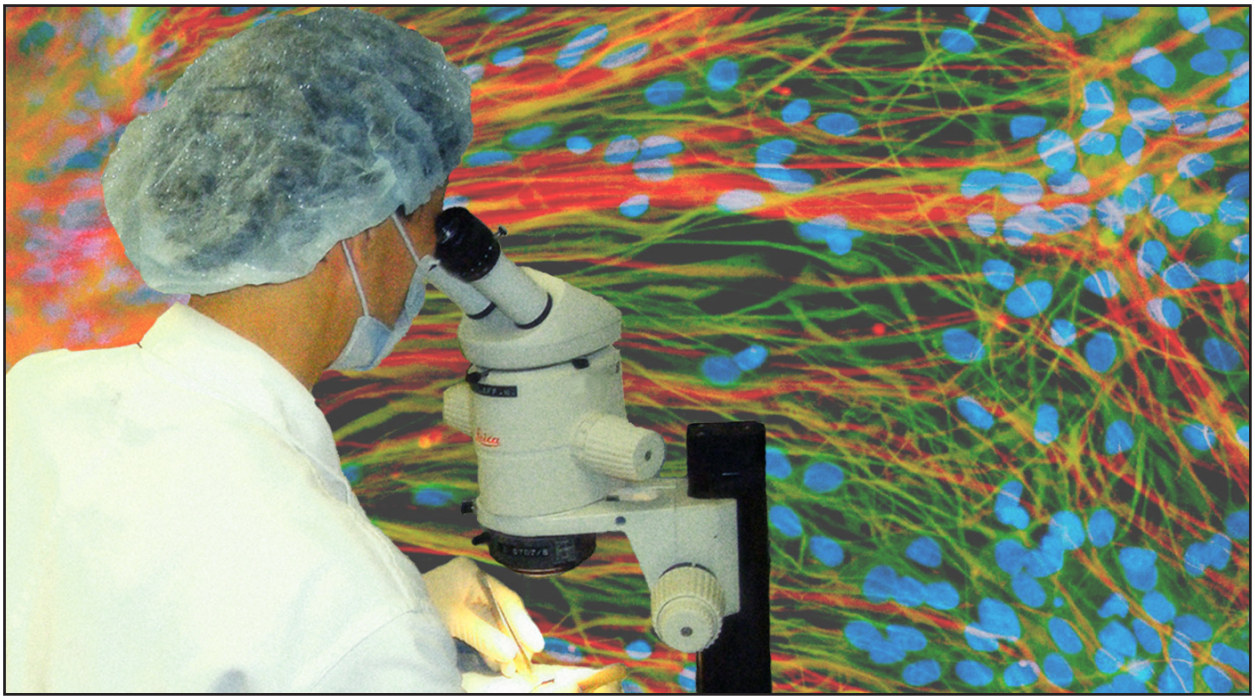
Tratamientos experimentales para lesiones en la médula espinal:



lo que debe saber

si está pensando en la posibilidad de participar en un estudio clínico.

Guía para personas con lesiones en la médula espinal y sus familiares, amigos y cuidadores.

Proporcionada por

ICCP

International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

Imagen de la portada: el fotomontaje muestra un científico investigador delante de una micrografía tricolor de tejido de médula espinal.

ISBN 978-0-9782959-2-9

© International Campaign for Cures of spinal cord Injury Paralysis (ICCP) 2007

revised June 2007

Autores

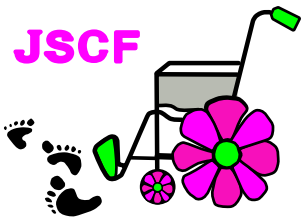
John D Steeves[a]
James W Fawcett[b]
Mark H Tuszynski[c]
Daniel Lammertse[d]
Armin EP Curt[a]
John F Ditunno[e]
Peter H Ellaway[f]
Michael G Fehlings[g]
James D Guest[h]
Naomi Kleitman[i]
Perry F Bartlett[j]
Andrew R Blight[k]
Volker Dietz[l]
Bruce H Dobkin[m]
Leif A Havton[m]
Robert Grossman[n]
Deborah J Short[o]
Masaya Nakamura[p]
Hiroyuki Katoh[p]
William P Coleman[q]
Manuel Gaviria[r]
Alain Privat[r]
Michael W Kalichman[s]
Cynthia Rask[t]

a. ICORD, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health Research Inst., 2469-6270 University Blvd. Vancouver, BC, V6T1Z4,Canadá
b. Cambridge University Centre for Brain Repair, Robinson Way, Cambridge CB2 2PY, Reino Unido
c. Center for Neural Repair, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093,EE.UU
d. Craig Hospital, 3425 South Clarkson Street, Englewood, CO 80113-2811, EE.UU
e. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 132 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107 EE.UU
f. Department of Movement & Balance, Div. of Neuroscience & Mental Health, Imperial College London, Charing Cross Campus, St Dunstan's Road, Londres W6 8RP, Reino Unido
g. University of Toronto, Krembil Neuroscience Center, Head Spine and Spinal Cord Injury Program, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St. Toronto Ontario M5T 2S8, Canadá
h. Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, Lois Pope LIFE Center, 1095 NW 14th, Miami, FL, 33136, EE.UU
i. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 6001 Executive Blvd, Bethesda MD 20892-9525, EE.UU.
j. Queensland Brain Institute, Ritchie Bldg 64A, Univ of Queensland, St Lucia QLD 4072, Australia
k. Acorda Therapeutics, 15 Skyline Drive, Hawthorne, NY 10532, EE.UU
l. Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, CH-8008 Zurich, Suiza
m. Department of Neurology, University of California Los Angeles, Geffen School of Medicine, Neurologic Rehabilitation and Research Program, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769, EE.UU
n. Baylor College of Medicine, Department of Neurosurgery, One Baylor Plaza , Houston TX 77030, EE.UU
o. Midlands Centre for Spinal Injuries, Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic and District Hospital NHS Trust, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, Reino Unido
p. Keio University, School of Medicine, Dept Orthopaedic Surgery, 35 Shinanomachi Shinjuku-Ku, Tokyo 160-8582, Japón
q. WPCMath 703 West Ferry St., C-20, Buffalo, NY, 14222, EE.UU
r. Institut des Neurosciences - CHU St Eloi, INSERM U-583, 80 rue Augustin Fliche, 4295 Montpellier cedex 05, France
s. Research Ethics Program and Dept. of Pathology, University of California - San Diego, La Jolla, California, EE.UU
t. Institute for OneWorld Health, San Francisco, California, EE.UU

Dirección para correspondencia:
Dr. John Steeves, ICORD at UBC and VCH, 2469-6270 University Boulevard, Vancouver, BC, V6T 1Z4, Canadá

Las siguientes organizaciones son miembros del ICCP:

Christopher & Dana Reeve Foundation (EE.UU.) • Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (Francia) • International Spinal Research Trust (Reino Unido) • Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Suiza) • Japan Spinal Cord Foundation (Japón) • Miami Project to Cure Paralysis (EE.UU.) • Neil Sachse Foundation (Australia) • Paralyzed Veterans of America (EE.UU.) • Rick Hansen Foundation (Canadá) • Neil Sachse Foundation (Australia) • Wings for Life (Austria)



Contents

Sección i	Resumen	7
Sección 1	Introducción: ¿Por qué hemos escrito este folleto?	10
Sección 2	¿Cuáles son las probabilidades de ver mejoras funcionales luego de una lesión en la médula espinal (LME) sin un tratamiento farmacológico o trasplante celular?	11
	• La escala de ASIA	11
Sección 3	¿Cuáles son los riesgos al someterse a un tratamiento que no ha completado un programa de estudios clínicos válidos o no ha sido aprobado por un organismo regulador adecuado?	13
Sección 4	¿Qué es un estudio clínico y cuál es el proceso preclínico para desarrollar un tratamiento terapéutico para una LME?	13
	• Etapas de los estudios clínicos	13
	• Diseño del estudio	15
	• Proceso preclínico	16
Sección 5	¿Qué es ético y qué no lo es en la realización de un estudio clínico? ¿Qué es el consentimiento informado?	18
	• Consentimiento informado	19
	• Riesgos	19
Sección 6	¿Qué puede obstaculizar la interpretación correcta de los resultados de un estudio clínico? ¿Qué se puede hacer para evitar que esto suceda?	20
	• Desviaciones	20
	• Sujetos de control	20
	• Evaluaciones a ciegas	20
Sección 7	¿Cómo se miden los beneficios funcionales de un tratamiento experimental para LME?	22
	• Uso de la escala de ASIA en la medición de cambios de función	22
	• Otras herramientas para medir cambios en la función neurológica	23
	• Pruebas funcionales	24
Sección 8	Si participa en un estudio clínico, ¿cómo afecta eso su participación en estudios clínicos de LME futuros?	25
Sección 9	¿Cuáles son algunos de los tratamientos experimentales actuales propuestos para el tratamiento de LME y en qué etapa están en términos de su validación como beneficiosos?	25
	• Enfoques experimentales selectos para el tratamiento de LME	27
Sección 10	¿Qué debe averiguar antes de aceptar participar en un estudio clínico? Lista de verificación para la participación.	31
	• ¿Cuáles deben ser las respuestas?	33
Sección 11	Glosario de términos	34
Sección 12	Referencias	38

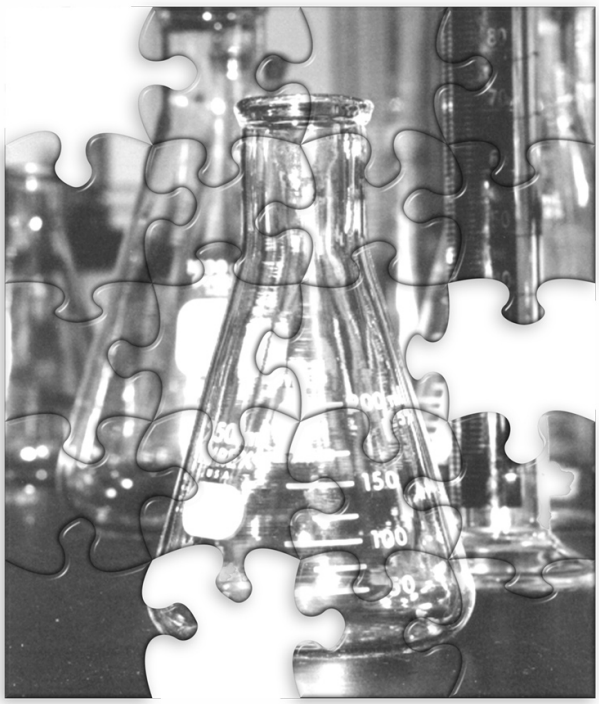
Nota: Esta guía se basa en trabajos científicos publicados y en la opinión profesional de los autores a partir de 2006. La información se revisará periódicamente. Las recomendaciones están sujetas a cambios a medida que se disponga de nuevos conocimientos. El contenido de este documento está destinado a ser un recurso adicional para usted, y no un sustituto o reemplazo de los tratamientos clínicos actuales. Los usuarios de esta guía deberán revisar periódicamente el material para asegurarse de que la información de la guía sea coherente con: 1. la atención clínica razonable que reciben actualmente, y 2. los protocolos de cualquier tratamiento experimental que se les ofrezca para mejorar los resultados funcionales después de una lesión de la médula espinal.

Resumen

Tratamiento experimental para lesiones en la médula espinal: lo que debe saber si está pensando en la posibilidad de participar en un estudio clínico.

Después de una lesión en la médula espinal, a menudo se les dice a los pacientes que no existen tratamientos que reparen el daño. Esto sigue siendo cierto, y la información se proporciona para convencer a la gente de que se concentre en su rehabilitación en lugar de esperar una cura milagrosa. Sin embargo, se han realizado grandes avances en la ciencia de la reparación de la médula espinal; están surgiendo tratamientos que mejorarán la función de personas con lesión espinal, aunque todavía no sea factible una cura completa(el folleto completo proporciona una lista de los enfoques potenciales que están siendo examinados).

A medida que estos nuevos tratamientos avancen del ámbito de laboratorio al clínico, deberán atravesar etapas de estudios clínicos. Este folleto le ofrece información útil si piensa en la posibilidad de participar en un estudio.



¿Por qué son necesarios los estudios clínicos?

Encontrar un tratamiento seguro y que realmente funcione puede resultar sorprendentemente difícil. Los pacientes muchas veces creen que han mejorado debido a un nuevo tratamiento, pero la realidad es que la mejora puede no haber sido causada por el tratamiento. Existen dos problemas principales.

Recuperación espontánea. Inmediatamente después de una lesión espinal, con frecuencia los pacientes están completamente paralizados. La mayoría de las personas se recuperan hasta cierto grado sin tratamiento, y para una algunas pocas personas afortunadas la recuperación puede ser dramática, volviendo casi a la normalidad. El índice de recuperación es mayor en los primeros tres meses, pero la recuperación continúa durante un año o incluso más. Es muy difícil determinar si la recuperación de una persona se debe a esta recuperación espontánea o si es el efecto de un tratamiento, particularmente si dicho tratamiento se aplicó inmediatamente después de ocurrir la lesión. [Vea la sección 2]

El efecto placebo. Las personas con lesión espinal están desesperadas por mejorar. Después de recibir un tratamiento, su fe y esperanza generalmente los induce a informar una aparente mejora. Es habitual en los estudios clínicos que los pacientes que reciben un tratamiento simulado o con placebo informen una mejora considerable de su afección; se puede tratar de una mejora tan importante como la que informan los pacientes que están recibiendo el tratamiento experimental (a veces denominado activo). [vea la sección 5, 6]

Existe el peligro real de que algún tratamiento que no funciona realmente o que incluso podria ser perjudicial se transforme en atención médica estándar porque no fue sometido a un estudio clínico apropiado. [vea la sección 6]

¿Qué debe averiguar antes de inscibirse en un estudio clínico?

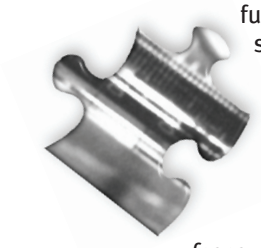
Es comprensible que las personas con lesiones espinales estén desesperadas por mejorar. Los científicos trabajan con mucha dedicación para desarrollar nuevos tratamientos y desean lograr que sus tratamientos ayuden a las personas con lesiones espinales lo antes posible. La urgencia de ambos grupos por dejar de lado los detalles es considerable. La mayoría de los estudios clínicos se planificarán bien y se realizarán con cuidado. Sin embargo, puede haber algunos que se deban evitar. Este folleto, así como el documento de ICCP más extenso que se adjunta, pueden ayudarlo a identificar estudios clínicos buenos. [vea la sección 5]

Un buen estudio clínico pondrá a prueba a un tratamiento que ya ha atravesado una amplia investigación en animales y ha demostrado un efecto fuerte y repetible. El ensayo clínico se diseñará cuidadosamente para comparar un grupo de pacientes que recibe el tratamiento experimental con otro que no recibe ningún tratamiento o que recibe un placebo.

Tratamientos experimentales que se ofrecen sin haber completado un estudio. Algunos tratamientos posibles quizá les sean ofrecidos a los pacientes; generalmente por médicos que creen firmemente que van a funcionar. Al carecerse de un estudio clínico donde se comparen los efectos del tratamiento con un grupo de pacientes de control que reciben un tratamiento con placebo, es casi imposible determinar si el tratamiento es realmente eficaz.

Tratamientos ofrecidos para obtener ganancias materiales. Lamentablemente, cuando los pacientes están desesperados por curarse, existe la oportunidad de que organizaciones menos escrupulosas ofrezcan tratamientos de eficacia no comprobada a quienes los pueden pagar. No se debe pagar ningún procedimiento específicamente relacionado con un programa de estudio clínico, pero usted o su sistema de seguro médico pueden tener que pagar el estándar actual de atención médica.

La creación de nuevos tratamientos para las personas con lesiones espinales probablemente sea lo más difícil que jamas haya intentado la medicina. Hay muy pocas probabilidades de que funcione un tratamiento que se ofrece prematuramente, sin completar un estudio clínico correctamente diseñado; es mucho más probable que sea ineficaz o que incluso resulte perjudicial. Le aconsejamos encarecidamente que sólo participe en estudios clínicos correctamente diseñados y llevados a cabo de tratamientos para los cuales existe evidencia de eficacia convincente a partir de experimentos con animales.



¿Cómo se estructuran los estudios clínicos?

Para que un tratamiento cumpla los requisitos necesarios para ser utilizado con seres humanos, se deben superar tres pasos, o *fases*, de estudio clínico. [Vea la sección 4]

La fase 1 consiste en determinar si el tratamiento es seguro. Una cantidad bastante baja de pacientes, habitualmente entre 20 y 80, reciben el tratamiento, generalmente con una baja dosis inicial, para ver si hay efectos colaterales.

La fase 2 está diseñada para la búsqueda de efectos positivos del tratamiento, y compara pacientes que reciben los tratamientos con un grupo de control.

Si se observa un efecto útil en la fase 2, el estudio pasa a la *fase 3:* aquí, una mayor cantidad de pacientes, generalmente en varias clínicas, recibe el tratamiento activo o un tratamiento de control. Si el tratamiento muestra un claro efecto útil y ningún efecto colateral serio, habitualmente en dos estudios de fase 3 separados, entonces será aprobado por las agencias reguladoras nacionales para el uso clínico.

Diseño de estudios clínicos: La característica clave de la mayoría de los estudios clínicos es la comparación de un grupo de pacientes que recibe el tratamiento activo (experimental) con un grupo de control que no recibe el tratamiento o que recibe un tratamiento inactivo con placebo. La única clase de estudio en la cual éste no es el procedimiento es uno en el cual pacientes cuya condición es muy estable (esto significa pacientes con 1 año o más después de la lesión espinal) actúan como su propio grupo de control y reciben un tratamiento para ver si su condición mejora en comparación con las capacidades anteriores. Cuando el efecto de un tratamiento en el grupo experimental se compara con los resultados de un grupo de control, se deben tomar medidas para garantizar que las personas que realizan las evaluaciones desconozcan si los pacientes han recibido tratamientos activos o simulados (esto se denomina estudio ciego). En numerosos estudios, los pacientes también son ciegos con respecto al grupo que se les asignó, aunque este tipo de ciego a veces es difícil de lograr con tratamientos de lesiones espinales que requieren cirugía. [vea la sección 4]

¿Como lo puede afectar la participación en un estudio clínico? Antes de que cualquier persona se inscriba en un estudio, debe firmar un consentimiento informado. Si es necesario administrar un tratamiento inmediatamente después de una lesión espinal, algunos pacientes pueden no estar plenamente conscientes, de modo que su familia puede dar el consentimiento en su nombre. No todos los pacientes reunirán los requisitos para participar en un estudio, porque la mayoría de éstos seleccionarán grupos particulares de pacientes con tipos específicos de lesiones. Todos los estudios tienen criterios, porque si los pacientes son demasiados diferentes entre sí puede resultar imposible averiguar si el tratamiento funcionó. Después de la inscripción, los pacientes son asignados al azar al grupo de tratamiento activo o al grupo de control. Después del tratamiento o durante el mismo, habrá exámenes de seguimiento frecuentes, para los cuales será necesario acudir a la clínica. Estos exámenes pueden incluir un examen físico completo, análisis de sangre y pruebas de la capacidad para realizar tareas de la vida diaria, con el objeto de evaluar la función de la médula espinal. Usted no deberia pagar por estas visitas.

¿Qué sucede si lo asignan al grupo de control?

Obviamente, la mayoría de los pacientes preferirían recibir el tratamiento activo. Sin embargo, como se describió antes, es imposible decidir si un tratamiento realmente funciona sin contar con pacientes de control que sirvan para hacer comparaciones. Si desdichadamente el tratamiento tiene un efecto colateral no deseado, estar en el grupo de control será una ventaja. Todos los pacientes que participan en un estudio deben beneficiarse recibiendo la mejor atención disponible. Los investigadores del estudio tendrán una política sobre lo que se va a ofrecer al grupo de control al finalizar el estudio. A veces, una posibilidad es una inscripción rápida en un segundo estudio, o la administración de alguna forma de tratamiento aprobado. Si esto no queda claro, puede ser que necesite preguntar. [Vea la sección 4]

¿Qué debe esperar después de un estudio clínico? Al finalizar el estudio es improbable que esté completamente curado. ¿Podría entonces obtener otro tratamiento en otro estudio? Los criterios de inscripción para algunos estudios pueden excluir a los pacientes que ya hayan recibido algunos tipos de tratamiento experimental. Las personas a cargo del estudio tendrán una política con respecto a qué se les ofrecerá a los pacientes al finalizarlo. En el documento completo hay más información sobre este tema; lo puede analizar con los investigadores a cargo del estudio clínico. [vea la sección 8]

Lo invitaron a participar en un estudio clínico. ¿Cómo puede tomar una decisión al respecto?

