

Artículo de Revisión

DAÑO MEDULAR ESPINAL: TRATAMIENTO Y POSIBLES USOS DE LA TERAPIA CELULAR

Spinal cord injury: treatment and possible uses of stem cells

Penélope Mantilla F¹ 

Resumen

El daño medular espinal, representa la principal causa de parálisis (total o parcial), que se acompaña de secuelas irreversibles y de gran impacto negativo para el paciente, entorno familiar y laboral. Con el advenimiento y avances en tecnología, técnicas de inmunohistoquímica, citología y bioingeniería, se han podido desarrollar numerosos estudios a nivel experimental, dirigidos a la recuperación de la función vertebro-espinal, con una inmensa gama de resultados, que sirven de asiento a futuras investigaciones en seres humanos. En su mayoría, evalúan funciones motoras y sensitivas durante las 3 fases de la lesión espinal. Para ello se emplean técnicas de implantación de células madre (de origen alogénico, autólogo o xenogénico) a través de la inyección intratecal o directa en parénquima nervioso. Los resultados a nivel experimental son alentadores; sin embargo, aún queda mucho por dilucidar en torno a la formación de la cicatriz glial, de los factores inductores que se expresan y su repercusión en humanos. Las directrices actuales en el tratamiento de la lesión espinal, incluyen desde mejoras en las técnicas de inmovilización y traslado pre-hospitalario del paciente lesionado espinal, pasando por el empleo de fármacos (Esteroides, Lazaroides, Calcio antagonistas, diuréticos osmóticos, etc.), hasta el uso de estimulación cortical, epidural y nanoimplantes medulares, así como la aplicación de exoesqueletos y de la Terapia Celular. En este artículo se reúnen los resultados de la revisión de estudios con más de 21 mil publicaciones (hasta octubre del 2017), donde se han empleado células madre para tratar la lesión medular espinal (traumática).

Palabras clave: lesión, médula espinal, terapia celular, tratamiento.

Abstract

Spinal cord damage represents the main cause of paralysis (total or partial), which is accompanied by irreversible sequelae and a high negative impact on the patient, family and work environment. With the advent and advances in technology, techniques of immunohistochemistry, cytology and bioengineering, numerous experimental studies have been developed, aimed at recovering vertebro-spinal function, with an immense range of results, which serve as a seat for future investigations in human beings. In their majority, they evaluate motor and sensory functions during the 3 phases of the spinal injury. For this purpose, implantation techniques of stem cells (of allogeneic, autologous or xenogenic origin) are used through intrathecal or direct injection in nervous parenchyma. The results at the experimental level are encouraging; However, much remains to be elucidated about the formation of the glial scar, the inducing factors that are expressed and their impact on humans. The current guidelines in the treatment of spinal injury include improvements in the techniques of immobilization and pre-hospital transfer of the injured spinal patient, through the use of drugs (steroids, lazarooids, calcium antagonists, osmotic diuretics, etc.) up to the use of cortical stimulation, epidural and spinal nanoimplantation, as well as the application of exoskeletons and Cell Therapy. This article brings together the results of the review of studies with more than 21 thousand publications

Recibido: 06/12/2017 Aceptado: 10/02/2018

Declaración de conflicto de interés de los autores: la autora declara no tener conflicto de intereses.

1. Adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Vargas de Caracas, Adjunto del Servicio de Neuro-pediatría del Hospital San Juan de Dios y Adjunto del Servicio de Neurocirugía del Instituto Médico La Floresta. Caracas –Venezuela. Correo electrónico: penelopemantilla@hotmail.com
ORCID: [0000-0001-5968-1363](https://orcid.org/0000-0001-5968-1363)

(until October 2017), where stem cells have been used to treat spinal cord injury (traumatic).

Key Words: spinal cord injury, stem cells, treatment.

Cita: Mantilla P. Daño medular espinal: tratamiento y posibles usos de la terapia celular. Rev Digit Postgrado. 2017;6(2):36-40.

INTRODUCCIÓN

El daño medular espinal es comprendido como la alteración estructural y funcional que se traduce en parálisis (total o parcial), por debajo del nivel de lesión. Se manifiesta con trastornos sensitivos, motores y vegetativos (esfínter vesical y anal principalmente) de consecuencias irreversibles, acompañado de un efecto devastador para el paciente, su entorno familiar, laboral, elevados costos de hospitalización, tratamiento y rehabilitación.

