

Indicaciones de corticoterapia intravenosa en urgencias en procesos neurológicos

F. González Martínez

SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL VIRGEN DE LA LUZ. CUENCA.

RESUMEN

Los corticoides han sido utilizados ampliamente en urgencias neurológicas. En algunos casos se han comprobado la inutilidad de este tratamiento que incluso puede ser perjudicial, como es el síndrome de Guillain-Barré. Se revisa el estado actual de la indicación de corticoides en el tratamiento de meningitis bacteriana y tuberculosa, herpes zoster, enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple, neuritis óptica, enfermedades neuromusculares, tumores del sistema nervioso central, traumatismos craneoencefálicos y medulares y parálisis facial. En todas estas situaciones hay alguna evidencia de que el tratamiento con corticoides puede ser útil.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides (CS) y las urgencias neurológicas han estado íntimamente relacionados; estos y la aspirina han formado un grupo de fármacos ampliamente utilizados en los procesos urgentes neurológicos. Esta revisión intentará poner al día la utilización de los CS intravenosos en problemas neurológicos urgentes, intentando no solamente indicar cuándo se deben utilizar sino también cuándo históricamente los hemos utilizado y actualmente no están indicados. Matizaremos aquellos procesos donde todavía existe un grado de controversia apreciable y sus usos son discutidos; también debemos tener en cuenta que, en algunos casos, no hay un grado de evidencia suficiente que avale o no su uso. En determinados procesos se han utilizado recomendaciones de actuación basadas en la eviden-

ABSTRACT

Indications for intravenous steroid therapy in the Emergency setting in neurologic conditions

Corticosteroids have been widely used in neurological emergencies. In some cases this therapy has demonstrated to be useless or even harmful, for instance in the Guillain-Barré syndrome. The present state of the art is reviewed regarding the indication for corticosteroid therapy in bacterial and tuberculous meningitis, herpes zoster, cerebrovascular diseases, multiple sclerosis, optic neuritis, neuromuscular diseases, central nervous system tumours, craneo-encephalic and medullary traumas and facial nerve paralysis. In all these situations, there is some evidence that corticosteroid therapy may be useful.

cia científica, estratificándose la intensidad de cada recomendación según los niveles establecidos de evidencia¹ (tabla 1), aclarando además que algunas recomendaciones son clínicamente indiscutibles aunque su grado de evidencia sea bajo o no establecido, dado que básicamente se trata de trabajos antiguos sin aleatorizar pero que se realizaron con la suficiente evidencia clínica y es imposible éticamente someterlos a procedimientos de ensayo clínico.

INFECCIONES DEL SNC

La utilización de CS como terapéutica añadida a los antibióticos en las meningitis purulentas ha sido y sigue siendo una cuestión controvertida; pese a esto, hoy se utiliza la dexametaxona en las meningitis purulentas de los niños, estando in-

Correspondencia: Félix González Martínez.
Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Luz.
C/ Hermandad Donantes de Sangre, s/n. 16004 Cuenca.



dicada a las dosis de 0,4 mg/kg/12 horas, durante 2 días, o bien 0,15 mg/kg/6 horas durante 4 días, iniciándose habitualmente su administración 10-20 minutos antes de la primera dosis de antibióticos^{2,3}. Un metanálisis publicado demostró claramente su eficacia sobre todo en meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B y sólo si se comienza antes con CS que con antibióticos aportaría beneficios en meningitis neumocócicas, limitando su terapia a dos días⁴. Incluso con esta información, la administración de dexametasona en meningitis es discutida, y en realidad su principal repercusión ha sido para disminuir las secuelas neurológicas y audiológicas en la meningitis infantil, más que para disminuir la mortalidad^{5,7}. Así y todo existe la corriente de opinión de que debe administrarse dexametasona a todos los niños con meningitis bacteriana. En adultos la experiencia es escasa pero parece que debe utilizarse en los casos de meningitis neumocócica^{8,9} y en aquellos casos en los que exista hipertensión endocraneal^{5,10}. Respecto a la utilización de CS en otro tipo de procesos infecciosos del SNS, hay que comentar brevemente que se han utilizado también en meningitis tuberculosa aunque su eficacia no ha sido probada en estudios randomizados, matizando que en estos casos se utilizan tras confirmar el diagnóstico que habitualmente no se realiza en urgencias¹¹.