Antes de participar en cualquier estudio, usted o sus familiares tendrán que otorgar su consentimiento informado. [vea la sección 5] Éstas son algunas de las cosas que deberá aclarar.

Evidencia experimental de que el tratamiento funciona. Cualquier tratamiento que llega a estudios clínicos debe haber sido sometido a pruebas con animales con lesiones espinales y debe haber producido una clara mejora sin efectos colaterales tóxicos. Es importante que este resultado positivo haya sido publicado y haya sido revisado por otros científicos, y que se haya repetido varias veces, en distintas clases de lesión de médula espinal y en más de un laboratorio. Si pregunta, le deben proporcionar un recuento detallado de este trabajo. [Vea la sección 4]

Evidencia de que el tratamiento es seguro. Antes de aplicarlo a pacientes humanos, cualquier tratamiento debe atravesar una serie de pruebas de seguridad. Puede haber sido probado en la fase 1 o en la 2.

Diseño del estudio. Es necesario que sepa si lo inscriben en la fase 1, 2 ó 3. El estudio debe estar registrado ante una entidad reguladora gubernamental adecuada. En un estudio de fase 2 ó 3 bien realizado habrá un grupo de tratamiento y uno de control, y los pacientes se asignarán a uno u otro al azar. Deben tomarse medidas para que los evaluadores estén a ciegas con respecto a si usted está en el grupo de control o en el de tratamiento. Habrá cierta cantidad de exámenes de seguimiento durante un período, a menudo hasta un año después del tratamiento, que se realizarán en la clínica adecuada. Usted no debe pagar por estos exámenes. Al final del estudio debe haber una política clara con respecto a lo que se les puede ofrecer a los pacientes, tanto del grupo de tratamiento activo como del grupo de control.

¿Dónde puede obtener información?

Hay varias opciones:

- Hay buenos sitios Web dirigidos por organizaciones dedicadas a las lesiones espinales miembros del ICCP (vea la página 39). Puede comunicarse con las fundaciones directamente y pedir información. El personal de muchas de ellas consiste de gente con lesiones de la médula espinal. Algunas agencias de investigación gubernamentales también cuentan con información útil en sus sitios Web (por ejemplo los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU.).
- Los investigadores de lesiones espinales en general brindan gustosamente consejos si se les pide; es mejor hacer esto por correo electrónico. Los nombres de los investigadores se pueden obtener en las fundaciones.
- La mayoría de los pacientes tendrán un médico común, que estará preparado para brindar información o para indicar quién es la persona más adecuada.
- Siga leyendo: el resto de este documento contiene muchos más detalles sobre la información que se esboza en este resumen. Comenzamos con una visión general de la escala de ASIA y la recuperación espontánea, después explicamos los riesgos de los tratamientos no aprobados. Examinamos en detalle la anatomía de un estudio clínico, de la fase 1 a la fase 4, así como los puntos básicos del diseño de estudios clínicos y preclínicos. Analizamos la ética de los estudios clínicos, desviaciones, controles y la importancia del consentimiento informado. Repasamos algunas escalas que se utilizan para medir los beneficios funcionales y delineamos algunas preocupaciones que podrían surgir con respecto a la posibilidad de tomar parte en otro estudio mas adelante, después de haber participado en un estudio previo. Le presentamos algunos enfoques experimentales de LME que se están estudiando actualmente. Finalmente, le proporcionamos una lista de usted puede presentarle puede realizar a un investigador si lo invitan a participar en un estudio con seres humanos. Esta lista de verificación le puede resultar útil para tomar una decisión con respecto a participar o no en el estudio.

1 ¿Por qué hemos escrito este folleto?

Este folleto se dirige sobre todo a las personas que viven con una lesión de médula espinal (LME), a sus familiares y amigos. También puede resultar valioso para los profesionales de la salud y para científicos que analizan tratamientos experimentales para la LME.

Nuestro objetivo es aclarar algunas de sus dudas acerca de los tratamientos experimentales y los procedimientos de estudios clínicos* para LME, pero, sobre todo, deseamos proporcionarle un conjunto de preguntas que le deben aclarar satisfactoriamente antes de que usted esté de acuerdo en aceptar un tratamiento experimental o en participar en un programa de estudios clínicos (vea la sección 10).

Este documento se basa en bibliografía revisada por expertos, publicada en revistas científicas y médicos renombrados, así como en la opinión de un panel de expertos de todo el mundo. Este panel consistió de profesores y médicos con amplia experiencia científica y clínica en LME, muchos de los cuales han realizado estudios clínicos de LME, y de personas familiarizadas con la ética y con las prácticas de las regulaciones clínicas. Este panel para las directrices clínicas de LME esbozó un conjunto inicial de directrices para la realización válida de un estudio clínico para LME. Las directrices han sido revisadas por expertos y publicadas en la revista *Spinal Cord*.[1 2 3 4]

> *"Diariamente tratamos con pacientes y familias que buscan desesperadamente respuestas acerca de las lesions de la médula espinal. Lamentablemente hasta ahora hemos tenido muy poco que compartir con ellos para ayudarlos a encontrar respuestas a sus preguntas acerca de las pruebas clínicas, los estudios humanos, y las terapias prometedoras o cuestionables. Este folleto será una invaluable guía para todos."*
>
> - Susan Howley
> Executive Vice President & Director for Research
> Christopher Reeve Foundation

En todo el mundo, la incidencia anual de LME (paraplejia y tetraplejia) varía, según la región, de menos de 20 personas por millón a más de 50 personas por millón.[5] Sin embargo, con el creciente progreso de la atención médica y el aumento de la expectativa de vida para personas que sufren LME, la cantidad de sobrevivientes a nivel mundial es en la actualidad de más de dos millones de personas.

Los científicos y médicos de todo el mundo están buscando formas innovadoras de tratar las LME y de mejorar tanto los resultados funcionales como la calidad de vida tras una LME. La lista de intervenciones experimentales, terapias y dispositivos de asistencia desarrollados en modelos preclínicos con animales es amplia. Lo que es más importante, si estas terapias potenciales se van a aceptar como tratamientos válidos para personas con LME, deberán ser sometidas a estudios clínicos en un futuro cercano. Recientemente se han iniciado algunos estudios clínicos de LME en etapa temprana; varios otros están en una etapa posterior de pruebas preclínicas con animales.

Sin embargo, un hecho problemático es que algunas terapias experimentales, como los trasplantes celulares en la médula espinal lesionada, se han introducido en la práctica clínica sin que se haya completado un programa de estudios clínicos válido. Uno de los objetivos de este documento es explicar las diferencias entre dichas prácticas y los estudios clínicos sólidos que utilizan diseños de estudio válidos.

La Campaña Internacional para Curas de Parálisis por lesiones en la médula espinal (ICCP, Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis) es una afiliación de organizaciones sin fines de lucro cuyo objetivo es facilitar el traslado de tratamientos válidos para las LME de estudios experimentales a modelos animales a través de estudios clínicos, para establecer las mejores prácticas clínicas. Para obtener una lista de las instituciones que son miembros de la Campaña, vaya a la página 4 de este folleto.

El Panel para Directrices Clínicas para LME de la ICCP decidió dirigir el conjunto inicial de directrices al diseño de estudios clínicos para el crecient número de tratamientos experimentales basados en células y en fármacos para proteger o reparar la médula espinal lesionada, ya sea en la etapa aguda o crónica de la LME. Los motivos de este enfoque son los riesgos sustanciales y los posibles beneficios de estos tipos de tratamiento, y el hecho de que algunos de estos tratamientos se hayan ofrecido sin completar un estudio clínico o vayan ser sometidos a estudios clínicosmuy pronto. Los miembros del panel, cuyos nombres aparecen en la lista de autores, ofrecieron voluntariamente su tiempo y esfuerzo en pos de este proyecto durante dos años (2004-06). Los gastos de movilidad y alojamiento del panel fueron subvencionados por la ICCP, e ICORD (con base en Vancouver) proporcionó toda la coordinación logística.

Este folleto presenta una discusión sobre los diversos factores que se deben considerar al diseñar estudios clínicos en LME, y si una persona debe aceptar el participar en un estudio o aceptar un tratamiento que no ha sido validado a través de un programa regulado de estudios clínicos. Al cumplir con directrices lógicas para estudios clínicos, creemos que se puede establecer una ruta legítima para la validación de terapias eficaces que pueden mejorar tanto la función como la calidad de vida de las personas que sufren LME.

* Los términos definidos en el glosario están subrayados de color rojo la primera vez que aparecen en el texto.

2 ¿Cuáles son las probabilidades de ver mejoras funcionales luego de una LME *sin* un tratamiento farmacológico o trasplante celular?

El grado de recuperación funcional que se prevé que ocurrirá de manera natural o espontánea después de una LME depende principalmente de la gravedad o del grado de la lesión espinal. La herramienta de evaluación clínica más común que utilizan los médicos para clasificar el grado de una LME es la escala de incapacidad de ASIA (figura 1), inicialmente desarrollada por la Asociación Estadounidense de Lesiones Espinales (ASIA, American Spinal Injury Association). Los componentes de la escala ASIA también se han utilizado para evaluar los resultados de los pocos estudios clínicos completados hasta la fecha.

La escala de ASIA se desarrolló como un método para clasificar el nivel neurológico y la gravedad de una lesión espinal6 y se basa en una evaluación cuidadosa que mapea todas las funciones sensoriales y musculares o "motoras" preservadas (figura 2). Un panel internacional la revisa y refina permanentemente. Un punto fuerte de la escala de ASIA es que requiere pocos o ningún equipo para ser completada.

ASIA IMPAIRMENT SCALE

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

CLINICAL SYNDROMES

- ☐ Central Cord
- ☐ Brown-Sequard
- ☐ Anterior Cord
- ☐ Conus Medullaris
- ☐ Cauda Equena

Figura 1. Clasificación más común de LME (Grados de ASIA A – E)

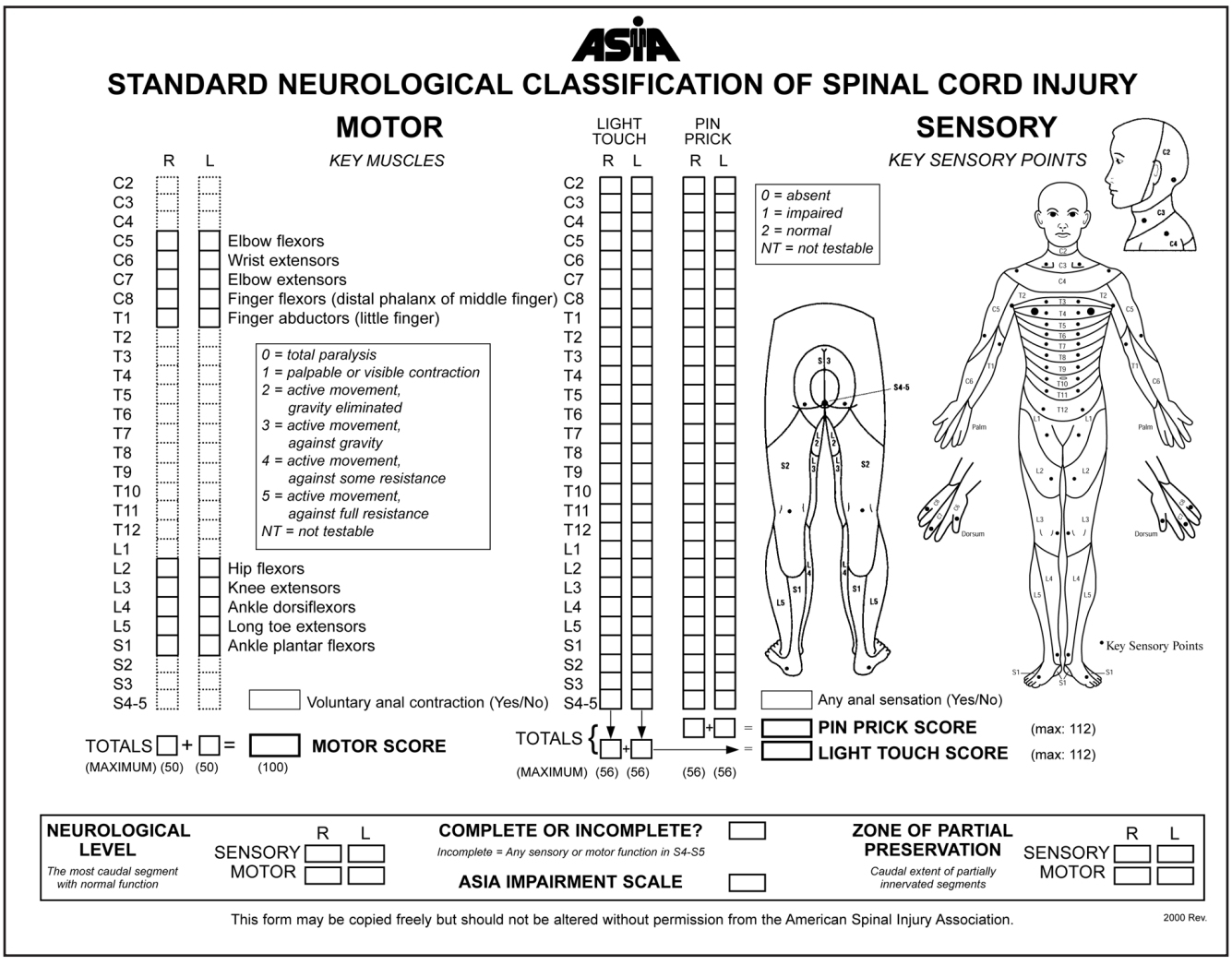


Figura 2. Grupos musculares y sensaciones clave examinados a lo largo de la médula espinal. Cada músculo representativo se evalúa con respecto a la fuerza de contracción de 0 a 5, mientras que la percepción de un toque suave o de la sensación del pinchazo de un alfiler se clasifica en una escala más limitada del 0 a 2. Nota: no hay pruebas confiables para la función motora de la médula espinal cervical superior (en el cuello) o para la médula espinal torácica (en el pecho).

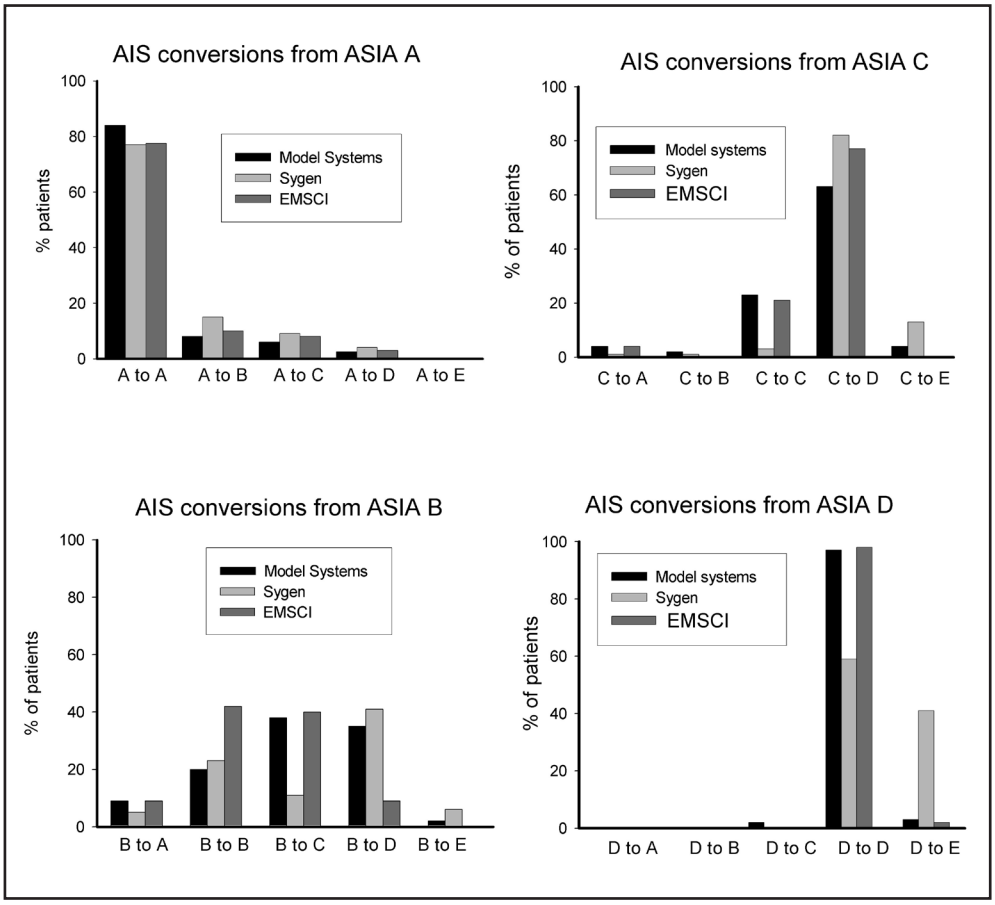


Figura 3. Porcentaje de personas con una lesión de médula espinal que se convierte de cada clasificación de AIS (escala de discapacidad de ASIA) inicial, a veces denominada grado de ASIA. La clasificación inicial generalmente se establece dentro de los primeros tres días a cuatro semanas posteriores a la lesión. En esta figura, la clasificación del grado de ASIA ha sido reevaluada en la fecha del primer aniversario después de la LME, y se grafica el cambio de porcentaje a partir de la clasificación inicial. Por ejemplo, aproximadamente 80% de las personas inicialmente clasificadas como ASIA A seguirán siendo ASIA A en el primer aniversario después de la LME.

Esta información se extrae de la base de datos de Sistemas Modelo de EE.UU., la base de datos de estudios clínicos Sygen y las bases de datos del Multicentro Europeo de Lesión de Médula Espinal (EMSCI, European Multicenter Spinal Cord Injury). Aunque han transcurrido más de veinte años desde el momento en que se recogieron algunos de los datos para los Sistemas Modelo de EE.UU., aún hay cierta coherencia en términos del grado de recuperación espontánea después de la LME que se observó en estos dos grupos. Con la continua mejora de los servicios de emergencia, la atención aguda y la rehabilitación, es probable que estos datos muestren un aumento en los índices de recuperación.

Sin embargo, la clasificación de la escala de ASIA y las evaluaciones sensoriales y motoras subordinadas también pueden ser relativamente subjetivas. Se requiere una capacitación rigurosa para evaluar correctamente y para interpretar los resultados con exactitud. Debido a su relativa simplicidad y a su difundida adopción en todo el mundo, las puntuaciones de ASIA se han utilizado como herramienta de resultados con el fin de seguir las modificaciones en la función neurológica después de una LME, ya sean producidas espontáneamente o como resultado de una intervención terapéutica. Las figuras 1 y 2 muestran algunas de las diferencias funcionales entre los distintos grados de clasificación de ASIA, que varían desde ASIA A hasta ASIA E.

Las personas que inicialmente se clasificaron como con una LME completa, pérdida de función sensoria y motora debajo del nivel de la lesión, son clasificadas como ASIA A (figuras 1 y 2) y tienen el pronóstico más limitado con respecto a la recuperación de alguna otra función después de la LME. Varios estudios sugieren que aproximadamente 80% de estas personas permanecerán como clasificación ASIA A (figura 3). Las personas que inicialmente tienen alguna función sensorial a una altura tan baja como el esfínter anal pero que no muestran ninguna evidencia de función motora por debajo del nivel de la LME se clasifican como ASIA B. Aproximadamente el 40% de esas personas inicialmente clasificadas como ASIA B pueden convertirse a una clasificación ASIA C, aunque la mayoría de las funciones motoras recuperadas pueden no ser completamente funcionales (figura 3). Pero por otra parte, hasta el 40% de las personas inicialmente clasificadas como ASIA B se pueden convertir a una clasificación ASIA D donde la mayoría de los músculos sí muestran movimiento funcionalmente útil. Finalmente, la mayoría (60% a 80%) de las personas que inicialmente se presentan como una clasificación ASIA C se recuperarán a un estado ASIA D (figuras 1 y 3). Muchas personas con clasificación ASIA D pueden caminar independientemente.

