



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CAMPO DE CONOCIMIENTO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS ALTAS DE 4-AMINOPIRIDINA EN  
PACIENTES CON LESIÓN CRÓNICA CLÍNICAMENTE COMPLETA DE MÉDULA  
ESPINAL. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, ALEATORIZADO, CEGADO”.**

# **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

## **DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**MARTÍN PAREDES CRUZ.**

TUTORES:

**DR. DAVID ROJANO MEJÍA.**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS).

**DRA. ELOISA COLÍN RAMÍREZ.**

ESCUELA DE CIENCIAS DEL DEPORTE, UNIVERSIDAD ANÁHUAC MÉXICO.

COMITÉ TUTOR:

**DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO.**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS).

**DR. GABRIEL GUIZAR SAHAGÚN.**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS).

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2023.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	7
1. Lesión de médula espinal .....	7
1.2 Definición.....	7
1.3 Etiología .....	7
1.4 Epidemiología.....	8
1.5 Fisiopatología .....	8
1.5.1 Lesión primaria.....	8
1.5.2 Lesiones Secundarias .....	8
1.6 Cuadro clínico .....	9
1.7 Extensión y nivel de lesión .....	9
1.8 Clasificación de la lesión medular .....	9
2. Impacto Social .....	10
3. Tratamiento .....	11
3.1 Tratamiento no farmacológico .....	12
3.1.1 Descompresión quirúrgica.....	12
3.1.2 Terapia física.....	12
3.1.3 Hipotermia .....	13
3.2 Tratamiento farmacológico para la fase aguda que ayuda a la función motora .....	13
3.2.1 Metilprednisolona .....	13
3.2.2 Riluzole.....	14
3.2.3 Minociclina.....	14
3.3 Tratamiento farmacológico para la fase crónica .....	14
3.3.1 Monosialotetrahexosilgangliosido GM-1 .....	15
3.3.2 4-aminopiridina .....	15
3.3.2.1 Ensayos clínicos fase I .....	19
3.3.2.2 Ensayos clínicos fase II .....	20
3.3.2.3 Ensayos clínicos fase III .....	24
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	14

<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	15
<b>V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	15
<b>VI. HIPÓTESIS</b> .....	15
<b>VII. OBJETIVOS</b> .....	16
7.1 Objetivo general.....	16
7.2 Objetivos específicos.....	16
<b>VIII. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	17
8.1 Diseño del estudio .....	17
8.2 Tamaño de muestra.....	17
8.3 Universo de trabajo.....	17
8.4 Criterios de selección .....	18
8.4.1 Criterios de inclusión .....	18
8.4.2 Criterios de no inclusión .....	18
8.4.3 Criterios de exclusión .....	20
8.5 Operacionalización de variables .....	20
8.6 Procedimiento del estudio .....	27
8.7 Instrumentos.....	30
8.7.1 Técnicas y escalas de evaluación .....	30
8.7.2 Escala de Deterioro de ASIA (ASIA Impairment Scale).....	31
8.7.3 Evaluación de eficacia.....	32
8.7.4 Evaluación de seguridad .....	39
8.8 Análisis de los resultados .....	39
<b>IX. IMPLICACIONES ÉTICAS</b> .....	40
<b>X. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO</b> .....	41
10.1 Recursos humanos.....	41
10.2 Recursos materiales .....	41
10.3 Financiamiento .....	41
<b>XI. RESULTADOS</b> .....	42
<b>XII. DISCUSIÓN</b> .....	49
<b>XIII. CONCLUSIONES</b> .....	52
<b>XIV. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	53
<b>XV. ANEXOS</b> .....	68

## RESUMEN

**Marco teórico:** Alrededor del 50% de pacientes clasificados con lesión completa de médula espinal, tienen fibras nerviosas preservadas desmielinizadas o pobremente mielinizadas que atraviesan la zona de lesión. Cuando este tipo de pacientes toman dosis convencionales de 4-aminopiridina (4-AP) (en promedio 0.5 mg/Kg/día) se han observado ligeros cambios o nulos cambios en la funcionalidad. Sin embargo, si toman dosis de al menos 1 mg/Kg/día, y existe continuidad de la médula espinal en el sitio de lesión, evidenciado en imágenes de resonancia magnética (IRM), se ha demostrado que algunos de los pacientes son capaces de caminar con la asistencia de aparatos ortopédicos, sintieron y controlaron los esfínteres vesical y anal, o tuvieron erecciones psicógenas en el caso de los varones, entre otros cambios positivos.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de tomar dosis altas de 4-AP o placebo, en pacientes con lesión crónica de médula espinal clínicamente completa.

**Pacientes y Método:** Se incluyeron 10 pacientes en un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, fase II, con clasificación ASIA A, nivel neurológico más frecuente en ambos grupos fue C4, con un 42.86% y un 66.67%, para el grupo de 4-aminopiridina y del grupo placebo, respectivamente, con un promedio posterior a la lesión de 6.2 años (DE±4.40), mientras que, las causas de lesión fueron accidentes automovilísticos, proyectil de arma de fuego y caídas. A todos los pacientes se les realizó IRM raquimedular para la clasificación de la lesión. Los pacientes recibieron 4-AP o placebo vía oral, incrementándose 10 mg progresivamente de acuerdo a un electroencefalograma negativo y niveles menores al doble de los valores normales de los exámenes de sangre propuestos y eventos adversos menores (con una dosis promedio de 0.92 mg). Se evaluaron a los pacientes antes de iniciar el medicamento, y al finalizar el tratamiento (4-AP o placebo) en un máximo de 26 semanas, respectivamente, en los aspectos motor, sensitivo,

grado de independencia, sensibilidad y control de esfínteres vesical y anal, calidad de vida, y erección psicógena en varones.

**Resultados:** De los 10 pacientes incluidos, 7 tomaron 4-AP y 3 pacientes tomaron placebo. La edad promedio de los participantes fue de 35.6 años (DE  $\pm 8.75$ ). Cuando se evaluó la eficacia de la 4-aminopiridina en todas las funciones propuestas, por una parte, se encontró una mejoría promedio en la función motora de 3.14 (DE  $\pm 5.37$ ), en la función sensitiva de 14.71 (DE  $\pm 20.61$ ), en la independencia funcional un promedio de mejoría de 4.43 (DE  $\pm 6.24$ ) y para la calidad de vida fue de 12.64 (DE  $\pm 16.41$ ), y en ninguna de las evaluaciones se encontró diferencias estadísticamente significativas. A pesar de que en las 4 escalas evaluadas (función motora, función sensitiva, independencia funcional y calidad de vida), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto fue medio con valores de 0.54 hasta 0.77. Respecto a la seguridad, ningún paciente presentó eventos adversos graves, los eventos adversos presentados como espasticidad, insomnio, parestesias, visión borrosa, infección de vías urinarias, fueron considerados leves, por lo que se consideró segura a esas dosis.

**Conclusión:** En este estudio se proporciona información que demuestra que la 4-AP es eficaz como tratamiento para la mejoría de algunas funciones posterior a una lesión crónica de médula espinal, se necesita continuar con la realización de ensayos clínicos aleatorizados con tamaño de muestras mayores, y de fase III, así como medidas de resultado uniformes que permitan la adquisición y el análisis de datos adecuados, y centrados no solo en la función neurológica del paciente, sino también en la independencia funcional y calidad de vida del paciente.

## I. INTRODUCCIÓN

La lesión de medula espinal (LME) en seres humanos origina disfunción motora, sensitiva y autonómica. A pesar de que las evaluaciones neurológicas mejoran progresivamente durante los primeros meses pos-lesión, 90% de los pacientes clasificados inicialmente con lesión completa, permanecen así después de 1 año posterior al inicio de la enfermedad (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), y menos del 6% se tornó incompleta durante los primeros 5 años después de la lesión, incluyendo mejoría de la motilidad (8). Recientemente se han publicado reportes de casos que señalan la mejoría funcional de pacientes con lesión clínicamente completa sometidos a trasplante de células y/o tejidos (9,10); sin embargo, hasta el momento, a excepción de lo publicado por nuestro grupo de trabajo (11) no hay información referente a pacientes con lesión completa (AIS grado A), sustentada en ensayos clínicos que reporten mejoría substancial como control de esfínteres o deambular otra vez, al menos durante los primeros 5 años pos-lesión (8, 12, 13).

Se ha demostrado que alrededor de la mitad de pacientes clasificados con lesión funcionalmente completa exhibieron fibras nerviosas atravesando el sitio de lesión y un anillo persistente de parénquima de médula espinal entre los segmentos rostral y caudal de la misma médula espinal lesionada (14). También se ha demostrado arborizaciones de algunos sistemas neurales afectados (15). Adicionalmente, algunos estudios anatómicos postmortem detallados de LME crónica, mostraron que conexiones residuales a través de la lesión pueden preservar algunas funciones (16,17). Por otro lado, después de tanto lesión experimental o LME en humanos, muchos de los axones que sobreviven en el epicentro de la zona de lesión están desmielinizados o pobremente mielinizados (11, 18, 19, 20). Dado que la desmielinización se ha sugerido como un factor importante que contribuye a la persistencia a largo plazo del déficit motor y sensitivo, la restauración de la conducción en las fibras desmielinizadas se ha identificado como una estrategia importante para promover la recuperación funcional (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Considerando que la 4-aminopiridina (4-AP) es un bloqueador de los canales rápidos de potasio dependientes de voltaje capaz de mejorar la función neurológica en varias formas que incluyen la restauración de la conducción en los axones desmielinizados (21, 22, 23, 24, 25), y que la 4-AP ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos no controlados (28, 29, 30, 31), y controlados (32, 33) con pacientes con lesión incompleta de médula, pero sin o con pobre beneficio en pacientes con lesión clínicamente completa, nuestro grupo de trabajo se propuso evaluar el efecto funcional de dosis altas de 4-AP en este último grupo de pacientes (AIS A) pero con imagen de resonancia magnética con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión (34, 35).

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **1. Lesión de médula espinal**

#### **1.2 Definición**

La lesión de médula espinal (LME) es un daño grave de los axones dentro del canal espinal resultado de un trauma físico o de cualquier otra causa no traumática, que afecta la capacidad de la médula de enviar y recibir los mensajes del cerebro hacia y desde los sistemas corporales que se encargan de controlar la función motora, sensitiva y autónoma por debajo del nivel de lesión (36,37).

#### **1.3 Etiología**

Las causas traumáticas constituyen aproximadamente el 60% de los casos de LME en países desarrollados, y alrededor del 90% en países en vías de desarrollo como en México (37). En su mayoría, las lesiones se deben a causas prevenibles como caídas, accidentes de tránsito, actos de violencia, accidentes deportivos y laborales (38, 39). Por otra parte, las causas no traumáticas son: el suministro insuficiente de sangre, trastornos congénitos y del desarrollo, infecciones, cáncer, osteoartritis, entre otras (40,41).

## **1.4 Epidemiología**

La incidencia global de lesión de médula espinal oscila entre 10.4 y 83 casos por millón de habitantes al año (37), mientras que la prevalencia global ha aumentado en los últimos 30 años, y varía de 236 a 1298 pacientes por millón de habitantes en diferentes países (42). Es la segunda causa de parálisis en los Estados Unidos de América (43). Afecta a más de 280,000 personas en los EE. UU., con una incidencia anual de más de 17,000 (44). Mientras que en México la incidencia anual se estima que es de 18.1 personas por millón de habitantes (45), ocurriendo con mayor frecuencia en hombres (relación 3.5:1) y en edad productiva (con un rango de 22 a 54 años de edad) (39).

## **1.5 Fisiopatología**

La fisiopatología de la lesión medular tiene dos fases, una fase primaria y una fase secundaria posterior que resulta de una progresiva cascada local de destrucción del tejido, que puede verse favorecida por una disfunción autonómica sistémica.

### **1.5.1 Lesión primaria**

Se genera a consecuencia de un impacto traumático a la médula espinal. Regularmente se debe a una falla de la integridad biomecánica de la columna vertebral, que conduce a fuerzas compresivas en la médula espinal que resultan en una alteración de los axones neuronales, los vasos sanguíneos y las membranas celulares (46, 47).

### **1.5.2 Lesiones Secundarias**

La lesión primaria desencadena una cascada fisiopatológica que comprende la fase de lesión secundaria. En segundos, la interrupción de la microvasculatura causa hemorragia y edema que altera la perfusión de la sangre a la médula espinal traumatizada. La trombosis y el vasoespasmo provocan una exacerbación adicional de la isquemia. Se produce una necrosis por rotura

mecánica de las membranas celulares y existe una liberación concomitante de glutamato que puede alcanzar niveles excitotóxicos junto con la desregulación iónica del influjo de sodio y calcio. Los mecanismos de la fase de lesión secundaria temprana se clasifican en: fase inmediata ( $\leq 2h$ ), fase precoz aguda ( $\leq 48 h$ ) y subaguda ( $\leq 2$  semanas) (46,47).

### **1.6 Cuadro clínico**

La complejidad del déficit neurológico, así como la sintomatología, dependen de la gravedad de la lesión, su localización, si es completa o incompleta, la extensión del tejido lesionado, y de la afectación de sustancia blanca o gris (48). Las lesiones medulares pueden generar numerosas complicaciones multi-sistémicas, por ejemplo, en el sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, genitourinario, tegumentario, entre otros, y esto ocurre en particular durante la fase aguda de la atención, sin embargo, algunas personas persisten con estas complicaciones a largo plazo (49).

### **1.7 Extensión y nivel de lesión**

Con base en el último nivel intacto, es decir, aquel segmento que conserva todas las funciones neurológicas tanto motoras, sensitivas, como autonómicas; las lesiones medulares pueden clasificarse de acuerdo con la funcionalidad clínica como: cervicales (C1 a C8), torácicas altas (T1 a T6), torácicas bajas (T7 a T12), lumbosacras (L1 a S1) y del cono medular (sacro coccígeas) (37).

### **1.8 Clasificación de la lesión medular**

Para determinar la extensión de la lesión medular, la escala más utilizada a nivel internacional es la ASIA Impairment Scale (AIS), la cual sigue los estándares para la clasificación neurológica de la Asociación Americana del Lesionado Medular [American Spinal Injury Association (ASIA)]. Con esta escala se puede clasificar la lesión medular en completa e incompleta (50, 51). Se recomienda hacer una distinción entre la lesión de médula espinal completa e incompleta, ya que esto puede influir en la toma de decisiones operativas, como la

laminectomía descompresiva o la extracción de fragmentos de hueso que están comprimiendo la médula espinal. En una lesión "completa" no hay absolutamente ninguna función neurológica mediada por la columna vertebral por debajo del nivel de la lesión. Por otra parte, una lesión "incompleta" es aquella en la que existe una función por debajo del nivel de la lesión, generalmente en forma de sensación intacta (como la de la región perineal) o función motora distal leve. La preservación de la raíz sacra, puede permitir cierta función residual del esfínter anal o un ligero movimiento de un dedo gordo, esto es una indicación de que la lesión está incompleta y conlleva un mejor pronóstico para la recuperación de algún grado de la función neurológica (49).

## **2. Impacto Social**

Hoy en día, lejos de ser considerada una lesión mortal, con la hospitalización, los cuidados asistenciales intensivos, más un tratamiento de rehabilitación, se complementan para optimizar la funcionalidad y la autonomía en las actividades de la vida diaria. Se intenta que la persona se incorpore de nuevo a la vida en sociedad, realice un seguimiento médico periódico y tenga un papel activo en su mantenimiento, así como en la prevención de posibles complicaciones (52). La dependencia funcional dificulta la atención y el acceso a los servicios de salud. En este ámbito, se destaca la importancia del apoyo informal que reciben las personas con LME por parte de familiares, amigos y comunidad (cuidadores); y en contraparte es de lamentarse el insuficiente desarrollo de los servicios de salud especializados y de los servicios médico-sociales de cuidados a largo plazo en el país.

El portador de una lesión medular presenta pérdida de la función motora de diferentes niveles y grados de extensión, disminución o pérdida de sensibilidad, disfunción de la función intestinal y sexual, pérdida del control de esfínteres de vejiga y ano; lo que genera un gran impacto psicológico, social y económico para el individuo y su núcleo familiar debido a su situación de discapacidad permanente e irreversible, (53) por lo cual necesitan la ayuda de otros para llevar

a cabo las actividades de la vida diaria, profesionales y de esparcimiento, usualmente proporcionados por los familiares o personas a cargo (cuidadores), que se convierten en responsables de brindar una amplia y compleja ayuda con el fin de obtener una recuperación, promover la independencia y mejorar la calidad de vida (CV) de estas personas (52,54)

A menudo hacen falta diversas tecnologías asistenciales para facilitar la movilidad, la comunicación, la auto asistencia o las actividades domésticas. Las falsas creencias, las actitudes negativas y las barreras físicas que obstaculizan la movilidad básica provocan la exclusión de muchas personas, que dejan de poder participar plenamente en la sociedad. La disminución de la capacidad funcional del individuo después de la LME, no solo compromete la calidad de vida del paciente, sino que también tiene un impacto en la familia que necesita re-estructurarse para cuidar del familiar en una condición limitante (54).

### **3. Tratamiento**

El manejo actual del lesionado medular, tanto a nivel regional como mundial, requiere el desarrollo y la implementación de nuevas estrategias de tratamiento para obtener el máximo beneficio terapéutico para la regeneración efectiva de la parte dañada de la médula espinal de una forma rentable. El manejo agudo de la lesión medular es muy importante que se realice inmediatamente después de la lesión para una rápida recuperación de las funciones neurológicas. Se ha demostrado que la descompresión quirúrgica temprana disminuye las probabilidades de LME en dos grados en la escala de deterioro de ASIA. Los tratamientos con medicamentos antiinflamatorios (ketorolaco, minociclina, riluzole, magnesio, entre otros), aumento de la presión arterial y estabilización de las complicaciones respiratorias y cardíacas son cruciales en el proceso de rehabilitación para prevenir las complicaciones secundarias después de la lesión (55).

### **3.1 Tratamiento no farmacológico**

#### **3.1.1 Descompresión quirúrgica**

Se ha demostrado que la descompresión quirúrgica temprana mejora los resultados después de una lesión medular aguda. Un estudio del tiempo quirúrgico en la lesión de la médula espinal (Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study [STASCIS], por sus siglas en inglés) encontró que entre 313 pacientes con LME cervical, la cirugía de descompresión temprana (realizada dentro de las primeras 24 horas posterior a la lesión) aumentaron las probabilidades de una mejora del AIS de 2 grados en 2.8 veces en comparación a los pacientes que fueron intervenidos 24 horas después de la lesión (56). Un estudio de cohorte multi-céntrico realizado en Canadá en 84 pacientes, apoyó aún más estos hallazgos que informaron una mayor proporción de pacientes que se sometieron a una cirugía temprana con al menos una mejora AIS de dos grados (57).

#### **3.1.2 Terapia física**

El tratamiento de rehabilitación para pacientes con LME requiere un enfoque multidisciplinario que incluya un equipo compuesto por un fisioterapeuta, un psiquiatra, un terapeuta ocupacional, un dietista, un trabajador social, un terapeuta del habla y uno de los miembros de la familia del paciente (36).

La recuperación de la marcha puede ser posible entre personas que tienen una LME incompleta (58, 59), aún no se ha demostrado la recuperación de la marcha funcional en personas con lesiones medulares clínicamente completas (60). Es por ello que las estrategias de rehabilitación respecto a la terapia física para mejorar la deambulacion funcional tienden a dirigirse a personas con LME incompleta, las cuales cuentan con función motora preservada (61, 62).

### **3.1.3 Hipotermia**

La hipotermia, reduce el metabolismo basal del sistema nervioso central, al igual que disminuye la inflamación, la apoptosis, la excito-toxicidad, el edema, la gliosis e incrementan la angiogénesis en modelos animales, los cuales han mostrado mejoría con la disminución transitoria de la temperatura. Un estudio evaluó el puntaje ASIA en 35 pacientes sometidos a hipotermia de 33 °C comenzando 6 horas post-lesión durante dos días, y como resultados sobresalientes encontraron que los pacientes que tenían clasificación ASIA A-completa al ingreso, se convirtieron en lesión incompleta (ASIA-B) en menos de 24 horas después de la lesión, al igual que del total de pacientes, al menos 15 (43 %) mejoraron al menos un grado de ASIA en los últimos 10 meses de seguimiento (63). Sin embargo, hasta la fecha, no se puede confirmar la eficacia de la terapia de hipotermia para mejorar recuperación neurológica, a pesar de las tasas de conversión ASIA más altas en los pacientes tratados con esta intervención, en comparación con los estudios de control establecidos de la literatura (64).

