemia o lesiones del sistema nervioso central. En modelos preclínicos, se ha evidenciado que la unión del G-CSF con su receptor tiene un efecto neuroprotector, ya que evita la apoptosis de neuronas maduras, promueve la neurogénesis y angiogénesis y reduce la inflamación.<sup>3</sup> Incluso, se ha comprobado que

el G-CSF tiene la capacidad de movilizar células madre de la médula ósea hacia el nivel de lesión en la médula espinal, al regular al alza los siguientes mediadores; SDF-1, BDNF y VEGF.<sup>16</sup>

### 5) Glibenclamida y minociclina

La glibenclamida/gliburida es una sulfonilurea de segunda generación (agente antidiabético). Su principal mecanismo de acción es a través de la unión al receptor de sulfonilureas 1 (SUR1), que culmina con el cierre del canal de potasio en las células beta pancreáticas y la subsecuente liberación de insulina.

Evidencia emergente ha demostrado la expresión aumentada del canal SUR1-Trmp4 en células endoteliales posterior al traumatismo raquimedular. Este fenómeno tiene como consecuencia, un aumento en el edema y formación de microhemorragias a nivel de la lesión medular, exacerbando el daño por isquemia y contribuyendo a la muerte neuronal y glial.<sup>17</sup>

Actualmente, se ha propuesto realizar un estudio multicéntrico en Estados Unidos de América, encabezado por Minnema et al. que implica involucrar a 10 pacientes con lesión medular a nivel cervical, en el uso de glibenclamida oral dentro de las primeras 8 horas posteriores al traumatismo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del fármaco, al igual que la recuperación neurológica y los niveles de biomarcadores de lesión en sangre y resonancia magnética, en los pacientes. Resultados significativos en este estudio permitirían justificar el uso de glibenclamida en este tipo de pacientes.<sup>17</sup>

Se ha comprobado que después de un traumatismo raquimedular, los astrocitos y la microglía producen citocinas inflamatorias que favorecen la atracción de neutrófilos y monocitos al nivel de la lesión. Estas células inflamatorias aumentan la producción de factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma, exacerbando el daño celular.

La minociclina es un antibiótico perteneciente a la familia de las tetraciclinas, que se le han atribuido propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias. En modelos preclínicos, se comprobó, que el uso de minociclina en conjunto con N-acetilcisteína dentro de una hora posterior al trauma raquimedular, ejerce un efecto protector sobre los oligodendrocitos residentes.<sup>18</sup>

### 6) Terapia celular

La terapia celular surge como una de las principales esperanzas en el tratamiento de la LMA. Diversas células se han evaluado en estudios preclínicos y, en resumen, se han encontrado una variedad de funciones en el huésped cuando estas son trasplantadas, tales como: modulación inmunitaria, apoyo trófico celular, remielinización y función de andamiaje.<sup>3</sup>

Un ejemplo de ellas son las células madre embrionarias humanas (hESC). Estas son derivadas de la capa celular interna del blastocisto preimplantado y se obtienen mediante la remoción de células del trofotodermo por inmunocirugía. Se utilizan marcadores celulares (OCT3/4, SSEA-3 y 4, TRA-1-60) para distinguir que estas se encuentran en un estado pluripotencial no diferenciado; además, si cuentan con actividad elevada de fosfatasa alcalina y telomerasa, indican que tienen un potencial proliferativo ilimitado.<sup>19</sup>

Debido a esto, la importancia de las hESC surge de su capacidad para diferenciarse a células de origen ectodérmico, como son las células gliales y neuronales. Keirstead et al. estudiaron los beneficios del trasplante de células progenitoras de oligodendrocitos (OPC), derivadas de las hESC, 7 días posteriores a la lesión medular aguda en ratas. Concluyeron que las OPC se diferenciaron a oligodendrocitos maduros que fueron capaces de inducir la regeneración de la vaina de mielina, lo cual tuvo un impacto significativo en la función locomotora. Se sugiere que el potencial efecto benéfico a nivel de sistema nervioso central ocurre dentro de la primera semana pasado el evento traumático inicial, ya que repitieron la administración de OPC 10 meses después, en donde no se encontraron efectos positivos.<sup>19</sup>

El potencial efecto adverso, por su capacidad pluripotente de diferenciación, es el desarrollo un teratoma. La literatura aún no cuenta con protocolos de seguridad eficientes que puedan prevenir este efecto no deseado. También, sobreviene en singular importancia estudiar y entallar cualquier área ajena al investigador sobre la función e identidad de las hESC.<sup>19</sup>

### CONCLUSIÓN

El manejo prehospitalario óptimo (inmovilización y transporte del paciente), la cirugía descompresiva antes de las 24 horas del traumatismo y el uso de metilprednisolona dentro de las primeras 8 horas posterior al evento traumático, forman parte del manejo esencial y actualizado de los pacientes con lesión medular aguda.