De modo que, incluso cuando los únicos signos de función inicial restantes (preservados) son de sensación (clasificación ASIA B), existe mucha evidencia de mejora funcional. En promedio, los resultados funcionales mejoran significativamente para las personas donde existe evidencia inicial de preservación de función motora mínima (ASIA C). La evidencia reciente indica que las personas con LME incompleta (ASIA B-D) pueden seguir mejorando sus capacidades funcionales con rehabilitación física vigorosa y activa después de una LME.[7]

Esto deja a una persona con una LME incompleta con la difícil decisión de sopesar los beneficios frente a los riesgos de un tratamiento experimental invasivo, como el trasplante directo de células en la médula espinal o la infusión de un fármaco en el cuerpo. ¿Recuperarán más función o se arriesgan a perder lo que ya han recuperado? Las decisiones difíciles como ésta requieren una evaluación objetiva y desapasionada de todos los riesgos y los beneficios, basándose en la evidencia preclínica y clínica disponible.

3 ¿Cuáles son los riesgos de someterse a un tratamiento que no ha sido aprobado por un organismo regulador adecuado?

Existen riesgos potenciales al someterse a un tratamiento que no ha sido validado y aprobado por un organismo regulador adecuado, como la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, Food and Drug Administration) de los Estados Unidos. La función de los organismos sanitarios reguladores es el asegurarse de que tanto los riesgos como los beneficios de un tratamiento en particular se cuantifiquen según determinados estándares mínimos antes de que sea aprobado como seguro y eficaz dentro de los límites establecidos por un programa de estudios clínicos válido. Es improbable que una persona que recibe un tratamiento no aprobado logre un beneficio funcional claramente atribuible a ese tratamiento; a la vez, se arriesga a sufrir daños desconocidos y potenciales.

Las directrices generales para los estudios clínicos han sido aceptadas y ratificadas por la mayoría de las naciones. Están en vigencia para proteger al público contra los daños que podrían resultar por tratamientos sin fundamento y sin aprobación. Para la LME, podrían incluir:

1. mayor dolor y de larga duración,
2. mayor pérdida de función,
3. mayor incapacidad,
4. otras alteraciones médicas, y/o
5. la muerte

Además, en caso de que surgieran complicaciones médicas debido a tratamiento no aprobado, se pueden perder la cobertura de atención médica subsiguiente y/o los pagos de apoyo por incapacidades. Dependiendo del tratamiento recibido, su participación en otro estudio clínico de LME puede también estar limitada o vedada (vea la sección 8).

Muchas personas que sufren LME, y también sus familias, creen que los proveedores de atención médica del mundo desarrollado demoran demasiado para adoptar nuevas terapias que a veces están disponibles en un país en desarrollo. De hecho, los científicos, clínicos e instituciones para LME (en los países desarrollados) están sumamente dispuestos a proporcionar cualquier tratamiento nuevo, pero sólo cuando éste haya sido validado de manera objetiva y sin desviaciones como seguro y beneficioso, utilizando estándares cuidadosamente desarrollados.

4 ¿Qué es un estudio clínico y cuál es el proceso preclínico para desarrollar un tratamiento terapéutico de LME?

Un estudio clínico es un estudio de investigación en seres humanos para determinar la eficacia de una terapia o fármaco nuevos. Hay cuatro fases (o niveles) de estudios clínicos. proveedores se requieren todas las fases de un programa de estudio clínico para que la organización reguladora adecuada otorgue su aprobación para el uso terapéutico o clínico; además, cada fase puede implicar diversos estudios sucesivos o paralelos.

Fase 1 – Piloto de seguridad: Los estudios de fase 1 (o "piloto") comienzan con la primera administración de la intervención terapéutica en un ser humano (por ejemplo fármaco experimental, trasplante celular, estrategia de rehabilitación o dispositivo de asistencia) y examina diversos aspectos de la seguridad e interacción entre el tratamiento y el sujeto, a menudo en una pequeña cantidad de sujetos. Un estudio de fase 1 (vea la página 15) generalmente se basa en evaluaciones de seguridad preclínicas extensas y está diseñado con un margen de seguridad incorporado entre las dosis y las duraciones de tratamiento más altas exploradas en estudios con animales y/o protocolos de tratamientos de seres humanos anteriores. La evaluación de la seguridad es un aspecto importante de todas las fases de desarrollo clínico, pero es el resultado primario de los estudios de fase 1, que pueden exponer los eventos adversos (efectos colaterales o complicaciones) más comunes de cualquier intervención.

Otro aspecto importante de los estudios farmacológicos de fase 1 es la medición de la farmacocinética, y potencialmente la farmacodinamia de la terapéutica. La farmacocinética es el estudio de lo que el cuerpo le hace a un fármaco, con énfasis en el tiempo requerido para la absorción, distribución en los tejidos corporales, el modo y grado de metabolismo, o la distribución y el medio de excreción. La farmacodinamia es el estudio de lo que un fármaco le hace al cuerpo, con énfasis en los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como

Los estudios clínicos de **fase I** prueban una nueva intervención biomédica en un pequeño grupo (20-80) de personas por primera vez para evaluar la seguridad (determinar un rango de dosificaciones de seguridad, identificar efectos colaterales, etc.).

Los estudios clínicos de **fase II** estudian la intervención biomédica o conductual en un grupo mayor (varios cientos) de personas para determinar la eficacia y para evaluar mejor su seguridad.

Los estudios de **fase III** investigan la eficacia de la terapia en grupos grandes (de varios cientos a varios miles) de seres humanos, para comparar la intervención con otras intervenciones estándar o experimentales, así como supervisar efectos adversos.

Los estudios de **fase IV** se realizan después de que la intervención se ha lanzado al mercado. Estos estudios están diseñados para supervisar la efectividad de la intervención aprobada en la población general y para recoger información acerca de cualquier efecto adverso asociado con el uso generalizado.

los mecanismos de acción del fármaco y la relación entre la concentración del fármaco y su efecto. En el caso de los tratamientos celulares, será importante llevar a cabo estudios equivalentes del destino de las células o los tejidos implantados, pero puede resultar mucho más difícil de implementar.

Los estudios de fase 1 pueden (aunque la mayoría de las veces no lo hacen) incluir sujetos de control y habitualmente se desarrollan de manera "no ciega" o abierta, en cuyo caso tanto los participantes como los investigadores saben qué fármaco se está utilizando en las pruebas y qué dosificaciones se están administrando. Los estudios de fase 1 de tratamientos no invasivos o mínimamente invasivos (es decir, que no requieren cirugía) con frecuencia se llevan a cabo en voluntarios sanos. En contraste, muchas de las terapias potenciales para LME probablemente sean invasivas; por lo tanto, es previsible que la mayoría de los estudios de fase 1 sólo involucren a personas con LME. Como resultado, existe la oportunidad de realizar una evaluación preliminar del posible beneficio terapéutico del tratamiento experimental cuando se prueba por primera vez en seres humanos. Cuando esto ocurre, el estudio generalmente se vuelve a rotular como estudio de fase 1/2a. Obsérvese que cualquier dato de eficacia (beneficio clínico) derivado en un estudio de fase 1/2a no sería una validación para ese tratamiento, sobre todo debido al tamaño reducido de la muestra y a la carencia de evaluaciones a ciegas

Fase 2 – Exploratoria terapéutica: En los estudios de fase 2, el objetivo primario se concentra en la exploración del efecto terapéutico potencial cuando se lo compara con un grupo de control no tratado o con placebo. Ésta es también la fase clínica donde se examinan las cuales son las evaluaciones de resultados más adecuadas para detectar un posible beneficio terapéutico. De este modo, un estudio de fase 2 está diseñado para demostrar la "actividad" de una intervención: es decir, para demostrar que la intervención está asociada con una modificación positiva de las variables relevantes, con criterios estadísticos menos estrictos que los estudios de fase 3. Existen varios diseños de protocolo para estudios de fase 2, pero todos los estudios en esta etapa deben incluir sujetos de control y alguna forma de evaluación a ciegas donde la persona que toma las mediciones de los resultados y/o evalúa los datos de los resultados no sepa a qué tratamiento o grupo de control fue asignado el sujeto. El diseño preferido de fase 2 sería un estudio controlado aleatorizado (ECA) donde cada participante se recluta prospectivamente (es decir, de ahí en adelante) y se asigna al azar al grupo experimental o al de control del estudio, y donde los investigadores y, de ser posible, los participantes están ciegos con respecto al grupo del estudio al cual han sido asignados.

Otra característica común de los estudios de fase 2 es el uso de criterios de inclusión relativamente restrictivos para asegurar un estudio más uniforme y de ese modo reducir variaciones y resultados aleatorios. Por ejemplo, puede no resultar óptimo en un estudio de fase 2 comparar simultáneamente datos de sujetos con funciones motoras completas (ASIA A y B) con sujetos con función motora incompleta (ASIA C y D). Para evitar comparar elementos no comparables, muchos estudios de fase 2 tienen distintos grupos de sujetos en el estudio (a veces denominados "ramas" o "cohortes" del estudio), que son diferentes de otros grupos y se pueden evaluar por separado.

Incluso aunque la mayoría de los estudios de fase 2 declaren un umbral primario de criterio de valoración clínico y de resultado, también deben evaluar varios criterios de valoración clínicos diferentes (resultados secundarios) para guiar la selección del resultado primario más definitivo que se va a utilizar posteriormente en un estudio de fase 3. Es bastante frecuente que se lleve a cabo más de un estudio de fase 2 para explorar otras poblaciones objetivo que podrían recibir el beneficio del agente terapéutico.

Fase 3 – Eficacia terapéutica: Los estudios clínicos de fase 3 generalmente son la fase definitiva o "pivotal" del estudio clínico y típicamente se llevan a cabo como un estudio controlado aleatorizado. El objetivo radica en confirmar la evidencia preliminar obtenida en la etapa de fase 2 con un beneficio clínico estadísticamente significativo del tratamiento experimental en un grupo grande de sujetos, generalmente entre varios centros en los que se realizan los estudios. Estos estudios también proporcionan los datos de seguridad más informativos porque generalmente incluyen un mínimo de varios cientos de sujetos y proporcionan información sobre personas que reciben tratamiento y sobre personas que forman parte del grupo de control con placebo. Se puede realizar una comparación acertada del índice de ocurrencia de efectos adversos de todos los tipos, así como una amplia gama de otras mediciones clínicas que se supervisan detalladamente, buscando la posibilidad de cambios inesperados o no deseados.

Debido a que el estudio de fase 2 puede haber sido realizado en un subconjunto bien definido de pacientes con LME, también puede considerarse la posibilidad de incluir un espectro más amplio de sujetos en un estudio de fase 3. Sin embargo, generalmente se aconseja mantener el diseño de los estudios de fase 3 similar al de los estudios de fase 2 precedentes para que el resultado sea más predecible. Igualmente, sólo es posible estimar con exactitud la cantidad de sujetos requerida para un estudio de fase 3 significativo si hay datos preexistentes de un estudio similar que ha utilizado sujetos similares.

Si la investigación de fase 3 concluye con la demostración válida de un beneficio clínico estadísticamente significativo proporcionado por la terapéutica y un perfil de seguridad aceptable, por lo general se presenta una solicitud a la organización reguladora adecuada para obtener la autorización de comercialización del tratamiento. Algunas jurisdicciones, por ejemplo los Estados Unidos, prefieren que se complete un segundo estudio confirmatorio de fase 3 antes de otorgar la aprobación del tratamiento, pero existen numerosos factores que pueden influir sobre este requisito, incluyendo los beneficios relativos de los tratamientos actuales. La presentación para obtener aprobación reguladora implica una enorme cantidad de documentación, con respecto a todos los estudios preclínicos y clínicos realizados y la documentación médica de todos los sujetos,

para que el organismoregulador pueda realizar su propio análisis independiente del conjunto completo de datos que se refieren a la seguridad y eficacia de la nueva intervención.

Fase 4 – Uso terapéutico: La fase 4 comienza con la aprobación de la comercialización, el etiquetado y la introducción de la intervención terapéutica para uso clínico para un tipo específico de trastorno. Incluye la supervisión permanente con respecto a la seguridad terapéutica, teniendo en cuenta las posibles interacciones farmacológicas y las contraindicaciones, la optimización continua de los regímenes de administración de dosis y terapéutica y estudios para delinear información adicional sobre los riesgos, beneficios y uso óptimo de la intervención.

Configuraciones de protocolos de estudios clínicos y diseños de estudios: Existen numerosas maneras de diseñar estudios y cada una de ellas tiene sus puntos fuertes y sus limitaciones específicas. Un problema importante para todos los estudios clínicos es el potencial de que haya desviaciones, aunque no sea intencional, que influyen sobre la interpretación de los resultados clínicos. Hay diversos grados de condición de ciego para controlar y limitar quién sabe qué tratamiento recibió el sujeto (si es que recibió alguno). El primer estudio clínico generalmente es abierto, y la identidad del tratamiento recibido es conocida tanto por los investigadores como por los participantes. Esto normalmente debería estar reservado para los estudios de fase 1 que se ocupan de la seguridad. Se han usado protocolos abiertos en el estudio de intervenciones farmacológicas y quirúrgicas de LME en estudios de fase 1.[8 9 10 11 12]

El siguiente nivel es un estudio de ciego simple donde o el investigador clínico o el sujeto (pero no ambos) están 'ciegos'. En el caso de los estudios de LME donde una intervención quirúrgica forma parte del protocolo experimental, puede ser necesario que el cirujano sepa qué se realiza en ese sujeto. Aunque es preferible que los pacientes de los grupos de control y experimentales sigan 'ciegos' con respecto al tratamiento recibido, esto no siempre resulta posible. Sin embargo, es importante que los examinadores que evalúan los resultados permanezcan ciegos al tratamiento que se proporciona. Esto puede requerir supervisión para garantizar que un sujeto no le revele al evaluador a qué grupo de tratamiento ha sido asignado.

Puede surgir la interferencia de dificultades éticas o legales con el uso de la condición de ciego cuando se trata de procedimientos operativos simulados. Sin embargo, se han implementado estudios quirúrgicos simulados en trastornos neurológicos en años recientes, y han demostrado ser críticos para comprender e interpretar los resultados[13,14], de modo que también deben ser considerados en los estudios de LME. De nuevo, las evaluaciones de los resultados deben ser ciegas utilizando técnicas tales como vendaje idéntico de las capas externas de piel durante las evaluaciones a cargo de examinadores independientes. Se ha utilizado el ciego simple de una medición de resultado primario en estudios controlados aleatorios de fase 2 usando los glóbulos blancos (conocidos como macrófagos autólogos) del propio paciente en el tratamiento de LME.[12]

Finalmente, un diseño de doble ciego es óptimo; allí ni el sujeto que participa en el estudio ni los investigadores, el personal institucional o la empresa auspiciante saben qué tratamiento recibió cada sujeto durante el estudio. La condición de ciego ideal asegura que los tratamientos no pueden distinguirse a partir de la experiencia subjetiva, apariencia, tiempo o método de administración por ninguno de los sujetos, investigadores, personal de investigación o personal clínico. Esto se debe mantener durante la realización de todo el estudio, desde la determinación de elegibilidad hasta la evaluación de todos los resultados. El diseño de doble ciego se ha usado en numerosos estudios farmacológicos de LME, incluyendo investigaciones de metilprednisolona y gangliósido GM1 en LME aguda[15 16 17 18 19,4-]aminopiridina en LME crónica[20 21] y en estudios quirúrgicos para el mal de Parkinson[10].

El diseño de grupos paralelos es el diseño de estudio clínico más común para estudios pivotales de fase 3. Los sujetos se asignan al azar (a menudo en igual número) a una o más ramas de tratamiento, cada una de las cuales realiza pruebas de un tratamiento o de una combinación de tratamientos diferentes. Los tratamientos podrían incluir el producto bajo investigación a una o más dosis, y una o más condiciones de control como un placebo inactivo[16 22] o un fármaco comparable[15 23]. Puede haber un tratamiento actual presente tanto en la rama activa del estudio como en la de control (como metilprednisolona en el estudio multicéntrico de GM1)[19]. Los supuestos que subyacen al diseño del grupo paralelo son menos complejos y más robustos que los de otros diseños.

Los diseños cruzados asignan al azar el orden en que los sujetos se exponen a una secuencia de dos o más tratamientos (por ej. control con placebo y terapéutica experimental). Por lo tanto, los sujetos reciben el tratamiento y el placebo en distintos momentos, y actúan como sus propios controles para comparaciones de tratamiento. Este enfoque se ha usado en la evaluación de 4-aminopiridina en lesión crónica20. Cuando los sujetos actúan como sus propios controles, la capacidad funcional del sujeto debe ser estable (invariables) antes de la aplicación del tratamiento experimental. Las capacidades funcionales de una persona con LME aguda o subaguda pueden variar significativamente en poco tiempo; por eso, este tipo de diseño normalmente se limitará a estudios de LME crónica, donde se prevé que la capacidad funcional que se va a evaluar va a ser relativamente estable.

Los efectos relevantes del tratamiento se deben desarrollar completamente dentro del período de tratamiento y se deben revertir después de la interrupción del tratamiento. Un problema importante del diseño cruzado es la posibilidad de efectos residuales (influencia remanente) del tratamiento experimental o de control con placebo, que pueden influir sobre el resultado después de que el sujeto ha cruzado a la rama de tratamiento opuesta. El tiempo de "eliminación" entre ramas de tratamiento debe ser lo suficientemente prolongado como para permitir la

reversibilidad total de cualquier efecto del tratamiento. Una ventaja del diseño cruzado es que puede permitir una reducción de la cantidad de sujetos o de evaluaciones necesarias para lograr una potencia estadística específica.

Proceso preclínico para desarrollar un tratamiento terapéutico para la LME: La mayoría de las personas con LME quieren comprender cómo un descubrimiento científico se transforma en una terapia válida. A continuación se enumeran algunos de los pasos fundamentales de este proceso. Observe que no existen regulaciones gubernamentales que limiten los reclamos de los autores de estudios preclínicos utilizando modelos animales. En cambio, los científicos están limitados por el saludable y a menudo exigente escepticismo del proceso de revisión de expertos que es utilizado por cualquier revista científico o médica legítima. Por diversos motivos, los científicos a menudo no completan todos los elementos de los experimentos que la mayor parte del mundo científico desearía ver cumplidos antes de que un descubrimiento terapéutico se presente para su traslado al tratamiento de seres humanos. Afortunadamente, en la mayoría de los países desarrollados existen varias barreras de seguridad que se deben atravesar, a satisfacción de la organización reguladora adecuada, antes de que un tratamiento en investigación se administre a seres humanos.

El proceso preclínico:

Un investigador tiene una idea para una nueva terapia

↓

Se realizan estudios en modelos animales, incluyendo medidas de los resultados funcionales que también se podrían utilizar en estudios clínicos con seres humanos

↓

La investigación es revisada por expertos y validada de forma independiente

↓

Se notifica a los organismos reguladores

↓

Se diseña un estudio clínico, incluyendo el establecimiento de farmacodinamia, farmacocinética y seguridad preclínica

Aquí se presenta una vía de validación deseable para cualquier descubrimiento preclínico. El elemento esencial es que los hallazgos iniciales se deben confirmar a través de estudios independientes en manos de uno o más grupos de científicos. Esta validación de los resultados originales puede implicar una replicación completa del experimento original, pero también puede:

1. usar variaciones o tipos levemente distintos del tratamiento experimental para la LME, que ***demostrarían la robustez*** del hallazgo. Resumiendo, después de que se ha identificado inicialmente el objetivo terapéutico, se pueden utilizar varias técnicas científicas distintas para abordarlo. Algunos o todos estos enfoques distintos deben proporcionar resultados similares.
2. usar distintas especies, lo que ***demostraría la naturaleza fundamental*** del objetivo y/o la intervención terapéutica. Hay opiniones divididas con respecto a si se deben completar modelos animales primates (por ejemplo monos) antes de un estudio clínico. Sin embargo, la mayoría de los científicos apoyaría la noción de que se debe completar más de un modelo animal de LME (es decir, distintas especies animales) antes de un estudio clínico. Generalmente se requieren estudios en dos especies para la evaluación de la seguridad de un nuevo tratamiento.
3. usar el tipo de lesión espinal más adecuado desde el punto de vista clínico para imitar la condición de los seres humanos, lo que ***demostraría la relevancia*** del descubrimiento para una posible aplicación en seres humanos. Los investigadores están cada vez más convencidos de que la eficacia preclínica se debe establecer en un modelo clínicamente relevante de la condición en seres humanos. En los seres humanos, la LME más común es una lesión de tipo contusión o compresión. Por lo tanto, si los hallazgos iniciales utilizaron una lesión espinal de tipo lacerante (es decir, una médula espinal seccionada o el uso de un modelo animal con una lesión mínima de la médula), también sería deseable contar con una serie de experimentos que examinen la eficacia del tratamiento experimental en una lesión espinal de tipo contusión.