## **3.2 Tratamiento farmacológico para la fase aguda que ayuda a la función motora**

### **3.2.1 Metilprednisolona**

Múltiples estudios clínicos han investigado el papel de la Metilprednisolona (MPSS) en el tratamiento agudo de la lesión medular, la mejor evidencia disponible se encuentra en la serie del Estudio Nacional de Lesión de Médula Espinal Aguda (NASCIS, por sus siglas en inglés) donde encontraron una recuperación de la función motora significativa en pacientes que recibieron MPSS en dosis altas dentro de las 8 horas posteriores a la lesión, con un aumento general de 4 puntos en la función motora de la escala ASIA (65, 66). Finalmente en 2017 la AOSpine junto con varios expertos internacionales sugieren que la administración de MPSS vía intravenosa por 24 horas se debe considerar dentro de las 8 horas posteriores a la lesión cervical en pacientes sin

contraindicación médica significativa (67, 68). Se ha investigado en profundidad el papel de la Metilprednisolona en el tratamiento de la lesión medular y otras patologías de la médula espinal; sin embargo, su uso sigue siendo polémico ya que, estudios más recientes han cuestionado su uso citando numerosos efectos adversos sistémicos, así como por el uso limitado por las principales contraindicaciones como: hemorragia gastrointestinal, diabetes mellitus, heridas por proyectil de arma de fuego, en adultos mayores, etc. (69).

### **3.2.2 Riluzole**

El riluzole es un fármaco neuro-protector, que previene la estimulación de los receptores de glutamato por el bloqueo de los canales de sodio, es el único agente aprobado para su uso en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (70). Un ensayo clínico de fase I que examinó la eficacia preliminar y la seguridad del riluzole en pacientes con LME en la fase aguda y encontró una mejoría en la función motora significativa en pacientes con lesiones cervicales tratadas con riluzole en comparación con los controles (71). El riluzole sigue en etapa de experimentación en ensayos clínicos de fase II-III para determinar su efecto en la función motora.

### **3.2.3 Minociclina**

La minociclina es un agente neuro-protector que ejerce su acción antiinflamatoria al modular las células inmunitarias del SNC y sus citoquinas pro-inflamatorias secretadas, como la IL-6, la IL-1 $\beta$  y el TNF $\alpha$  (36). Hasta ahora solo un ensayo clínico de fase II ha demostrado la viabilidad y seguridad del medicamento, además, se observó una mejora en la función motora en etapa subaguda significativa en los pacientes con LME aguda cervical e incompleta (72).

## **3.3 Tratamiento farmacológico para la fase crónica**

En conjunto, se ha demostrado que varios medicamentos antiinflamatorios son neuro-protectores y mejoran la función motora en la etapa aguda, pero los mismos medicamentos fallaron en la etapa crónica (> 6 meses). Hasta el

momento no se ha aceptado ninguna estrategia terapéutica que mejore significativamente las alteraciones neurológicas y mejore la función locomotora en la fase subaguda o crónica. Sin embargo se ha estado investigando la eficacia y seguridad del Monosialotetrahexosilgangliosido GM-1 y de la 4-aminopiridina en los pacientes con lesión de médula en la fase crónica tanto en lesión completa clínicamente como incompleta.

### **3.3.1 Monosialotetrahexosilgangliosido GM-1**

Los gangliósidos son compuestos que se encuentran naturalmente en las membranas de las células del sistema nervioso central. Aún no están claros los mecanismos de acción de los gangliósidos, pero algunos sugieren la actividad anti-excitotóxica, prevención de la apoptosis y potenciación de la re-inervación por brotes neuríticos y de los efectos de los factores de crecimiento nervioso (73). En 3 ensayos clínicos, se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la funcionalidad motora de la escala ASIA en pacientes con LME crónica e incompleta (73, 74,75).

### **3.3.2 4-aminopiridina**

Después de sufrir una lesión medular, muchos de los axones que sobreviven en el epicentro de la zona lesionada, se encuentran desmielinizados. Es así que la desmielinización se considera un factor importante, que contribuye a la discapacidad sensitiva, motora a largo plazo, por lo que la restauración de la conducción de las fibras desmielinizadas se ha identificado como una estrategia importante para promover la recuperación funcional, en donde se piensa que uno de los mecanismos de acción de la 4-aminopiridina podría intervenir (33, 76).

Las aminopiridinas son un grupo de monoamino y diamino derivados de la piridina, que inhiben los canales de potasio dependientes de voltaje. La 4-aminopiridina (4-AP) y 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), se han utilizado en investigación en diversas enfermedades neurológicas relacionadas con la poca

transmisión neuronal en el sistema nervioso central y periférico (esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, botulismo, síndrome de Lambert-Eaton y miastenia gravis). A pesar de que el 3,4-DAP es un antagonista más potente de los canales de potasio, la 4-AP cruza la barrera hemato-encefálica más fácilmente, además, de que se ha reportado que la 4-AP facilita la conducción neural en enfermedades neurológicas distintas de la Esclerosis múltiple en donde ya se encuentra aprobada por la FDA para su tratamiento (29, 77).

La 4-aminopiridina (4-AP), ha demostrado en estudios preclínicos, que bloquea los canales de potasio rápidos dependientes de voltaje, y puede mejorar la función neurológica restaurando la conducción de los axones desmielinizados, potenciando la eficacia sináptica, así como la liberación del neurotransmisor a nivel de la unión neuromuscular, y aumentando la tensión de contracción del músculo esquelético (76).

En población sana el promedio de la  $t_{1/2}$  (vida media plasmática) oscila entre 5.13 y 6.4 horas. Aproximadamente el 95.9% de una dosis total administrada de 4-AP, el 95.9%, al considerar también la excreción de metabolitos, el 0.5% se recupera en las heces, y el resto de la dosis se metaboliza a través del citocromo P450E1, lo que resulta en la formación de 3-hidroxi-4-aminopiridina y sulfato de 3-hidroxi-4-aminopiridina, sin embargo, ninguno de estos metabolitos tiene acción farmacológica sobre los canales de potasio; también se ha informado, que sufre poco metabolismo hepático (78, 79).

Un estudio de farmacocinética de administración intravenosa de 30 mg de 4-AP a 15mg/hora en pacientes con lesión de médula espinal, los niveles de 4-AP en líquido cefalorraquídeo alcanzaron su punto máximo a los 30—60 minutos después de la concentración sérica máxima (80). En otro estudio, se reportó el perfil de absorción de una dosis oral única de 12.5mg de 4-AP para pacientes con LME crónica e incompleta, con una concentración máxima media general de  $27.7 \pm 6.2$  ng/ml, se produjo a un máximo de 3.4 horas ( $\pm 1.4$  h). El área bajo la curva de concentración sérica (ABC) durante las primeras 12 horas fue de 21.05

$\pm 49.5$  ng/ (ml\*h). De igual forma señalaron que, el ABC para los pacientes parapléjicos fue de  $76.02 \pm 33.28$  ng/ml, mientras que de los individuos con tetraplejía fue menor ( $51.25 \pm 20.36$  ng/ml. Con estos resultados confirmaron y ampliaron las observaciones previas de tasas sutilmente diferentes de absorción del fármaco entre pacientes con LME con lesiones por encima y por debajo del flujo de salida simpático (T6) (81). En otro estudio, evaluaron la farmacocinética y el perfil de seguridad de dosis medias de 4-AP (10 a 25mg) administradas como dosis única (n=14), y se encontró que la 4-AP se absorbió lentamente con una concentración plasmática máxima de 3.2-3.7 horas y se eliminó  $t_{1/2}$  entre 5-8-5.9 horas, cuando se dio una sola dosis (82). En dosis más altas de 25-60mg dos veces al día de 4-AP, la media de la concentración máxima y mínima, así como el ABC aumentaron en todo el rango de dosis de 4-AP, y fueron dependientes de la dosis hasta 50mg dos veces al día. La 4-AP tuvo un promedio de t-max de 2.2 a 3 horas y un promedio de  $t_{1/2}$  de 5.7-6.9 horas (83).

En cuanto a su toxicidad, en estudios con animales (aves y mamíferos), a dosis altas, las respuestas tóxicas iniciaron 15 minutos después de la administración y consistieron en convulsiones, temblores, ataxia, disnea, pupilas dilatadas, salivación y postración (84, 85, 86). La dosis letal (DL) varía de una especie a otra, los rangos de DL-50 oscilan entre 3.7 mg/kg en el perro y de 32 mg/kg en la rata (84), siendo las convulsiones la principal causa de muerte en los animales, y no se cuentan con estudios de toxicidad animal a largo plazo. También se han reportado reacciones adversas del uso no regulado de la 4-AP en varios casos en personas sanas: el primer caso, fue en tres hombres que confundieron la 4-AP con un afrodisiaco, e ingirieron 0.6 mg/kg de 4-AP en forma de polvo, en donde uno de los hombres desarrolló debilidad, náuseas, sudoración excesiva, sed, disnea, vómitos, perdió el conocimiento, y presentó convulsiones tónico-clónicas, hipertensión, acidosis metabólica y aumentó su concentración sérica de la transaminasa glutámico oxaloacética, y los otros dos hombres, presentaron efectos similares, pero de intensidad leve. El segundo caso, fue un hombre que practicaba halterofilia, que tomó la 4-AP accidental, y presentó crisis epiléptica, confusión, arritmias cardíacas, trastornos de la conducción e hipertensión

severa, con una concentración sérica de 4-AP de 335 ng/L (87). Y finalmente el tercer caso, en un niño de 8 meses de edad que ingirió una cápsula de 4-AP y presentó nerviosismo, taquicardia y taquipnea, posturas opistónicas dramáticas y fasciculaciones vermiformes de la lengua, sin embargo, no hubo evidencia de convulsiones en el electroencefalograma, y sus síntomas respondieron a la terapia con benzodiacepinas (2 dosis de 0.05mg/kg de lorazepam) (88). También se han reportado casos de toxicidad asociada a la ingesta de 4-AP en pacientes con esclerosis múltiple, y resaltan la variabilidad considerable que existe en las concentraciones séricas máximas de 4-AP obtenidas, incluso con dosis bajas, particularmente en el caso de una mujer que consumió una dosis baja de 6mg de 4-AP, y tuvo una concentración sérica de 4-AP de 136.3 ng/ml (89). En otro estudio, un paciente experimentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas después de haber tomado solo dos cápsulas de 5mg de 4-AP (90). En los pacientes con LME se han reportaron diversos grados de toxicidad. En un estudio realizado por Cárdenas y colaboradores, se registró una convulsión en un paciente con antecedentes de lesión cerebral traumática, que tomó dosis de 40 mg, y había estado tomando la 4-AP durante 7 semana, y fue tratado brevemente con fenitoína y carbamazepina y no se produjeron más convulsiones, en ese mismo estudio, otro paciente, con esa misma dosis desarrolló sangrado gastrointestinal, ambos eventos adversos se consideraron probablemente relacionados a la 4-AP (91). De igual forma, Grijalva y cols., reportaron eventos adversos, principalmente en 2 pacientes, el primero sufrió ataques epilépticos tomando 0.96 mg/kg/día de 4-AP, fue hospitalizado y tratado con éxito solo con soluciones intravenosas y con completa recuperación; y el otro paciente, tuvo ansiedad persistente e insomnio, con solo 0.63 mg/kg/día de 4-AP (11).

### 3.3.2.1 Ensayos clínicos fase I

Por esta razón en 1993, Hansebout y cols., realizaron un estudio, utilizando un diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego en 8 pacientes con lesión crónica de médula espinal, en donde se administró mediante infusión 4- AP durante 2 horas en un solo día, en dosis crecientes que oscilaron entre 18 y 33.5 mg vía intravenosa (IV). No se encontraron efectos benéficos en 2 pacientes con paraplejía completa, sin embargo, los investigadores indicaron que 6 de los pacientes con lesión incompleta de médula espinal tuvieron mejoría neurológica, esto incluyó la mejora en las puntuaciones sensitivas, reducción en la espasticidad, disminución del dolor crónico, al igual que menores disestesias en las extremidades inferiores, y que estos efectos persistieron hasta 48 horas después de la infusión del fármaco (28).

En el mismo año, Hayes y cols., llevaron a cabo otro estudio, en el cual evaluaron los efectos de la 4-AP (24mg de dosis total vía intravenosa en un único día, en un periodo aproximado de 2 horas) en 6 pacientes con lesión de médula espinal (3 con lesión completa y 3 con incompleta), observaron que los signos vitales se mantuvieron estables y solo se observaron efectos secundarios leves. Los 3 pacientes con lesión incompleta, mostraron una mejoría en los patrones de interferencia de la Electromiografía (EMG) y 1 paciente presentó movimientos restaurados del dedo del pie (29).

Hayes y cols., en 1994, administraron 4-AP en dosis de 6 a 15 mg IV, y encontraron que 2/6 pacientes tuvieron disminución de la espasticidad, 1/6 reducción del dolor, 1/6 aumento en la sensación, 3/6 aumento del movimiento de las piernas y 1/6 mejoría en el control voluntario del intestino. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la 4-AP induce beneficios neurológicos en algunos pacientes con LME (30).

Para 1998, Potter y cols., evaluaron a 3 pacientes con LME que habían respondido favorablemente a ensayos preclínicos, a los cuales se les administró 4-AP vía oral (10mg) durante un periodo de 4 meses. Los 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer tenían tetraplejía incompleta (niveles ASIA C y D) con nivel neurológico de lesión entre C5 y C7, siendo los principales hallazgos los siguientes: disminución marcada y sostenida en la espasticidad superior (n=1) o de la extremidad inferior (n=2), reducción del dolor (n=1), fuerza muscular restaurada (n=3), mayor sensibilidad (n=2), control voluntario de la función intestinal (n=1), y en el caso de los varones, erección sostenida (n=2). Los pacientes también mostraron mejora en la función de la mano (n=1), y en la movilidad para transferirse de un lugar a otro, así como en la marcha (n=2). Cabe resaltar que los efectos secundarios fueron leves (mareo transitorio) y que en uno de los casos, la mejoría de la función neurológica le permitió ponerse de pie con ayuda de un soporte por primera vez después de 16 años de haber sufrido la lesión (93).

### **3.3.2.2 Ensayos clínicos fase II**

Como consecuencia de los resultados previamente descritos, Potter y cols., realizaron un ensayo clínico, aleatorizado, cruzado, cegado, para evaluar la eficacia y seguridad de la 4-AP, con presentación oral de liberación sostenida. Se llevó a cabo en 26 pacientes con LME incompleta y crónica (más de 2 años de evolución), los cuales recibieron dosis de 4-AP o placebo en un rango de 12.5 a 17.5 mg durante 2 semanas. Se encontraron beneficios de la 4-AP sobre el placebo en la satisfacción del paciente (prueba de Mc Nemar,  $p < 0.05$ ), y en los puntajes de calidad de vida (CV) ( $p < 0.01$ ). Puntuaciones sensitivas ( $p < 0.01$ ), discriminación al dolor ( $p = 0.05$ ) y tacto ligero ( $p = 0.05$ ), al igual que las puntuaciones motoras ( $p < 0.01$ ) mostraron diferencias significativas de la 4-AP contra el placebo. No se encontraron beneficios estadísticamente significativos del medicamento en la evaluación del dolor, de la función intestinal, vesical o sexual, así como tampoco en la independencia funcional. Los efectos

secundarios presentados (mareo y náuseas) fueron transitorios y leves en relación con la eficacia (32).

Segal y cols., en 1999, efectuaron un ensayo clínico en 21 pacientes con lesión medular crónica (18 hombres, y 3 mujeres, de los cuales 9 tenían lesión completa y 12 incompleta). En 11 personas recibieron dosis bajas del medicamento (6 mg/día), mientras que los otros 10 sujetos se les asignaron dosis altas de 4-AP (30 mg/día). Los principales hallazgos fueron: aumento en las puntuaciones motoras y sensitivas a los 3 meses. La presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo, mostraron aumentos estadísticamente significativos entre los pacientes que recibieron 30 mg/día de 4-AP. En estos pacientes también se observaron disminuciones significativas en la espasticidad (escala de Ashworth modificada), y no se encontró toxicidad farmacológica clínicamente significativa (31).

A pesar de que en estudios previos no se demostró que la vía intravenosa fuera la mejor vía de administración de la 4-AP en los pacientes con LME, Donovan y cols., en el año 2000, evaluaron la eficacia de la 4-AP vía intravenosa a dosis de 30mg/día durante un solo día (administración por 2 horas) en el deterioro neurológico, dolor y espasticidad de 12 pacientes con lesión de médula espinal. Aunque algunos pacientes demostraron cambios individuales en la función sensitiva tanto con la 4-AP como con el placebo, los autores concluyeron que a pesar de la penetración de la 4-AP al líquido cefalorraquídeo (LCR), no se observaron diferencias significativas en los parámetros clínicos, ni en la electromiografía (80).

Van der Bruggen y cols., utilizaron un diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado, en 20 personas con LME incompleta, en quienes se les administró durante 4 semanas 4-AP o placebo en dosis ascendentes hasta recibir 0.5 mg/kg/día, seguido de un periodo de lavado de 2 semanas, para continuar con el cruzamiento del tratamiento y el placebo durante otras 4 semanas. La evaluación

de los efectos se realizó al inicio, después de una semana y al final de cada periodo de 4 semanas en cada fase. Finalmente se determinó que no hubo beneficios significativos en el estado funcional de los implicados (94).

Grijalva y cols., estudiaron en 25 pacientes la eficacia y seguridad de la 4- AP con una dosis máxima de 30 mg/día durante 12 semanas. Las ganancias positivas en la función motora, la sensación y la independencia se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron 4-AP (69%) que en los que recibieron placebo (46%). También se observó una mejora funcional significativa en los pacientes tratados con 4- AP ( $X^2$ ,  $p = 0.042$ ). Cuando cada escala de evaluación se consideró por separado, se observó una mejoría significativa solo en la función motora (4-AP 92% versus placebo 46%, prueba exacta de Fisher,  $p = 0.03$ ). Los efectos persistentes del fármaco se evaluaron en la semana 24 en el grupo que inicialmente recibió 4-AP. Se observó un efecto 4-AP persistente y significativo en las evaluaciones de sensibilidad e independencia (67% y 83% de los pacientes, respectivamente, prueba de rango con signo de Wilcoxon,  $p = 0.032$  y  $0.042$ , respectivamente). Sin embargo, 14 pacientes (56%) tuvieron 26 reacciones adversas y 6 (24%) pacientes experimentaron alteraciones transitorias de los niveles de enzimas y trombocitopenia (33).

En 2003, Hayes y cols., examinaron la farmacocinética y seguridad de 4- AP a dosis múltiples y de liberación sostenida en 17 personas con LME incompleta. Los autores encontraron que la 4-AP tuvo un tiempo máximo de concentración plasmática promedio de 2.2-3 horas y una vida media de 5.7-6.9 horas. Los eventos adversos fueron leves o moderados y no estuvieron relacionados con la dosis. Durante todo el período de estudio (17 semanas), el evento adverso notificado con más frecuencia fue mareo, seguido de infección del tracto urinario, parestesia, ataxia e insomnio (82).

En 2004, DeForge y cols., en un total de 15 personas con lesión crónica de médula espinal, a quienes durante 2 semanas se les administró dosis de 40mg / día, de placebo o de 4-AP y posteriormente pasaron al medicamento alternativo

durante las siguientes 2 semanas. Las evaluaciones se realizaron al inicio del estudio (antes de comenzar la medicación con 4-AP o placebo), a las 2 semanas y finalmente a las 4 semanas. A pesar de algunos comentarios positivos de los sujetos, los análisis estadísticos y clínicos no mostraron diferencias significativas entre el placebo y la 4-AP en la fuerza muscular de la extremidad inferior y el análisis objetivo de la marcha (ANOVA  $p > 0.05$ ) (95).