Epidemiológicamente, la incidencia varía de acuerdo a factores demográficos, así como etiológicos; sin embargo, según datos aportados por la OMS, se estiman unos 250.000-500.000 casos nuevos/año. Afectando principalmente el sexo masculino, en una relación 3:1, en edad laboral (16-35 años). Por otro lado, se estima que los países pobres, tiene de 2 a 5 veces más posibilidades de morir durante el primer año posterior al trauma espinal, debido a las complicaciones.

En orden de frecuencia, las principales causas son los accidentes de tránsito (46%), seguidos de caídas de altura (22%), violencia interpersonal (16%) y por último, las generadas por la práctica de ciertos deportes (12%) como fútbol americano, rugby, natación, entre otros; el 4% restante corresponde a las lesiones de origen no traumático, las cuales no se discuten en este artículo.⁽¹⁾

Es a través de la comprensión de los mecanismos de producción del daño espinal, que se pueden ofrecer tratamientos más efectivos y duraderos. De allí surge la descripción clásica de las etapas de la lesión medular espinal:

- 1) Lesión primaria: ésta se acompaña de destrucción directa del tejido nervioso y muerte celular.
- 2) Lesión secundaria: involucra procesos de peroxidación lipídica, formación de radicales libres y destrucción de membranas celulares, asociado al desequilibrio iónico intracelular (Na, K, Cl, Ca).
- 3) Lesión terciaria: además de lo anterior, se compromete el flujo sanguíneo y perfusión medular, favoreciendo mayor edema e isquemia espinal.
- 4) Lesión cuaternaria: representada por la muerte celular (apoptosis) y facilitada por la presencia de moléculas asociadas a la mielina (MAM) y Proteoglicanos.

5) Cada una de estas fases, representa una diana posible para desarrollar en función del tratamiento de la lesión espinal. Resulta evidente que cuanto más pronto se intervenga, mejores serán los resultados.

DESARROLLO

La terapia celular surge como alternativa terapéutica, pues consiste en la administración de células somáticas vivas, cuyo origen puede ser autólogo, alogénico o xenogénico, que han sido manipuladas ex vivo para su aplicación con fines diagnósticos, de prevención y tratamiento en enfermedades⁽²⁾.

Las células madres exhiben características muy particulares, que facilitan su utilización, dentro de ellas se mencionan:

- a) Son células pluripotentes, capaces de diferenciarse en diferentes linajes celulares y actúan como inmunomoduladoras
- b) Proliferan en forma indefinida
- c) Son capaces de autorrenovarse

En los seres humanos son ampliamente conocidos como fuentes de éstas, el epitelio olfatorio (células del bulbo olfatorio) y a nivel del hipocampo (capa granular del giro dentado); aunque se han descrito otras como el epitelio de revestimiento de los ventrículos laterales y del conducto ependimario⁽³⁾. Figura 1.

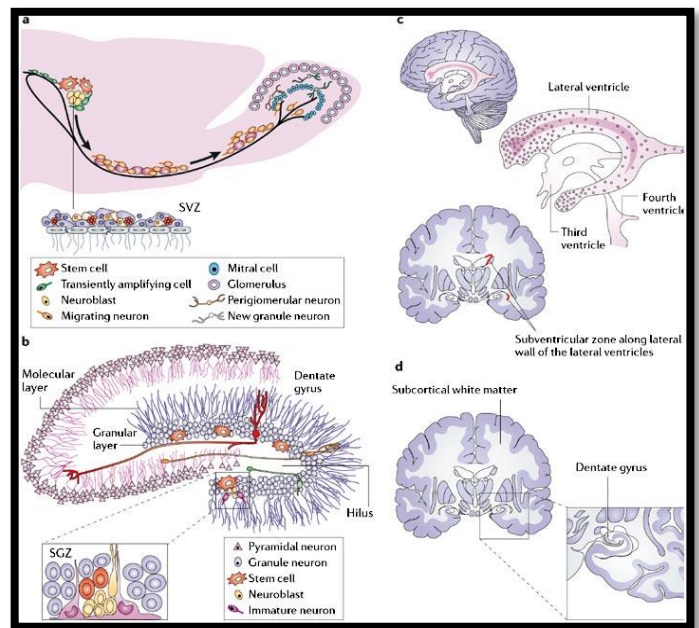


Figura 1. Fuentes de tejido nervioso pluripotente humano.

Fuente: Tomado de Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumor stem cells. Nature Reviews Cancer. 2006; 6:425-36.