Otro aspecto importante de los estudios preclínicos debe ser la inclusión de una medida del resultado "funcional" que sea similar a la que se podría utilizar en un estudio clínico con seres humanos. En otras palabras, la evidencia anatómica de reparación neuronal es sugerente pero insuficiente. Si un estudio clínico no logra demostrar un beneficio clínico, es importante saber si esto se debe a que la evaluación clínica empleó una medida de los resultados que no pudo detectar un cambio funcional sutil o si el tratamiento simplemente no funcionó en seres humanos. Si se cuenta con medidas de resultados comparables y validadas en el nivel preclínico y clínico de estudio se puede presentar un caso más sólido de que el tratamiento experimental se había probado con honestidad pero no fue efectivo en seres humanos como lo fue sido en animales.

Por supuesto, uno se puede preguntar con cierta lógica, "¿Por qué los resultados preclínicos no siempre se replican y validan de forma independiente antes de pasar a un estudio clínico?" Hay muchas explicaciones, que incluyen:

1. No hay muchos incentivos para replicar los hallazgos de otra persona porque:
   - se le da poco crédito a un investigador que es "segundo"

- la imposibilidad de replicar el hallazgo inicial a menudo es atribuida a diferencias en la metodología usada por los autores originales.

2. Los organismos reguladores gubernamentales no sienten interés por validar o regular descubrimientos en la etapa preclínica (por ejemplo el mandato de la FDA es proteger a las personas, no validar la ciencia). Como consecuencia, los hallazgos preclínicos no se aplican y es improbable que alguna vez se coordinen a nivel mundial.
3. En el caso de las investigaciones con patrocinio comercial, el compuesto terapéutico bajo investigación puede no estar libremente disponible para otros científicos. Los altos costos de los programas de desarrollo fallidos hacen que los emprendimientos comerciales habitualmente sean muy cuidadosos con respecto a la replicación de sus resultados antes de continuar. Sin embargo, a menudo se resisten permitir que se realice una investigación fuera de su control, especialmente debido a la posible pérdida de propiedad intelectual asociada (es decir, patentes).
4. Sin la protección de patentes, muchas terapias potenciales tienen pocas probabilidades de avanzar hacia el desarrollo clínico. El desarrollo y la validación de un fármaco para el uso clínico puede superar los $500 millones de dólares.
5. Otros enfoques (especialmente intervenciones quirúrgicas) que no están fuertemente regulados pueden avanzar a estudios clínitas que quizás sean demasiado impacientes para realizar más estudios con animales.

En pos del análisis, digamos que el hallazgo científico preclínico se ha replicado de forma independiente. ¿Qué debe suceder ahora? Bien, se deben establecer varios detalles importantes. Por ejemplo, algunos de los problemas más destacados son:

1. Se debe establecer contacto con el organismo regulador adecuado (como la FDA en los EE.UU.) con el fin de comprender los requisitos necesarios para avanzar hacia un estudio con seres humanos.
2. Se debe establecer la ruta de administración del tratamiento al paciente (el método clínico efectivo para administrar el fármaco o las células). Por ejemplo, ¿implicará el trasplante de células directamente en el tejido espinal, encima de la médula o en la corriente sanguínea? ¿El fármaco experimental se debe infundir en la médula espinal, sobre la médula, por vía intravenosa, o se debe proporcionar como medicamento oral? Cuanto más invasiva sea la vía de administración, mayores serán los riesgos para el paciente (por ejemplo riesgo de infección).
3. Se debe identificar el momento oportuno para el tratamiento experimental (la "ventana de oportunidad" efectiva). ¿El tratamiento se puede administrar en cualquier momento o debe ser administrado dentro de una ventana de tiempo definida después de la LME?
4. Se deben establecer instalaciones para la producción segura y uniforme de la formulación precisa del fármaco, el dispositivo o la célula experimental. Hay regulaciones muy detalladas que se aplican a instalaciones de este tipo, conocidas como buenas prácticas de fabricación (BPF), que son establecidas por los organismos reguladores. La característica fundamental de tales regulaciones es que cada ingrediente, proceso, procedimiento y equipo utilizado en los procedimientos del estudio se evalúa con rigurosidad, se documenta y no se puede modificar sin niveles de prueba, evaluación y documentación equivalentes.
5. Se deben establecer la farmacodinamia y la farmacocinética del fármaco o la célula basándose en estudios continuos con animales; hay que incluir las relaciones dosis-respuesta y el escalonamiento necesario de la presunta dosis efectiva para uso con seres humanos.
6. Se debe establecer de forma independiente la seguridad preclínica (con alguna eficacia adicional, en lo posible) del tratamiento en especies de animales que no sean roedores, a menudo mediante una organización de investigación contratada (OIC) que opera según otro conjunto de directrices estrictas para la validación y documentación de métodos, denominado buenas prácticas de laboratorio (BPL). Estos estudios incluirían una serie de exámenes para establecer que el tratamiento experimental no causa efectos colaterales adversos con las dosis y las duraciones de tratamiento previstas, generalmente mediante pruebas con dosis mucho más altas y tratamientos más prolongados para explorar los límites de tolerabilidad.

A este nivel, puede parecer que se trata de un proceso de desarrollo muy comprometido y exigente. Y así debe ser. Los tratamientos que estamos considerando podrían tener consecuencias extremas para la gente si no se completan de manera estricta.

5 ¿Qué es ético y qué no lo es en la realización de un estudio clínico? ¿Qué es el consentimiento informado?

Obligaciones éticas: El valor de cualquier investigación, incluso una sobre LME, depende en parte de la ética del diseño y de la realización de los estudios de investigación. Un estudio que implica riesgos para los seres humanos no puede defenderse éticamente si no tiene defensa científica. Todos estamos interesados en la ética de las investigaciones, incluyendo la obligación de proteger los derechos de las personas y de minimizar los daños, así como maximizar los beneficios. Además, todos estamos interesados en evitar cualquier compromiso de la realización ética de un estudio clínico que podría crear la necesidad de cuestionar algún hallazgo. Los estudios con diseño deficiente y no ético pueden resultar en costos terribles en términos de tiempo, dinero y, lo que es más importante, la posibilidad de lesiones u oportunidades perdidas entre las personas que son sujetos del estudio. Por estos motivos, la mayoría de los investigadores del mundo cumplen principios bien establecidos para la realización ética de las investigaciones con seres humanos.

Es esencial que los estudios clínicos se realicen de manera ética:

- los investigadores no deben recibir pagos por probar tratamientos, y no se debe pedir que los sujetos paguen por participar en estudios;
- los estudios deben diseñarse para que brinden conclusiones útiles;
- no se deben exagerar los beneficios potenciales.

Todo estudio clínico con seres humanos debe, como mínimo, cumplir las directrices internacionales de la Declaración de Helsinki[24] y los estándares del país anfitrión, como el informe Belmont en EE.UU.[25] Cuando los estándares entran en conflicto, es responsabilidad de los investigadores trabajar con los comités de revisión y los organismos reguladores para determinar la mejor manera (si existe alguna) en que el estudio puede proseguir.

Un tema ético que a veces se pasa por alto es que los investigadores que dirigen un estudio clínico no tienen permitido aceptar pagos por el tratamiento que se está estudiando; tampoco está permitido cobrar a los sujetos por su participación. Esta regla tiene vigencia para evitar que un investigador desvíe los resultados de un estudio clínico en un intento de encontrar un beneficio para una terapia cuando en realidad no tiene ninguno. Si un clínico o un cirujano le cobraran a un paciente por recibir un tratamiento con una terapia experimental que todavía no está validada o aprobada para el uso clínico, la comunidad científica consideraría esto como un estudio clínico no ético. Por definición, un estudio clínico se lleva a cabo porque no se sabe si el tratamiento experimental será efectivo o seguro. Sería falto de ética cobrarle a alguien por su voluntad de asumir los posibles riesgos de participar en un estudio con seres humanos como éste.

Los estudios clínicos buenos están diseñados para evitar o minimizar una posible confusión originada en una amplia variedad de factores que podrían tornar poco claros los resultados del tratamiento. Un estudio clínico se debe realizar de manera tal que probablemente produzca información interpretable y útil acerca de si un nuevo tratamiento es o no seguro y efectivo. Los estudios que no rinden conclusiones útiles resultan costosos para la comunidad con LME y la sociedad como un todo.

Es importante que los sujetos que consideran la posibilidad de inscribirse en un estudio clínico comprendan que están consintiendo a un procedimiento puramente experimental de beneficio desconocido y que incluso podría causar eventos adversos graves como el empeoramiento de la función neurológica o la muerte.

No se deben exagerar los beneficios potenciales de un estudio clínico. Todos los participantes de un estudio clínico recibirán el estándar de atención existente, pero en estudios de etapas más avanzadas, sólo algunos de los sujetos recibirán el tratamiento experimental que se está estudiando. Para asegurarse de que se detecte hasta la menor mejora, la mayoría de los estudios clínicos deben comparar los efectos de un tratamiento existente con los efectos del tratamiento existente más el tratamiento experimental. La alternativa al tratamiento experimental a menudo se denomina tratamiento con placebo. El grupo de sujetos que recibe el tratamiento con placebo se denomina grupo de "control," y aunque no se beneficiarán de manera directa con las posibles mejoras, tampoco correrán los riesgos de problemas inesperados que se podrían presentar con el enfoque experimental.

Se debe recordar, además, que es relativamente fácil obtener respuestas positivas de los sujetos que participan en un estudio cuando saben que se les ha tratado con una terapia experimental y cuando prevén o esperan un beneficio. Éste es un ejemplo de "efecto placebo".

Ni siquiera los investigadores son inmunes al riesgo de desviaciones, debido a su esperanza de encontrar algo que sea efectivo. Con el fin de reducir la posibilidad de desviaciones en el resultado de un estudio, los estudios clínicos éticos y válidos generalmente asignan a los sujetos al grupo experimental o al de control del estudio de manera aleatoria. Lo ideal sería que ni el investigador ni el sujeto sepan a qué grupo ha sido asignado el sujeto

hasta después de completado y analizado el estudio. Resumiendo, todos los involucrados están ciegos con respecto a qué tratamiento se proporcionó a qué sujeto.

Las evaluaciones de cualquier cambio en las capacidades de un sujeto también se llevan a cabo de manera ciega, generalmente por un evaluador clínico (habitualmente no el investigador principal) altamente capacitado que desconoce (y no pregunta) si el sujeto ha recibido el tratamiento experimental o el de control con placebo. Éstas son reglas clave para un estudio clínico creíble y son estándares necesarios para eliminar desviaciones tanto del sujeto como del investigador. Un estudio de este tipo se denomina ECA (estudio controlado aleatorizado) y es el diseño de estudio de etapa tardía (por ejemplo fase 2 ó 3) que se utiliza más a menudo para determinar si un tratamiento experimental tiene algún beneficio funcional.

Cuando se realiza un estudio clínico para analizar un tratamiento experimental que implica un procedimiento quirúrgico, a menudo se busca que los resultados se comparen con sujetos que recibieron una cirugía placebo o simulada. Esto es para descartar el posible beneficio de la cirugía sola. En caso de que existan motivos médicos, éticos o legales para no realizar un procedimiento quirúrgico simulado, los sujetos de control correspondientes deberán presentarse a la evaluación de manera tal que el evaluador no pueda distinguir un sujeto del grupo experimental de un participante dentro del grupo de control, quizás usando técnicas como vendajes idénticos de las capas externas de la piel. Por supuesto, los sujetos de control sabrán que no forman parte del grupo de tratamiento experimental, pero no deberán divulgarlo a los evaluadores; de lo contrario, eso podría desviar la interpretación exacta de los efectos del tratamiento experimental.

Antes de aceptar participar en un estudio clínico, debe comprender todos los riesgos potenciales que implica el tratamiento experimental. Esto se denomina "consentimiento informado".

Los estudios de investigación sólo deben proseguir si están adecuadamente diseñados para producir información interpretable con respecto al beneficio o la falta de beneficio objetivos de un tratamiento experimental. Por lo tanto, el estudio debe incluir grupos de control adecuados, medidas exactas y sensibles de los resultados, recolección y análisis objetivos de los datos, análisis ciego (siempre que sea posible) y evaluaciones de seguimiento extendidas durante un período suficientemente largo para extraer conclusiones claras.

Se han desarrollado numerosas directrices para la conducción general de cualquiera y todos los estudios clínicos; se alienta a los lectores a familiarizarse con estas enseñanzas, especialmente las desarrolladas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, International Conference on Harmonization) de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)[26]. El sitio Web de la FDA de los EE.UU. también proporciona sus directrices y las de la ICH[27].

Consentimiento informado: algunas personas que se enfrentan a la discapacidad causada por una LME pueden decidir recibir un tratamiento experimental o ingresar a un estudio clínico, no porque hayan sopesado los riesgos potenciales contra una baja probabilidad de beneficios, sino porque su desesperación los lleva a hacer caso omiso de lo que no sea la posibilidad de un resultado beneficioso. Esta situación hace que los investigadores clínicos tengan una alta obligación ética de explicar todos los resultados posibles a los potenciales sujetos de una investigación.

Usted debe contar con suficiente con suficiente información suficiente para decidir si participa o no en un estudio clínico. Esto incluye la comprensión de que puede ser asignado al grupo de control (en otras palabras, no recibiría el nuevo tratamiento) o puede ser asignado al grupo de tratamiento experimental, cuya seguridad y/o beneficios potenciales los investigadores buscan determinar. Ésta es una expectativa mínima para cualquier estudio de investigación, pero los estándares para el consentimiento informado deben ser más altos que lo normal en el caso de un proyecto que requiera cirugía simulada en el sistema nervioso central (SNC).

Se deben aclarar muchos temas a una persona que está considerando la posibilidad de participar en un estudio clínico. Esto incluye, entre otras cosas, aclararle a todo sujeto potencial que:

1. una intervención experimental es investigación, no terapia, y el estudio se realiza con el fin de determinar si dicha intervención es o no segura y/o beneficiosa;
2. se administrará el estándar existente de tratamiento para LME independientemente de la decisión del sujeto de participar en el estudio de investigación; y
3. la participación siempre es voluntaria, y que el sujeto se puede retirar en cualquier momento y por cualquier motivo.

Una parte importante de ese proceso es transmitir claramente el daño probable y posible para una persona que acepte ser sujeto de una investigación. A continuación se enumeran ejemplos de riesgos que se deben explicar en los documentos de consentimiento informado para estudios clínicos de LME.

- Riesgo de dolor: las terapias que buscan mejorar el desarrollo de conexiones lesionadas en la médula espinal posiblemente podrían estimular el desarrollo de fibras dolorosas dañadas o la proliferación de vías no dañadas, produciendo un aumento del dolor que puede ser permanente o con respuesta deficiente a la terapia.
- Riesgo de espasticidad, disreflexia: las terapias que buscan mejorar el desarrollo de conexiones lesionadas en la médula espinal posiblemente podrían estimular el desarrollo de cualquier tipo de fibra en la médula, produciendo un espectro desconocido de efectos colaterales, incluso el empeoramiento de la

espasticidad o mayor disreflexia autonómica, que es un síndrome de presión sanguínea elevada que puede resultar peligroso o fatal (si no se trata).
- Riesgo de pérdida de función: existe la posibilidad de que la terapia experimental mejore la función, no cause ningún cambio en la función o produzca una pérdida importante o menor de función, posiblemente incluyendo segmentos de la médula espinal que actualmente no están afectados por la lesión.
- Incertidumbre sobre los efectos adversos: como se trata de un procedimiento experimental, puede haber riesgos que actualmente son imprevisibles. Se le informará sobre cualquier nuevo hallazgo importante referido al potencial de eventos adversos en este estudio.
- Riesgo de infección: cualquier procedimiento invasivo conlleva el riesgo potencial de infección, especialmente el implante de células que no se esterilizan por completo antes del implante. Las terapias celulares también pueden requerir la administración de agentes inmunosupresores, tornando a los sujetos menos resistentes a infecciones como neumonía o infecciones de las vías urinarias.
- Exigencias para los sujetos participantes: aunque generalmente no se trata de un riesgo directo para la salud, se deben tener presentes las diversas demandas del estudio, como la cantidad de tiempo que puede requerirse para las evaluaciones necesarias mientras dure el estudio. Con esta información podrá decidir si las exigencias son tales que no desea o no podrá participar hasta el final del estudio.

6 ¿Qué puede obstaculizar la interpretación correcta de los resultados de un estudio clínico? ¿Qué se puede hacer para evitar que esto suceda?

La respuesta breve es que existe una cantidad casi infinita de maneras en que las desviaciones pueden confundir un estudio clínico. La respuesta más elaborada es que existe una cantidad casi infinita de maneras en que las desviaciones pueden confundir un estudio clínico, entre las que se incluyen las siguientes posibilidades:

1. Un investigador que sabe el tipo de tratamiento que recibió el sujeto podría, a sabiendas o no, desviar el resultado medido para favorecer un resultado deseado, especialmente cuando no se cuenta con sujetos de control adecuados en el estudio. Los investigadores clínicos son seres humanos y todos tenemos un sesgo cuando se trata del trabajo de toda una vida.
2. De manera similar, si una persona con una LME ha pagado por un tratamiento, ya sea con dinero o con su participación física y emocional, es probable que también desee ver e informar un beneficio, incluso aunque no haya datos objetivos medibles que avalen tal reclamo (efecto placebo). En las situaciones más extremas, cuando un tratamiento experimental cuesta decenas de miles de dólares o toda la comunidad ha contribuido a pagar el procedimiento, existe una tendencia natural a informar un beneficio para que todos puedan sentir que el esfuerzo valió la pena.
3. El mismo acto de buscar un beneficio terapéutico puede llevar a la percepción de algo positivo, aunque no se deba al presunto tratamiento; esto a menudo se denomina resultado falso positivo.

Todas estas situaciones son una forma de desviación y son algunos de los motivos por los que los estudios clínicos se diseñan de modo que eviten estas influencias confusas (vea la sección 4).

Algunas personas con LME mejorarán o se deteriorarán sin tratamiento alguno (figura 3); por eso, nunca podremos concluir con exactitud si el tratamiento experimental bajo estudio es en beneficio o en detrimento del paciente si carecemos de sujetos de control adecuados en un estudio clínico. Confiar en datos de control históricos no basta, porque las condiciones se modifican con el tiempo y los sujetos de control de un estudio anterior pueden haber sido diagnosticados, tratados o evaluados de manera diferente a los pacientes actuales. Si carecemos de los controles adecuados, obtenemos poca información, y sin controles no tenemos un estudio de eficacia definitivo; tampoco es probable que el tratamiento sea aprobado como una terapia clínica válida por un organismo regulador gubernamental.

Los sujetos de control deben concordar estrechamente con los sujetos experimentales de todas las maneras que sea posible. Los siguientes son apenas unos cuantos ejemplos más de factores que confunden y que se deben distribuir al azar y equitativamente entre los grupos experimental y de control: edad, sexo, otros medicamentos o daño a otros órganos, gravedad de LME, nivel de daño espinal, historial quirúrgico e historial de rehabilitación.

Por lo tanto, en general se acepta que la información más clara y confiable con respecto al valor real de una terapia

potencial requiere el análisis de alguna clase de grupo de control, que el sujeto sea ciego con respecto a la identidad de su grupo de tratamiento, y que las evaluaciones estén a cargo de un evaluador que esté a ciegas durante un período de recuperación lo suficientemente prolongado (para tratamientos de LME aguda esto a menudo significa durante al menos un año) para asegurar que cualquier alteración en los resultados sea un cambio perdurable. Por ejemplo, es posible que un simple procedimiento quirúrgico en sí, independiente de cualquier sustancia de prueba inyectada o célula trasplantada mejore los resultados después de una LME. Esto podría ser consecuencia de que la cirugía alivie la presión o tensión sobre la médula espinal mejorando la circulación sanguínea o del fluido cerebroespinal, o de otros factores, que incluyen los efectos potencialmente poderosos de las expectativas del sujeto y el investigador acerca de los resultados y los beneficios deseados.