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, de fase II, realizado por Cardenas y cols., demostraron que de un total de 91 personas con LME crónica incompleta, a quienes se les administraron dosis de 4-AP entre 25mg (Grupo I), 40 mg (Grupo II) y placebo (Grupo II) respectivamente durante 8 semanas. En total, el 78% de los sujetos completaron el estudio. Suspendieron más personas del Grupo II (13/30) que del Grupo I (4/30) y del Grupo III (3/31). Los eventos adversos más frecuentes en todos los grupos fueron hipertensión, espasmo generalizado, insomnio, mareos, astenia, dolor, estreñimiento y dolor de cabeza. Los sujetos en el Grupo II experimentaron convulsiones. La Impresión global clínica de cambio (IGC) mostro significancia en el Grupo I ( $p = 0.02$ ) El análisis de subgrupos de los sujetos con puntuaciones de Ashworth  $> 1$  mostraron una mejoría significativa en la espasticidad del grupo I frente al III ( $p = 0.02$ ) (92).

En otro estudio en 2010 realizado por Grijalva y cols., se incluyeron 14 pacientes, quienes recibieron 4-AP o placebo por vía oral, con 4-AP aumentando gradualmente (5 mg/semana), hasta alcanzar 1mg/kg/día durante un periodo de 6 a 36 meses. Los principales hallazgos fueron: 3/12 pacientes pudieron caminar con la ayuda de dispositivos ortopédicos, 1/12 se tornaron a lesión de médula incompleta (AIS B), 7/12 mejoraron sus potenciales evocados somato-sensitivos, 5/12 tuvieron sensación y control de la vejiga y los esfínteres anales, y 4/9 pacientes masculinos tuvieron erección psicógena. Los autores concluyeron que dosis altas de 4-AP produjeron varios beneficios funcionales que no se observaron en otros estudios con dosis más bajas (11).

### **3.3.2.3 Ensayos clínicos fase III**

Los últimos estudios publicados en 2014 por Cardenas y cols., quienes realizaron 2 ensayos clínicos fase III para evaluar la eficacia de la 4-AP (25 mg dos veces al día) en la espasticidad de pacientes con LME crónica. Las poblaciones fueron 212 y 203 pacientes en los dos estudios respectivamente. Los cambios desde la línea basal en el puntaje de Ashworth fueron 0.15 (placebo) y 0.19 (fampridina-SR) en el primer estudio, y 0.16 (placebo) y 0.28 (fampridina-SR) en el segundo estudio. La diferencia entre tratamientos no fue significativa ni para el puntaje de Ashworth ni para la impresión global del sujeto y tampoco los puntajes finales secundarios. La 4-AP fue bien tolerada; los eventos adversos del tratamiento y los EA graves se informaron con una frecuencia similar entre los tratamientos (96).

Se realizó una revisión de la literatura en el mes de agosto del 2022 con los siguientes términos ("spinal cord injuries"[MeSH Terms] AND ("4-aminopyridine"[MeSH Terms] AND Clinical Trial [MeSH Terms] donde se encontraron 29 artículos relacionados al tema, y 17 Ensayos Clínicos con las características metodológicas, así como población similar a la del presente estudio (Ver resumen tabla 1).

**Tabla 1. Antecedentes de Ensayos clínicos de 4-Aminopiridina en pacientes con lesión de médula espinal traumática.**

<b>Fase de ECA / total de pacientes</b>	<b>Dosis 4-AP</b>	<b>Tipo de lesión</b>	<b>Eficacia y/o seguridad</b>	<b>Limitaciones metodológicas/ clínicas</b>
Fase I n=8 (28)	Infusión 4- AP durante 2 horas en un solo día, en dosis crecientes que oscilaron entre 18 y 33.5 mg vía intravenosa.	Incompleta y completa.	Sin eficacia en pacientes con lesión completa.  En pacientes con lesión incompleta tuvieron mejoría neurológica, en la mejora de las puntuaciones sensitivas, reducción en la espasticidad, disminución del dolor crónico y en disestesias de las extremidades inferiores.  En cuanto a seguridad, los eventos	Diferentes métodos de evaluación: Potenciales evocados somato-sensoriales (PESS) y motores (PEM), y diferente administración del medicamento (intravenoso).  El efecto clínico obtenido por el medicamento se revertía a las 72 horas.  Corto tiempo de administración (un solo día).

			secundarios fueron leves.	Dosis máxima de 33.5mg.
Fase I n= 6 (29)	24mg de dosis total vía intravenosa en un único día, en un solo día.	Incompleta y completa.	<p>Los pacientes con lesión incompleta, mostraron una mejoría en los patrones de interferencia de la Electromiografía y un paciente presentó movimientos restaurados del dedo del pie. También hubo disminución de la espasticidad (n = 2), disminución del dolor (n = 1), aumento de la sensibilidad (n = 1), mejor movimiento de las piernas (n = 3) y control voluntario restaurado del intestino (n = 1).</p> <p>En cuanto a seguridad, los eventos secundarios fueron leves.</p>	<p>Diferentes métodos de evaluación: Potenciales evocados somato-sensoriales (PESS) y motores (PEM), y diferente administración del medicamento (intravenoso).</p> <p>Única dosis.</p> <p>No hubo grupo control.</p> <p>No estuvo cegado.</p> <p>Corto tiempo de administración (un solo día).</p> <p>Se observó mayor eficacia con dosis más alta que el estudio previo.</p> <p>Dosis máxima de 24mg.</p>

<p>Fase I n= 6 (30)</p>	<p>Dosis de 24 mg intravenoso en un solo día.</p>	<p>Incompleta y completa</p>	<p>Eficacia en la reducción de la espasticidad (n = 2), disminución del dolor (n = 1), aumento de la sensibilidad (n = 1), mejoría del movimiento de las piernas (n = 3) y control voluntario del intestino (n =1).</p>	<p>Diferentes métodos de evaluación: Potenciales evocados somato-sensoriales (PESS) y motores (PEM), y diferente administración del medicamento (intravenoso).</p> <p>Única dosis.</p> <p>No hubo grupo control.</p> <p>No estuvo cegado.</p> <p>Corto tiempo de administración (un solo día).</p> <p>Dosis máxima de 24mg.</p>
---------------------------------	---	------------------------------	---	---

<p>Fase I n= 3  (74)</p>	<p>Dosis de 10 mg 2 veces al día, vía oral, durante un periodo de 4 meses.</p>	<p>Incompleta</p>	<p>Se encontró eficacia en: la disminución marcada y sostenida en la espasticidad superior (n=1) o de la extremidad inferior (n=2), reducción del dolor (n=1), fuerza muscular restaurada (n=3), mayor sensibilidad (n=2), control voluntario de la función intestinal (n=1), y en el caso de los varones, erección sostenida (n=2), mejora en la función de la mano (n=1), y en la movilidad para transferirse de un lugar a otro, así como en la marcha (n=2).</p> <p>En cuanto a seguridad, los efectos secundarios fueron leves.</p>	<p>Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.</p> <p>Fue de liberación inmediata la 4-AP.</p> <p>Diferentes métodos de evaluación: Potenciales evocados somatosensoriales (PESS).</p> <p>Ensayo abierto.</p> <p>Ya habían recibido con anterioridad la 4-AP vía intravenosa.</p> <p>Dosis máxima de 20mg.</p>
<p>Fase II n= 26</p>	<p>Dosis 12.5 mg diarios vía oral por 1 semana, y</p>	<p>Incompleta</p>	<p>Eficacia en las siguientes variables:</p> <p>-Satisfacción del paciente: 12 pacientes (46%) 4-AP vs 15% (4)</p>	<p>Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.</p> <p>Diferentes métodos de evaluación:</p>

(32)	posteriormente se incrementó a 17.5 mg vía oral por otra semana.		<p>placebo (p=0.04)</p> <p>-Calidad de vida: 9 pacientes (35%) 4-AP vs 9% (4) Placebo (p=0.01).</p> <p>-Función motora: 23% (6) 4-AP vs 12% (3) Placebo (p=0.31).</p> <p>-Función sensitiva: 35% (9) 4-AP vs 12% (3) Placebo (p=0.08). Por separado – Tacto ligero (p=0.02) y pinchazo (p=0.03) *.</p> <p>-Espasticidad: 3 pacientes (12%) 4-AP vs 6 (23%) Placebo (p=0.31).</p> <p>-Dolor= 27% (7) para ambos 4-AP y Placebo.</p> <p>-Control de esfínteres: 2(8%) 4-Ap vs 3 (12%) Placebo (p=0.65).</p>	<p>Espasticidad, evaluada a través de la escala de Ashworth.</p> <p>Tiempo corto de tratamiento, solo por 2 semanas.</p> <p>Dosis máxima de 17.5mg.</p>
------	--	--	---	---

			<p>-Erección: 5 (19%) 4-AP vs 4 (15%) Placebo (p=0.73).</p> <p>-Independencia Funcional= 4 (15%) 4-AP vs 3 (12%) Placebo (p=0.70).</p> <p>-Mejoría Global: 12 (46%) 4-AP vs 4 (15%) Placebo (p=0.04).</p> <p>Para la parte de seguridad, los efectos secundarios presentados fueron transitorios y leves en relación con la eficacia.</p>	
Fase II n=21 (31)	Dosis de 30mg/día oral (16 personas), y dosis de 6 mg/día (5 personas) que	Incompleta y completa.	Se encontró eficacia en el aumento en las puntuaciones motoras y sensitivas a los 3 meses. La presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo, mostraron aumentos	Diferentes métodos de evaluación: Pruebas de Función Pulmonar (PFP), y espasticidad, evaluada a través de la escala de Ashworth.  10 pacientes ya habían recibido la 4-AP con anterioridad.

	<p>sirvieron de grupo control, durante un periodo de 3 meses.</p>		<p>estadísticamente significativos entre los pacientes que recibieron 30 mg/día de 4-AP. En estos pacientes también se observaron disminuciones significativas en la espasticidad (escala de Ashworth modificada),</p> <p>En relación a la seguridad, no hubo toxicidad farmacológica clínicamente significativa.</p>	<p>Fue un ensayo clínico abierto.</p> <p>Dosis máxima de 30mg día.</p>
<p>Fase II n= 12 (75)</p>	<p>Dosis de 30mg/día intravenosa durante un solo día (administración por 2 horas).</p>	<p>Incompleta y completa.</p>	<p>En relación a la eficacia, solo se encontró mejoría en el dolor.</p>	<p>Diferentes métodos de evaluación: Espasticidad, evaluada a través de la escala de Ashworth, y evaluación del dolor a través de la escala Mc Gill, y diferente administración del medicamento (intravenoso).</p> <p>Única dosis.</p>

				<p>Corto tiempo de administración (un solo día).</p> <p>Dosis máxima de 30mg.</p>
<p>Fase II</p> <p>n= 20</p> <p>(76)</p>	<p>Dosis progresiva de 15 mg hasta un máximo de 50 mg (0.5mg/kg/día) vía oral, durante 4 semanas.</p>	<p>Incompleta.</p>	<p>No se encontró ningún beneficio.</p>	<p>Diferentes métodos de evaluación: Estado funcional (evaluado con COOP-WONCA), percepción de la vibración, y velocidad para caminar.</p> <p>Tiempo relativamente corto de administración (4 semanas).</p> <p>Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.</p> <p>Dosis máxima de 50mg.</p>
<p>Fase II</p> <p>n= 25</p>	<p>Dosis máxima de 30 mg/día durante 12</p>	<p>Incompleta y completa.</p>	<p>Se encontró eficacia cuando se consideraron las 3 áreas evaluadas de forma conjunta, fue del 69% 4-AP vs</p>	<p>Tiempo de administración (12 semanas).</p>

(33)	semanas.		<p>46% Placebo (<math>p=0.04</math>).</p> <p>Cuando se evaluaron por separado cada área, se encontró la siguiente eficacia:</p> <p>-Función motora: 91% 4-AP vs 46% Placebo (<math>p=0.03</math>).</p> <p>-Función sensitiva: 50% 4-AP vs 38% Placebo (<math>p=0.70</math>).</p> <p>-Independencia Funcional: 67% 4-AP vs 54% Placebo (<math>p=0.69</math>).</p> <p>En relación a la seguridad, se encontraron eventos adversos leves y transitorios.</p>	Dosis máxima de 30mg.
Fase II n= 15	Dosis progresiva de 5 mg hasta 40 mg	Incompleta.	No se encontró ningún beneficio.	Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.

(78)	vía oral al día durante 2 semanas.			<p>Diferentes métodos de evaluación: Fuerza muscular isométrica, y análisis del movimiento bidimensional.</p> <p>Corto tiempo de administración (dos semanas).</p> <p>Dosis máxima de 40mg.</p>
Fase II n= 91 (79)	Dosis de 4-AP entre 25mg (Grupo I), 40 mg (Grupo II) y placebo (Grupo II) respectivamente durante 8 semanas.	Incompleta.	<p>Se encontró eficacia en las siguientes variables de resultado:</p> <p>-Espasticidad: cambios estadísticamente significativos (<math>p=0.02</math>) entre el grupo 1 (25mg) y 3 (placebo).</p> <p>Función eréctil: cambios estadísticamente significativos (<math>p=0.02</math>)</p>	<p>Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.</p> <p>Diferentes métodos de evaluación: escala de espasticidad de Ashworth, índice internacional de la función eréctil, y bienestar físico general</p> <p>Tiempo relativamente corto de administración (ocho semanas).</p>

			<p>-Bienestar físico general: Solo el grupo 1 tuvo diferencias estadísticamente significativas vs Placebo (p=0.02).</p> <p>En cuanto a seguridad, la mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada y fueron transitorios. Solo 2 pacientes de cada grupo presento eventos adversos severos, y 1 paciente convulsionó (40mg).</p>	Dosis máxima de 40mg.
Fase II n= 14 (11)	Dosis ascendente de 5 mg VO durante 12 semanas.  Posteriormente se realizó una fase abierta (6-	Completa, pero con evidencia de médula preservada a través de resonancia magnética.	<p>En la primera fase del estudio de administración de 4-AP durante 12 semanas, no se encontraron cambios.</p> <p>Sin embargo, cuando el estudio se hizo abierto, con mayor dosis y mayor tiempo de administración, se encontró eficacia en las áreas:</p>	<p>Tiempo de administración (doce semanas).</p> <p>Dosis máxima de 60mg.</p>

	<p>36 meses o hasta alcanzar la dosis máxima de 1mg/kg/día).</p>		<p>3/12 pudieron caminar con ayuda de aparatos.</p> <p>1/12 se tornó incompleta su lesión.</p> <p>7/12 mejoraron los potenciales somato-sensoriales.</p> <p>5/12 tuvieron sensación y control de esfínteres.</p> <p>4/9 tuvieron erección psicógena.</p> <p>En relación a la seguridad, solo un paciente se retiró por presentar convulsiones, y ninguno de los otros pacientes presentó EA severos o moderados, tolerando 1 mg / kg / día durante varios meses de tratamiento continuo.</p>	
--	--	--	--	--

<p>Fase III</p> <p>n= 203</p> <p>n= 212</p> <p>(80)</p>	<p>Dosis de 25 mg dos veces al día, durante 12 semanas.</p>	<p>Incompleta.</p>	<p>Se encontró eficacia en la función eréctil (<math>p=0.016</math>) y en el orgasmo (<math>p=0.032</math>).</p> <p>Y en cuanto a la seguridad, la 4-AP fue bien tolerada, se presentaron pocos EA y con frecuencia similar en ambos estudios.</p>	<p>Solo incluyó pacientes con lesión incompleta.</p> <p>Diferentes métodos de evaluación: escala de espasticidad de Ashworth, índice internacional de la función eréctil.</p> <p>Tiempo de administración (doce semanas).</p> <p>Dosis máxima de 50mg.</p>
---	---	--------------------	--	--

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LME es una afección devastadora que puede provocar trastornos drásticos en la función motora, sensitiva, cardíaca, de la vejiga y el intestino, entre otras. Frecuentemente se piensa que caminar es la primera prioridad para las personas con LME, sin embargo, hay varios estudios que indican que la recuperación de la movilidad funcional del brazo y de la mano, junto con el equilibrio de la parte superior del tronco/cuerpo, y la función de la vejiga/intestino, son las principales prioridades de recuperación en las personas con LME (84-88).

El manejo farmacológico de la LME crónica se ha centrado típicamente en tratar las complicaciones médicas que surgen (por ejemplo: dolor, disreflexia autonómica, infección del tracto urinario), y hasta la fecha, no hay terapias farmacológicas aprobadas que traten específicamente los déficits neurológicos subyacentes. Si bien se ha prestado atención al efecto de las terapias de rehabilitación, también debemos comprender cuál ha sido el efecto de los agentes farmacológicos en diferentes funciones, y el impacto sobre su calidad de vida, como es el caso de la 4-AP (5).

La 4-AP ha demostrado que restaura algunas funciones neurológicas en sujetos con LME crónica y otras patologías desmielinizantes, ya que, bloquea los canales de potasio de acción rápida que se encuentran expuestos en los axones desmielinizados, lo cual prolonga la duración de la corriente de acción nerviosa, aumentando así el factor de seguridad para la conducción mediante los axones desmielinizados, de igual forma, aumenta la transmisión neuronal en los tractos preservados (11, 18-27).

Hasta la fecha, la 4-AP ha mostrado efectos marginales en algunos síntomas secundarios a la LME, al igual que, seguridad en diversos estudios realizados en pacientes con LME incompleta (11, 28-32, 74-80), sin embargo, no se conoce su eficacia y seguridad a dosis altas (1 mg/Kg/día o mayores) en pacientes con LME clínicamente completa, y con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión a través de la resonancia magnética.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En un estudio previo, se demostró que algunos pacientes con lesión medular completa clínicamente y crónica, pero sin sección de cordón en la resonancia magnética obtuvieron varios beneficios funcionales con altas dosis de 4-AP (caminar asistido, control del esfínter, función sexual masculina).

Se ha demostrado que la terapia a largo plazo con 4-AP es posible, especialmente para pacientes con lesión completa que mostraron algún tipo de beneficio con dosis máximas de 30 mg/día durante 12 semanas (en promedio 0.5 mg/kg/d) de tratamiento continuo y que presentaron eventos adversos (EA) tolerables y pasajeros (11). Por lo anterior y ante la evidencia de mejoría clínica en pacientes con lesión clínicamente completa pero incompleta en imagen por resonancia magnética como se anotó previamente, se propone que la 4-AP pueda utilizarse como prueba terapéutica, para que los respondedores puedan continuar recibiendo el fármaco a dosis altas de alrededor de 1 mg/Kg/día o mayores y por tiempo más prolongado, buscando lograr mejoría de la función neurológica por debajo del nivel de lesión y mejorar la calidad de vida de los mismos, por lo anterior, nos hicimos la siguiente pregunta:

#### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la dosis alta (1 mg/Kg/día) de 4-AP en los pacientes con lesión crónica clínicamente completa de médula espinal, con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión a través de la resonancia magnética?

#### **VI. HIPÓTESIS**

La dosis alta (1 mg/Kg/día) de 4-AP es segura y eficaz, mejorando su calidad de vida en al menos un 10%, con los cambios generados en al menos 3/5 escalas en las mujeres (cualquier cambio en la independencia, la motricidad, la sensibilidad, la percepción y/o el control de esfínteres vesical y anal) y mejorando 3/6 escalas en los hombres (cualquier cambio en la independencia, la motricidad, la

sensibilidad, la percepción y/o el control de esfínteres vesical y anal, así como erección psicógena), comparado con aquellos que tomen placebo, en pacientes con lesión crónica clínicamente completa de médula espinal, y con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión a través de la resonancia magnética.

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Evaluar la eficacia y seguridad de dosis altas (1 mg/Kg/día) de 4-AP durante un periodo máximo de 26 semanas, en pacientes con lesión crónica de médula espinal clínicamente completa y con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión a través de la resonancia magnética, comparado con los que reciban placebo.

### **7.2 Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes.
2. Evaluar y comparar los puntajes de las evaluaciones de independencia, funcionalidad motora y sensitiva, y calidad de vida en pacientes con lesión crónica de médula espinal clínicamente completa que recibieron dosis altas de 4-AP o placebo.
3. Evaluar y comparar las evaluaciones de percepción y control de esfínteres vesical, anal, así como erección psicógena (varones) en pacientes con lesión crónica de médula espinal clínicamente completa que recibieron dosis altas de 4-AP o placebo.
4. Determinar la seguridad de las dosis altas de 4AP cuantificando y clasificando tanto la temporalidad como la intensidad tanto de los eventos adversos como las alteraciones de laboratorio presentadas durante el transcurso del estudio.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, fase II.