Es ampliamente aceptado, que la fisiopatología de la lesión medular aguda varía según el nivel de la misma y no es un simple evento traumático, sino una compleja red de eventos extra e intracelulares, en donde el sistema nervioso e inmunológico se ven íntimamente conectados. Partiendo de la anterior aseveración, la investigación y uso de agentes neuroprotectores, se ha convertido en un campo innovador y dinámico, que promete cambiar el pronóstico de nuestros pacientes.

A pesar de los grandes avances que han surgido en relación con el tratamiento de los pacientes con lesión medular aguda, sigue siendo menester, continuar con protocolos de investigación que permitan comprender, cada vez más, la fisiopatología implicada,

con el fin de generar evidencia, que estandarice y justifique el mejor abordaje de lesión medular aguda postraumática en adultos.

## REFERENCIAS

1. Pinchi et al., Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review Investigating miRNA Families Involved. International journal of molecular sciences. 2019; 20(8): 1841.
2. Ballesteros et al., Lesión de la médula espinal. Actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. Coluna/Columna. 2012; 11(1): 73-76.
3. UIndreaj A., Badner A., Fehlings M., Promising neuroprotective strategies for traumatic spinal cord injury with a focus on the differential effects among anatomical levels of injury. F1000 Research. 2019; 6 (1): 1907.
4. Vázquez et al., Actualización en lesión medular aguda postraumática. Parte 1. Med Intensiva. 2017; 41(4): 237 - 247.
5. Evaniew et al., Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 33 (5): 468 - 481.
6. Lenehan et al., The epidemiology of traumatic spinal cord injury British Columbia, Canada. Global Spine Journal. 2012; 37 (4): 321 - 329.
7. Fehlings et al., A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury and Central Cord Syndrome: Recommendations on the Timing (<24 Hours Versus >24 Hours) of Decompressive Surgery. Global Spine Journal. 2017; 7(3): 195 - 207.
8. Divi et al., Management of Acute Traumatic Central Cord Syndrome: A Narrative Review. Global Spine Journal. 2019; 9(1): 89 - 97.
9. Grossman et al., A Prospective Multicenter, Phase I Matched-Comparison Group Trial of Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Riluzole in Patients with Traumatic Spinal Cord Injury. Journal of Neurotrauma. 2014; 31: 239 - 255.
10. Fehlings et al., Efficacy and Safety of Riluzole in Acute Spinal Cord Injury: Rationale and Design of AOSpine Phase III Multicenter Double Blinded Randomized Controlled Trial. Global Spine Journal. 2015; 10: 1055.
11. Tetreault et al., The Impact of Riluzole on Neurobehavioral Outcomes in Preclinical Models of Traumatic and Nontraumatic Spinal Cord Injury: Results From a Systematic Review of the Literature. Global Spine Journal. 2019; 10: 1- 14.
12. Wang J, Pearse DD. Therapeutic Hypothermia in Spinal Cord Injury: The Status of Its Use and Open Questions. Int J Mol Sci. 2015; 16(8): 16848-16879.
13. Mdzomba et al. Nogo-A inactivation improves visual plasticity and recovery after retinal injury. Cell Death Dis. 2018; 727.
14. Fehlings et al., Rho Inhibitor VX-210 in Acute Traumatic Subaxial Cervical Spinal Cord Injury: Design of SPinal Cord Injury Rho INhibition InvestiGation (SPRING) Clinical Trial. Journal of Neurotrauma. 2018; 35(9): 1049 - 1056.
15. Guo et al., G-CSF promotes autophagy and reduces neural tissue damage after spinal cord injury in mice. Laboratory Investigation. 2015; 95: 1439-1449.
16. Li et al., Effect of granulocyte colony-stimulating factor mobilizing bone marrow mesenchymal stem cells homing to injury sites in spinal cord injury of rats. West China Medical Publishers. 2018; 33(1): 93 - 100.
17. Minnema et al., Spinal Cord Injury Neuroprotection with Glyburide: a pilot, open labeled, multicentre, prospective evaluation of oral glyburide in patients with acute traumatic spinal cord injury in the USA. BMJ Open. 2019; 9.
18. Sangobowale M., Nikulina E., Bergold PJ., Minocycline plus N-acetylcysteine protect oligodendrocytes when first dosed 12 hours after closed head injury in mice. Neuroscience Letters. 2018; 682: 16 - 20.
19. Gazdic et al. Stem Cells Therapy for Spinal Cord Injury. Int J Mol Sci. 2018; 19(4): 1039.
20. Barrera-Cruz et al. Metodología para el desarrollo y la actualización de guías de práctica clínica: estado actual. Rev Med Inst Seguro Soc. 2016; 54(1): 78-91.