La elección de un grupo de control con la debida concordancia y la capacidad de realizar análisis doble ciego no siempre resulta fácil con una LME. Por ejemplo, no es difícil incluir un grupo de control cuando la sustancia que se investiga es un fármaco de administración oral con perfil de eventos adversos relativamente seguro. En este caso, es fácil incluir una rama de control con placebo en el estudio, y se puede implementar el doble ciego.

Cuando el estudio requiere manipulación quirúrgica abierta, el uso de un grupo de control con cirugía simulada puede someter a un paciente al riesgo de eventos adversos causados por el procedimiento simulado en sí. Los pacientes con LME pueden ser médicamente inestables, sufrir infecciones concurrentes o alto riesgo de complicaciones posoperatorias como neumonía u otras infecciones. Los procedimientos quirúrgicos simulados también pueden producir disreflexia autonómica. Estos riesgos no son triviales y son especialmente notables después de una LME aguda.

Sin embargo, estos riesgos pueden resultar más aceptables por su contribución a la ciencia y la medicina en un estudio clínico que producirá un resultad claro y estadísticamente interpretable[19]. Bajo estas circunstancias, un estudio experimental de LME podría ser beneficioso para la sociedad, aún cuando los sujetos no se beneficien directamente. Se debe recordar que los sujetos que reciben el tratamiento experimental se exponen a riesgos todavía mayores con la posibilidad de que no obtengan ningún beneficio funcional. Los análisis en la literatura médica en general avalan la inclusión de grupos de control en los estudios clínicos, aunque estos procedimientos de control puedan representar algún riesgo para la salud del sujeto[29].

Además, las consecuencias que tiene para la humanidad el permitir procedimientos quirúrgicos invasivos sin un estudio adecuado de grupos de control ha resultado, en otras condiciones médicas, en incontables cirugías innecesarias con los riesgos asociados[2]. Los ejemplos de procedimientos quirúrgicos inefectivos incluyen la derivación (bypass) arterial mamilar para la cardiopatía isquémica y procedimientos de derivación arterial extracraneal-intracraneal para isquemia cerebral[31 32]. Existe el riesgo real de que una intervención quirúrgica sin un beneficio real para la LME pueda ganar aceptación e implementación debido a la falta de realización de un estudio clínico claramente interpretable. En ese caso, cientos de miles de pacientes con LME podrían subsiguientemente verse expuestos a procedimientos quirúrgicos innecesarios que en cierta proporción de pacientes podrían resultar en complicaciones médicas, potencialmente empeorando su discapacidad o incluso produciendo la muerte.

Con el fin de reducir el potencial de desviación en un estudio clínico, el estudio debe incluir un grupo de control, los sujetos no deben saber a qué grupo de tratamiento se los ha asignado y los resultados deben ser evaluados por un evaluador que esté 'ciego' durante un período adecuado.

Aunque los investigadores y los comités de revisión ética podrían llegar a la conclusión de que dicha investigación es aceptable, en última instancia debe quedar a criterio de los sujetos de la investigación decidir si perciben que los riesgos personales se justifican dados los posibles beneficios para la sociedad. El peso cae sobre los investigadores, que deben garantizar que los sujetos potenciales se inscriban sólo después de comprender claramente y aceptar la falta de certeza de cualquier beneficio posible, la naturaleza de los posibles riesgos que conlleva la participación en el estudio de investigación y la posibilidad de ser asignados al grupo de control. Ésta es una expectativa mínima para cualquier estudio de investigación, pero los estándares para el consentimiento informado deben ser más altos que lo normal en el caso de un proyecto que requiera una intervención directa en el sistema nervioso central (vea la sección 5).

7 ¿Cómo se miden los beneficios funcionales de un tratamiento experimental para una LME?

Las medidas de resultados sensibles y exactas son cruciales al diseñar estudios clínicos terapéuticos útiles para LME y para validar o invalidar de manera objetiva un tratamiento potencialmente beneficioso. Distintos objetivos clínicos como sensación táctil, movimiento, función autonómica, capacidad personal, desempeño o participación comunitaria normalmente requieren maneras específicas y adecuadas para medir un resultado (a menudo denominadas herramientas de evaluación). Las distintas fases de los estudios clínicos también tienen objetivos diferentes y, por lo tanto, requieren herramientas diferentes para la medición de resultados. En resumen, la fase 1 se centra en las seguridad, la fase 2 en la actividad funcional y la fase 3 es el estudio definitivo o pivotal donde se debe demostrar el beneficio clínicamente funcional2. Las metodologías de evaluación (es decir, las herramientas) para evaluar un criterio de valoración clínico de un estudio de LME se dividen en tres categorías principales:

La eficacia de los tratamientos experimentales se puede medir de acuerdo con mejoras en la función neurológica, la capacidad funcional y la calidad de vida.

1. Evaluaciones que buscan describir las conexiones neurológicas hacia y dentro de la médula espinal, independientemente de la capacidad del paciente de utilizar funcionalmente esas conexiones en una actividad cotidiana. La escala de ASIA es un ejemplo de este tipo de evaluación. Esto incluiría también evaluaciones de la capacidad neurológica que miden la actividad o anatomía del sistema nervioso central, como registros electrofisiológicos o evaluaciones por imágenes. Cuando se puede demostrar que estas herramientas para la medición de resultados predicen con exactitud los beneficios funcionales a largo plazo (o criterios de valoración clínicos) resultantes de una intervención terapéutica, también se puede pensar que son criterios de valoración indirectos. Una vez validados, los criterios de valoración indirectos se pueden usar en estudios de fase 2 para evaluar indicaciones tempranas de la actividad de un tratamiento experimental.
2. Evaluaciones de las capacidades de un paciente con LME para llevar a cabo actividades de la vida diaria. Ejemplos de esto son la Medida de la Independencia Funcional (MIF) y la Medida de la Independencia de la Médula Espinal (MIME). Estas evaluaciones miden más directamente cambios clínicamente significativos en la capacidad funcional de un sujeto del estudio, pero los cambios en los resultados funcionales pueden no siempre ser el resultado de un cambio demostrado en la actividad o conectividad neurológica espinal. En cambio, cada modificación en la capacidad funcional de una persona tras una LME puede deberse a cambios adaptativos o compensatorios dentro y/o fuera del sistema nervioso central (SNC), que incluyen adaptaciones ambientales o estrategias alternativas.
3. Evaluaciones del nivel de participación en actividades sociales de un individuo o “calidad de vida” (CV). La CV se puede definir como la percepción que tiene una persona de su situación o posición en la vida, dentro del contexto de los valores y la cultura tanto personales como de su sociedad; se relaciona con sus preocupaciones, estándares y metas personales. El Formulario abreviado de 12 ó 36 puntos de la encuesta de salud sobre resultados médicos (SF-12 y SF-36) son ejemplos de una encuesta sobre salud y CV. Es una medida genérica, a diferencia de una que apunta a un grupo de edad, enfermedad o tratamiento específico.

Consideraciones para el uso de la escala de ASIA en la medición de cambios en la función neurológica

Se ha debatido cuán pronto después de una LME aguda el examen de ASIA puede proporcionar predicciones útiles acerca del grado final de discapacidad. Se ha sugerido que una evaluación de ASIA dentro de las primeras 24 horas puede no proporcionar un pronóstico exacto y que un examen posterior a las 72 horas es un indicador más confiable, ya que el paciente se encuentra más estable desde el punto de vista médico[31 32]. En puntos de tiempo posteriores (más de 12 meses tras la LME), la evaluación de ASIA puede no capturar los aspectos más importantes de cualquier cambio funcional, ya que no se diseñó para evaluar actividades de la vida diaria. Las pruebas funcionales (ver más adelante) son quizás herramientas de medición de resultados primarios más útiles para estudios crónicos.

Independientemente de estos problemas, es esencial que se tomen medidas para estandarizar y optimizar la exactitud de la evaluación de ASIA. Para todos los pacientes que vayan a ser considerados para el ingreso a un estudio, los centros del estudio clínico deben realizar una evaluación de ASIA independiente y ciega justo antes de que el participante sea asignado al azar al grupo de intervención terapéutica o de control relevante. También se deben realizar evaluaciones de ASIA de seguimiento posteriores en momentos relevantes durante el transcurso de la recuperación, según se defina para ese estudio (por ej. las primeras semanas, los primeros dos meses, y después a intervalos fijos durante toda la duración del estudio), manteniendo el diseño ciego y, preferiblemente, a cargo

del mismo examinador. En ausencia de una herramienta de medición de resultados más sensible y exacta, las evaluaciones de ASIA al menos nos permiten realizar el seguimiento de los perjuicios o beneficios iniciales de la terapia en cuestión.

Aunque la escala de discapacidad de ASIA actual ha resultado valiosa para el diagnóstico de la gravedad y el nivel de una LME, toda medida tiene sus límites en términos de sensibilidad y exactitud. Puesto que la escala de ASIA tiene sólo 5 grados (A-E), puede no ser lo suficientemente sensibile como para detectar un efecto terapéutico pequeño o sutil. Sólo se podría validar un tratamiento experimental con un efecto muy importante con este tipo de medida de los resultados o de criterio de valoración clínico. Sin embargo, una intervención con un resultado potencialmente menor podría requerir una medida de los resultados más sensible, como un cambio estadísticamente significativo en la puntuación motora de ASIA (subpuntuación de ASIA, vea la figura 2)[2], que es una escala de cien puntos. Se evalúan diez grupos musculares distintos a cada lado del cuerpo; cada uno representa el estado funcional motor para un nivel diferente de la médula espinal. La fuerza de contracción de cada músculo recibe una puntuación en una escala de 5 puntos cuando el individuo intenta iniciar un movimiento voluntario que involucra ese grupo muscular específico.

La eficacia se puede medir usando la escala de ASIA, técnicas de registro eléctrico y pruebas funcionales.

En general, el establecimiento de un umbral de puntuación motora de ASIA funcionalmente significativo para documentar el beneficio de una intervención terapéutica depende tanto del nivel como de la gravedad de la LME, así como del grado de cambio espontáneo en la puntuación motora (a través de todo el período del estudio). Por ejemplo, estudios anteriores indican que un paciente con lesión ASIA-A, en la porción cervical baja, probablemente muestre una mejora espontánea de aproximadamente 10 puntos motores de ASIA durante el primer año posterior a la LME. Por lo tanto, para demostrar la eficacia de una intervención terapéutica, una respuesta al tratamiento de una mejora adicional de 10 puntos en la puntuación motora de ASIA (el umbral de eficacia ahora es de 20 puntos) se podría considerar un umbral de resultado primario estadísticamente válido, en comparación con una población de control adecuada1.

Se deben especificar distintos umbrales para una respuesta a cada nivel y gravedad de LME. Por ejemplo, se informó que la recuperación espontánea de pacientes cervicales ASIA B un año después de una LME es de aproximadamente 30 (de los 100) puntos motores. De modo que la demostración de un beneficio terapéutico podría requerir una mejora adicional de 20 puntos para indicar un beneficio funcional. Se debe observar que la diferencia absoluta en la cantidad de puntos motores de ASIA entre un grupo experimental y un grupo de control adecuadamente concordante no tiene tanta importancia como una diferencia estadísticamente válida entre los grupos experimental y de control y como el hecho de que esa diferencia confiera o no un resultado de mejora funcional para la persona con LME.

Finalmente, varios estudios han informado una mejora sustancial (25-50) de puntos motores durante el primer año tras la LME en personas con clasificaciones ASIA C y D, que es adicional a su puntuación motora de ASIA inicialmente alta. Esto crea un “efecto techo” que puede dificultar la discriminación de una diferencia estadística entre las puntuaciones motoras de ASIA de participantes con LME en las ramas experimental y de control de un estudio. En resumen, el efecto de un tratamiento no sería detectable. Por lo tanto, una prueba funcional (vea más adelante) puede ser una herramienta de medición de un resultado primario más adecuada para participantes del estudio con clasificación ASIA C y ASIA D.

Desde el punto de vista estadístico, el uso de puntuaciones motoras de ASIA como criterio de valoración de resultados primarios es quizás más útil para sujetos con LME inicialmente inscritos en un estudio clínico como ASIA A o ASIA B. La desventaja obvia con esta sugerencia es que los sujetos ASIA A y ASIA B inicialmente tienen lesiones espinales motoras completas y puede ser difícil producir o discernir una mejora clínicamente significativa en su puntuación motora de ASIA subsiguiente. Si las mediciones de la escala de ASIA son algo limitadas en su sensibilidad y exactitud para discernir si un tratamiento tiene un beneficio significativo, ¿qué otras herramientas de medición de resultados pueden utilizarse?

Otras herramientas para medir cambios en la función neurológica después de un tratamiento experimental de la LME

Las técnicas de registro eléctrico como los registros de potencial evocado somatosensorial (PES), electromiografía (EMG) y potencial evocado motor (PEM) pueden proporcionar datos objetivos como la velocidad y fuerza de señales neurales para evaluar las conexiones espinales preservadas o en recuperación. Estas señales cuantitativas pueden ser analizadas por un investigador ‘a ciegas’. Además, los registros electrofisiológicos tienen la ventaja de que se pueden realizar en sujetos comatosos o que no responden por algún otro motivo. Los registros de EMG son útiles para evaluar función, tanto en respuesta al esfuerzo voluntario como en combinación con estimulación eléctrica o magnética de nervios periféricos (reflejos) o de corteza motora (es decir, PEM). Estas tecnologías complementan la evaluación neurológica de ASIA, y una combinación de mediciones de PES, PEM y/o EMG proporciona información acerca de la función de la médula espinal que no se puede recuperar con otros medios clínicos y puede tener valor adicional para la predicción de resultados funcionales[33 34].

Las técnicas no invasivas de producción de imágenes, como la imagen por resonancia magnética (IRM) se han vuelto fundamentales para detectar la ubicación (y hasta cierto grado la gravedad) de una LME aguda, así

como para detectar posibles complicaciones que surgen durante una LME crónica. La IRM, junto con la tomografía axial computada (TAC) y las imágenes de rayos X, son herramientas diagnósticas útiles y potencialmente útiles para examinar a los participantes que se van a incluir o excluir de un estudio clínico. La IRM ha resultado útil para determinar el grado de compresión medular, delinear hemorragias y edema después de una lesión medular en seres humanos y, en un futuro cercano, podría resultar útil para supervisar cambios regresivos o progresivos en tractos de la médula espinal[35 36 37 38]. Con desarrollos adicionales, las tecnologías de resonancia magnética pueden proporcionar una medida temprana útil que podría predecir con exactitud los beneficios funcionales a largo plazo de una intervención experimental después de una LME[38].

Pruebas funcionales

Una mejora mensurable en el desempeño de una función, conducta o actividad de la vida diaria (AVD) significativa es absolutamente necesaria para que cualquier intervención terapéutica sea aceptada universalmente como beneficiosa. Por lo tanto, las medidas de resultados funcionales exactas y sensibles son cruciales para los estudios clínicos de LME, y esto tendrá validez sobre todo para cualquier estudio de fase 3.

Una mejora mensurable en el desempeño de una función, conducta o actividad de la vida diaria significativa es absolutamente necesaria para que cualquier intervención terapéutica sea aceptada universalmente como beneficiosa.

Se ha sugerido que la escala de Medida de Independencia Funcional (MIF) es una escala de discapacidad general, que no es específica para la LME y por lo tanto puede no ser la escala más adecuada para evaluar cambios funcionales tras una LME. La evaluación Medida de Independencia de Médula Espinal (MIME) recientemente desarrollada puede ser una herramienta de medición de resultados más específica y exacta para detectar criterios de valoración clínicos en LME[39 40 41]. El desarrollo y la validación permanentes de pruebas que cuantifican conductas altamente relevantes como la función de marcha o de las manos son sumamente importantes; estas herramientas pueden ser de mayor utilidad para documentar un beneficio sutil de un tratamiento experimental que una escala de discapacidad más global.

Para los estudios clínicos que involucran a personas con LME motora incompleta (ASIA C y ASIA D), se han desarrollado varias pruebas validadas del desempeño ambulatorio y del equilibrio, incluyendo el Índice de marcha para la lesión de médula espinal (WISCI, Walking Index for Spinal Cord Injury) y varias pruebas de marcha cronométricas[42 43]. WISCI es una escala jerárquica de marcha de 21 niveles que se basa en la asistencia física y la necesidad de soportes y dispositivos, con un rango de 0 (incapaz de caminar) a 20 (camina sin asistencia al menos 10 m). Es un ejemplo de una escala sensible para clasificar una actividad funcional específica en personas con LME incompleta. El WISCI es actualmente una medida de resultados válida para las estrategias que buscan mejorar la ambulación de sujetos con LME incompleta[42]. Una evaluación más exacta se puede obtener combinando WISCI con alguna de las pruebas de marcha cronométricas más cuantitativas.

La cantidad de personas que sobreviven con una lesión de médula espinal a nivel cervical ha aumentado significativamente durante las últimas décadas y la LME cervical actualmente incluye a aproximadamente el 50% de las personas que sufren una LME. Por lo tanto, la validación de una herramienta de medición de resultado funcional para evaluar la capacidad de los brazos y las manos después de una lesión de médula espinal se ha identificado como alta prioridad. Existe actualmente una falta de acuerdo en cuál podría ser la prueba más útil para la función de brazos y manos tras una LME. Muchas de las escalas desarrolladas se han considerado demasiado insensibles para rastrear recuperaciones funcionales pequeñas pero potencialmente significativas. La mayoría de las pruebas se ha desarrollado dentro de los dominios de la cirugía de mano o accidente cerebrovascular, pero con menor frecuencia para describir la discapacidad y el curso de recuperación de la función de las manos después de una LME. Hay una iniciativa encaminada en todo Canadá, EE.UU. y Europa para desarrollar una prueba integrada de la función de las manos como una herramienta de evaluación válida para estudios clínicos de LME.

La mejora en las capacidades funcionales, reflejada en actividades de la vida diaria, será el resultado más significativo y valioso. Sin embargo, los estudios clínicos de fase temprana para terapias farmacológicas (fase 1 y 2) completados hasta la fecha se han centrado en la evaluación de la conectividad neurológica para proporcionar medidas que sean “prueba del principio”. Es probable que estas evaluaciones neurológicas sigan siendo utilizadas como medidas de resultados. Sin embargo, ninguna intervención experimental se considerará efectiva para el tratamiento de las personas con LME si no mejora su capacidad de funcionar e involucrarse en la vida diaria dentro de su sociedad. Se deben incorporar herramientas de evaluación de resultados que demuestren esos beneficios con exactitud y sensibilidad en los estudios clínicos más definitivos y confirmatorios de fase 3.

8 Si participa en un estudio clínico, ¿cómo afecta eso su participación en estudios clínicos de LME futuros?

La respuesta a esta importante pregunta depende de la superposición del mecanismo de acción para los tratamientos experimentales que se utilizan en cada uno de los estudios sucesivos y el lapso de tiempo entre los estudios. En pocas palabras, si los dos estudios diferentes incluyen una investigación de fármacos experimentales similares o fármacos con mecanismos celulares similares, es posible que se lo excluya de la participación en el segundo estudio, independientemente de si el primer fármacos experimental tuvo un beneficio funcional detectable o no. El motivo es que el primer fármaco experimental pudo haber tenido algún efecto muy leve o residual que no fue detectado por la medida de resultados utilizada en el estudio anterior, pero podría mejorar o anular los efectos del fármaco experimental del segundo estudio. En síntesis, la posibilidad de interacciones farmacológicas es un factor que potencialmente podría confundir la interpretación exacta de los resultados del segundo estudio, por lo que un investigador puede vedar la participación de un sujeto que ya ha participado en un estudio clínico similar.

Según la terapia que se esté evaluando, es posible que su participación en un estudio clínico lo haga inelegible para participar en un estudio posterior

También se puede aplicar una lógica similar a trasplantes celulares en la médula espinal lesionada. Actualmente no hay métodos aceptables para el seguimiento del destino de las células trasplantadas. ¿Las células trasplantadas sobrevivirán? ¿Emigrarán a lugares correctos dentro de la médula? ¿Se multiplicarán? ¿En qué se convertirán luego del trasplante? ¿Permanecerán relativamente inmaduras o se convertirán en una neurona, una célula glial o incluso una célula cancerosa? Dado que actualmente no contamos con tecnologías confiables y/o aceptables para el seguimiento del destino de las células trasplantadas, le resulta difícil a cualquier investigador descartar la posibilidad de que los efectos celulares o quirúrgicos de un trasplante anterior tengan un efecto en los resultados de un segundo trasplante o un segundo estudio que involucre un fármaco terapéutico; de modo que existen motivos suficientes para excluir a un individuo con estas características del segundo estudio.