### 8.2 Tamaño de muestra

Para el presente cálculo se tomó como sustento los resultados obtenidos en el artículo publicado en 2003, en donde se considera el porcentaje de mejoría al final del seguimiento abierto a largo plazo con dosis intermedias del fármaco (33).

Queremos trabajar con un alfa de 0.05 y poder del 80%, vemos que  $Z\alpha$  0.05 es = 1.96 y  $Z\beta$  80% = 0.84, con la siguiente fórmula = 
$$\frac{(Z\alpha\sqrt{p_1q_1}+Z\beta\sqrt{p_2q_2})^2}{(p_1-q_1)^2}$$

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra englobando las 3 variables de resultado función motora, sensitiva e independencia, en donde se encontró 69% mejoría de los que recibieron 4-AP vs 46% de los que recibieron placebo, siendo la diferencia de medias del 23%.

Sustituyendo los valores de los resultados antes mencionados, requeriremos

$$n = \frac{(1.96\sqrt{(0.43)(0.57)}+0.84\sqrt{(0.69)(0.31)})^2}{(0.05-0.15)^2} = 56 \text{ pacientes por grupo, más el 20\% de}$$

perdidas; 70 para cada grupo, lo que nos da un total de 140 pacientes.

### 8.3 Universo de trabajo

**8.3.1 Universo de estudio:** Pacientes con lesión crónica de médula espinal clínicamente completa.

**8.3.2 Población de estudio:** Pacientes con lesión crónica de médula espinal de Ciudad de México y Morelia.

**8.3.3 Lugar de realización:** Departamentos de neurología, neurocirugía o medicina física y rehabilitación de los hospitales que cuenten con esos servicios de la Ciudad de México y de Morelia.

## **8.4 Criterios de selección**

### **8.4.1 Criterios de inclusión**

1.-Pacientes con lesión crónica de la ME (diagnóstico médico de tetraplejía/paraplejía) de 2 años o más de evolución, con ausencia de sensibilidad/motilidad voluntaria en la región anal, pero con continuidad de la médula espinal en la zona de lesión a través de la resonancia magnética.

2.- Edad: 18 a 60 años.

3.- Nivel neurológico de lesión de ME entre C4 y T12.

4.-Estables médicamente y capaces de respirar independientemente (no depender de ventiladores).

5.- Déficit neurológico estable por más de 60 días antes de la consulta de filtro.

6.- EEG sin datos de actividad epiléptica.

7.- Que hayan mantenido algún tipo de rehabilitación a partir de su lesión en las extremidades afectadas (ejercicio físico, electro estimulación, hidroterapia, etc.) que mantenga sin limitación las articulaciones involucradas (no anquilosis).

8.- Pacientes del sexo femenino, deberán ser posmenopáusicas o con esterilidad quirúrgica, o utilizar un método contraceptivo aceptable (oral, inyectable o métodos de barrera).

### **8.4.2 Criterios de no inclusión**

1.- Pacientes con lesión de médula espinal diferente a la traumática.

2.- Que tengan escaras, infecciones cutáneas, flebitis, inflamaciones o infecciones del tejido graso, todos ellos por abajo del nivel de lesión.

3.- Historia de convulsiones o EEG con actividad epileptiforme definida como anormal por presencia de espigas y ondas agudas; síncope inexplicable, arritmia cardíaca descontrolada o infarto al miocardio en los últimos 2 años; diabetes insulino dependiente; hepatopatías en los últimos 6 meses con TGO, TGP o bilirrubinas totales más de 2 veces los límites superiores normales; datos de nefropatía, con incremento de creatinina más de 2 veces los límites superiores normales.

4.- Alergia conocida a medicamentos que contengan piridina.

5.- Historia de neoplasias malignas durante los últimos 5 años o de otros padecimientos infecciosos, neurológicos, degenerativos o psiquiátricos, que pudieran empeorar la capacidad del paciente para completar el protocolo u otorgar el consentimiento informado.

6.- Historia de ideas suicidas u otras anormalidades psiquiátricas las cuales pueden interferir con la conducción del estudio.

7.- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

8.- Presión sistólica sostenida mayor de 150 mm Hg o menor de 70 mm Hg; una presión diastólica sostenida mayor de 110 mm Hg o menor de 50 mm Hg o pulso en reposo mayor de 110 o menor de 45 latidos por minuto.

9.- Haber recibido cualquier otra droga en investigación durante los últimos 30 días antes de la consulta tamiz.

10.- Historia de abuso de alcohol o drogas.

11.- Tratamiento actual con un compuesto anti-espástico y que no puede mantener una dosificación diaria estable.

12.- Que haya recibido cualquier droga con una toxicidad orgánica mayor significativa dentro de los 3 últimos meses antes de la visita de tamiz.

13.- Neuropatía periférica.

14.- En tratamiento con cortico esteroides.

15.- Historia de traumatismo craneoencefálico durante la lesión medular.

#### 8.4.3 Criterios de exclusión

1.- Pacientes que presenten reacciones adversas clasificadas como graves en el protocolo de evaluación de reacciones adversas.

2.- Cuando el paciente así lo solicite.

3.- Mujeres que a pesar del uso de contracepción queden embarazadas.

4.- Pacientes con un apego menor al 90% de la ingesta del medicamento.

#### 8.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación de variables	Indicador
<b>Variable independiente</b>				
Tipo de intervención	Se refiere a la maniobra de intervención bajo estudio	Será establecido por el propio paciente, quién de manera aleatoria elija un sobre con la leyenda del grupo al que será asignado	Cualitativa Nominal	1= Grupo de intervención: tratamiento con 4-Aminopiridina  2= Grupo control: placebo
<b>Variables dependientes</b>				

Eficacia	Capacidad del fármaco para producir el resultado deseado	Mejoría de la calidad de vida con los cambios generados en al menos la mitad de las escalas clínicas propuestas (3/6 para mujeres y 3/6 para hombres)	Cualitativa Nominal	Presencia de mejoría de la calidad de vida en al menos un 10%, con los cambios generados (cualquier cambio) en las siguientes escalas:  <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Función motora (ASIA)</li> <li>2) Función sensitiva (ASIA)</li> <li>3) Independencia Funcional (SCIM III)</li> <li>4) Control de esfínter anal</li> <li>5) Control de esfínter vesical</li> <li>6) Erección psicógena en hombres</li> </ol>
Funcionalidad motora	Capacidad de la médula espinal de	Total de puntos obtenidos al	Cuantitativa	Puntaje ISNCSCI en:

	transmitir información motora desde el sistema nervioso central hacia los músculos y órganos del cuerpo.	medir la fuerza muscular, expresado en porcentaje de funcionalidad, medidos por el ISNCSCI (Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica de la Lesión de Medula Espinal	Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miembro superior</li> <li>• Miembro inferior</li> </ul>
Funcionalidad sensitiva	Capacidad de la médula espinal de transmitir información sensitiva desde el sistema nervioso central hacia los diferentes dermatomas del cuerpo.	Total de puntos obtenidos al medir la sensibilidad al tacto ligero y al dolor, expresado en porcentaje de funcionalidad, medidos por el ISNCSCI (Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica de la Lesión de Medula Espinal	Cuantitativa  Continua	Puntaje ISNCSCI en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad al tacto ligero</li> <li>• Sensibilidad al dolor</li> </ul>

Independencia funcional	Autonomía para llevar a cabo las Actividades de la Vida Diaria (AVD),	Se evaluará mediante la escala de cuantificación de la Independencia Funcional de la Médula Espinal versión III.	Cuantitativa Continua	Puntaje SCIM III en : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autocuidado</li> <li>• Manejo respiratorio y esfínteres</li> <li>• Movilidad</li> </ul>
Funcionalidad de esfínteres (vesical y anal)	<p><i>Funcionalidad anal:</i> Capacidad del ano para ocluir la abertura anal y ayudar a la expulsión de las heces.</p> <p><i>Funcionalidad vesical:</i> Capacidad de la vejiga para contener la micción</p>	La función anal se graduará como sensación si el paciente es capaz de diferenciar cuando el recto está lleno y listo para vaciarse, y control cuando el paciente sea capaz de detener la evacuación con el tiempo suficiente para llegar al excusado y eliminar la materia fecal. La función vesical se evaluará de la misma	Cualitativa Nominal	Escala ISNCSCI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracción anal/vesical presente</li> <li>• Contracción anal/vesical ausente</li> <li>• Sensibilidad anal/vesical presente</li> <li>• Sensibilidad anal/vesical ausente</li> </ul>

		manera que la función anal.		
Erección psicógena	Erección desencadenada por impulsos procedentes del encéfalo	Erección en el paciente varón, desencadenada por un deseo sexual.	Cualitativa Nominal	Pregunta directa al paciente sobre su erección psicógena: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erección psicógena presente</li> <li>• Erección psicógena ausente</li> </ul>
Calidad de vida	Percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive, y en relación a sus objetivos, sus expectativas, sus normas y sus inquietudes, incorporando lo que percibe el paciente dentro de la evaluación de los resultados de salud.	Percepción que tenga el paciente de su calidad de vida.	Cuantitativa Continua	Puntaje SF-36 en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Función física</li> <li>• Rol físico</li> <li>• Dolor corporal</li> <li>• Salud general</li> <li>• Vitalidad</li> <li>• Función social</li> <li>• Rol emocional y</li> <li>• Salud emocional</li> </ul>

Seguridad	Cualquier evento desagradable nocivo no intencional que presenta el paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico, que no necesariamente tiene una relación causal a dicho tratamiento.	Eventos adversos que resulten del abuso, retiro o sobre-dosificación del fármaco y síntomas notificados por el paciente, así como los cambios en los signos vitales, los valores de laboratorio, el electroencefalograma y los hallazgos del examen físico detectados por los investigadores que se relacionen con la 4-AP.	Cualitativa  Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1= Sí</li> <li>• 2=No</li> </ul>
<b>Variables antecedentes</b>				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Se tomarán los años cumplidos al momento de la evaluación basal.	Cuantitativa  Discreta	Años cumplidos

Sexo	Características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre y mujer	Clasificación de hombre o mujer de acuerdo a las características fenotípicas observadas en el paciente	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombre</li> <li>• Mujer</li> </ul>
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Situación civil del paciente en función de si tiene o no pareja	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soltero</li> <li>• Casado</li> <li>• Unión libre</li> <li>• Divorciado (a)</li> <li>• Viudo (a)</li> </ul>
Escolaridad	Años aprobados desde primero de primaria hasta el último año que cursó, y permite conocer el nivel de educación del individuo	Nivel más alto de escolaridad completa en el paciente	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaria</li> <li>• Secundaria</li> <li>• Preparatoria</li> <li>• Carrera técnica</li> <li>• Licenciatura</li> <li>• Posgrado</li> </ul>
Nivel de lesión	Último nivel intacto del cuerpo que preserva las funciones sensitiva y motora	Último nivel intacto del cuerpo que preserva las funciones sensitiva y motora obtenido	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervical</li> <li>• Torácica</li> </ul>

		por le evaluación neurológica		
Causa de lesión	Daño o lesión en una persona de forma intencional o de manera no intencional	Origen traumático de la lesión de médula espinal obtenida por el interrogatorio directo	Cualitativa  Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accidente automovilístico</li> <li>• Caída</li> <li>• Proyectil de arma de fuego</li> <li>• Otros</li> </ul>

## 8.6 Procedimiento del estudio

### 8.6.1 Forma de captación de los pacientes

En los hospitales de especialidades, regionales, generales de zona y/o unidades de medicina física y rehabilitación de las ciudades seleccionadas, se publicó una convocatoria para el reclutamiento de los pacientes, que fue divulgada a través de carteles y trípticos en todas las unidades de medicina familiar, hospitales generales de zona y de las propias unidades sede. Antes de la evaluación correspondiente, se reunió a todos los pacientes candidatos a recibir el fármaco, en donde se les comentó los criterios de selección y se les explicó la forma de participación, los beneficios esperados, los riesgos potenciales, la posibilidad de retirarse del estudio voluntariamente y la forma en que se utilizarían los datos obtenidos de ellos. Los pacientes que aceptaron iniciar en la preselección y que cumplieron con los criterios estipulados, fueron incluidos en la muestra correspondiente a la unidad sede y fueron reclutados en orden progresivo hasta completar el número de pacientes requerido. Los pacientes incluidos en la muestra fueron citados a la consulta externa para la exploración clínica pre-tratamiento y la aplicación de los cuestionarios de independencia funcional, y calidad de vida. Los pacientes que

cumplieron con los criterios clínicos fueron citados para la toma de muestras sanguíneas para la determinación de enzimas séricas, toma de electroencefalograma basal y de resonancia magnética. Los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión fueron los reclutados para el estudio. (Anexo 2). Todos los pacientes que fueron incluidos estuvieron de acuerdo en participar en el proyecto y firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 7).

### **8.6.2 Distribución del reclutamiento de pacientes**

Se eligieron pacientes de la Ciudad de México y de Morelia Michoacán.

### **8.6.3 Esquema de administración del medicamento**

Los pacientes fueron aleatorizados para formar dos grupos de intervención. La asignación del inicio con el fármaco o placebo se realizó mediante una tabla de números aleatorios generados por el programa en línea randomizer.org, para asignación por bloques de 10 pacientes consecutivamente. Por lo anterior, cada uno de los pacientes fue manejado de acuerdo a un esquema previamente establecido, al ir ingresando consecutivamente al estudio. La asignación de cada uno de los pacientes fue hecha por el investigador asociado responsable y fue desconocida por todos los demás investigadores y evaluadores, y se mantuvo cegada hasta completarse el seguimiento de cada uno de los pacientes.

### **8.6.4 Presentación del medicamento**

La 4-AP fue adquirida a la compañía internacional Sigma Aldrich Corporation a través de Sigma-Aldrich Química, S. de R.L. de C.V., o Reactivos y Marcas de México S.A. de C.V. Las capsulas de 4-AP y el placebo, fueron procesados en un laboratorio farmacéutico autorizado por la COFEPRIS (Silanes, Medix S.A. de C.V., u Omni Prime). Tenían la apariencia exterior idéntica y fueron empacadas en frascos color ámbar con tapa amarilla para la mañana (desayuno), rojo para la tarde (comida) y azul para la noche (cena). Cada cápsula contenía 10 miligramos de 4-AP o celulosa microcristalizada, que permitió administrarse secuencialmente

a dosis/día progresivamente mayores.

### 8.6.5 Esquema de administración del medicamento

Se administraron de 1 a 3 cápsulas por toma dependiendo del peso y de la progresión de la dosificación. Cada cápsula con el principio activo contenía 10 miligramos del fármaco y tenía las mismas características que las cápsulas de placebo para hacerlas indistinguibles. Fueron envasadas en frascos opacos (protección contra la luz) con 14 a 42 capsulas cada uno. El paciente o el familiar recibieron la dosis correspondiente cada 2 semanas, como parte de la vigilancia y seguimiento, y entregaban los frascos del medicamento incluyendo lo no utilizado en el periodo anterior. El esquema de dosificación propuesto se detalla a continuación:

### 8.6.6 Esquema de dosificación para la administración oral de 4.aminopiridina.

Dosis	Mañana tapa amarilla	Tarde tapa roja	Noche tapa azul
10 mg	(0)	(1)	(0)
20 mg	(1)	(1)	(0)
30 mg	(1)	(1)	(1)
40 mg	(1)	(1, 1)	(1)
50 mg	(1, 1)	(1, 1)	(1)
60 mg	(1, 1)	(1, 1)	(1, 1)
70 mg	(1, 1)	(1, 1, 1)	(1, 1)
80 mg	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)	(1, 1)
90 mg	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)

En donde 1 = principio activo y 0 = placebo

### **8.6.7 Administración del medicamento**

Fase de titulación-continuación. Tuvo una duración máxima de 26 semanas. Durante las primeras 2 semanas a todos los pacientes se les administró placebo para evitar en lo posible perder la ceguedad de los pacientes debido a los efectos adversos que pudieran presentarse inicialmente. Posteriormente la mitad del total de pacientes recibieron dosis ascendentes del fármaco iniciando con 10 miligramos e incrementándose progresivamente cada 2 a 4 semanas 10 mg hasta llegar a la dosis máxima propuesta de acuerdo al peso (máximo 1 mg/Kg/d) (Anexo 1), o a la dosis máxima tolerada por el paciente, cualquiera que sea el caso.

Todos los pacientes fueron vigilados estrechamente teniendo cita abierta para recibir atención médica. El Investigador Responsable Local permaneció disponible en caso necesario a través de teléfono celular. También se puso a disposición de los pacientes los teléfonos del Investigador Responsable General y del Investigador-Monitor del estudio.

### **8.6.8 Adherencia al tratamiento**

La adherencia al tratamiento fue evaluada mediante la cuantificación del total de cápsulas consumidas mensualmente contando las cápsulas sobrantes en los frascos devueltos en el período, al momento de reabastecerse del medicamento. El abasto de medicamentos y la cuantificación del mismo lo realizó el Coordinador-Monitor de cada estado.

## **8.7 Instrumentos**

### **8.7.1 Técnicas y escalas de evaluación**

La vigilancia de la evolución con atención especial en la seguridad fue realizado por todos los investigadores: general, locales y auxiliares (especialmente los encargados de la fármaco-vigilancia), así como por los coordinadores-monitores general y locales, involucrados en el protocolo y que mantuvieron contacto directo con los pacientes. En todos los casos se mantuvo contacto directo con el

Investigador Responsable General para la toma de decisiones en especial en cuanto a los efectos adversos.

Evaluadores.- La evaluación clínica neurológica fue realizada por personal capacitado para su realización y cuantificación, contratado por honorarios. Una vez capacitado se les realizó una evaluación para determinar la variabilidad intra-observador, y se obtuvo una variabilidad menor al 20%.

### **8.7.2 Escala de Deterioro de ASIA (ASIA Impairment Scale)**

Es una escala ordinal de 5 grados en los que se incluyen tanto la evaluación sensitiva como motora determinados gruesamente, que permite identificar el grado de afección global de la función de la médula espinal (50). Se utilizó para clasificar los casos como lesión completa o incompleta antes del reclutamiento de los pacientes, como un criterio de inclusión.

- A = Completa.- No hay función sensitiva ni motora preservada en los segmentos sacros S4-5.
- B = Incompleta.- Preservación sensitiva pero no motora por debajo del nivel neurológica y que incluye el segmento sacro S4-5.
- C = Incompleta.- Función motora preservada por debajo del nivel neurológico y más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen un grado de fuerza muscular menor de 3.
- D = Incompleta.- Función motora preservada por debajo del nivel neurológico y al menos la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen un grado de fuerza muscular igual o mayor a 3.
- E = Función motora y sensitiva normal.

La evaluación imagenológica fue realizada por un especialista en imagen por resonancia magnética a quien se le enviaron los estudios vía electrónica.

Intervalos de las evaluaciones.- El estudio de resonancia magnética se realizó una sola vez, antes de reclutar a los pacientes, mientras que, las evaluaciones clínicas, de laboratorio y el electroencefalograma se hicieron antes de iniciar el tratamiento, y periódicamente. Aunque en cada visita de vigilancia médica el investigador responsable local preguntaba acerca de los cambios clínicos y los corroboraba en la exploración, así como identificaba los eventos adversos; las evaluaciones que fueron consideradas para su análisis, fueron hechas al final de la fase del tratamiento correspondiente, por el personal evaluador contratado, quienes llenaron los formatos que correspondían y los enviaron al Investigador Responsable General a través de los Coordinadores-Monitores Locales. El diagrama general del estudio se presenta en el anexo número 2

### **8.7.3 Evaluación de eficacia**

**8.7.3.1 Evaluación neurológica.-** Buscó determinar cuál fue el grado de recuperación motora, sensitiva y de independencia funcional, sensibilidad y control de esfínteres vesical y anal, así como erección en los varones, en los tiempos previamente descritos.

**8.7.3.2 Evaluación motora.-** Se determinó evaluando el músculo o grupos musculares que ejercen un movimiento particular en extremidades superiores e inferiores de acuerdo a los Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de la Lesión de Médula Espinal (50, 51) (Ver anexo 3).

La fuerza de cada músculo se graduó de acuerdo a una escala de 6 puntos:

0 = parálisis total.

1 = Contracción visible o palpable.

2 = Movimientos activos, arco de movimiento completo al eliminar la gravedad.

3 = Movimiento activo, arco de movimiento completo en contra de la gravedad.