También los CS se pueden utilizar por vía oral en casos seleccionados de herpes zoster, en aquellos casos donde exista un dolor neuropático agudo asociado a las lesiones típicas como tratamiento del dolor agudo asociado al herpes¹² y siempre inicialmente con antivirásicos específicos del tipo de aciclovir, utilizándose habitualmente prednisona a 1 mg/Kg/día/oral.

PATOLOGÍA VASCULOCEREBRAL

En el ictus isquémico se han utilizado CS intravenosos a altas dosis, y se han evaluado en diferentes ensayos clínicos, habitualmente en aquellos casos con edema cerebral secundaria o a la isquemia. La conclusión no está clarificada del todo; parece evidente que no mejoran el grado de secuelas ni la mortalidad final y, por el contrario, favorecen las infecciones y dificultan el control glucémico, por lo que no están indicados en el ictus isquémico¹³⁻¹⁵, con un nivel de evidencia grado I. En la hemorragia cerebral los CS tienen igualmente un papel controvertido como tratamiento antiinflamatorio en un intento de disminuir la presión intracraneal, por lo que no estarían indicados (nivel de evidencia I, con recomendación de grado A). Solamente su uso estaría claramente indicado en la hemorragia cerebral intratumoral como tratamiento del edema peritumoral (recomendación de grado C)^{14,15}.

TABLA 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia I: grandes estudios aleatorizados con poco riesgo de error tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta).

Nivel de evidencia II: estudios aleatorizados pero con casuística insuficiente para alcanzar significación estadística y, por tanto, con riesgo de error alfa o beta, o estudios aleatorizados pero discutibles y con riesgo de error moderado o grande.

Nivel de evidencia III: trabajos no aleatorizados, en los que se comparan los pacientes que recibieron o no un tratamiento en una misma época.

Nivel de evidencia IV: estudios históricos, no aleatorizados, que comparan resultados entre los pacientes que recibieron o no un tratamiento en diferentes épocas, o los comparan con datos de la bibliografía.

Nivel de evidencia V: series de casos sin controles.

Grado A: apoyado al menos por un trabajo, preferiblemente más, del nivel I.

Grado B: basado al menos en un trabajo del nivel II.

Grado C: apoyado por estudios del nivel III, IV o V.

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Esclerosis múltiple (EM)

Varios ensayos han demostrado la utilidad de los CS en la fase aguda de la EM, sobre todo acelerando la recuperación del brote respecto a la evolución sin tratamiento esteroideo (nivel de evidencia I, con recomendación de grado A)^{16,17}. Por ello habitualmente se utilizan en el tratamiento de la fase aguda de brotes moderados o graves. La primera medicación utilizada fue la ACTH, que actualmente se utiliza en pocas ocasiones; posteriormente se ha venido utilizando la metilprednisolona iv (MTP), considerándose como tratamiento de elección para la fase aguda de los brotes, dado que producía una mejoría más rápida y con menos efectos secundarios^{16,19}, aunque en base a los ensayos realizados de ACTH frente MTP tampoco las diferencias fueron importantes. La duración y las dosis utilizadas con MTP fueron, en algunas ocasiones, diferentes en los distintos ensayos. Las más utilizadas actualmente van desde 500-1000 mg de MTP al día disueltos en 500 mL de suero salino, a pasar en 2 horas aproximadamente durante 3-5 días. Posteriormente algunos autores defienden la utilización de prednisona oral a 1 mg/Kg/día en un intento de evitar rebotes o recaídas. Recientemente se postula que dosis más elevadas de MTP podrían ser más efectivas²⁰.