En el futuro, es posible que existan formas de demostrar claramente que una experiencia en un estudio clínico anterior no confundirá o influirá sobre los resultados de un segundo estudio. Sin embargo, la decisión final aún estará influenciada por las similitudes en las acciones de tratamiento entre los dos estudios.

El tiempo transcurrido desde el estudio anterior también es decisivo para que una experiencia de estudio anterior excluya o no a una persona de un segundo estudio. Cuanto más tiempo haya transcurrido entre los dos estudios, menor será el problema. Esto se aplicaría especialmente a un tratamiento farmacológico anterior donde no se espera que el efecto del fármaco persista por un tiempo prolongado (vea el análisis de farmacocinética en la sección 4).

Los sujetos que participan en un estudio clínico y luego descubren que se los había asignado al grupo de control podrían tener dudas sobre si eso los descalificará de la participación en un segundo estudio o de recibir un tratamiento aprobado más adelante. Es muy probable que la respuesta sea que serán elegibles. Esto debería ser así, a menos que haya un tiempo limitado para el uso del tratamiento luego de la LME que y que este ya fue superado. Finalmente, se debe recordar que si se ha validado algún tratamiento en un programa de estudio y se lo ha aprobado para uso clínico en lesiones espinales similares a las de estos sujetos, entonces es probable que reciban la terapia independientemente de su participación en un estudio clínico anterior.

9 ¿Cuáles son algunos de los tratamientos experimentales actuales propuestos para LME y en qué etapa están en términos de su validación como beneficiosos?

Teniendo en cuenta todo lo que se ha analizado hasta ahora, ¿cuál es el estado actual de los tratamientos experimentales para una LME? Las intervenciones terapéuticas potenciales después de una LME pertenecen a una o más categorías generales:

- neuroprotección
- reparación / regeneración
- mejora de la plasticidad
- reemplazo / asistencia de función

Intervenciones con validación creciente: Históricamente han existido muy pocos programas terapéuticos o quirúrgicos que se hayan validado para la atención y el tratamiento de una LME. En todo el mundo se coincide cada vez más que la descompresión quirúrgica temprana de la médula espinal comprimida o contusa (con hematomas) generalmente es necesaria y recomendable. Esto se puede

lograr de dos maneras generales.

En primer lugar, una columna vertebral desalineada, que está causandopresión indebida en la médula espinal, a menudo se puede llevar a una mejor alineación mediante alguna forma de tracción. La tracción espinal terapéutica utiliza fuerzas creadas manual o mecánicamente para estirar y movilizar la columna, basándose en la aplicación de una fuerza (generalmente una pesa) a lo largo del eje longitudinal de la columna vertebral.

En segundo lugar, la mayoría de los médicos clínicos coinciden en que las fracturas de la columna vertebral se deben estabilizar mediante la inserción de varillas y tornillos para alinear correctamente la columna o fusionar las vértebras adyacentes para fortalecer la vértebra, promover la regeneración de hueso y reducir la probabilidad de que se produzcan otras lesiones en la médula espinal en el futuro.

Han surgido cuestionamientos acerca de la precocidad con que se deben llevar a cabo estos procedimientos quirúrgicos luego de la LME, y éste es el tema de un estudio clínico en curso en Norteamérica llamado STASCIS (Surgical Treatment for Acute Spinal Cord Injury Study, Estudio del tratamiento quirúrgico para lesiones agudas de la médula espinal). Hasta que se complete el estudio, los pacientes con LME deben someterse a procedimientos operativos adecuados cuando se encuentren médicamente aptos para soportar los procedimientos quirúrgicos y cuando haya evidencia anatómica y neurológica clara de que la médula espinal se ha comprimido y/o la columna vertebral está dañada e inestable.

También está surgiendo consenso de que la rehabilitación activa después de la LME es importante y efectiva para la preservación de cualquier función corporal residual, así como para mejorar la recuperación de las funciones luego de la lesión. Rehabilitación activa quiere decir actividades que implican que el individuo contribuya con sus esfuerzos voluntarios para la realización de la tarea. La terapia de rehabilitación pasiva podría incluir masajes y el movimiento de las extremidades de un individuo a través de todo el rango de movimiento normal para ese miembro. La rehabilitación pasiva es una parte fundamental de cualquier protocolo de tratamiento, pero es poco probable que sea suficiente para maximizar los resultados funcionales después de una LME. Sin embargo, hasta la fecha no se ha validado completamente ninguna terapia de rehabilitación activa específica como esencial o efectiva para la recuperación funcional después de todos los distintos tipos de LME.

De nuevo, si un individuo se encuentra es médicamente estable y no sufrirá efectos perjudiciales por los movimientos asociados a las actividades de rehabilitación física, entonces el entrenamiento por de rehabilitación se puede comenzar pronto después de la lesión.

La mayoría de las lesiones de la médula espinal son incompletas y a menudo asimétricas, lo que significa que existe cierta función residual debajo del nivel de daño espinal y es posible que no sea igual a ambos lados del cuerpo. A menudo se detecta esta capacidad restante por la retención de cierta sensación sensoria (por ejemplo, detección del pinchazo de un alfiler) o la capacidad de mover parte de un miembro (elevar un hombro o mover un dedo de la mano o del pie). En un esfuerzo por maximizar la recuperación funcional después de una LME, se han desarrollado diversas estrategias para desarrollar y ampliar funciones residuales, incluyendo el adiestramiento de movimientos voluntarios repetitivos, el adiestramiento de fuerza y la terapia de uso de limitaciones (por ejemplo, cuando el brazo con mejor funcionamiento se limita para forzar el uso del miembro más débil). Se han mejorado algunos movimientos musculares, como la función de las manos o las contracciones del diafragma (para fortalecer la respiración) mediante la estimulación eléctrica funcional (EES) de nervios o músculos específicos.

Se ha desarrollado un gran número de dispositivos de EES. Este folleto no puede revisar adecuadamente los numerosos problemas asociados con el uso más apropiado de estas tecnologías; algunos artículos de revisión recientes[47,48] proporcionan información más detallada sobre este tema.

La rehabilitación activa (física, ocupacional o psicológica) es, y siempre debería ser, parte de cualquier terapia para mejorar los resultados después de una LME. Para obtener un análisis detallado de la evidencia publicada sobre estrategias y prácticas de rehabilitación de LME, consulte el informe de SCIRE (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence, Evidencia de rehabilitación de lesiones en la médula espinal), que se encuentra disponible para descarga gratuita en el sitio Web de ICORD en www.icord.org

Intervenciones pendientes de validación

Durante las últimas dos décadas, se ha iniciado y completado un pequeño número de estudios clínicos importantes de LME, que incluyen investigaciones sobre los beneficios neuroprotectores de la metilprednisolona[16 17 44 45], GM-1 (Sygen)[18 19] y gaciclidina (GK-11)[46]. Estos estudios se realizaron de una manera altamente válida y recomendable y los datos han sido valiosos para el diseño de estudios clínicos actuales y futuros. Lamentablemente, ninguna de estas intervenciones terapéuticas mostró suficiente evidencia estadística para que una organización reguladora apruebe la eficacia para uso clínico; tampoco fueron ampliamente adoptadas en las prácticas clínicas de todo el mundo.

En el cuadro que se adjunta hay *algunos enfoques experimentales selectos* para el tratamiento de LME que han sido o están siendo examinados en estudios clínicos tempranos o preclínicos de etapa posterior. Esta lista *no es una lista completa* o abarcadora de los enfoques experimentales que se han propuesto en años, pero brinda al lector una idea de qué tipos de investigaciones se están haciendo. Las intervenciones se categorizan por lo que se ha sugerido que es su acción principal. Todos los datos de este cuadro están sujetos a modificaciones (y serán modificados).

Enfoques experimentales selectos para el tratamiento de LME

Mecanismo de acción terapéutica	Nombre del tratamiento	Evidencia preclínica de múltiples estudios (modelos animales de LME)	Validado clínicamente y aprobado para la venta (procedimientos de estudio apropiados con seres humanos)	Estado del estudio clínico	Uso clínico para LME
Neuroprotector (ver también reparación /regeneración)	Succinato sódico de metilprednisolona (MPSS), un corticosteroide antiinflamatorio	Bueno, con sólo unas pocas inconsistencias en modelos animales de LME	No, perdió importancia estadística, excepto por el apoyo estadístico post hoc	Completado[34]	Sí, en algunos, pero no todos, los países
	GM-1 (Sygen) un ganglióside hallado en membranas celulares neuronales	Limitado	No, perdió importancia estadística	Completado[35]	Casi nunca
	Hormona liberadora de tirotropina	Bueno, pero con algunas inconsistencias en resultados de modelos animales de LME	No	Un estudio pequeño completado, pero no que no se ha replicado hasta la fecha	
	GK-11 (Gaciclidina) un glutamato (excitatorio) antagonista aminoácido	Bueno, pero principalmente estudios de cultivo celular; modelos animales limitados de LME	No, perdió importancia estadística, excepto por el apoyo estadístico post hoc	Fase 2 completada[36]	No
	Minociclina (Minocin) una tetraciclina (antibiótico) y antiinflamatorio	Bueno, pero con algunas inconsistencias en los resultados de modelos animales de LME	Aprobado por varias organizaciones reguladoras para otro uso (por ejemplo, acné)	Fase 2 iniciada en Canadá	No
	Eritropoyetina (EPO) una hormona renal, aumenta los glóbulos rojos y es antiinflamatoria	Limitado, con algunas inconsistencias en modelos animales	Aprobado para uso para ciertos trastornos hematológicos como anemia	Preclínico; sin estudio clínico (hasta la fecha) para LME	No
	Trasplante de células que segregan factores de crecimiento (sobrevida)	Limitado, pero creciente cuerpo de evidencia que sugiere beneficios potenciales para enfermedades degenerativas del SNC donde se han perdido neuronas	No aún	Estudios de fase 1 realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer	No
Reparación / regeneración (también puede promover neuroprotección y/o plasticidad)	Trasplante de macrófagos autólogos (del paciente mismo)	Limitado, controversia sobre si el trasplante de macrófagos activados es beneficioso o perjudicial	No aún	Fase 1 completa; estudio de fase 2 parcialmente completo (en espera por falta de financiamiento)	No
	Trasplante de células estromales (madre) de médula ósea	Limitado, pero controversial en cuanto a lo que sucederá con estas células después del trasplante	No aún	Fase 2 iniciada en Brasil	No

Selected experimental approaches for the treatment of SCI

Mecanismo de acción terapéutica	**Nombre del tratamiento**	**Evidencia preclínica de múltiples estudios** (modelos animales de LME)	**Validado clínicamente y aprobado para la venta** (procedimientos de estudio apropiados con seres humanos)	**Estado del estudio clínico**	**Uso clínico para LME**
Repair / Regeneration (con't)	Inosina, nucleósido y nucleótido de purina muscular	GoodBueno	No aún	Estudio de fase 2 iniciado para esclerosis múltiple, pero sin estudio clínico (hasta la fecha) para LME	No
	Cetrina (antagonista de Rho; vía de señalización intracelular)	Bueno, con algunas inconsistencias en los resultados de modelos animales de LME	No aún	Fase 1 completa (no se informó toxicidad)	No
	Rolipram, un antidepresivo, interactúa con la vía de señalización intracelular c-AMP	Bueno	Aprobado para uso en Japón y partes de Europa para la depresión	Varios estudios de fase 1 y fase 2 para otros trastornos; ninguno (hasta la fecha) para LME	No
	ATI-355 (NOGO), anticuerpo que bloquea las acciones inhibidoras de la mielina del SNC	Buena, fuerte evidencia de que la mielina del SNC inhibe el crecimiento axonal	No aún	Fase 1 iniciada en Europa	No
	Condroitinasa, enzima bacteriana, degrada proteoglicanos en astrocitos gliales	Bueno, fuerte evidencia de que los astrocitos inhiben la reparación después de una lesión en el SNC	No aún	Preclínico; sin estudio clínico (hasta la fecha) para LME	No
	Trasplante de células gliales olfatorias nasales	Limitado, todavía existe controversia sobre cuál es el destino de estas células después del trasplante y si son beneficiosas	No aún	Sin estudios clínicos apropiados (hasta la fecha) como estudios controlados aleatorizados	No, pero los pacientes pueden pagar para recibir tratamiento en China
	Trasplante de células gliales olfatorias nasales	Limitado, todavía existe controversia sobre si son beneficiosas	No aún	Estudio de fase 1 completado en Portugal; fase 1 iniciada en Australia	No, pero los pacientes han pagado para recibir tratamiento en Portugal

Selected experimental approaches for the treatment of SCI

Mecanismo de acción terapéutica	**Nombre del tratamiento**	**Evidencia preclínica de múltiples estudios** (modelos animales de LME)	**Validado clínicamente y aprobado para la venta** (procedimientos de estudio apropiados con seres humanos)	**Estado del estudio clínico**	**Uso clínico para LME**
Repair / Regeneration (con't)	Trasplante de células de Schwann	Bueno	No aún	No	No
	Trasplante de células humanas madre o de progenitor (derivadas de fuentes embrionarias o adultas, incluyendo cordón umbilical, tejido neural, etc.) (Ver también más arriba)	Limitado, pero área muy activa de investigación científica preclínica; muchos detalles científicos críticos todavía son desconocidos (por ejemplo, tipo de célula que se prefiere para el trasplante, sobrevida, diferenciación y proliferación de células, control de funciones celulares)	No aún	Sin estudios clínicos apropiados (hasta la fecha) como estudios controlados aleatorizados publicados hasta ahora	No, pero los pacientes han pagado para recibir tratamiento en Rusia y China
	Trasplante de puentes nerviosos periféricos	Bueno, pero principalmente limitado a la regeneración anatómica de algunos axones con poca recuperación funcional observada	No	No se han llevado a cabo estudios clínicos apropiados. La mayoría de los científicos coinciden en que es poco probable que la reconexión de la médula espinal sólo con puentes nerviosos periféricos produzca beneficios terapéuticos.	No, pero los pacientes han pagado para recibir dicho tratamiento en Taiwán y Sudamérica
Mejora de la plasticidad del SNC (ver también reparación / regeneración)Active	Rehabilitación activa	Muy buena evidencia de que la actividad o el entrenamiento para tareas específicas puede promover la formación de nuevas conexiones locales del SNC	Las organizaciones reguladoras raramente validan estrategias de rehabilitación no invasivas	Numerosos estudios clínicos para otros trastornos neurológicos (por ejemplo, accidente cerebrovascular)	Sí, especialmente para una LME incompleta
	Adiestramiento en cinta motorizada con soporte de peso corporal	Muy buena evidencia de que esta forma de rehabilitación para tareas específicas mejora los resultados después de una LME (especialmente LME incompleta)	No aún	El estudio multicéntrico de fase 2 no encontró beneficios mayores que en otras formas de rehabilitación activa; otros estudios iniciados	Sí, especialmente para LME incompleta

Selected experimental approaches for the treatment of SCI

Mecanismo de acción terapéutica	**Nombre del tratamiento**	**Evidencia preclínica de múltiples estudios** (modelos animales de LME)	**Validado clínicamente y aprobado para la venta** (procedimientos de estudio apropiados con seres humanos)	**Estado del estudio clínico**	**Uso clínico para LME**
Función de reemplazo o asistencia (Nota: puede promover también la plasticidad)	La estimulación eléctrica funcional (EES) tiene varias aplicaciones para asistir en diversos impedimentos funcionales. Se han desarrollado (y se siguen desarrollando) variedades de dispositivos específicos. La efectividad de cualquier dispositivo generalmente depende de la precisión con la que la tecnología concuerde con la discapacidad específica del individuo.	La información publicada que apoya el uso de estos dispositivos excede el ámbito de este estudio. Hay más información disponible en artículos de revisión publicados[47,48]			
	Estimulación eléctrica funcional (EES) del nervio frénico (para asistir la respiración)	Bueno	Sí, pero con frecuencia para aplicaciones muy restringidas	Muchos estudios pequeños completados	Sí, en un número reducido de pacientes con lesiones cervicales altas y actividad del nervio frénico intacta
	Estimulación eléctrica funcional (EES) de raíces sacras (para promover la función de la vejiga y los intestinos)	Bueno	Sí	Numerosos estudios pequeños completados	Sí, en un número reducido de pacientes
	Estimulación eléctrica funcional (EES) de músculos de miembros (para mejorar la función del brazo o la mano, así como para ponerse de pie o caminar)	Bueno	Sí, pero a menudo para aplicaciones muy restringidas	Varios estudios pequeños completados	Sí, para condiciones específicas que aprovecharán la tecnología
	La fampridina (4-aminopiridina) mejora la velocidad de conducción en fibras axonales dañadas (desmielinizadas)	Bueno, evidencia de actividad en dos modelos animales de LME crónica	No	Numerosos estudios, incluyendo un estudio controlado aleatorizado (ECA). Resultados variados para distintos criterios clínicos. Actualmente en desarrollo para esclerosis múltiple	No aprobado, pero algunos individuos lo utilizan
Alivio del dolor	Gabapentina	Bueno	No específicamente para dolor por LME	Gabapentina para reducir el dolor neuropático en LME completa crónica, incluyendo un ECA	No aprobado, pero algunos individuos lo

10 ¿Qué debe averiguar antes de aceptar participar en un estudio clínico? *(lista de verificación para la participación)*

Éstas son algunas preguntas para plantearle al investigador que lo invita a participar en un estudio con seres humanos. Esta lista de verificación lo puede ayudar a tomar una decisión con respecto a si va a participar o no.

1. Seguridad	**Sí**	**No**	**Información profundizada adicional**
a. ¿Existen riesgos de seguridad asociados con este tratamiento experimental?			
b. ¿Mi condición o mi salud pueden empeorar después de este tratamiento experimental?			
c. Si es así, ¿puede describir los posibles riesgos asociados con este tratamiento experimental?			
2. Posibles beneficios			
a. ¿Puede describir los beneficios específicos posibles de este tratamiento experimental?			
b. ¿Puede describir el nivel máximo de recuperación que podría ver después de este tratamiento?			
c. ¿Puede describir cómo se medirá el beneficio potencial??			
d.¿Esta medición de resultados es exacta y sensible como herramienta de asistencia?			
3. Evidencia preclínica			
a. ¿Puede describir la evidencia preclínica que demuestra que este tratamiento experimental es beneficioso (es decir, en animales con LME)?			
b. ¿Estos hallazgos se han replicado de forma independiente?			
c. Si se han replicado, ¿hay consenso entre los científicos de que este tratamiento aborda un objetivo terapéutico válido para mejorar mis resultados funcionales?			
d.¿Existen opiniones contrarias y tienen estos argumentos alguna validez para no seguir adelante con este tratamiento?			

4. Protocolo de estudio clínico	**Sí**	**No**	**Información profundizada adicional**
a. ¿Este estudio humano está registrado como estudio clínico ante un organismo regulador calificado apropiado?			
b. ¿Puede describir en qué fase de estudio clínico se encuentra este estudio con seres humanos en particular?			
c. ¿Existe un grupo de control en este estudio?			
d. ¿Puedo ser asignado de forma aleatoria al grupo de control?			
e. ¿Me puede decir cuánto tiempo se me evaluará para ver cambios en los resultados?			
f. ¿Se me ocultará si he recibido tratamiento experimental o de control?			
g. ¿Los investigadores y examinadores estarán a ciegas en cuanto al tratamiento que he recibido?			
5. Participación en otros estudios			
a. ¿Mi participación en este estudio clínico limitará mi participación en otros estudios clínicos de LME?			
b. Si se me asigna al grupo de control y posteriormente este programa de estudio clínico valida el tratamiento experimental como terapia efectiva para mi tipo de LME, ¿seré elegible para recibir este tratamiento más adelante?			
6. Pagos y costos			
a. ¿Debo pagar para recibir este tratamiento?			
b. ¿Existe algún otro costo asociado con mi participación en este estudio?			
c. ¿Se pagarán mis gastos asociados con la participación en este estudio (por ejemplo, viaje al centro para evaluación de seguimiento)?			
7. Evaluación independiente del tratamiento e investigador			
a. ¿Me puede brindar varios nombres de científicos y clínicos (que no están involucrados en este estudio) que me puedan proporcionar consejos independientes sobre este tratamiento y su reputación?			