4 = Movimiento activo, arco de movimiento completo en contra de moderada resistencia.

5 = Movimiento activo normal, arco de movimiento completo en contra de resistencia completa.

NE = No evaluables

Los músculos se examinaron bilateralmente y se les asignó un valor de acuerdo a la escala señalada previamente. Los músculos escogidos son representativos de los segmentos neurológicos evaluados que los inervan consistentemente y que por otro lado pueden evaluarse en cualquier posición, especialmente cuando la posición supina está contraindicada.

C5 - Flexión del codo (bíceps, braquial anterior)

C6 - Extensión de la muñeca (extensores del carpo largo y corto)

C7 - Extensión del codo (tríceps)

C8 - Flexión de los dedos (flexor profundo de los dedos) para el dedo medio.

T1 - Abductor del dedo meñique

L2 - Flexor de la cadera (psoas ilíaco)

L3 - Extensión de la rodilla (cuadríceps)

L4 - Dorsiflexión del tobillo (tibial anterior)

L5 - Extensor largo del 1er orjejo del pie

S1 - Plantiflexión del tobillo (gemelos y soleo)

Para aquellos miotomos que no son evaluables clínicamente por examen muscular manual, por ejemplo: nivel C1 a C4, T2 a L1 y S2 a S5 se asume que el nivel motor corresponde al nivel sensitivo.

Además de la prueba bilateral de estos músculos, el esfínter anal externo fue evaluado mediante las contracciones que presentó en torno al dedo del explorador y se calificó como presente o ausente (Si o No).

**8.7.3.3 Evaluación sensitiva.**- La evaluación sensitiva incluyó 2 modalidades: al dolor y al tacto fino. El dolor se evaluó con la punta de un alfiler, y el tacto fino con cotonete. El examen sensitivo completo incluyó los puntos sensitivos clave en cada uno de los 28 dermatomas (C2 a S4-5) tanto del lado derecho como izquierdo del cuerpo. La apreciación de ambos tipos de sensibilidad se anotó por separado de acuerdo a una escala de tres puntos:

0 = Ausente

1 = Deficiente (apreciación parcial o alterada, incluyendo hiperestesia).

2 = Normal

NE = No evaluable.

En la prueba de apreciación del dolor al piquete, la incapacidad para distinguir entre sensación suave y piquete, se graduó como 0.

Los siguientes puntos claves fueron evaluados bilateralmente (ver figuras correspondientes en el anexo 3). Los asteriscos indican que el punto se localiza en la línea medio-clavicular:

C2 - Protuberancia occipital

C3 - Fosa supraclavicular

C4 - Punta de la articulación acromio-clavicular.

C5 - Cara lateral de la fosa ante-cubital

C6 - Pulgar

C7 - Dedo medio

C8 - Dedo meñique

T1 - Cara medial de la fosa ante-cubital

T2 - Ápex de la axila

T3 - Tercer espacio intercostal (EI)\*

T4 - Cuarto EI (nivel de la tetilla)\*

T5 - Quinto EI (mitad del trayecto entre T4 y T6)\*

T6 - Sexto EI (nivel de apófisis xifoides)\*

T7 - Séptimo EI (mitad del trayecto entre T6 y T8)\*

T8 - Octavo EI (mitad del trayecto entre T6 y T10)\*

T9 - Noveno EI (mitad del trayecto entre T8 y T10)\*

T10- Décimo EI (nivel umbilical)\*

T11- Mitad del trayecto entre T10 y T12

T12- Punto medio del ligamento inguinal

L1 - Mitad de la distancia entre T12 y L2

L2 - Mitad anterior del muslo

L3 - Cóndilo femoral medial

L4 - Maléolo medial

L5 - Dorso del pie en la tercera articulación metatarso-falángica

S1 - Talón Lateral

S2 - Fosa poplíteica en la línea media

S3 - Tuberosidad isquiática

S4-5 Área peri-anal (tomado como un nivel)

Además de la evaluación bilateral de estos puntos clave el esfínter anal externo, se evaluó mediante la inserción del dedo del explorador; la percepción de sensaciones se calificó como presente o ausente. Esta información es necesaria para determinar si la lesión es completa o incompleta. Las calificaciones de ambos lados se expresaron en un solo total.

#### **8.7.3.4 Evaluación de independencia funcional**

La escala de la cuantificación de la independencia de la funcionalidad de la médula espinal versión III en español (89), incluye las siguientes áreas de función: autocuidados: alimentación, baño, vestido, aseo (calificación de 0 a 20); manejo respiratorio y de esfínteres: respiración, manejo de esfínter vesical, manejo de esfínter anal, uso del excusado (calificación de 0 a 40) y movilidad: movilidad en la cama y acciones para prevenir úlceras de presión, transferencia cama-silla de ruedas, transferencia silla de ruedas-excusado, movilidad dentro de casa (distancias cortas), movilidad para distancias moderadas, movilidad fuera de casa (más de 100 metros), habilidad en escaleras, transferencia silla-automóvil (calificación de 0 a 40). Cada uno de los apartados difiere en cuanto a la calificación correspondiente pudiendo oscilar entre 0 y 2 por ejemplo en el caso de las transferencias cama-silla, silla-excusado, o de 0 a 15 en el caso del manejo del esfínter vesical. La calificación final oscila de 0 a 100 (Ver anexo 4).

### **8.7.3.5 Evaluación de la función de esfínteres y erección**

La función anal se graduó como sensación si el paciente fue capaz de diferenciar cuando el recto estaba lleno y listo para vaciarse, y control cuando el paciente fue capaz de detener la evacuación con el tiempo suficiente para llegar al excusado y eliminar la materia fecal. La función vesical se graduó de la misma manera que la función anal. Ambas condiciones se calificaron como positivo o negativo según la sensibilidad y control, o ausencia de ambos.

En pacientes del género masculino se evaluó únicamente la erección psicógena, calificándose su presencia como positiva y su ausencia como negativa.

### **8.7.3.6 Evaluación de la calidad de vida**

Fue evaluada a través del cuestionario genérico SF-36.

#### **8.7.3.6.1 Instrumento genérico para determinar la calidad de vida SF-36.**

Consta de 36 preguntas, que exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física; función social; limitaciones del rol: problemas físicos; limitaciones del rol: problemas emocionales; salud mental; vitalidad; dolor y percepción de la salud general. Existe un elemento no incluido en estas ocho categorías, que explora los cambios experimentados en el estado de salud en el último año. Los temas y las dimensiones del cuestionario proporcionan puntuaciones que son directamente proporcionales al estado de salud; cuanto mayor sean, mejor estado de salud. El rango de las puntuaciones para cada dimensión oscila de 0 a 10 (Anexo 5).

### **8.7.3.7 Evaluación imagenológica**

Los estudios de imagen por resonancia magnética se realizaron en equipos superconductores del al menos 1.5 Tesla. Los estudios fueron realizados de acuerdo a las especificaciones del fabricante para la obtención de imágenes T1W (T1-weighted) las cuales fueron utilizadas para evaluar la continuidad de la médula espinal y clasificarlas de acuerdo a lo propuesto por Wang y cols., en 1996 (34) y modificado por Bodley en 2002 (35) de la siguiente manera:

- a) *Atrofia*: Estrechamiento anormal de la médula espinal en el plano sagital a nivel de la zona de lesión que incluye no más de dos segmentos medulares considerando los límites de la lesión vertebral.
- b) *Mielomalacia*: Área de intensidad de señal que se encuentra entre la del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la de la médula espinal normal. Está intensidad de señal se encuentra disminuida en secuencia T1 y aumentada con respecto a aquella de la médula circundante. El contorno de la médula espinal es mal definido y su forma irregular.
- c) *Sirinx*: Área con la misma intensidad de señal que el LCR (hipo intensidad en secuencia T1 e hiper-intensidad en secuencia T2), de forma tubular, terminada en punta en uno o ambos extremos; puede aparecer loculada, con contornos bien definidos, y extensión más allá del sitio de máxima protrusión ósea dentro del canal espinal y usualmente más allá de los límites de la lesión vertebral.
- d) *Quiste*: Tiene la misma intensidad de señal y definición de contorno como una sirinx, pero difiere por su forma redonda u oval, más que en forma de tubo, y está confinada al sitio de máxima protrusión ósea dentro del canal espinal.
- e) *Disrupción*: Es la ausencia completa de señal de la médula espinal en la zona de lesión.

Las imágenes de cada paciente fueron enviadas por correo electrónico para su evaluación y clasificación por un experto en este tipo de técnicas del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

#### **8.7.4 Evaluación de seguridad**

La vigilancia de los pacientes fue estrecha, considerando que todos los investigadores y coordinadores-monitores estuvieron al pendiente de la presentación de eventos adversos.

Todos los pacientes fueron sometidos a revisión clínica mensual (examen físico, signos vitales), y exámenes hemáticos (niveles séricos de plaquetas, fosfatasa alcalina, creatinofosfoquinasa, deshidrogenasa láctica, gamaglutamiltransferasa, y transaminasas pirúvica y oxaloacética), como parte de la vigilancia médica propuesta, así como la búsqueda de eventos adversos. Las alteraciones tanto en el aspecto clínico, de laboratorio y los EA fueron identificados y vigilados hasta su desaparición.

Los exámenes hemáticos fueron tomados previos al inicio del ensayo como valores basales y para identificar alteraciones posibles. Posteriormente se realizaron cuando la dosis que tomaba el paciente era entre 0.45 y 0.55 mg/kg/d; posteriormente cuando fue entre 0.75 y 0.85, y después entre 0.86 y 0.95 mg/kg/d, de acuerdo al peso del paciente. La toma de sangre se realizó durante la segunda semana después de haber incrementado la dosis correspondiente (por ejemplo: en un paciente que pesó 70 kg, cuya dosis máxima fue 70 mg/día, se le realizaron cuando tomaba 30, 50 y 60 mg/día); en algunos pacientes que se identificaron alteraciones desde la primera muestra, los laboratorios se realizaron después de cada incremento de dosis. El EEG se realizó cuando el paciente estaba tomando entre 0.86 y 0.95 mg.

#### **8.8 Análisis de los resultados**

La información se analizó en el paquete estadístico SPSS versión 21. Se utilizó estadística descriptiva en los resultados obtenidos en las escalas utilizadas, con tablas y gráficas en donde se muestran valores totales, medias, medianas y medidas de dispersión según corresponda. Se analizó el tamaño del efecto a través de la D de cohen. La evaluación de la seguridad y la tolerabilidad se basó

en la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas al tratamiento y los cambios en los signos vitales, los valores de laboratorio, el electroencefalograma y los hallazgos del examen físico.

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

El presente proyecto se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. En los hospitales de especialidades, regionales, generales de zona y/o unidades de medicina física y rehabilitación de las ciudades seleccionadas, se publicó una convocatoria para el reclutamiento de los pacientes, que fue divulgada a través de carteles y trípticos en todas las unidades de medicina familiar, hospitales generales de zona y de las propias unidades sede. Una vez reclutados los pacientes, los investigadores responsables le entregaron a los pacientes la carta de consentimiento informado, en donde se especificaron en lenguaje claro y sencillo los objetivos del proyecto, los beneficios y riesgos esperados con el fármaco y la manera en que participaron los pacientes, haciendo hincapié en la confidencialidad de la información obtenida de ellos; asimismo, se estableció que en caso de solicitar su separación del estudio, no influyó en la atención médica que sea necesaria. Al final de la misma, se incluyó un resumen de lo anotado anteriormente, también en lenguaje claro y sencillo, y los espacios en donde el paciente aceptó participar en el proyecto, anotándose nombre y firma (huella digital) del paciente, de dos testigos, y de quien solicitó el consentimiento (anexo 7).

De acuerdo a lo que se estableció en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio es considerado de riesgo mayor al mínimo. Todos los pacientes recibieron el tratamiento experimental, por lo que la mejoría clínica, en independencia y en calidad de vida podrá beneficiar a todos los participantes; además, la confirmación de los resultados positivos encontrados en otros estudios permitirá demostrar la eficacia del medicamento y proponer su utilización en lo futuro en otros pacientes con el mismo padecimiento, como manejo habitual.

El protocolo contó con la aprobación por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con número de registro R-2010-785-073 (anexo 8), con número de registro en COFEPRIS RNEC-2017-78573 y con registro en Clinical Trials NTC03899564.

## **X. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

### **10.1 Recursos humanos**

Un Investigador Responsable General, 4 Investigadores Asociados Responsables Locales, 4 Investigadores Auxiliares, 1 Coordinador-Monitor General, 4 Coordinadores-Monitores Locales, 4 Evaluadores, 3 Médicos y 3 Enfermeros Pasantes del Servicio Social en Investigación.

### **10.2 Recursos materiales**

Instalaciones de la Unidades Hospitalarias incluidas en el estudio que incluyen al menos 4 consultorios, 4 laboratorios hospitalarios para el procesamiento de las pruebas hemáticas, 4 equipos de Resonancia Magnética para la realización de los estudios de imagen. El medicamento en estudio encapsulado y envasado. Papelería para el llenado de formatos y cuestionarios a evaluar. Acceso a equipos de escaneo y cómputo para remitir las evaluaciones. Una computadora para la captación, procesamiento y análisis de los datos.

### **10.3 Financiamiento**

El proyecto fue financiado por el Instituto Mexicano del Seguro Social mediante el número de registro R-2010-785-073 (anexo 8).

## XI. RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 7 tomaron 4-AP y 3 tomaron placebo. La edad promedio de los participantes fue de 35.6 años (DE  $\pm$ 8.75), y el promedio de tiempo posterior a la lesión fue de 6.2 años (DE  $\pm$ 4.40). De los que tomaron 4-AP el 57.14% fueron hombres, y el 42.86% mujeres, mientras que del grupo que tomó placebo solo fueron hombres (100%). El estado civil más frecuente en ambos grupos fue el soltero con un 57.14% y un 66.67% para el grupo de 4-AP y placebo, respectivamente. La causa de lesión más frecuente en el grupo de 4-AP fue el accidente automovilístico en un 57.14%, y en el grupo de placebo, por proyectil de arma de fuego (66.67%). El nivel neurológico más frecuente en ambos grupos fue C4, con un 42.86% y un 66.67%, para el grupo de 4-aminopiridina y del grupo placebo, respectivamente. (Ver tabla 2)

**Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas**

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia (%) 4-AP</b>	<b>Frecuencia (%) Placebo</b>
<b>Sexo</b>		
Hombres	4 (57.14%)	3 (100%)
Mujeres	3 (42.86%)	0 (0%)
<b>Estado civil</b>		
Soltero	4 (57.14%)	2 (66.67%)
Casado	3 (42.86%)	1 (33.33%)
<b>Escolaridad</b>		
Preparatoria	3 (42.86%)	2 (66.67%)
Licenciatura	3 (42.86%)	1 (33.33%)
Maestría	1 (14.29%)	0 (0%)
<b>Causa de lesión</b>		
Accidente automovilístico	4 (57.14%)	1 (33.33%)
Proyectil de arma de fuego	2 (28.57%)	2 (66.67%)
Caída	1 (14.29%)	0 (0%)
<b>Nivel neurológico</b>		
C4	3 (42.86%)	2 (66.67%)
C5	1 (14.29%)	0 (0%)
T3	1 (14.29%)	0 (0%)
T4	1 (14.29%)	0 (0%)
T9	1 (14.29%)	0 (0%)
T10	0 (0%)	1 (33.33%)
<b>Puntuación</b>		
Función motora	3.14 (DE $\pm$ 5.37)	1 (DE $\pm$ 1.73)
Función sensitiva	14.71 (DE $\pm$ 20.61)	3.33 (DE $\pm$ 2.89)
Independencia funcional	4.43 (DE $\pm$ 6.24)	1.67 (DE $\pm$ 2.89)
Calidad de vida	12.64 (DE $\pm$ 16.41)	5.4 (DE $\pm$ 6.49)

En cuanto a los resultados de la función motora, solo en 3 pacientes se encontró mejoría, en dos que recibieron 4-aminopiridina, y uno que recibió placebo, y la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. (Ver tabla 3)

**Tabla 3. Puntaje función motora**

Paciente	Tratamiento	Puntaje		Diferencia de puntaje función motora cruda	Porcentaje cambios función motora
		función motora basal	función motora final		
1	4-AP	50	50	0	0%
2	4-AP	50	50	0	0%
3	Placebo	50	50	0	0%
4	4-AP	50	50	0	0%
5	4-AP	59	70	11	26.66%
6	Placebo	1	1	0	0%
7	Placebo	2	5	3	5.88%
8	4-AP	41	52	11	15.6%
9	4-AP	18	18	0	0%
10	4-AP	0	0	0	0%

Puntuación máxima de la escala de 0-100. Diferencia entre los grupos valor de  $p= 0.20$ .

En relación con los resultados de la función sensitiva, los mayores cambios se presentaron en el grupo de 4-AP en cinco pacientes, y las mejoras fueron desde el 1.27% hasta el 33.43%, mientras que en el grupo de placebo, dos pacientes tuvieron una mejoría muy similar de 3.73% y 3.85% respectivamente. (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Puntaje de función sensitiva**

Paciente	Tratamiento	Puntaje	Puntaje	Diferencia de	Porcentaje
		función sensitiva basal	función sensitiva final	puntaje función sensitiva cruda	función sensitiva cambios
1	4-AP	142	142	0	0%
2	4-AP	92	94	2	1.27%
3	Placebo	141	141	0	0%
4	4-AP	94	94	0	0%
5	4-AP	105	160	55	33.43%
6	Placebo	44	49	5	3.73%
7	Placebo	36	41	5	3.85%
8	4-AP	142	152	10	5.46%
9	4-AP	55	85	30	21.51%
10	4-AP	1	7	6	5.33%

Puntuación máxima de la escala de 0-224. Diferencia entre los grupos valor de  $p= 0.20$ .

De igual forma, cinco pacientes que recibieron 4-aminopiridina presentaron mayor cambios en la independencia funcional, con cambios que fueron desde el 1.25% hasta el 23.94%, y en el grupo de placebo, solo un paciente tuvo 6.13% de cambios, y los otros no mejoraron. (Ver tabla 5)

**Tabla 5. Puntaje independencia funcional**

Paciente	Tratamiento	Puntaje	Puntaje	Diferencia de	Porcentaje
		independencia funcional basal	independencia funcional Final	independencia funcional cruda	independencia funcional cambios
1	4-AP	64	68	4	4.88%
2	4-AP	60	61	1	1.25%
3	Placebo	63	68	5	6.13%
4	4-AP	58	66	8	10.12%
5	4-AP	37	38	1	1.46%
6	Placebo	5	5	0	0%
7	Placebo	10	10	0	0%
8	4-AP	42	59	17	23.94%
9	4-AP	10	10	0	0%
10	4-AP	0	0	0	0%

Puntuación máxima de la escala de 0-100. Diferencia entre los grupos valor de  $p= 0.20$ .

En la tabla 6 en donde se relaciona la mejoría clínica de la función motora, sensitiva y la independencia funcional con la calidad de vida, hubo 5 pacientes que recibieron 4-AP que mejoraron su calidad de vida en al menos un 10%, y solo 1/3 pacientes que tomó placebo mejoró el 10% de la calidad de vida. Es decir, que la eficacia de la 4-AP fue del 71%, mientras que, la del placebo fue del 33%, y este paciente también tuvo mejoría en la función motora y sensitiva. (Ver tabla 6)

**Tabla 6. Puntaje calidad de vida relacionada con la función motora y sensitiva, e independencia funcional**

Escalas con mejoría	Tratamiento	Puntaje calidad de vida basal	Puntaje calidad de vida Final	Diferencia de puntaje calidad de vida cruda	Porcentaje cambios calidad de vida
IND	4-AP	133	133	0	0%
SEN, IND	4-AP	64.25	109.55	45.3	43.3%
IND	Placebo	74	76.4	2.4	2.19%
IND, MOT	4-AP	128.4	132	3.6	2.63%
SEN, MOT, IND	4-AP	94.1	107.35	13.25	11.08%
SEN	Placebo	82.2	83.15	0.95	0.83%
MOT, SEN	Placebo	81.55	94.4	12.85	11.34%
MOT, SEN, IND	4-AP	110.1	122.9	12.8	10.04%
SEN	4-AP	104	99.85	-4.15	0%
SEN	4-AP	74.65	92.35	17.7	16.12%

Puntuación máxima de la escala de 0-100. Diferencia entre los grupos valor de  $p=0.49$ .