Neuritis Óptica (NO)

Desde la publicación en 1993 del *Optic neuritis treatment trial*, la MTP iv es el fármaco de elección. En este ensayo, que comparó los resultados obtenidos por CS orales frente a iv, se afirmó que existía una más rápida recuperación en los pacientes tratados con MTP iv que con formas orales^{16,21}. Cuando se utilizó MTP iv, el seguimiento de los pacientes durante dos años reveló una disminución de la aparición de EM definida, lo que parecía indicar que la MTP “protegía” de la evolución a EM definida, y por lo tanto una mejoría evolutiva, pero posteriormente en el seguimiento a los 3 años la tasa de conversión a EM era similar²². En la serie de Beck²¹ los pacientes con NO que acabaron en EM y recibieron altas dosis de MTP fueron de un 7,5%, mientras que a los que no se les suministró MTP llegaron a EM en un 16,7%. Curiosamente los pacientes con NO y lesiones indicativas en RM fueron aquellos donde el efecto “protector” de la MTP fue más evidente²¹. A pesar de que el efecto protector parece ser transitorio y deberá confirmarse con otros estudios parece prudente recomendar altas dosis de MTP en pacientes con NO^{22,23}. Las dosis a utilizar son las denominadas megadosis iguales a las del brote de EM.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Brevemente, puesto que son entidades de difícil diagnóstico en urgencias, podríamos resumir que la efectividad clínica de los CS ha sido probada en: polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria^{24,25}, miastenia gravis²⁶ y el polimiositis o dermatomiositis²⁷ (grado de evidencia I). En otras enfermedades neuromusculares no existen ensayos controlados o son con muestras discretas que demuestran la utilidad de los CS; en cualquier caso el tratamiento esteroideo de estas entidades se realiza generalmente con prednisona por vía oral a dosis de 1 mg/Kg/día.

Respecto al síndrome de Guillain-Barre, merece la pena extenderse brevemente. Desde hace unos años aparecen datos en la literatura sobre la teórica utilidad de los CS en esta entidad, considerándose la duda si eran fármacos eficaces, ineficaces o incluso perjudiciales^{28,29}. En 1998 una revisión de la *Cochrane Library* demostró no sólo su ineficacia sino además que eran perjudiciales³⁰, por lo que actualmente no están recomendados como tratamiento en el síndrome de Guillain-Barre.

TUMORES DEL SNC

La dexametasona es el corticoide de elección para el trata-

miento sintomático de los tumores del SNC, así, el edema asociado a los tumores es frecuentemente tratado con este fármaco, mejorando no solo la cefalea concomitante sino también los déficits neurológicos³¹. La dosis inicial de dexametasona es de 12-16 mg/día (4 mg/6-8 horas) tanto iv como por vía oral, reduciéndose paulatinamente, en pacientes con sospecha de linfoma primario del SNC, es importante conocer que si se utilizan suelen falsear o negativizar los resultados de la biopsia cerebral, incluso mejorando o haciendo desaparecer su hallazgo en las pruebas de imagen y por tanto deben evitarse antes de la cirugía³². El tratamiento con dexametasona debe siempre considerarse también en todos los pacientes que vayan a recibir radioterapia, incluso en aquellos casos que se han disminuido o suprimido antes de la radioterapia deben elevarse de nuevo a 16 mg/día (4 mg/6 horas) 48 horas antes de iniciarse la radioterapia, de esta forma se evitan los síntomas relacionados con el edema cerebral, como son la cefalea, los déficits neurológicos o alteración de la conciencia, reduciéndose a partir de los siete días después del inicio³¹.

TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS (TCE)

Teóricamente y sobre todo después de la experiencia en traumatismos medulares, los CS deberían poder mejorar el edema vasogénico, preservar la barrera hematoencefálica y disminuir el proceso inflamatorio en los TCE, esto no ha sido así, de esta forma, múltiples ensayos han demostrado la ineficacia de los CS como parte del tratamiento del TCE grave³⁵. Los CS han sido utilizados durante más de 30 años en el TCE grave y sólo recientemente se ha postulado su ineficacia aplicando estudios randomizados^{35,36}, aunque en muchas unidades de cuidados intensivos neuroquirúrgicas se siguen utilizando^{35,37}. De cualquier forma los ensayos randomizados del uso de CS en TCE siguen adoleciendo de muestras pequeñas para poder aclarar con rotundidad la posibilidad de un discreto efecto beneficioso del uso de CS, que postulan algunos estudios; incluso uniendo todos los pacientes implicados en ensayos randomizados no sobrepasan los 2000³⁸. Estas razones hacen recomendar la no utilización de CS en el tratamiento del TCE de forma rutinaria. Actualmente se intenta contestar a todos estos interrogantes en el estudio CRASH, que intenta cruzar CS contra placebo en un estudio randomizado y controlado, con una muestra mucho más numerosa de pacientes.

TRAUMATISMOS MEDULARES (TM)

La utilización de CS en patología traumática medular



aguda ha pasado por distintas fases, desde la euforia inicial hasta las dudas que actualmente se plantean; en general se deben utilizar según el protocolo NASCIS II y III y la evidencia del beneficio en la utilización de los CS en TM ha sido el principal impulsor del intento de utilización en los TCE³⁵. El NASCIS II (The Second US National Acute Spinal Cord Injury Study) comparaba CS (exactamente MTP) durante 24 horas frente a placebo en 333 pacientes con TM. A los seis meses los pacientes que recibieron CS en menos de 8 horas del TM, tenían mejor rendimiento en la función motora y en la sensibilidad³⁹, estos resultados fueron obtenidos similarmente en el estudio japonés³⁹. Recientes ensayos han aumentado las horas de aplicación de los CS de 24 a 48 horas con una discreta mejoría en los resultados (NASCIS III)^{35,39}. Las dosis elevadas de MTP se extrapolaron directamente de los ensayos con animales de 30 mg/Kg, y sobre todo intentado la utilización de MTP lo más tempranamente posible. En definitiva, el NASCIS demostraba que para que exista eficacia de la MTP en caso de TM se debería utilizar antes de las 8 horas desde el traumatismo. La controversia actualmente radica en la utilización de los tiempos que utilizaba el

NASCIS II: 24 horas de tratamiento con MTP en forma de bolus inicial de 30 mg/kg administrados en 15 minutos y posteriormente una infusión continua de 5,4 mg/Kg/hora durante las 23 horas siguientes³⁹; el NASCIS III prolongaba el mantenimiento de la infusión de MTP a 48 horas, siempre y cuando el tratamiento debía retrasarse entre 3 y 8 horas después del traumatismo; la revisión de la *Cochrane* en el 2000 se inclinaba más por la pauta larga puesto que parecía mejorar los beneficios de la terapia durante 24 horas. Aunque la controversia sigue abierta sobre cuál de las dos es más eficaz³⁹⁻⁴¹, probablemente los pacientes con TM en los que se inicia la terapia entre las 3-8 horas deberían recibir MTP durante 48 horas y si la recibieran antes de las 3 horas recibirían la pauta de 24 horas⁴².