Entonces, ¿cuáles deben ser las respuestas?

Entonces, ¿cuáles consideramos (los autores de este documento) que deben ser las respuestas generales a estas preguntas? Lea a continuación, pero independientemente de nuestra opinión, es una decisión personal para la cual el individuo con una LME debe sopesar los beneficios y los riesgos posibles en el momento de determinar los pasos a seguir.

1. Seguridad

a. ¿Existen riesgos de seguridad asociados con este tratamiento experimental?
   Respuesta: debe ser SÍ; nadie puede garantizar seguridad total, pero debe haber alguna información disponible sobre dichos riesgos, obtenida de estudios preclínicos o estudios clínicos anteriores.
b. ¿Mi condición o mi salud pueden empeorar después de este tratamiento experimental?
   Respuesta: debe ser SÍ nuevamente; si alguien le dice que los riesgos son pocos o inexistentes, debe desconfiar.
c. Si es así, ¿puede describir los posibles riesgos asociados con este tratamiento experimental?
   Respuesta: el investigador debe tener la capacidad de analizar en detalle los posibles riesgos asociados con este estudio con seres humanos.

2. Posibles beneficios

a. ¿Puede describir los beneficios específicos posibles de este tratamiento experimental?
   Respuesta: el investigador debe describir un rango de beneficios posibles que varía de mejoras funcionales muy leves a moderadas.
b. ¿Puede describir el nivel máximo de recuperación que podría ver después de este tratamiento?
   Respuesta: debe evitarse a cualquier persona que declare que usted tendrá una recuperación espectacular con la readquisición de casi todas las funciones ya que no existe evidencia de ningún tratamiento que haya tenido tales resultados sorprendentes, incluso en estudios preclínicos con animales.
c. ¿Puede describir cómo se medirá el beneficio potencial?
   Respuesta: el investigador debe tener la capacidad de describir un número de medidas diferentes que se utilizarán para evaluar su progreso después del tratamiento.
d. ¿Esta medición de resultados es exacta y sensible como herramienta?
   Respuesta: el investigador debe tener la capacidad de describir los puntos fuertes y las limitaciones de los procedimientos de evaluación; una vez más, nada es perfecto.

3. Evidencia preclínica

a. ¿Puede describir la evidencia preclínica que demuestra que este tratamiento experimental es beneficioso (es decir, en animales con LME)?
   Respuesta: el investigador debe tener la capacidad de explicar la evidencia, incluyendo los puntos fuertes y las limitaciones del enfoque de tratamiento.
b. ¿Estos hallazgos se han replicado de forma independiente?
   Respuesta: puede ser afirmativa o negativa, pero debe haber evidencia de que otros científicos han obtenido resultados similares al investigar este objetivo o enfoque terapéutico.
c. Si se han replicado, ¿hay consenso entre los científicos de que este tratamiento aborda un objetivo terapéutico válido para mejorar mis resultados funcionales?
   Respuesta: puede ser afirmativa o negativa, pero debe existir algún análisis publicado (por ejemplo, una revisión) que sugiera que el tratamiento experimental que está considerando puede alterar o afectar un objetivo válido para mejorar los resultados funcionales después de LME.
d. ¿Existen opiniones contrarias y tienen estos argumentos alguna validez para no seguir adelante con este tratamiento?
   Respuesta: el investigador debe tener la capacidad de proporcionarle un resumen de las ventajas y desventajas del tratamiento. Si no es así, desconfíe de cualquier tratamiento sobre el cual se manifieste que no tiene limitaciones; a menudo los científicos son muy críticos entre ellos. Utilice Internet para buscar las publicaciones más recientes sobre el tratamiento propuesto (www.pubmed.gov es un buen punto inicial). Si se encuentra con términos médicos o biológicos que no comprende, uno de sus prestadores de atención médica puede ayudarlo.

4. Protocolo de estudio clínico

a. ¿Este estudio con seres humanos está registrado como estudio clínico ante un organismo regulador calificado apropiado?
   Respuesta: debe ser SÍ y el investigador debe tener la capacidad de proporcionarle detalles de inmediato. Si la respuesta es imprecisa sobre este punto, debe desconfiar.
b. ¿Puede describir en qué fase de estudio clínico se encuentra este estudio con seres humanos en particular (fase 1, 2 ó 3)?
   Respuesta: debe ser inmediata y tan detallada como usted desee.
c. ¿Existe un grupo de control en este estudio?
   Respuesta: debe ser SÍ. De lo contrario, éste debe ser un estudio abierto de fase 1 (sólo seguridad). Si no es así, entonces es improbable que este estudio con seres humanos sea un estudio clínico y debe desconfiar.
d. ¿Puedo ser asignado de forma aleatoria al grupo de control?
   Respuesta: debe ser SÍ para estudios de fase 3; de lo contrario, entonces es probable que no sea un estudio clínico válido.
e. ¿Me puede decir cuánto tiempo se me evaluará para ver cambios en los resultados?
   Respuesta: debe ser desde un mínimo de 6 meses hasta un año después del tratamiento. Es posible que al principio tenga que dedicar varias semanas y esto puede incluir internamiento en el hospital. Después, es

posible que le soliciten que regrese para evaluaciones en momentos definidos durante todos losmeses siguientes. Una vez que acepte participar, debe estar dispuesto a completar todo el protocolo de estudio, incluso si siente que no se está beneficiando. Los participantes que se retiran de un estudio perjudican la finalización del estudio en el tiempo adecuado.

f. ¿Se me ocultará si he recibido tratamiento experimental o de control?
Respuesta: si de alguna manera es físicamente posible, la respuesta debe ser SÍ. De lo contrario, debe ser un estudio de fase 1. Si no es un estudio de fase 1, entonces debe desconfiar de que este sea un estudio clínico válido. Algunas veces no puede evitar saber a qué grupo pertenece, pero se le solicitará que no les diga a los examinadores si está en un grupo experimental o de control hasta que los datos del estudio estén analizados por completo.

g. ¿Los investigadores y examinadores estarán a ciegas sobre qué tratamiento he recibido?
Respuesta: debe ser un SÍ definitivo, a menos que sea un estudio de fase 1. De lo contrario, no es un estudio clínico válido y debe desconfiar.

5. Participación en otros estudios

a. ¿Mi participación en este estudio clínico limitará mi participación en otros estudios clínicos de LME?
Respuesta: debe ser SÍ, ya que es una posibilidad. El investigador debe tener la capacidad de describir de qué tipo de estudios se lo puede excluir en el futuro.

b. Si se me asigna al grupo de control y posteriormente este programa de estudio clínico valida el tratamiento experimental como terapia efectiva para mi tipo de LME, ¿seré elegible para recibir este tratamiento más adelante?
Respuesta: debe ser SÍ, a menos que su condición de LME haya cambiado o haya habido un tiempo limitado para el tratamiento después de la lesión y que ahora se ha superado. Generalmente, una vez que una organización reguladora ha aprobado un tratamiento experimental para uso clínico usted será elegible para el tratamiento.

6. Pagos y costos

a. ¿Debo pagar para recibir este tratamiento?
Respuesta: debe ser NO. Si la respuesta es afirmativa, entonces no es un estudio clínico válido y debe desconfiar.

b. ¿Existe algún otro costo asociado con mi participación en este estudio?
Respuesta: no debe pagar ningún procedimiento específicamente relacionado con un programa de estudio clínico, pero usted o su proveedor de seguro de salud podrán tener que pagar el estándar existente de atención médica.

c. ¿Se pagarán mis gastos asociados con la participación en este estudio (por ejemplo, viaje al centro para evaluación de seguimiento)?
Respuesta: debe ser SÍ.

7. Evaluación independiente del tratamiento e investigador

a. ¿Me puede brindar varios nombres de científicos y clínicos (que no están involucrados en este estudio) que me puedan proporcionar consejos independientes sobre este tratamiento y su reputación?
Respuesta: debe ser Sí y usted debe poder verificar la credibilidad del estudio y las credenciales de los investigadores fácil y rápidamente a través de Internet.

11 Glosario de términos selectos

[los números de página indican en qué página se utiliza el término por primera vez en este documento; si no hay número de página, los términos se utilizan comúnmente en el análisis de tratamientos experimentales y se proporcionan para referencia]

Abierto: tanto el investigador como el participante en el estudio saben qué tratamiento está recibiendo el participante. Vea también: Evaluaciones a ciegas. [página 14]

Actividades de la vida diaria (AVD): actividades involucradas en el cuidado personal, la comunicación y la movilidad, como vestirse, comer y otras habilidades necesarias para una vida independiente. [página 22]

Ambulación: caminar, sin o con el uso de dispositivos de asistencia como un andador o muletas.

ASIA (American Spinal Injury Association, Asociación Estadounidense para las Lesiones Espinales): grupo de médicos y otros profesionales de la salud que tratan LME. Para obtener más información, visite el sitio Web de ASIA: www.asia-spinalinjury.org. [página 11]

Astrocitos: vea Glía. [página 28]

Buenas prácticas de fabricación (BPF): conjunto de regulaciones, códigos y directrices para la fabricación de sustancias farmacológicas (también denominadas ingredientes farmacéuticos activos o IFA) y productos farmacológicos (denominados productos medicinales en Europa), dispositivos médicos, productos para diagnósticos in vivo e in vitro y alimentos. En los EE.UU., las BPF se denominan “cGMP” (por las siglas en inglés de “current Good Manufacturing Practices”, buenas prácticas de fabricación actuales). BPF es un término mundialmente reconocido para el control y la administración de pruebas de fabricación y de control de calidad de productos farmacéuticos. [página 17]

Célula de Schwann: vea Glía. [página 25]

Cinemática: tiene que ver con los movimientos posibles de una parte o la totalidad del cuerpo humano. El análisis cinemático del movimiento es una evaluación altamente técnica, que puede resultar más fácil y rápida de lograr con avances en las imágenes generadas por computadora (IGC).

Cono terminal: el cono terminal (o conus medullaris) es el extremo terminal de la médula espinal. Está cerca de la primera vértebra lumbar (L1). Después de que termina la médula espinal, los nervios lumbares y sacros continúan como nervios espinales colgantes dentro del canal vertebral denominado cola equina. [página 11]

Control: grupo de comparación en un estudio clínico que no recibe el tratamiento experimental que se investiga. El grupo de control puede recibir un placebo, otro tratamiento o ningún tratamiento aparte del estándar existente de tratamiento y atención disponible para la LME. Los resultados del grupo de sujetos del tratamiento experimental

se comparan con los resultados del grupo de control. El uso de un grupo de control permite que los investigadores determinen estadísticamente si el nuevo tratamiento experimental proporciona un beneficio clínico (funcional) para el tratamiento de la LME. [página 14]

Criterio de valoración clínico: un resultado especificado o buscado de un estudio clínico; se basa en una evaluación de la sensación, función o sobrevida de un paciente (sujeto). Los resultados de un estudio clínico generalmente evalúan la diferencia estadísticamente válida entre el número de personas que se inscriben en el grupo de tratamiento experimental que alcanzaron el criterio de valoración clínico predeterminado en comparación con el número de personas que alcanzaron el mismo criterio de valoración clínico en el grupo de control. [página 14]

Criterios de valoración indirectos: medición de la actividad biológica de un fármaco que sustituye al criterio de valoración clínico (funcional) que puede predecir el resultado clínico final de un paciente. Un marcador (medida) indirecto puede indicar si un fármaco es efectivo sin necesidad de depender de que se alcancen los criterios de valoración clínicos funcionales a largo plazo. La identificación de una medida (o marcador) indirecta exacta puede reducir el tiempo requerido en una fase de estudio clínico para mostrar un posible beneficio. Los criterios de valoración indirectos se pueden usar (y se han usado) en estudios clínicos de fase 2. [página 22]

Cuadriplejia: vea Tetraplejia

Declaración de Helsinki: conjunto de principios éticos para la comunidad médica con respecto a los experimentos con seres humanos; fue desarrollada por la Asociación Médica Mundial. Se adoptó originalmente en junio de 1964 y desde entonces se ha modificado varias veces. Las recomendaciones relacionadas a la guía para médicos involucrados en la investigación médica se pueden encontrar en www.wma.net/e/policy/b3.htm (vea también Informe Belmont). [página18]

Dermatoma: área de piel inervada por fibras nerviosas que recorren un solo nervio espinal que ingresa a la médula en un nivel (o segmento) conocido de la médula espinal. Se han construido mapas de dermatomas para el cuerpo humano (vea la figura 2) con el objeto de evaluar la preservación de sensación a través de todas las distintas partes del cuerpo. [página 35]

Desviación: la tendencia de cualquier factor asociado con el diseño, la realización, el análisis y la interpretación de los resultados de un estudio clínico de realizar un estimado del efecto de un tratamiento (beneficio terapéutico) que difiere de su valor real (por ejemplo, reclamar un beneficio cuando no existe una evidencia legítima). [página 15]

Diagnóstico: rótulo que abarca un conjunto de signos y síntomas, síndromes o categorías. También es la decisión a la que se arriba como resultado del proceso de diagnóstico, que es la evaluación de información obtenida de la examinación del paciente organizada en conjuntos, síndromes o categorías. [página 23]

Disco: vea Hernia de disco.

Dislocación: trastorno o desorganización de la relación habitual de los huesos vertebrales de la columna espinal.

Dispositivos de asistencia, de adaptación, de soporte y de protección: diversos implementos o equipos utilizados para ayudar a las personas a realizar tareas o movimientos. [página 10]

Disreflexia autonómica: un reflejo autonómico que causa un aumento repentino y grave de la presión sanguínea en respuesta al dolor o la molestia; generalmente se origina por debajo del nivel de la parálisis. La disreflexia autonómica es una complicación médica continua que se produce en personas con lesión de médula espinal, con mayor frecuencia con una lesión en el 6º nivel torácico de la médula y habitualmente no antes de 4 a 6 meses después de la lesión. Las personas cuadripléjicas tienen más tendencia a sufrir esta complicación ya que el sistema nervioso autonómico no puede oponerse al reflejo. Comúnmente causada por una vejiga o un intestino demasiado llenos, presenta sudoración profusa, rubor y/o dolor de cabeza enceguecedor. Es una emergencia médica y, si no se la trata, puede causar la muerte. [página 19]

Distracción: acto de separar los segmentos vertebrales superpuestos.

Dolor neuropático: habitualmente percibido como sensaciones quemantes constantes y/o "de alfileres y agujas" y/o "de choque eléctrico". La diferencia se debe al hecho de que el dolor "común" estimula sólo nervios dolorosos, mientras que el dolor neuropático a menudo es el resultado de impulsos de nervios sensoriales tanto dolorosos como no dolorosos (tacto, calor, frío) dentro de la misma área, produciendo señales que normalmente la médula y el cerebro no esperan recibir. Después de una LME, se puede producir dolor neuropático "por encima del nivel" en una región de sensación preservada más arriba del nivel de la LME, "a nivel" en el nivel de la LME y puede originarse dentro de una raíz nerviosa o de la médula espinal, o "debajo del nivel" también denominado dolor central porque se origina definitivamente dentro de la médula o del cerebro. Una característica del dolor neuropático es la percepción de dolor en respuesta a un estímulo normal inocuo como un toque suave; esto se denomina alodinia. [página 30]

Dolor: vea Dolor neuropático [página 30]

ECA: Estudio controlado aleatorio: estudio clínico en el cual los sujetos inscritos se asignan de manera aleatoria a la rama (grupo) de tratamiento experimental o a la rama de estudio de control (placebo) del estudio. Es el protocolo para estudios clínicos que es preferible para utilizar en todas las fases de estudios clínicos pivotales (por ej. estudios de fase 3). [página 14]

Edema: acumulación de fluido; a menudo se produce como parte del proceso inflamatorio después de un traumatismo. [página 23]

EMG (o electromiografía): registro de las señales eléctricas asociadas con la actividad (por ejemplo contracción) de un músculo. [página 23]

Equilibrio: capacidad de una persona de mantener el cuerpo en equilibrio con la gravedad, tanto de manera estática (por ejemplo cuando está quieto) como dinámica (por ejemplo mientras camina). [página 24]

Escala de discapacidad de ASIA (AIS): describe en qué grado una lesión espinal es completa o grave. ASIA tiene un folleto y un manual de capacitación disponibles que resumen la escala AIS y el protocolo de evaluación clínica (www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html) [página 11]

AISA A: ninguna función motora o sensorial a nivel de los segmentos sacros S4-S5. También denominado AIS A

AISA B: cierta función sensorial por debajo del nivel neurológico, incluyendo S4-5, pero sin función motora. También denominado AIS B

AISA C: cierta función motora por debajo del nivel neurológico, pero más de la mitad de los músculos clave involucrados tiene una puntuación de fuerza muscular de menos de 3, lo que se clasifica como no funcional (figura 1). También denominado AIS C

AISA D: función motora por debajo del nivel neurológico, pero más de la mitad de los músculos clave tiene un grado muscular de 3 o más, lo que se clasifica como funcional (figura 1). También denominado AIS D

AISA E: función motora y sensorial normales. También denominado AIS E.

Las evaluaciones de ASIA forman la base para los Estándares internacionales para clasificación neurológica y funcional de la lesión de médula espinal (Estándares internacionales de ASIA). Se realizan con el sujeto acostado boca arriba e involucran una graduación cualitativa de respuestas sensoriales al tacto y al pinchazo de alfiler en cada uno de 28 dermatomas a lo largo de cada lado del cuerpo y una graduación cualitativa de la fuerza de contracción dentro de 10 músculos representativos (clave), primariamente identificados con un nivel espinal específico, 5 para la extremidad superior (C5-T1) y 5 para la extremidad inferior (L2-S1) a cada lado del cuerpo.

Espasticidad: aumento involuntario del tono (tensión) muscular que se produce después de una lesión; hace que los músculos se resistan a ser movidos. Las características pueden incluir aumento de los reflejos de tendones profundos, resistencia a la extensión pasiva, fenómeno de hipertonía en navaja y clonus (movimientos de los miembros caracterizados por contracciones y relajamientos musculares que se alternan rápidamente). El clonus (clono) se observa con frecuencia después de una LME cuando el individuo también tiene espasticidad. Una definición más científica de espasticidad es una mayor resistencia a la extensión muscular pasiva dependiente de la velocidad. En otras palabras, cuando se estira un músculo espástico, es más difícil de lo normal mover el músculo, y cuanto más rápido se extiende el músculo, más difícil se hace moverlo. [página 19]

Estimulación eléctrica funcional (EEF): tratamiento mediante la aplicación de electricidad a los nervios periféricos que surgen de la médula espinal. Una aplicación sería la EEF a nervios periféricos específicos para permitir que un músculo débil o paralizado realice un movimiento funcional con un propósito (por ej. EEF del nervio frénico para respirar). [página 26]

Estudio clínico: estudio de investigación en seres humanos para determinar la eficacia de una terapia o fármaco nuevos. Vea la sección 4. [página 6]

Estudios de ciego simple: el investigador o el sujeto, pero no ambos, están a ciegas. [página 14]

Estudios de doble ciego: ni el sujeto que participa en el estudio ni los investigadores, el personal institucional o la empresa auspiciante saben qué tratamiento recibió cada sujeto durante el estudio. La condición de ciego ideal aseguraría que los tratamientos no pueden distinguirse ser distinguidos a partir de la experiencia subjetiva, apariencia, tiempo o método de administración por ninguno de los sujetos, investigadores, personal de investigación o personal clínico. [página 14]

Evaluaciones a ciegas: evaluaciones realizadas a un sujeto de un estudio clínico donde el evaluador no sabe ni averigua si el sujeto forma parte del grupo experimental o del de control. Las evaluaciones a ciegas se consideran importantes para reducir cualquier desviación en el análisis de los efectos de un tratamiento experimental. Existen distintos niveles de ciego:

Farmacocinética: estudio del destino de los fármacos en el cuerpo, con énfasis en el tiempo requerido para la absorción, distribución en los tejidos corporales, el modo y grado de metabolismo, o la distribución y el medio de excreción. [página 13]

Farmacodinamia: estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de los mecanismos de acción del fármaco y la relación entre la concentración del fármaco y su efecto. [página 13]

Glía: células del SNC que habitualmente no conducen impulsos. Las glías funcionan primariamente como soporte físico de las neuronas. Otras regulan en entorno interno del cerebro, especialmente el fluido que rodea las neuronas y sus sinapsis, y proporcionan nutrición a las células nerviosas. Las células gliales juegan un papel importante en el desarrollo porque guían la migración de las neuronas en el desarrollo temprano y producen moléculas que modifican el crecimiento de axones y dendritas. Estas mismas funciones pueden ser importantes para la reparación después de una lesión cerebral o de médula espinal. Hay 3 tipos principales de células gliales dentro del SNC: oligodendrocitos, astrocitos y microglias. Los astrocitos se pueden inflamar (son reactivos) después de la lesión espinal, lo que puede proteger al limitar otros daños, pero esta astrogliosis reactiva también puede bloquear la reparación. Dentro del SNC, las microglias tienen funciones similares a los macrófagos en la corriente sanguínea: protegen al cerebro y la médula de sustancias y células extrañas, y eliminan las células muertas o moribundas del SNC. Los oligodendrocitos forman vainas de mielina que rodean (cubren) los axones. La mielina acelera la conducción de impulsos a lo largo de un axón, pero también puede restringir el crecimiento espontáneo de los axones durante la vida adulta (generalmente una buena idea). Después de una lesión espinal, la presencia de mielina puede interferir con la reparación funcional. La mielina que rodea los axones motores o sensoriales periféricos está formada por células de Schwann que no inhiben la reparación de axones después de la lesión. [página 25]

Hernia de disco: saliente de uno de los discos de la columna, entre las vértebras, a una abertura de la médula espinal, comprimiendo así las raíces nerviosas entrantes o salientes; puede causar adormecimiento, dolor o debilidad muscular.