**SEN= Función sensitiva, IND= Independencia funcional, MOT= Función motora**

En relación con la percepción y el control de esfínteres vesical y anal, no hubo mejoría en ninguna escala en ambos grupos, y para la erección psicógena en varones, solo 1/7 que tomaron 4-AP, reportó mejoría en esta área.

En la tabla 7, se puede apreciar el tamaño del efecto, en donde en las 4 escalas evaluadas (función motora, función sensitiva, independencia funcional y calidad de vida), a pesar de no haber tenido diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto fue medio con valores de 0.54 hasta 0.77. (Ver tabla 7)

**Tabla 7. Tamaño del efecto**

<b>Variable</b>	<b>Diferencia de medias 4-AP</b>	<b>Desviación estándar de diferencia de medias de 4-AP</b>	<b>Diferencia de medias Placebo</b>	<b>Desviación estándar de diferencia de medias de 4-AP</b>	<b>D de cohen</b>
Función motora	3.14	5.37	1	1.73	0.54
Función sensitiva	14.71	20.61	3.33	2.89	0.77
Independencia funcional	4.43	6.24	1.67	2.89	0.57
Calidad de vida	12.64	16.41	5.4	6.49	0.58

Un tamaño del efecto de entre **0.2-0.3** se considera «pequeño», uno en rangos de **0.5-0.8** se considera un efecto «medio», y de **0.8** en adelante, un tamaño del efecto «grande».

En relación con el apego, el 90% de los pacientes tuvo un buen apego, y en cuanto a eventos adversos, ninguno presentó eventos adversos graves, los eventos adversos presentados como espasticidad, insomnio, parestesias, visión borrosa, infección de vías urinarias, fueron considerados leves. (Ver tabla 8).

**Tabla 8. Eventos adversos**

<b>Evento adverso</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Espasticidad	2 (20%)
Insomnio	1 (10%)
Parestesias	4 (40%)
Visión borrosa	1 (10%)
Infección de vías urinarias	1 (10%)
Nerviosismo	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)

## XII. DISCUSIÓN

En el presente estudio, en los resultados del estado neurológico del control motor y sensitivo, utilizando la escala ASIA (AIS), se encontró mejoría en 2/7 pacientes para la función motora, y en 5/7 para la función sensitiva en aquellos pacientes que tomaron 4-AP comparado con los que tomaron placebo, igual a lo reportado por otros estudios (28, 31, 32,33).

En la función sexual de los hombres (erección psicógena), solo se encontró mejoría en un paciente que tomó 4-AP, similar a lo reportado por algunos estudios en donde también se obtuvo mejoría en esa función (11, 78,79, 80).

En nuestro estudio, ningún paciente tuvo mejoría de los esfínteres vesical, ni anal, diferente a lo observado en otros estudios, en donde si encontraron mejoría de los esfínteres (11, 79,80), sin embargo, los pacientes de esos estudios eran tanto de lesión incompleta, como de lesión completa.

En cuanto a la independencia funcional, cinco pacientes que tomaron 4-AP mostraron mejoría, similar a lo reportado en otros estudios (32,33, 76).

Finalmente cuando se evaluó la calidad de vida, cinco paciente refirieron mejoría en esta área, al igual que en otros estudios donde reportaron mejoría en este aspecto (32,79).

Como se puede observar, en el presente estudio se observaron algunas mejoras significativas en el estado neurológico específicamente en la función motora y sensitiva, en la independencia funcional, y calidad de vida tanto de hombres como de mujeres, con dosis crecientes de 10mg por día hasta dosis de 0.95 mg por kilogramo de peso al día. El periodo de administración varió de 16 semanas hasta 26 semanas, dependiendo el peso de cada paciente. Cuando se evalúa de forma integral aspectos funcionales específicos (calidad de vida) en combinación con la mejoría en la función sensitiva y

motora, e independencia funcional los resultados son más alentadores. Incluso como lo menciona Cárdenas (79), las mejorías mínimas del control de esfínteres vesical y/o anal, función sexual, son realmente significativas en la vida diaria para los pacientes con lesión de médula espinal crónica.

Si bien, la 4-AP ha demostrado que mejora el deterioro de la marcha en individuos con esclerosis múltiple, los efectos clínicamente significativos aparecen poco después del inicio del tratamiento y son de larga duración, pero desaparecen poco después de la retirada del fármaco (91,92, 93); sin embargo, en el caso de los pacientes con lesión de médula espinal, aparentemente los beneficios perduran posterior a la suspensión del tratamiento (11, 31, 33).

Por otro lado, algunos estudios señalan que los efectos de la 4-aminopiridina parecen diferir dependiendo de la selección de pacientes “buenos respondedores, en donde intervienen diferentes aspectos; a) el nivel de la lesión, ya que aparentemente los pacientes con lesión cervical mejoran más que aquellos con lesión torácica o lumbar; b) tipo de lesión (clasificación AIS, completa e incompleta), debido a que la lesión de médula espinal no es uniforme, afectando tractos ascendentes y descendentes de forma heterogénea, por lo que dependiendo de los tractos afectados, es la recuperación de determinada función, teniendo como resultado una mejoría variable en cada paciente; y c) fase de la lesión, ya que en la fase aguda, los axones preservados están desmielinizados o insuficientemente mielinizados, por lo que, la mielinización a largo plazo en la fase crónica, podría respaldar la respuesta al tratamiento. Todo lo anterior, es lo que dificulta evaluar la eficacia de cualquier intervención farmacológica en esta población (28, 29,31, 33, 74).

Los resultados obtenidos en el presente estudio, concuerdan con la revisión sistemática realizada como parte de este proyecto de investigación, en donde se evaluó la eficacia de la 4-aminopiridina en la mejoría funcional en esta población, sin embargo, en esa revisión sistemática no todos los artículos incluidos evaluaron los mismos desenlaces,

pero, de los 10 artículos incluidos en dicho estudio, en 9 de ellos si se demostró la eficacia de la 4-aminopiridina, en algunas funciones (11,28, 31, 32, 33, 76, 79, 80, 83).De igual forma, la mayor parte de esos estudios incluidos en la revisión sistemática, evaluaron la seguridad de la 4-AP, identificando eventos adversos de leves a moderados, y con pocos eventos graves, por lo que se considera que la 4-AP incluso a dosis altas (1.45 mg/kg/día) es segura.

A pesar de que el tamaño de muestra fue pequeño, y el resultado principal de este estudio era determinar la eficacia del medicamento en por lo menos 3/6 escalas en los hombres y 3/5 escalas en las mujeres, se obtuvieron cambios en la función motora, sensitiva, independencia funcional y calidad de vida en el 71% de los participantes que tomaron 4-AP, y con el placebo solo una tercera parte.

El tamaño del efecto es posible que alcance una suficiente mejoría clínica, ya que los valores obtenidos fueron superiores al 0.5.

Dentro de las fortalezas del estudio, es que es el primer ECA con dosis altas de 0.95 mg por kilogramo de peso al día, al igual que, se evaluaron 7 variables de resultado en el caso de los hombres y 6 para las mujeres, cuando la mayoría de los estudios publicados solo se enfocan en la función motora y sensitiva, y en la espasticidad. Otra fortaleza es que, es el primer acercamiento en pacientes con lesión completa clínicamente, pero con preservación de médula a través de la resonancia magnética.

Una de las principales limitaciones del presente estudio fue el tamaño de muestra pequeño, al igual que las medidas de resultado evaluadas son diferentes a la mayoría de los estudios publicados con anterioridad, lo que dificulta la comparación de los resultados.

### **XIII. CONCLUSIONES**

Hay literatura limitada disponible sobre la eficacia y seguridad de la 4-aminopiridina en pacientes con lesión de médula espinal traumática completa. Si bien con este estudio se proporciona información que demuestra que la 4-AP puede ser eficaz como tratamiento para la mejoría de algunas funciones posterior a una lesión crónica de médula espinal, se necesita continuar con la realización de ensayos clínicos aleatorizados con tamaño de muestras mayores, y de fase III, así como medidas de resultado uniformes que permitan la adquisición y el análisis de datos adecuados, y centrados no solo en la función neurológica del paciente, sino también en la independencia funcional y calidad de vida del paciente.

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Michaelis LS. International inquiry on neurological terminology and prognosis in paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*. 1969; 7(1):1-5. doi: 10.1038/sc.1969.2.
2. Ducker TB, Lucas JT, Wallace CA. Recovery from spinal cord injury. *Clin Neurosurg*. 1983; 30:495-513. doi: 10.1093/neurosurgery/30.cn\_suppl\_1.495.
3. Meinecke FW. 'Some thoughts about neurological recovery in spinal cord injuries: a philosophical review'. *Paraplegia*. 1985; 23 (2):78-81. doi: 10.1038/sc.1985.14.
4. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1988; 69(3):399-402. doi: 10.3171/jns.1988.69.3.0399.
5. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS, Sie I. Motor and sensory recovery following complete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993; 74(3):242-7.
6. Schönherr MC, Groothoff JW, Mulder GA, Eisma WH. Functional outcome of patients with spinal cord injury: rehabilitation outcome study. *Clin Rehabil*. 1999; 13(6):457-63. doi: 10.1191/026921599666105472.
7. Smith HC, Savic G, Frankel HL, Ellaway PH, Maskill DW, Jamous MA, Davey NJ. Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2000; 38(5):292-300. doi: 10.1038/sj.sc.3100994.
8. Kirshblum S, Millis S, McKinley W, Tulskey D. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85(11):1811-7. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.015.

9. Rao YJ, Zhu WX, Du ZQ, Jia CX, Du TX, Zhao QA, et al. Effectiveness of olfactory ensheathing cell transplantation for treatment of spinal cord injury. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2):4124-9. doi: 10.4238/2014.May.30.7.
10. Tabakow P, Raisman G, Fortuna W, Czyz M, Huber J, Li D, et al. Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging. *Cell Transplant.* 2014; 23(12):1631-55. doi: 10.3727/096368914X685131.
11. Grijalva I, García-Pérez A, Díaz J, Aguilar S, Mino D, Santiago-Rodríguez E, et al. High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity. *Arch Med Res.* 2010; 41(7):567-75. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.10.001.
12. Ditunno JF Jr, Stover SL, Freed MM, Ahn JH. Motor recovery of the upper extremities in traumatic quadriplegia: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73(5):431-6.
13. McDonald JW, Becker D, Sadowsky CL, Jane JA Sr, Conturo TE, Schultz LM. Late recovery following spinal cord injury. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2002; 97(2):252-65. doi: 10.3171/spi.2002.97.2.0252.
14. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. *Adv Neurol.* 1993; 59:75-89.
15. Melinek R, Holets VR, Puckett WR, Kreger H, Bunge RP. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-like immunoreactivity in motoneurons of the human

- spinal cord following injury. *J Neurotrauma*. 1994; 11(1):63-71. doi: 10.1089/neu.1994.11.63.
16. Kakulas BA. A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special features. *J Spinal Cord Med*. 1999; 22(2):119-24. doi: 10.1080/10790268.1999.11719557.
  17. Kakulas BA. The applied neuropathology of human spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999; 37(2):79-88. doi: 10.1038/sj.sc.3100807.
  18. Blight AR. Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: analysis of myelinated axons by line-sampling. *Neuroscience*. 1983; 10(2):521-43. doi: 10.1016/0306-4522(83)90150-1.
  19. Salgado-Ceballos H, Guizar-Sahagun G, Feria-Velasco A, Grijalva I, Espitia L, Ibarra A, et al. Spontaneous long-term remyelination after traumatic spinal cord injury in rats. *Brain Res*. 1998; 782(1-2):126-35. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01252-3.
  20. Guest JD, Hiester ED, Bunge RP. Demyelination and Schwann cell responses adjacent to injury epicenter cavities following chronic human spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2005; 192(2):384-93. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.11.033.
  21. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*. 1980; 283(5747):570-2. doi: 10.1038/283570a0.
  22. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull*. 1989; 22(1):47-52. doi: 10.1016/0361-9230(89)90126-3.

23. Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Widmer WR. The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial. *J Neurotrauma*. 1991; 8(2):103-19. doi: 10.1089/neu.1991.8.103.
24. Shi R, Kelly TM, Blight AR. Conduction block in acute and chronic spinal cord injury: different dose-response characteristics for reversal by 4-aminopyridine. *Exp Neurol*. 1997; 148(2):495-501. doi: 10.1006/exnr.1997.6706.
25. Gruner JA, Yee AK. 4-Aminopyridine enhances motor evoked potentials following graded spinal cord compression injury in rats. *Brain Res*. 1999; 816(2):446-56. doi: 10.1016/s0006-8993(98)01184-6.
26. Sun W, Smith D, Fu Y, Cheng JX, Bryn S, Borgens R, et al. Novel potassium channel blocker, 4-AP-3-MeOH, inhibits fast potassium channels and restores axonal conduction in injured guinea pig spinal cord white matter. *J Neurophysiol*. 2010; 103(1):469-78. doi: 10.1152/jn.00154.2009
27. Lim JH, Muguet-Chanoit AC, Smith DT, Laber E, Olby NJ. Potassium channel antagonists 4-aminopyridine and the T-butyl carbamate derivative of 4-aminopyridine improve hind limb function in chronically non-ambulatory dogs; a blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2014; 9(12):e116139. doi: 10.1371/journal.pone.0116139.
28. Hansebout RR, Blight AR, Fawcett S, Reddy K. 4-Aminopyridine in chronic spinal cord injury: a controlled, double-blind, crossover study in eight patients. *J Neurotrauma*. 1993; 10(1):1-18. doi: 10.1089/neu.1993.10.1.
29. Hayes KC, Blight AR, Potter PJ, Allatt RD, Hsieh JT, Wolfe DL, et al. Preclinical trial of 4-aminopyridine in patients with chronic spinal cord injury. *Paraplegia*. 1993; 31(4):216-24. doi: 10.1038/sc.1993.40.

30. Hayes KC, Potter PJ, Wolfe DL, Hsieh JT, Delaney GA, Blight AR. 4-Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1994; 11(4):433-46. doi: 10.1089/neu.1994.11.433.
31. Segal JL, Pathak MS, Hernandez JP, Himber PL, Brunnemann SR, Charter RS. Safety and efficacy of 4-aminopyridine in humans with spinal cord injury: a long-term, controlled trial. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(6):713-23. doi: 10.1592/phco.19.9.713.31540.
32. Potter PJ, Hayes KC, Segal JL, Hsieh JT, Brunnemann SR, Delaney GA, et al. Randomized double-blind crossover trial of fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1998; 15(10):837-49. doi: 10.1089/neu.1998.15.837.
33. Grijalva I, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G, Mino D, Maldonado-Julián H, Vidal-Cantú G, et al. Efficacy and safety of 4-aminopyridine in patients with long-term spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(7):823-34. doi: 10.1592/phco.23.7.823.32731.
34. Wang D, Bodley R, Sett P, Gardner B, Frankel H. A clinical magnetic resonance imaging study of the traumatised spinal cord more than 20 years following injury. *Paraplegia*. 1996; 34(2):65-81. doi: 10.1038/sc.1996.13.
35. Bodley R. Imaging in chronic spinal cord injury--indications and benefits. *Eur J Radiol*. 2002; 42(2):135-53. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00046-3.
36. Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, Manivasagam G, Sen D. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. *Cell Tissue Res*. 2019; 377(2):125-151. doi: 10.1007/s00441-019-03039-1.

37. Henao-Lema C. P, Pérez-Parra J. E. Lesiones medulares y discapacidad: revisión bibliográfica. *Aquichan* [Internet]. 2010; 10(2):157-172. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=74116245006>
38. Divi SN, Schroeder GD, Mangan JJ, Tadley M, Ramey WL, Badhiwala JH, et al. Management of Acute Traumatic Central Cord Syndrome: A Narrative Review. *Global Spine J.* 2019; 9 (1):89S-97S. doi: 10.1177/2192568219830943.
39. Rodríguez-Meza MV, Paredes-Cruz M, Grijalva I, Rojano-Mejía D. Clinical and demographic profile of traumatic spinal cord injury: a Mexican hospital-based study. *Spinal Cord.* 2016; 54(4):266-9. doi: 10.1038/sc.2015.164.
40. Kennedy P, Chessell ZJ. Traumatic versus non-traumatic spinal cord injuries: are there differential rehabilitation outcomes? *Spinal Cord.* 2013; 51(7):579-83. doi: 10.1038/sc.2013.27.
41. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet.* 2002; 359 (9304):417-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07603-1.
42. Furlan JC, Sakakibara BM, Miller WC, Krassioukov AV. Global incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(4):456-64. doi: 10.1017/s0317167100014530.
43. Armour BS, Courtney-Long EA, Fox MH, Fredine H, Cahill A. Prevalence and Causes of Paralysis-United States, 2013. *Am J Public Health.* 2016; 106 (10):1855-7. doi: 10.2105/AJPH.2016.303270.
44. Spinal Cord Injury (SCI) 2016 Facts and Figures at a Glance. *J Spinal Cord Med.* 2016; 39(4):493-4. doi: 10.1080/10790268.2016.1210925.

45. Estrada-Mondaca S, Carreón-Rodríguez A, Parra-Cid MC, et al. Lesión de médula espinal y medicina regenerativa. *Salud publica mex.* 2007; 49(6):437-444.
46. Witiw CD, Fehlings MG. Acute Spinal Cord Injury. *J Spinal Disord Tech.* 2015; 28(6):202-10. doi: 10.1097/BSD.000000000000287.
47. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus.* 2008; 25(5):E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.11.E2.
48. Montoto A, Ferreiro M, Rodríguez A, et al. Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. *Médica.* 2006: 505-19.
49. Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: Spinal Cord Injury. *Surg Clin North Am.* 2017; 97(5):1031-1045. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.008.
50. Kirshblum S, Snider B, Rupp R, Read MS; International Standards Committee of ASIA and ISCoS. Updates of the International Standards for Neurologic Classification of Spinal Cord Injury: 2015 and 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020; 31(3):319-330. doi: 10.1016/j.pmr.2020.03.005.
51. Kirshblum S, Schmidt Read M, Rupp R. Classification challenges of the 2019 revised International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). *Spinal Cord.* 2022; 60(1):11-17. doi: 10.1038/s41393-021-00648-y.
52. Bahena SY, Bernal MJN. Calidad de vida de los pacientes con paraplejía secundaria a lesión vertebral traumática. *Acta Ortop Mex.* 2007; 21(1):3-7.

53. Lundqvist C, Siösteen A, Sullivan L, Blomstrand C, Lind B, Sullivan M. Spinal cord injuries: a shortened measure of function and mood. *Spinal Cord*. 1997; 35(1):17-21. doi: 10.1038/sj.sc.3100347.
54. Ebrahimzadeh MH, Golhasani-Keshtan F, Shojaee BS. Correlation between health-related quality of life in veterans with chronic spinal cord injury and their caregiving spouses. *Arch Trauma Res*. 2014; 3(4):e16720. doi: 10.5812/at.16720.
55. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019: 1-17. doi: 10.3171/2018.10.SPINE18802.
56. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, W Cadotte D, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One*. 2012; 7(2):e32037. doi: 10.1371/journal.pone.0032037.
57. Wilson JR, Singh A, Craven C, Verrier MC, Drew B, Ahn H, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal Cord*. 2012; 50(11):840-3. doi: 10.1038/sc.2012.59.
58. Lam T, Eng JJ, Wolfe DL, Hsieh JT, Whittaker M; the SCIRE Research Team. A systematic review of the efficacy of gait rehabilitation strategies for spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2007; 13(1):32-57. doi: 10.1310/sci1301-32

59. Burns SP, Golding DG, Rolle WA Jr, Graziani V, Ditunno JF Jr. Recovery of ambulation in motor-incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997; 78(11):1169-72. doi: 10.1016/s0003-9993(97)90326-9.
60. Waters RL, Yakura JS, Adkins RH, Sie I. Recovery following complete paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73(9):784-9.
61. Field-Fote EC, Lindley SD, Sherman AL. Locomotor training approaches for individuals with spinal cord injury: a preliminary report of walking-related outcomes. *J Neurol Phys Ther.* 2005; 29(3):127-37. doi: 10.1097/01.npt.0000282245.31158.09.
62. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86(4):672-80. doi: 10.1016/j.apmr.2004.08.004.
63. Dididze M, Green BA, Dietrich WD et al. Systemic hypothermia in acute cervical spinal cord injury: a case-controlled study. *Spinal Cord* 2013; 51: 395-400. doi: 10.1038/sc.2012.161
64. Ransom SC, Brown NJ, Pennington ZA, Lakomkin N, Mikula AL, Bydon M, Elder BD. Hypothermia Therapy for Traumatic Spinal Cord Injury: An Updated Review. *J Clin Med.* 2022;11(6):1585. doi: 10.3390/jcm11061585.
65. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990; 322(20):1405-11. doi: 10.1056/NEJM199005173222001.