MISCELÁNEA

Los CS también han demostrado su eficacia en la parálisis facial periférica de Bell y síndrome de Ramsay-Hunt⁴³ a dosis de 1 mg/kg de prednisona por vía oral durante 5 días y gradualmente suprimirlos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Guerra L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin* 1996;107:377-82.
- 2- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Terapéutica antimicrobiana sobre datos clínicos. En: Guía de terapéutica antimicrobiana. Sandford Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2000: 47.
- 3- Quagliarello VJ, Scheld WM. Drug therapy: treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:10:708-16.
- 4- MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Odio CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1998. *JAMA* 1997;278:925-31.
- 5- Fernández Viladrich P. Las meningitis meningocócicas. *Neurología* 1997;12: 181-3.
- 6- Lebel MH, Freig BJ, Syrogiannopoulos A, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: Results of two double-blind, placebo controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
- 7- Wald ER, Kaplan SI, Mason EC Jr, Sabo D, Ross L, Arditi M et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95:21-8.
- 8- Schaad VB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J, for the Swiss Meningitis Study Group. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993;342: 457-61.
- 9- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-16.
- 10- Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:848-51.
- 11- Wood M, Anderson M. Chronic meningitis. En: Walton J. (ed). Major problems in Neurology. WB Saunders Company. London 1988; Vol. 16: 169-248.
- 12- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW JR, Tyring S, Mertz GJ, Papas PG et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125:376-83.
- 13- Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. A controlled study of acute cerebral infarction. *Stroke* 1973;4:547-55.
- 14- Norris JW, Hachinski V. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986;292:21-3.
- 15- Alonso de Leciñan M, Egido JA. Manejo del infarto cerebral en la fase aguda. *Neurología* 1998;13:(supl 3):13-23.
- 16- Fernández Uria D. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14 (Supl 6):1-12.
- 17- Anderson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998;160:16-25.
- 18- Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barite C, Bergamasco B, Baggio GF, et al.

High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: dionical-immunologic correlatins. *Neurology* 1986;36:238-243.

19- Milligan NM, Newcombe R, Compstan DAS. A double blind controlld trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-516.

20- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilía G, Apuglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-6.

21- Beck RW, Clearly PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Pati DVW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-9.

22- Montalban X. Do steroids have a long-term benefit? En: Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R, editors. *Multiple Sclerosis. Clinical challenges and controversies*. Londres: Martin Dunizs, 1997;155-167.

23- Montalban X. Neuritis óptica y esclerosis múltiple. *Neurología* 1998;13:375-6.

24- Serrano-Munera C, Illa I. Avances terapéuticos en enfermedades neuromusculares. *Neurología* 1999;14(Supl 6):36-45.

25- Dyck PJ, PC OB, Oviatt KF, Dinapoi RP, Daube IR, Bartieson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-41.

26- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.

27- Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, TP OH, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis and therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:715-24.

28- Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre sndrome. Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet* 1993;341:586-90.

29- Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-3.

30- Huges RAC, Van der Meché FGA. Corticosteroids treatment for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane Library* 1999;4:1-13.

31- Rosenfeld MR, Gutin PH, Dalmau J. Aspectos prácticos en el diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales. *Neurología* 1999;14:111-20.

32- Koehler PJ. Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anticancer Drugs* 1995;6:19-33.

33- Singh A, Strobos RJ, Singh BM, Rothballer AB, Reddy V, Puljic S, et al. Steroid-induced remissions in CNS lymphoma. *Neurology* 1982;32:1267-71.

34- Ruiz Bailen M, Fierro Roson LJ, Ramos Cuadra JA, Serrano Corcoles MC, Hurtado Ruiz B, Díaz Castellanos MA et al. Manejo del traumatismo craneoencefálico grave en un hospital comarcal. *Emergencias* 2000;12:106-15.

35- Yates D, Roberts I. Corticosteroids en head injury. *Br Med J* 2000;321:128-9.

36- Task force of American Associa-

tion of Neurological Surgeons and Joint Section in Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury. New York: Brain Trauma Foundation, 1995.

37- Jeevaratunm DR, Menon DK, Survey of intensive care of severely head injured patients in the United Kingdom. *BMJ* 1996;312:944-47.

38- Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1997;314:1855-9.

39- Braken MB. Pharmacological interventions for acute spinal cord injury (Cochrane review). In *Cochrane Library, Issue 4, 199*. Oxford: Update Software.

40- Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000;93 (1 Suppl):1-7.

41- Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, Ducker T, Geisler F, Green B, et al. A critical appraisal of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methyprednisolone in acute spinal cord injury. *J Spinal Disord* 2000;13:185-99.

42- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methyprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study*. *JAMA* 1997;277:1597-604.

43- Noya M, Pardo J. DSiagnóstico y tratamiento de ala parálisis facial. *Neurología* 1997;12:23-30.