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonization) de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). La ICH reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y Norteamérica con expertos de la industria farmacéutica para analizar aspectos científicos y técnicos del registro de productos. El propósito es hacer recomendaciones sobre maneras de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de directrices y requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos. El objetivo de esa armonización es un uso más económico y ético de los recursos humanos, animales y materiales, y la eliminación de demoras innecesarias en el desarrollo y la disponibilidad global de nuevos medicamentos sin dejar de lado la protección de la calidad, seguridad y eficacia ni las obligaciones reguladoras

de proteger la salud pública. www.ich.org. [página 19]

Informe Belmont: informe creado por el ex departamento de Salud, Educación y Bienestar de los EE.UU. (el nombre se cambió a departamento de Salud y Servicios Humanos) con el título "Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research" (Principios éticos y directrices para la protección de los sujetos humanos de investigaciones). El texto está disponible en: www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm (vea también Declaración de Helsinki) [página 18]

LME completa e incompleta: términos usados para describir la gravedad general de la LME. Técnicamente, la LME se clasifica como completa si no hay preservación de ninguna función motora o sensoria en los segmentos del sacro (más caudales) de la médula espinal. Por lo tanto, la LME incompleta es cuando se preserva alguna función motora o sensoria en el nivel más bajo de la espina sacra (S4/5). Puede haber una amplia variabilidad en el grado de función preservada después de una LME incompleta. [página 12]

LME incompleta: vea LME completa e incompleta [página 12]

Marcha: manera en que camina una persona, caracterizada por ritmo, cadencia, paso, zancada y velocidad.

Medida de independencia funcional (MIF): registra la gravedad de la discapacidad de personas después de un trastorno discapacitante. Los 18 puntos de MIF definen dos indicadores estadística y clínicamente distintos. Trece puntos definen discapacidad en funciones motoras. Cinco puntos definen discapacidad en funciones cognitivas. La MIF no se diseñó específicamente para ninguna situación de discapacidad en particular como la lesión espinal. [página 22]

Microglia: vea Glía. [página 25]

Microvoltio, milivoltio: un microvoltio es una millonésima de un voltio; un milivoltio es una milésima de un voltio.

Mielina: vea Glía. [página 25]

MIME: Medida de independencia de la médula espinal. Escala para evaluar la función y las actividades de la vida diaria que parece ser más sensible y exacta para evaluar la LME que la Medida de independencia funcional (MIF). La MIME ha atravesado algunas iteraciones[40 41] y se está refinado más en estudios multinacionales. La MIME es una escala de discapacidad de 100 puntos desarrollada específicamente para LME con énfasis en 18 actividades asociadas con:

1. Cuidado personal (alimentación, baño, vestido, acicalamiento), máx. = 20 puntos
2. Control de respiración y de esfínteres (respiración, vejiga, intestinos, uso del inodoro) máx. = 40 puntos (sopesado desde el punto de vista clínico)
3. Movilidad (en la cama, traslados, dentro y fuera de la casa, silla de ruedas, caminar) máx. = 40 puntos [página 22]

Neurona: cualquiera de las células conductoras de impulsos que constituyen el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos (también denominadas células nerviosas). Las neuronas sensoriales transmiten información de los órganos de los sentidos (por ej. dentro de la piel y los músculos) al SNC, las neuronas motoras transportan impulsos del SNC a los músculos y las glándulas y a las interneuronas transmiten impulsos entre las neuronas sensorias y motoras dentro del SNC (cerebro y médula espinal). Una neurona típica está formada por dendritas (fibras que reciben estímulos y los conducen hacia el interior), un cuerpo celular (cuerpo nucleado que recibe información de las dendritas), y un axón (fibra que conduce el impulso nervioso del cuerpo celular hacia los terminales de los axones). Tanto los axones como las dendritas se pueden denominar fibras nerviosas. Los impulsos son transmitidos por sustancias químicas neurotransmisoras liberadas por los terminales de axones a través de las sinapsis (uniones entre neuronas o entre una neurona y una célula efectora, como una célula muscular). Los axones grandes están aislados por una vaina de mielina formada por células gliales (vea Glía). [página 25]

Nivel neurológico de la lesión espinal: generalmente el segmento más bajo de la médula espinal con función sensoriale y motora normal en ambos lados del cuerpo. Sin embargo, el nivel espinal en el cual se encuentra la función normal a menudo difiere a ambos lados del cuerpo, así como en términos de función sensoria y motora preservada. De modo que se pueden identificar hasta cuatro segmentos distintos al determinar el nivel neurológico; cada uno de estos segmentos se registra por separado y no se usa un descriptor de nivel único. Nota: el nivel de la lesión de columna puede no estar correlacionado con el nivel neurológico de la lesión de la médula.

Nutracéutico: sustancias no farmacológicas producidas de forma purificada o extraída y que se administran por vía oral para proporcionar compuestos con la intención de mejorar la salud y el bienestar. Estas sustancias no siempre están controladas o aprobadas por un organismo regulador sanitario gubernamental antes o después de la venta. Un nutracéutico puede ser un componente específico de un alimento, como el aceite de pescado Omega-3 que puede ser derivado del salmón y de otros peces de aguas frías. Oligodendrocito: vea Glía. [página 25]

Paraplejia: término utilizado para referirse a la pérdida funcional debajo del nivel de las extremidades superiores; puede implicar pérdida de función motora y/o sensoria dentro del tronco y/o las extremidades inferiores. Esto implica daño en la médula espinal por debajo del nivel de C8 y puede incluir daño al cono terminal o la cola equina (es decir, tejido nervioso dentro del canal espinal).

Placebo: sustancia o tratamiento inactivo que tiene el mismo aspecto que el tratamiento experimental pero que no confiere un beneficio fisiológico (funcional) para el trastorno que se investiga. Efecto placebo es un cambio físico o emocional que se produce después de la administración de un tratamiento experimental y que no es resultado de ninguna acción fisiológica del tratamiento. El cambio puede ser beneficioso a corto plazo y refleja más exactamente las expectativas del participante o del investigador que proporciona el tratamiento (vea también Desviación). Un fármaco placebo o una cirugía simulada pueden ayudar a distinguir los efectos psicológicos del tratamiento experimental de cualquier efecto fisiológico. [página 14]

Plasticidad: se refiere a los cambios que ocurren en la organización del SNC; por ejemplo, los cambios que se producen después de un daño del SNC en la estructura y las conexiones de las neuronas y glías (es decir, los circuitos neurales) o en las regiones del SNC que controlan funciones específicas, como resultado del aprendizaje y el entrenamiento. Una consecuencia común y sorprendente de la plasticidad del SNC es que la ubicación de una función específica se puede "mover" de un lugar a otro en el cerebro debido al adiestramiento repetido después de una lesión traumática. El concepto de plasticidad se puede aplicar a eventos moleculares y funcionales. El fenómeno en sí es complejo e involucra muchos niveles de organización, incluyendo la expresión de estrategias adaptativas o

alternativas a través de la aparición de circuitos neurales recién desarrollados. Lo más importante es que el SNC adulto no está "sellado" con conexiones neurales fijas e inmutables. Simplemente no conocemos la totalidad de las condiciones que pueden mejorar la plasticidad neural en un cerebro o médula espinal intactos o dañados. Existe evidencia de que se hay neurogénesis, formación de nuevas células nerviosas, en el cerebro y la médula espinal del ser humano adulto y esos cambios pueden persistir en edades avanzadas. [página 29]

Potenciales evocados motores: vea Potenciales evocados [página 23]

Potenciales evocados somatosensoriales: vea Potenciales evocados [página 21]

Potenciales evocados: señales eléctricas registradas en respuesta al estímulo eléctrico o magnético no doloroso del cerebro (a través de electrodos superficiales sobre el cuero cabelludo) o de un nervio periférico. Por ejemplo, un potencial evocado somatosensoriale (PES) es la señal registrada en la superficie del cuero cabelludo que cubre la corteza sensoria del cerebro en respuesta al estímulo de un nervio periférico (por ejemplo un nervio de la pierna) y prueba la actividad funcional de las vías del SNC que conducen estímulos sensoriales. Un potencial evocado motor (PEM) es la señal registrada en un nervio periférico o un músculo en respuesta al estímulo eléctrico o magnético no doloroso de la corteza motora (a través de la superficie del cuero cabelludo) y prueba la actividad funcional de las vías del SNC que conducen órdenes motoras (movimiento). [página 23]

Preclínico: término usado para describir experimentos científicos realizados antes de un estudio clínico con seres humanos; puede incluir estudios in vivo de modelos animales del trastorno (por ej. LME) o el examen de células objetivo adecuadas en una situación de cultivo in vitro. [página 10]

Procedimiento operatorio simulado: procedimiento quirúrgico en el cual el sujeto es operado pero no recibe la intervención experimental. [página 15]

Prospectivo: en términos de un estudio clínico, se refiere al estudio de los efectos de un tratamiento a "medida que avanza", en contraste con un estudio retrospectivo que busca en el pasado, históricamente los resultados de un grupo de pacientes. En un estudio prospectivo los métodos de recolección y análisis de datos se especifican en un protocolo antes de que el estudio comience (prospectivo). Subsiguientemente, los pacientes son reclutados y asignados al azar para recibir el tratamiento experimental o el de control y los resultados se recogen prospectivamente (a medida que avanz). Vea también: sujetos de control, placebo, ECA. [página 14]

Pruebas electrofisiológicas: proceso de examen de las relaciones de funciones corporales con fenómenos eléctricos, como los efectos del estímulo eléctrico de nervios periféricos o del SNC, la producción de corrientes eléctricas por parte de órganos y tejidos y el uso terapéutico de corriente eléctrica. [página 22]

Puntuación motora de ASIA: se calcula asignando a un grupo muscular, inervado y primariamente identificado con un nivel espinal específico, una puntuación entre o (contracción no detectable) y 5 (movimiento activo y rango de movimiento completo contra resistencia máxima). Se realizan pruebas de C5 a T1 y de L2 a S1, proporcionando 10 niveles a cada lado del cuerpo para una puntuación máxima posible de 100. La puntuación motora de extremidades inferiores (PMEI) es un subconjunto de un máximo de 50 puntos de la puntuación motora de ASIA para los músculos representativos de las piernas y los pies. La puntuación motora de las extremidades superiores (PMES) es un subconjunto de un máximo de 50 puntos de la puntuación motora de ASIA para los músculos representativos de los brazos y las manos.
Nivel motor: se define como el nivel espinal más caudal (más bajo) clasificado según el grupo muscular clave para ese nivel que tenga una fuerza muscular de 3 o más, mientras que el músculo clave para el segmento espinal por encima de éste es normal (= 5) [página 23]

Puntuación sensorial de ASIA: se calcula realizando pruebas a un punto en el dermatoma para cada nivel espinal desde C2 hasta S4-5 tanto para la sensación de toque suave como el pinchazo de un alfiler. Cada punto recibe una puntuación desde o (sensación ausente) a 1 (sensación anormal) hasta 2 (sensación normal). Esto brinda una puntuación máxima posible de 56 a cada lado para un total máximo de 112 cada uno para el toque suave y para el pinchazo de un alfiler.
Nivel sensorial: se define como el segmento espinal que se corresponde con el dermatoma más caudal que tiene una puntuación normal de 2/2 tanto para el toque suave como para el pinchazo de un alfiler. [página 11]

Rango de movimiento: describe el espacio, la distancia o el ángulo a través del cual una persona puede mover una articulación o una serie de articulaciones de los brazos y piernas. [página 26]

Recuperación funcional: cambio mejorado en la capacidad para realizar una acción física, actividad o tarea de una manera típicamente esperada o útil. [página 26]

Revisado por expertos: trabajo académico como un manuscrito o una solicitud de subvención que es leído y evaluado por otros expertos en el mismo campo para garantizar que el autor ha cumplido estándares científicos. [página 10]

Síndrome de cola equina: síndrome neurológico progresivo caracterizado por dolor lumbar, incontinencia fecal y urinaria y posibles déficits neurológicos progresivos causados por la proliferación de tejidos blandos y duros asociada con daño de vértebras lumbosacras o de discos (vea también Cono terminal).

Sistema nervioso central (SNC): cerebro y médula espinal. La información que va al SNC o sale de él es conducida a lo largo de nervios del sistema nervioso periférico (SNP). [página 19]

Tetraplejia (también denominada cuadriplejia): término utilizado para denominar la pérdida de función motora y/o sensorial debido a un daño en la médula espinal, con alteraciones en las extremidades superiores, el tronco, las piernas y los órganos pélvicos. Esto implica daños en la médula espinal en el nivel T1 o por encima de él. [página 10]
Vea también: Abierto

Zona de preservación parcial (ZPP): sólo se usa cuando la LME es completa; se refiere a los segmentos por debajo del nivel neurológico de la lesión donde existe cierta preservación de función motora o sensoria deteriorada (habitualmente, pero no siempre, en el marco de unos pocos segmentos del nivel neurológico).

12 Referencias

1 Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102007

2 Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial outcome measures. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102008

3 Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102009

4 Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial design. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102010

5 Para obtener ejemplos, vea www.campaignforcure.org/globalsum.htm

6 Marino R, Barros T, Bioering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (6th ed). Journal of Spinal Cord Medicine 2003 26 (Suppl 1): S49-S56.

7 Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M. Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. Neurology. 2006 Feb 28;66(4):484-93.

8 Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury. The Journal of Clinical Pharmacology 2000; 40:402-9.

9 Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. Spinal Cord 2000; 38:728-32.

10 Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 2:3-10.

11 Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, et al. Omental transposition in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 1996; 34:193-203.

12 Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, et al. Clinical experience using incubated macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 3:173-181.

13 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 2001; 344:710-719.

14 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Annals of Neurology 2003; 54:403-414.

15 Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. Journal of the American Medical Association 1984; 251:45-52.

16 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. New England Journal of Medicine 1990; 322:1405-1411.

17 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 1997; 277:1597-1604.

18 Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. New England Journal of Medicine 1991; 324:1829-1838.

19 Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. Spine 2001; 26: S87-S98.

20 Potter, P.J., K.C. Hayes, J.L. Segal, et al., Randomized double-blind crossover trial of Fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 1998. 10: 837-849.

21 Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight A. Phase 2 trial of sustained-release Fampridine in chronic spinal cord injury. Spinal Cord, 2006 in press.

22 Por ejemplo, el estudio NASCIS 2 (vea la referencia 16 anterior)

23 Por ejemplo, la comparación de dosis altas y bajas de metilprednisolona en el primer estudio NASCIS (vea la referencia 15 anterior)24 www.wma.net/e/policy/b3.htm

25 www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm

26 www.ich.org

27 www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

28 Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 1999. 341: 988-992.

29 Rascol, O., Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. Neurology 2005. 65: 982-983.

30 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. New England Journal of Medicine 1985. 313: 1191-200.

31 Blaustein DM, Zafonte RD, Thomas D, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. 1991. Predicting recovery of motor complete quadriplegic patients: twenty-four-hour versus 72-hour motor index scores. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 72: 786.

32 Burns AS, Lee BS, Ditunno JF Jr, Tessler A. Patient Selection for Clinical Trials: The reliability of the early spinal cord injury examination. Journal of Neurotrauma 2003 20: 477-482

33 Curt A, and Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. Spinal Cord 1999 37: 157-165.

34 Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 2000 17: 1-17.

35 Fehlings MG, Rao SC, Tator CH, Skaf G, Arnold P, Benzel E, Dickman C, Cuddy B, Green B, Hitchon P, Northrup B, Sonntag V, Wagner F, Wilberger J. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury. Part II: Results of a multicenter study. Spine 1999 24: 605-613

36 Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, Harrop J. Measurement techniques for lower cervical spine injuries: consensus statement of the Spine Trauma Study Group. Spine 2006 31: 603-9.

37 Miyanji F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Correlation of MRI findings with neurological outcome in patients with acute cervical traumatic spinal cord injury: A prospective study in 100 consecutive patients. Radiology 2006 (in press).

38 Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, Cooper ET, Gee J. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy. Journal of Neurotrauma 2005 22:1388-1398.

39 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM—spinal cord injury independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. Spinal Cord 1997;35:850-856.

40 Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, et al. A multi-center international study on the spinal cord independence measure, version III: Rasch psychometric validation. Spinal Cord 2006 44 (in press).

41 Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, Gepstein R, Ring H, Catz A. 2003. Reliability of the Catz-Itzkovich Spinal Cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2003 82: 267-272.

42 Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, and Molinari M. Walking Index for spinal cord injury (WISCI): criterion validation. Spinal Cord 2005 43: 43-71.

43 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2005 86: 190-196.

44 Bracken MB et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. Journal of Neurosurgery 1992; 76: 23–31.

45 Bracken MB 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. Journal of Neurosurgery 1998; 89: 699–706.

46 Tadié M et al. Early care and treatment with a neuroprotective drug, gacyclidine, in patients with acute spinal cord injury. Rachis 2003; 15: 363–376.

47 Kirshblum, S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. 2004. J Spinal Cord Med. 27:342-50

48 Gaunt RA, Prochazka A. 2006. Control of urinary bladder function with devices: successes and failures. Prog Brain Res. 152:163-94

Sitios Web de organizaciones miembros de ICCP:

Christopher Reeve Foundation: www.christopherreeve.org
Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale: www.irme.org
International Spinal Research Trust: www.spinal-research.org
Fondation internationale pour la recherche en paraplégie: www.irp.ch
Japan Spinal Cord Foundation: www.jscf.org
Miami Project to Cure Paralysis: www.themiamiproject.org
Neil Sachse Foundation: www.nsf.org.au
Paralyzed Veterans of America: www.pva.org
Rick Hansen Foundation: www.rickhansen.com
Spinal Cure Australia: www.spinalcure.org.au
Wings for Life: www.wingsforlife.com

Reconocimientos:

Los autores agradecen a los representantes de las organizaciones miembros de ICCP por sus valiosos comentarios sobre las versiones en borrador de este documento. Este documento fue coordinado y preparado para la publicación por ICORD (Colaboración Internacional sobre Descubrimientos Reparadores, International Collaboration On Repair Discoveries) en Vancouver, Canadá. www.icord.org
Diseño y composición tipográfica por Cheryl Niamath.

• *Notas* •

ICCP

International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis

Las siguientes organizaciones son miembros del ICCP:

Christopher and Dana Reeve Foundation (EE.UU.)

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale (Francia)

International Spinal Research Trust (Reino Unido)

Fondation internationale pour la recherche en paraplégie (Suiza)

Japan Spinal Cord Foundation (Japón)

Miami Project to Cure Paralysis (EE.UU.)

Neil Sachse Foundation (Australia)

Paralyzed Veterans of America (EE.UU.)

Rick Hansen Foundation (Canadá)

Neil Sachse Foundation (Australia)

Wings for Life (Austria)