66. Bracken MB. Methylprednisolone and spinal cord injury. *J Neurosurg.* 2002; 96(1):140-1; author reply 142.
67. Fehlings MG, Wilson JR, Cho N. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: counterpoint. *Neurosurgery.* 2014; 61(1):36-42. doi: 10.1227/NEU.0000000000000412.
68. Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, et al.. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients with Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate. *Global Spine J.* 2017; 7(3):203S-211S. doi: 10.1177/2192568217703085.
69. Canseco JA, Karamian BA, Bowles DR, Markowitz MP, DiMaria SL, Semenza NC, Leibensperger MR, Smith ML, Vaccaro AR. Updated Review: The Steroid Controversy for Management of Spinal Cord Injury. *World Neurosurg.* 2021; 150:1-8. doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.116.
70. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, et al. A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. *Neurology.* 1996 ;47(6):S242-50. doi: 10.1212/wnl.47.6\_suppl\_4.242s.
71. Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, Burau KD, Chow DS, Tator C, et al. A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2014; 31(3):239-55. doi: 10.1089/neu.2013.2969.
72. Casha S, Zygun D, McGowan MD, Bains I, Yong VW, Hurlbert RJ. Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain.* 2012; 135 (4):1224-36. doi: 10.1093/brain/aws072.

73. Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D; Sygen Study Group. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 ; 26(24):S87-98. doi: 10.1097/00007632-200112151-00015.
74. Walker JB, Harris M. GM-1 ganglioside administration combined with physical therapy restores ambulation in humans with chronic spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 1993; 161(2):174-8. doi: 10.1016/0304-3940(93)90287-u.
75. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury--a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med*. 1991; 324(26):1829-38. doi: 10.1056/NEJM199106273242601.
76. Smith KJ, Felts PA, John GR. Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axons, synapses and muscle tension. *Brain*. 2000; 123(1):171-84. doi: 10.1093/brain/123.1.171.
77. Dietrich M, Hartung HP, Albrecht P. Neuroprotective Properties of 4-Aminopyridine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8(3):e976. doi: 10.1212/NXI.0000000000000976.
78. Egeberg MD, Oh CY, Bainbridge JL. Clinical overview of dalfampridine: an agent with a novel mechanism of action to help with gait disturbances. *Clin Ther*. 2012 Nov; 34(11):2185-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.003.
79. Jeffery DR, Pharr EP. Dalfampridine sustained-release for symptomatic improvement of walking speed in patients with multiple sclerosis. *Core Evid*. 2010; 5:107-12. doi: 10.2147/CE.S9046.
80. Donovan WH, Halter JA, Graves DE, Blight AR, Calvillo O, McCann MT, et al. Intravenous infusion of 4-AP in chronic spinal cord injured subjects. *Spinal Cord*. 2000; 38(1):7-15. doi: 10.1038/sj.sc.3100931.
81. Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, et al. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic

- spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:402–409. doi: 10.1177/00912700022008982.
82. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, Hsieh JT, Wolfe DL, Potter PJ, et al. Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43(4):379-85. doi: 10.1177/0091270003251388.
83. Hayes KC, Potter PJ, Hsieh JT, Katz MA, Blight AR, Cohen R. Pharmacokinetics and safety of multiple oral doses of sustained-release 4-aminopyridine (Fampridine-SR) in subjects with chronic, incomplete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:29–34. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00651-8.
84. Schafer EW, Brunton RB, Cunningham DJ. A summary of the acute toxicity of 4-aminopyridine to birds and mammals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;26:532–538.
85. Schafer EW, Burnton RB, Lockyer NF. The effects of subacute and chronic exposure to 4-aminopyridine on reproduction in coturnix quail. *Bull Environ Contam Toxicol* 1975; 758–764.
86. Schafer EW, Burnton RB, Lockyer NF. Hazards to animals feeding on blackbirds killed with 4-aminopyridine baits. *J Wild Manage* 1974; 38:424–426.
87. Spyker DA, Lynch C, Shabanowitz J, Sinn JA. Poisoning with 4-aminopyridine: Report of three cases. *Clin Toxicol* 1980; 16:487–497. doi: 10.3109/15563658008989978.
88. Smeets JW, Kunst MW. Severe poisoning by 4-aminopyridine in a body builder. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139:2667–2669.
89. Velez L, Shirazi F, Goto C, Shepherd G, Roth BA. Opisthotonic posturing with neuromuscular irritability attributable to 4-aminopyridine ingestion by a healthy pediatric patient. *Pediatrics* 2003; 111:e82–e84. doi: 10.1542/peds.111.1.e82.

90. Bever CT, Jr., Young D, Anderson PA, et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994; 44:1054–1059. doi: 10.1212/wnl.44.6.1054.
91. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Arch Neurol.* 1994 Mar; 51(3):292-6. doi: 10.1001/archneur.1994.00540150090022.
92. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight AR. Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007; 45(2):158-68. doi: 10.1038/sj.sc.3101947.
93. Potter PJ, Hayes KC, Hsieh JT, Delaney GA, Segal JL. Sustained improvements in neurological function in spinal cord injured patients treated with oral 4-aminopyridine: three cases. *Spinal Cord.* 1998; 36(3):147-55. doi: 10.1038/sj.sc.3100559.
94. Van der Bruggen MA, Huisman HB, Beckerman H, Bertelsmann FW, Polman CH, Lankhorst GJ. Randomized trial of 4-aminopyridine in patients with chronic incomplete spinal cord injury. *J Neurol.* 2001; 248(8):665-71. doi: 10.1007/s004150170111.
95. DeForge D, Nymark J, Lemaire E, Gardner S, Hunt M, Martel L, et al. Effect of 4-aminopyridine on gait in ambulatory spinal cord injuries: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Spinal Cord.* 2004; 42(12):674-85. doi: 10.1038/sj.sc.3101653.
96. Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, McLain AB, Lammertse DP, Potter PJ, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of

- fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014; 52(1):70-6. doi: 10.1038/sc.2013.137.
97. Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. *Spinal Cord*. 2000; 38(12):728-32. doi: 10.1038/sj.sc.3101098.
98. Wolfe DL, Hayes KC, Hsieh JT, Potter PJ. Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury: a double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *J Neurotrauma*. 2001; 18(8):757-71. doi: 10.1089/089771501316919120
99. Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma*. 2004; 21(10):1371-83. doi: 10.1089/neu.2004.21.1371
100. Lo C, Tran Y, Anderson K, Craig A, Middleton J. Functional Priorities in Persons with Spinal Cord Injury: Using Discrete Choice Experiments To Determine Preferences. *J Neurotrauma*. 2016; 33(21):1958-1968. doi: 10.1089/neu.2016.4423
101. Lam CY, Koljonen PA, Yip CCH, Su IYW, Hu Y, Wong YW, Cheung KMC. Functional recovery priorities and community rehabilitation service preferences of spinal cord injury individuals and caregivers of Chinese ethnicity and cultural background. *Front Neurol*. 2022; 13:941256. doi: 10.3389/fneur.2022.941256
102. Agarwal P, Mishra AN, Sudesh W, Prachir M, Dhananjaya S. Priorities of desired functional recovery in Indian spinal cord injury patients. *J Clin Orthop Trauma*. 2020; 11(5):896-899. doi: 10.1016/j.jcot.2019.08.001.
103. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JT, Wolfe DL; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Scire Research Team. The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma*. 2012; 29(8):1548-55. doi: 10.1089/neu.2011.2226.

104. Zarco-Periñan MJ, Barrera-Chacón MJ, García-Obrero I, Mendez-Ferrer JB, Alarcon LE, Echevarria-Ruiz de Vargas C. Development of the Spanish version of the Spinal Cord Independence Measure version III: cross-cultural adaptation and reliability and validity study. *Disabil Rehabil.* 2014; 36(19):1644-51. doi: 10.3109/09638288.2013.864713.
105. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010; 8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijisu.2010.02.007.
106. Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Henney HR 3rd, Blight AR; MS-F203, MS-F204, and Extension Study Investigators. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Mult Scler.* 2015; 21(10):1322-31. doi: 10.1177/1352458514563591.
107. Castelnovo G, Gerlach O, Freedman MS, Bergmann A, Sinay V, Castillo-Triviño T, Kong G, Koster T, Williams H, Gafson AR, Killestein J. Safety, Patient-Reported Well-Being, and Physician-Reported Assessment of Walking Ability in Patients with Multiple Sclerosis for Prolonged-Release Fampridine Treatment in Routine Clinical Practice: Results of the LIBERATE Study. *CNS Drugs.* 2021; 35(9):1009-1022. doi: 10.1007/s40263-021-00840-x.
108. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010; 68(4):494-502. doi: 10.1002/ana.22240.

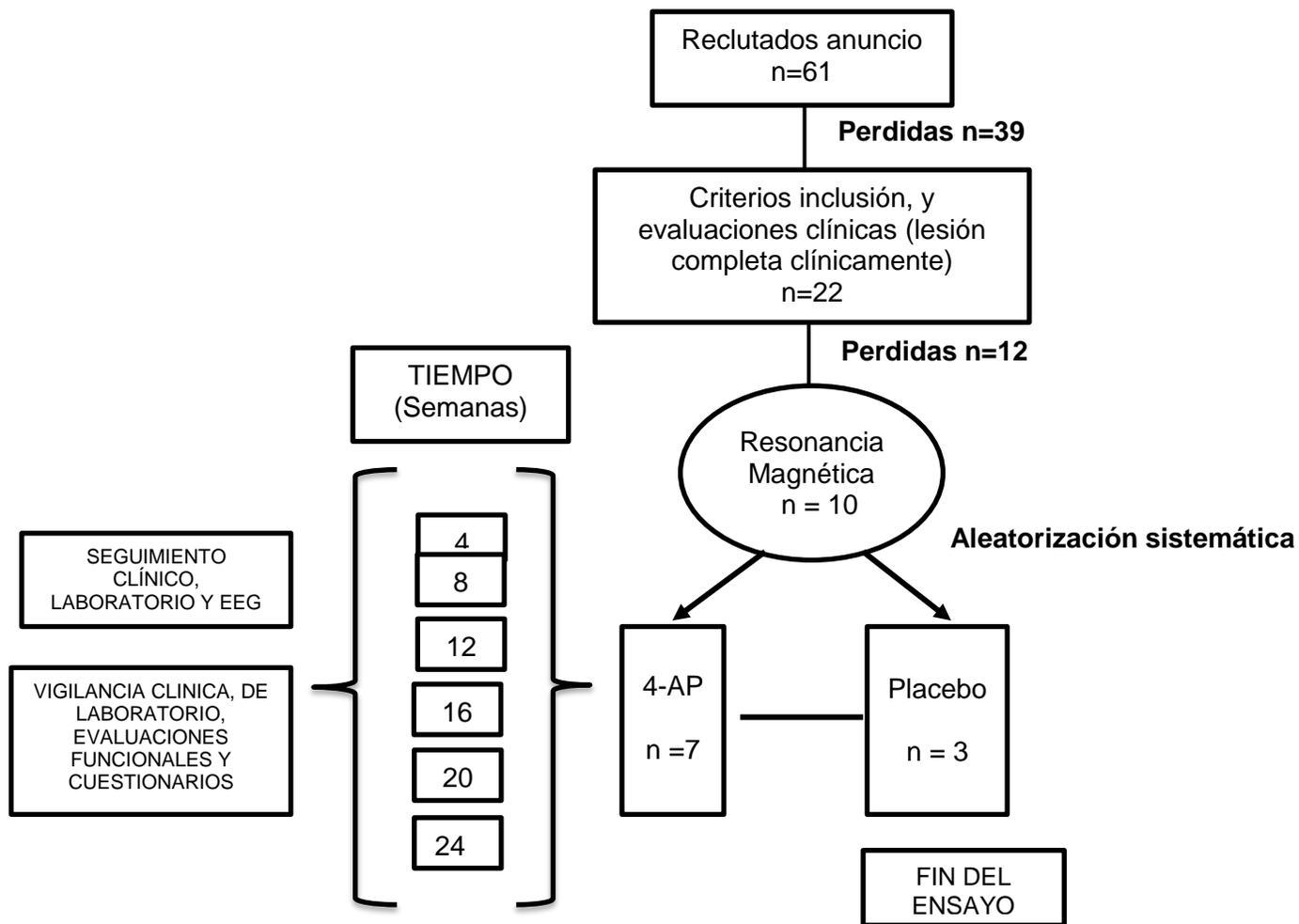
## XV. ANEXOS

### ANEXO 1

#### ADMINISTRACIÓN DE 4-AMINOPIRIDINA CONSIDERANDO DOSIS MÁXIMA SEGÚN EL PESO

PESO (Kg)	Semana 3-4 (mg)	Semana 5-6 (mg)	Semana 7-8 (mg)	Semana 9-10 (mg)	Semana 11-12 (mg)	Semana 13-14 (mg)	Semana 15-16 (mg)	Semana 17-18 (mg)	Semana 19-20 (mg)	Semana 21-22 (mg)	Semana 23-24 (mg)	Semana 25-26 (mg)	Semana 27-28 (mg)	Semana 29-30 (mg)	Relación peso-dosis (mg)
41-45	10	10	20	20	30	30	40	40							0.97-0.89
46-50	10	10	20	20	30	30	40	40							0.87-0.80
51-55	10	20	20	30	30	40	40	50	50						0.98-0.91
56-60	10	20	20	30	30	40	40	50	50						0.89-0.83
61-65	10	20	30	30	40	40	50	50	60	60					0.98-0.92
66-70	10	20	30	30	40	40	50	50	60	60					0.91-0.86
71-75	10	20	30	40	40	50	50	60	60	70	70				0.99- 0.93
76-80	10	20	30	40	40	50	50	60	60	70	70				0.92-0.88
81-85	10	20	30	40	50	50	60	60	70	70	80	80			0.99-0.94
86-90	10	20	30	40	50	50	60	60	70	70	80	80			0.93-0.89
91-95	10	20	30	40	50	60	60	70	70	80	80	90	90		0.99-0.95
96-100	10	20	30	40	50	60	60	70	70	80	80	90	90		0.94-0.90
101-105	10	20	30	40	50	60	70	70	80	80	90	90	100	100	0.99-0.95
106-110	10	20	30	40	50	60	70	70	80	80	90	90	100	100	0.94-0.91

## ANEXO 2



# ANEXO 3

## MEDICION DE LA FUNCIÓN MOTORA, SENSITIVA, CONTROL DE ESFÍNTERES VESICAL Y ANAL.

(Versión en español de la escala ASIA)

**Estándares internacionales para la clasificación neurológica de la lesión de médula espinal**

Identificación del paciente: \_\_\_\_\_; Fecha y hora del examen: \_\_\_\_\_; Tiempo en realizar la evaluación: \_\_\_\_\_;  
 Nombre del examinador: \_\_\_\_\_; ¿Usted recibe rehabilitación?: Si / No;  
 ¿Qué tipo de terapia recibe usted? a)terapia física, b)terapia ocupacional, c)ambas, d)únicamente movilizaciones, e)otros (especifique) \_\_\_\_\_; ¿Quién le da la terapia?: a) personal de salud, b) personal no relacionado al área de la salud; ¿Cuántas horas al día?: \_\_\_\_\_; ¿Cuántos días a la semana?: a)1-3, b) 4-5, c) >5.

### EXAMEN MUSCULAR

MÚSCULOS CLAVE	DERECHA	IZQUIERDA
C2		
C3		
C4		
C5		
C6		
C7		
C8		
T1		
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
S1		
S2		
S3		

**0=** no hay movimiento, parálisis total.  
**1=** contracción palpable o visible  
**2=** arco de movilidad completo sin gravedad (eliminando gravedad)  
**3=** arco de movilidad completo y que vence gravedad (con gravedad)  
**4=** arco de movilidad completo contra moderada resistencia.  
**5=** (normal) arco de movilidad completo contra resistencia suficiente que se espera en una persona sana.  
**5+=** corrección normal por dolor/desuso  
**NE=** no evaluable

Flexores del codo  
 Extensores de la muñeca  
 Extensores del codo  
 Flexor de los dedos (falange distal dedo medio)  
 Abductor del dedo meñique

Flexores de la cadera  
 Extensores de la rodilla  
 Dorsiflexores del tobillo  
 Extensor largo del dedo gordo  
 Flexores plantares del tobillo

CAV (Contracción Anal Voluntaria) (Si/No)

Comentarios (¿músculo no clave?, ¿razón por la que es no evaluable? ¿dolor?): \_\_\_\_\_

TOTALES (MÁXIMO) (50) + (50)

**PUNTUACIÓN MOTORA TOTAL (MÁXIMO) (100)**

### EXAMEN SENSITIVO

	Tacto ligero (TL)		Tacto doloroso (TD) (pinchazo)	
	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-5				

**PUNTOS SENSITIVOS CLAVE**  
 0= ausente  
 1= alterada  
 2= normal  
 NE= no evaluable

Puntos de evaluación: C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12, L1, L2, L3, L4, L5, S1, S2, S3, S4-5.

TOTALES (MÁXIMO) (56) + (56)

**TACTO LIGERO TOTAL (MÁXIMO) (112)**

**TACTO DOLOROSO TOTAL (MÁXIMO) (112)**

PAP (Presión Anal profunda) (Si/No)

<b>NIVELES NEUROLÓGICOS</b> Pasos 1-5 para la clasificación (como en el reverso)	1. SENSITIVO <table border="1"><tr><td>D</td><td>I</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	D	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. MOTOR <table border="1"><tr><td>D</td><td>I</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	D	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. NIVEL NEUROLÓGICO DE LESIÓN (NNL) <input type="text"/>	4. ¿COMPLETA O INCOMPLETA? Incompleta: cualquier función sensorial o motora en S4-5 <input type="checkbox"/>	5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS) <input type="text"/>	(En lesiones incompletas únicamente) ZONAS DE PRESERVACIÓN PARCIAL Nivel más caudal con cualquier inervación	SENSITIVO <table border="1"><tr><td>D</td><td>I</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	D	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MOTOR <table border="1"><tr><td>D</td><td>I</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr></table>	D	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	I																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
D	I																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
D	I																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
D	I																							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							

## Graduación de la Función Muscular

- 0= no hay movimiento, parálisis total.  
 1= contracción palpable o visible  
 2= arco de movilidad completo sin gravedad (eliminada)  
 3= arco de movilidad completo y que vence gravedad  
 4= arco de movilidad completo contra moderada resistencia.  
 5= (normal) arco de movilidad completo contra resistencia suficiente que se espera en una persona sana.  
 5\*= corrección normal por dolor/desuso  
 NE= no evaluable

## Graduación sensorial

- 0= ausente  
 1= alterada, ya sea sensación deteriorada o disminuida o hipersensibilidad  
 2= normal  
 NE= no evaluable

## Cuando evaluar músculos no clave:

En un paciente con aparente clasificación AIS B, una función de músculos no clave en más de 3 niveles por debajo del nivel motor en cada lado debe analizarse para ser clasificado con más precisión la lesión (diferenciar entre AIS B y C).

Movimiento	Nivel
<b>Hombro:</b> flexión, extensión, abducción, aducción, rotación externa e interna. <b>Codo:</b> supinación	C5
<b>Codo:</b> pronación <b>Muñeca:</b> flexión	C6
<b>Dedo:</b> flexión de articulación proximal, extensión <b>Pulgar:</b> flexión, extensión y abducción en el plano del pulgar	C7
<b>Dedo:</b> flexión de la articulación metacarpofalángica <b>Pulgar:</b> aducción y abducción perpendicular a la palma	C8
<b>Dedo:</b> Abducción del dedo índice	T1
<b>Cadera:</b> Aducción	L2
<b>Cadera:</b> Rotación externa	L3
<b>Cadera:</b> Extensión, abducción, rotación interna <b>Rodilla:</b> Flexión	L4
<b>Tobillo:</b> eversión e inversión <b>Dedos del pie:</b> extensión metatarsfalángica e interfalángica	L5
<b>Dedo gordo y dedos del pie:</b> flexión y extensión interfalángica proximal y distal <b>Dedo gordo:</b> aducción	S1

## Escala de deterioro de ASIA (AIS)

**A= Completa.** No hay función motora ni sensitiva preservada en segmentos sacros S4-S5.

**B= Sensorial Incompleta.** Preservación sensitiva por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros S4-S5 (tacto ligero o tacto doloroso en S4-S5 o presión anal profunda) y función motora no preservada en más de tres niveles por debajo del nivel motor a cada lado del cuerpo.

**C= Motor Incompleta.** La función motora está preservada por debajo del nivel neurológico e incluye S4-S5 y más de la mitad de los músculos clave tienen un grado de fuerza muscular menor a 3.

**D= Motor incompleta.** Función sensitiva y motora preservada por debajo del nivel neurológico e incluye S4-S5 y al menos la mitad de los músculos clave tienen un grado de fuerza muscular mayor a 3.

**E= Normal.** Función motora y sensitiva normal. El paciente debe de tener antecedente de déficit previo, alguien sin lesión de médula espinal no puede recibir un grado AIS.

**ND:** Para documentar nivel motor, sensitivo y neurológico de lesión, grado AIS y o zona de preservación parcial cuando este no se pueda determinar en base en los resultados del examen.

## Pasos para la clasificación

El siguiente orden se recomienda para determinar la clasificación de los pacientes con lesión de médula espinal.

**1. Determinar los niveles sensitivos para ambos lados, derecho e izquierdo.**

El nivel sensitivo más bajo con dermatoma normal para ambas modalidades de sensibilidad (tacto ligero y tacto doloroso).

**2. Determine los niveles motores para ambos lados, derecho e izquierdo.**

Definido por el músculo clave más bajo que tiene un grado de 3 o más, siempre y cuando la función muscular por encima de ese nivel esté normal (grado 5).

*Nota:* En regiones donde no hay miotoma para evaluar, el nivel motor se considera es el mismo que el nivel sensitivo, si la función motora evaluada por encima de este nivel también es normal.

**3. Determinar el nivel neurológico de lesión (NNL)**

Se refiere al segmento medular más caudal con sensibilidad y fuerza muscular preservada (grado 3 o más), siempre y cuando la función sensitiva y motora por encima esté normal.

NNL es el nivel motor y sensitivo más superior determinado en los pasos 1 y 2.

**4. Determinar si la lesión es Completa o Incompleta.**

*(es decir, presencia o ausencia de segmentos S4-S5)*

Si la contracción anal voluntaria= **NO** y los puntajes en S4-5 =0 y la presión anal profunda= **NO**, entonces la lesión es **Completa**.

De lo contrario, la lesión es **Incompleta**

**5. Determine el grado en la escala de deterioro de ASIA (AIS):**

**¿Es lesión Completa?** Si, AIS= A y se pueden registrar zonas de preservación parcial (miotoma o dermatoma más bajo con algo de preservación en cada lado)

NO ↓

¿Es lesión motor Completa? Si, AIS= B

NO ↓

(No= contracción anal voluntaria o función motora en más de 3 niveles por debajo del nivel motor en un lado, si el paciente tiene clasificación sensitiva incompleta)

**¿Están la mitad o más de los músculos clave por debajo del nivel neurológico le lesión con un grado 3 o más?**

NO ↓

AIS= C

SI ↓

AIS= D

**Si la función sensitiva y motora son normales en todos los segmentos, AIS= E**

*Nota:* AIS E es usado en las evaluaciones de seguimiento cuando una persona con lesión de médula espinal documentada ha recuperado la función normal. Si a la evaluación inicial no cuenta con déficit, la persona está neurológicamente intacta; la escala de deterioro de AIS no aplica.

## ANEXO 4

### MEDICIÓN DE LA INDEPENDENCIA DE LA MÉDULA ESPINAL (Versión en español del SCIM III)

Nombre \_\_\_\_\_ No.

Afiliación \_\_\_\_\_

Clave \_\_\_\_\_ No. Evaluación \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**PUNTOS TOTALES** \_\_\_\_\_

#### AUTOCUIDADOS

1.- **ALIMENTACIÓN:** Cortar alimentos, abrir contenedores, llevar la comida a la boca, sostener un recipiente -vaso, tasa- con líquido.

0. Necesita alimentación parenteral, gastrostomía u oral totalmente asistida

1. Come la comida cortada usando varios dispositivos adaptados para la mano y utensilios

2. Come la comida cortada usando solo un dispositivo adaptado para la mano; incapaz de sostener un recipiente

3. Come comida cortada con un dispositivo adaptado, sostiene vaso o taza

4. Come comida cortada sin dispositivos adaptados, necesita poca asistencia (p. ej. abrir contenedores)

5. Independiente en todas las tareas sin ningún dispositivo adaptado

2.- **BAÑO:** Enjabonarse, manipulación de las llaves del agua, lavado del cuerpo.

0. Requiere total asistencia

1. Se enjabona solo una pequeña parte del cuerpo con o sin adaptación de aparatos

2. Se enjabona con aparatos adaptados, no alcanza partes distantes del cuerpo o no puede manipular una llave.

3. Se enjabona sin aparatos adaptados, necesita poca asistencia para llegar a partes distantes del cuerpo

4. Se lava independientemente con aparatos adaptados o en un asiento especial

5. Se lava independientemente sin aparatos adaptados

3.- **VESTIDO:** Preparar la ropa, vestir la parte superior e inferior del cuerpo, desvestirse.

0. Requiere asistencia total

1. Vestido parcial parte superior del cuerpo (p.e. sin abotonarse) en asiento especial (p.e. con respaldo)

2. Independiente en vestido y desvestido de parte superior del cuerpo. Necesita mucha asistencia para la parte inferior.

3. Requiere poca asistencia en vestir la parte superior o inferior del cuerpo

4. Vestido y desvestido independiente, pero requiere de aparatos adaptados o de asiento especial

5. Vestido y desvestido independiente, sin aparatos adaptados

4.- **ARREGLO:** Lavado de manos y cara, cepillado de dientes, peinado de cabello, rasurado y maquillado

0. Requiere asistencia total

1. Realiza solo una tarea (p.e. lavado de manos y cara)

2. Realiza algunas tareas usando aparatos adaptados; necesita ayuda para poner y quitar los aparatos

3. Realiza algunas tareas usando aparatos adaptados; pone y quita los aparatos independientemente

4. Realiza todas las tareas con aparatos adaptados o la mayor parte de tareas sin aparatos

5. Independiente en todas las tareas sin aparatos adaptados

**SUBTOTAL: \_\_\_\_\_ PUNTOS**

## **RESPIRACIÓN Y MANEJO DE ESFINTERES**

### **5.- RESPIRACIÓN**

0. Requiere ventilación asistida
1. Requiere tubo traqueal y ventilación parcialmente asistida
2. Respira independientemente pero requiere mucha asistencia en el manejo del tubo traqueal
3. Respira independientemente y requiere poca asistencia en el manejo del tubo traqueal
4. Respira sin tubo traqueal, pero algunas veces requiere asistencia mecánica para respirar
5. Respira independientemente sin ningún aparato

### **6.- MANEJO DE ESFINTER VESICAL**

0. Catéter permanente
5. Cateterización intermitente o sin cateterización, volumen urinario residual >100 cc
10. Autocateterización intermitente
15. No requiere cateterización, volumen urinario residual <100cc

### **7.- MANEJO DE ESFINTER ANAL**

0. Evacuación intestinal irregular, coordinación inadecuada o frecuencia baja (menos de 1 vez en 3 días)
5. Movimientos intestinales regulares, coordinación adecuada, pero con asistencia (p.ej. supositorios)
10. Movimientos intestinales regulares, con coordinación adecuada, sin asistencia.

**8.- USO DEL EXCUSADO:** Higiene perineal, ajuste de ropa antes y después, uso pañales o papel higiénico.

0. Requiere asistencia total
1. Desviste la parte inferior del cuerpo, necesita asistencia en todas las tareas restantes
2. Desviste la parte inferior del cuerpo y se asea parcialmente (después); necesita asistencia para ajustarse la ropa y/o los pañales
3. Se desviste y se asea solo (después); necesita asistencia para ajustarse la ropa y/o los pañales

4. Independiente en todas las tareas pero necesita aparatos adaptados o asientos especiales (p. ej. con barras para agarrarse)

5. Independiente sin aparatos adaptados o asientos especiales

**SUBTOTAL: \_\_\_\_\_ PUNTOS**

## **MOVILIDAD (CUARTO Y EXCUSADO)**

### **9.- MOVILIDAD EN LA CAMA Y ACTIVIDAD PARA PREVENIR ESCARAS**

0. Requiere total asistencia

1. Movilidad parcial (se voltea en la cama únicamente hacia un lado)

2. Se voltea hacia los 2 lados en la cama pero no libera adecuadamente las áreas de presión

3. Libera las áreas de presión solo cuando permanece acostado

4. Se voltea en la cama y se sienta sin asistencia

5. Independiente en la movilidad en la cama, hace sentadillas en la posición de sentado sin elevar completamente el cuerpo

6. Realiza sentadillas en la posición de sentado

**10.- TRANSFERENCIAS: CAMA-SILLA DE RUEDAS:** Guardado de silla de ruedas, levantar descansa-pies, quitar y ajustar descansa-brazos, transferirse, levantar los pies durante la transferencia)

0. Requiere asistencia total

1. Necesita asistencia parcial y/o supervisión

2. Independiente

**11.- TRANSFERENCIAS: SILLA DE RUEDAS-EXCUSADO-TINA:** Si usa silla de ruedas-excusado transferirse de y hacia; si usa silla de ruedas regular, guardado de silla, levantar descansa-pies, quitar y ajustar descansa-brazos, transferirse, levantar pies al transferirse.

0. Requiere asistencia total

1. Necesita asistencia parcial y/o supervisión, o aparatos adaptados (p.ej. barras para agarrarse)

2. Independiente

**SUBTOTAL PUNTOS \_\_\_\_\_**

**MOVILIDAD (DENTRO Y FUERA DE CASA)**

**12.- MOVILIDAD DENTRO DE CASA (distancias cortas)**

0. Requiere asistencia total
1. Necesita silla eléctrica o asistencia parcial para operar una silla de ruedas manual
2. Se mueve independientemente en silla de ruedas manual
3. Camina con ayuda de órtesis largas
4. Camina con muletas
5. Camina con dos bastones
6. Camina con un bastón
7. Necesita solo órtesis cortas (en piernas)
8. Camina sin ayuda

**13.- MOVILIDAD PARA DISTANCIA MODERADAS (10 a 100 metros)**

0. Requiere asistencia total
1. Necesita silla eléctrica o asistencia parcial para operar una silla de ruedas manual
2. Se mueve independientemente en silla de ruedas manual
3. Camina con ayuda de órtesis largas
4. Camina con muletas
5. Camina con dos bastones
6. Camina con un bastón
7. Necesita solo órtesis cortas (en piernas)
8. Camina sin ayuda

#### **14.- MOVILIDAD FUERA DE CASA (más de 100 metros)**

0. Requiere asistencia total
1. Necesita silla eléctrica o asistencia parcial para operar una silla de ruedas manual
2. Se mueve independientemente en silla de ruedas manual
3. Camina con ayuda de órtesis largas
4. Camina con muletas
5. Camina con dos bastones
6. Camina con un bastón
7. Necesita solo órtesis cortas (en piernas)
8. Camina sin ayuda

#### **15.- MANEJO DE ESCALERAS**

0. Incapaz de subir o bajar escaleras
1. Sube solo uno o 2 pasos, en un aparato para adiestramiento
2. Sube y baja al menos 3 pasos con apoyo o supervisión de otra persona
3. Sube y baja al menos 3 pasos con apoyo del barandal, y/o de muleta y/o de bastón
4. Sube y baja al menos 3 pasos sin ningún apoyo o supervisión

**16.- TRANSFERENCIAS: SILLA DE RUEDAS-AUTOMOVIL:** Acercamiento al coche, guardado de silla de ruedas, quitar descansa-brazos y descansa-pies, transferencia hacia y del coche, traslado de sillas de ruedas dentro y fuera del coche.

0. Requiere asistencia total
1. Necesita asistencia parcial y/o supervisión, y/o aparatos de adaptación
2. Independiente sin aparatos de adaptación

**SUBTOTAL PUNTOS \_\_\_\_\_**

## **ANEXO 5.**

### **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA**

#### **(Cuestionario de salud SF-36)**

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

#### **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es:

**1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala**

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

**1 Mucho mejor ahora que hace un año 2 Algo mejor ahora que hace un año  
3 Más o menos igual que hace un año 4 Algo peor ahora que hace un año  
5 Mucho peor ahora que hace un año**

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco**

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco**

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco**

**3 No, no me limita nada**

**3 No, no me limita nada**

**3 No, no me limita nada**

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

**1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada**

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al

trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

**1 Sí 2 No**

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

**1 Sí 2 No**

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

**1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho**

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

**1 No, ninguno 2 Sí, muy poco 3 Sí, un poco 4 Sí, moderado 5 Sí, mucho 6 Sí, muchísimo**

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

**1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho**

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED. 23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

**vez 6 Nunca**

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

**1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca**

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa**

**5 Totalmente falsa**

34. Estoy tan sano como cualquiera.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa**

**5 Totalmente falsa**

35. Creo que mi salud va a empeorar.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa**

**5 Totalmente falsa**

36. Mi salud es excelente.

**1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa**

**5 Totalmente falsa**

## ANEXO 6

### NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A 4 AMINOPIRIDINA

#### REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

Formulario Individual de Recolección de Información de Seguridad

*Complete toda la información disponible y envíela al contacto local de Farmacovigilancia designado o al investigador principal para reporte (proporcionados en su paquete de Farmacovigilancia) información contenida en el Brochure dentro de plazo de un (1) día hábil ( 24 horas).*

Inicial  seguimiento

Persona que completa este formulario

Nombre:

Número o nombre del proyecto:

Fecha en la que el evento fue reportado por el profesional de la salud:

Información del paciente (complete cualquier información conocida):

Iniciales (Nombre, apellidos):

Peso: Talla:

Sexo:

Fecha de nacimiento: Edad (al momento del EA):

Información del reportante (¿Quién le informó sobre el evento adverso?):

Iniciales / Relación con el paciente:

Información del producto sospechoso (complete cualquier información conocida)

MEDICAMENTO/DISPOSITIVO MEDICO/VACUNA SOSPECHOSO										
Nombre comercial /INN	Relación causal	Indicación	Dosis /Unidad/ Frecuencia/ Cantidad	Número de lote	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de término o duración (DD/MM/AAAA)	Vía de administración	Primaria/ Refuerzo	Sitio de inyección	Lado
4- Aminopiridina/Placebo	No proporción nada						Oral	NA	NA	NA
Comentarios adicionales acerca del medicamento sospechoso:										

DESCRIPCIÓN DEL EVENTO									
Evento	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de término / Duración (DD/MM/AAAA)	Desenlace	Tratamiento correctivo	Acción tomada	¿La reacción se abatió después de que el producto fue suspendido?	¿La reacción recurrió después de que el producto fue reiniciado?	Tipo de reacción	Falta de eficacia / Falla
Dato de FV (intensidad:) (seriedad:)								NA	NA

# REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

Describe el evento, tratamiento correctivo, historial médico del paciente y tratamiento concomitante, según aplique: (Proporcione fechas de inicio y finalización para cada uno de los eventos adversos enumerados a continuación):

**Narrativa del o los eventos adversos:**

## 5 MEDICAMENTO/DISPOSITIVO MEDICO/ VACUNA CONCOMITANTE

Nombre comercial /INN	Relación causal	Indicación	Dosis /Unidad/ Frecuencia/ Cantidad	Número de lote	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	Fecha de término o duración (DD/MM/AAAA)	Vía de administración	Primaria/ Refuerzo	Sitio de inyección	Lado

Comentarios (Información complementaria: presentación, jeringa, dosis única, multidosis, condiciones de almacenamiento): NA

### Si el resultado es fatal:

Fecha de la muerte:

Causa de la muerte:

### SERIEDAD

No Serio

Serio (Seleccione un criterio)

Muerte

Fecha de muerte:      Causa de la muerte:      ¿Se realizó autopsia?: Yes  No  No se sabe

Puso en riesgo la vida

Hospitalización o prolongación de la hospitalización

Duración de la hospitalización:

Discapacidad o incapacidad persistente o significativa

Sospecha de transmisión de agentes infecciosos

Anormalidad congénita, defecto de nacimiento

Evento medicamente importante

# **ANEXO 7**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**ACEPTO PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION DENOMINADO: EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS ALTAS DE 4-AMINOPIRIDINA EN PACIENTES CON LESIÓN CRÓNICA CLINICAMENTE COMPLETA DE MÉDULA ESPINAL. ENSAYO CLINICO CONTROLADO, ALEATORIZADO, CEGADO (Registro de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS No. 2010-785-073)**

Sé que en el presente proyecto de investigación se busca saber si los pacientes con lesión crónica de médula espinal cervical que toman dosis altas de 4 aminopiridina (4AP) pueden mejorar los movimientos y la sensibilidad de las extremidades superiores (brazos y manos) e inferiores (piernas y pies), si pueden ser capaces de caminar al menos algunos pasos, si mejoran las actividades de la vida diaria como comer, vestirse, trasladarse de la silla de ruedas a la cama, al excusado, al coche; si logran sentir y controlar los esfínteres de la vejiga y el ano, y en los varones, si pueden tener erección del pene por deseo sexual.

Para saber cómo voy evolucionando sé que me van a hacer varios exámenes como exploración de todo mi cuerpo para observar el movimiento y la sensibilidad al dolor (con un alfiler de seguridad) y al tacto (con un algodón) de mis extremidades superiores e inferiores, así como preguntas sobre las actividades de todos los días (comer, vestirse, trasladarse, etc.) y sobre la sensibilidad y control del esfínter de la vejiga y del ano. Para saber algunos cambios que el medicamento produce en mi organismo también me van a hacer exámenes de sangre antes de que la empiece a tomar y cada 2 meses durante la duración del estudio.

Sé que durante la administración de la 4AP a las dosis que se darán en el presente proyecto puedo tener sensación de dar vueltas, asco, hormigueos o cosquilleos en diversas partes del cuerpo, así como intranquilidad y aumento de la actividad moderada, y que al ir aumentando la dosis de la medicina podría estar desorientado (no saber la fecha, el sitio en donde están o desconocer a mis familiares), tener gran inquietud incluyendo actividad exagerada, ansiedad, dificultad para respirar o respiraciones más frecuentes y fuertes, problemas de movimiento de las partes no afectadas, alteraciones del equilibrio y convulsiones.

Sé que puedo recibir la 4-AP o placebo. Conozco que tengo absoluta libertad de participar, negarme a hacerlo o retirarme de este protocolo de investigación, aún después de haber recibido el medicamento en estudio, comprometiéndose los investigadores participantes a darme la misma calidad en el trato y el tratamiento que se les da normalmente a enfermos como yo.

**Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.**

**Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.**

---

Nombre del paciente y firma	(huella)	Fecha
-----------------------------	----------	-------

---

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento	Fecha
---	-------

---

Nombre y dirección del testigo 1

---

Parentesco con el participante	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

---

Nombre y dirección del testigo 2

---

Parentesco con el participante	Firma	Fecha
--------------------------------	-------	-------

## ANEXO 8.

# CARTA APROBACIÓN

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

*"2010 Año de la Patria. Bicentenario del Inicio de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución"*

17 de Dec del 2010

Ref. 09-B5-61-2800/201000/ 2039

Dr. Grijalva Otero José Efrén Israel  
Coordinación de Investigación en Salud  
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS ALTAS DE 4-AMINOPIRIDINA EN PACIENTES CON LESIÓN CRÓNICA CLINICAMENTE COMPLETA DE MÉDULA ESPINAL CERVICAL. ENSAYO CLINICO CONTROLADO, ALEATORIZADO, CEGADO.**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2010-785-073.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,  
Dr. Fabio Salamanca Gómez  
Presidente  
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

~~FMMA~~/ iah. 2010- F19

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 [casuse@cis.gob.mx](mailto:casuse@cis.gob.mx)

Imprimir