Las investigaciones en ésta área se remontan a la década de los años 80, cuando comienza el cambio del paradigma, acerca de que el tejido nervioso adulto era incapaz de sustituir las células. Este fenómeno fue demostrado en los estudios realizados por Goldman SA en 1983, quien utilizó cerebro de canarios⁽⁴⁾.

Ya para 1998, James Thomson, profesor de Anatomía de la Universidad de Wisconsin, logra aislar la primera célula embrionaria humana⁽⁵⁾; sin embargo, no es sino en el 2006, cuando Shinya Yamanaka de la Universidad de Kioto en Japón, crea la primera Célula madre pluripotente inducida (iPS) a partir de un ratón.⁽⁶⁾

A partir de ese momento, son muchos los grupos de investigación y compañías dedicadas a la aplicación de la terapia celular en diferentes tejidos, para evaluar su comportamiento en el tratamiento de enfermedades metabólicas como la Diabetes, degenerativas, hematopoyéticas e incluso afecciones del sistema nervioso central, destacándose las investigaciones llevadas a cabo por el grupo de Geron y Asterias Biotherapeutics (Tabla 1 y 2)^(7,8).

Tabla 1. Aplicación de Células madres en enfermedades humanas

Cell type	Institution or group	Disease(s) targeted	Key findings
hESC-derived RPE	California Project to Cure Blindness, USA	Dry AMD	A polarized hESC-derived RPE monolayer attached to a synthetic membrane that mimics endogenous Bruch's membrane permeability
hESC-derived pancreatic β -cells	Harvard Medical School, USA	Type I diabetes	Mature hESC-derived pancreatic β -cells, upon transplantation into diabetic mice, secrete insulin in response to increased blood glucose
iPSC-derived liver buds	University of Yokohama, Japan	Liver disease	Transplantation of iPSC-derived liver tissue rescued liver failure in a drug-induced lethal liver failure mouse model
hESC-derived neurons	DA New York State Stem Cell Science Consortium, USA	Parkinson disease	The use of three preclinical models shows that hESC-derived DA neurons engraft, survive long-term and are functional
PSC-derived progenitors	DA Kyoto University, Japan	Parkinson disease	A preclinical rat model shows that cells survive, mature and function as midbrain DA-secreting neurons
Gene corrected iPSC-derived erythroid progenitors	University of California, San Francisco, USA	β -thalassemia	CRISPR-mediated gene editing corrected the mutation in the haemoglobin- β gene, thus allowing transcription of wild-type β -haemoglobin protein in erythrocytes
iPSC-derived lung progenitors	lung Columbia University, USA	Respiratory diseases	Progenitors can give rise to six different types of respiratory epithelium, which is important for lung engineering
Gene corrected iPSC-derived keratinocytes	Stanford University, USA	Recessive dystrophic epidermolysis bullosa	Viral gene editing of iPSCs enabled wild-type collagen VII expression in keratinocytes, which gave rise to stratified epidermis after transplantation in mice

Fuente: Tomado de: Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015 Sep; 14:681-92.

Tabla 2. Aplicación de células madre en lesión espinal.

Cell type (product name)	Company group	Trial location	Disease	Stage of trial	Cell delivery	Status of trial	
hESC-derived oligodendrocyte progenitors (AST-OPC1)	Asterias Biotherapeutics	United States	Spinal injury	cord	Phase I	Cell suspension	Completed (took over from Geron)
hESC-derived oligodendrocyte progenitors (AST-OPC1)	Asterias Biotherapeutics	United States	Spinal injury	cord	Phase I/II	Cell suspension	Recruiting

Fuente: Tomado de: Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015 Sep; 14:681-92.

Como consecuencia de esa amplia gama de estudios desarrollados, se desprenden una serie de factores que han impedido la unificación de criterios y protocolos aplicables en lesión espinal. En relación a esto, James S. Harrop et al. en 2012, realizaron una revisión de 21.811 publicaciones entre 1996 y 2012, de las cuales se resumen como posibles explicaciones a los problemas planteados a nivel experimental los siguientes⁽⁹⁾:

- Existe una gran diversidad en cuanto al diseño del estudio
- Controversia ético-moral del empleo de grupos control
- Variabilidad en número de pacientes en cada estudio, características demográficas y sitio de la lesión espinal
- Tipos de células utilizadas para la terapia celular
- Cantidad de células madres implantadas, lugar y vía de implantación
- Tipos de lesión espinal
- Fase evolutiva de la lesión espinal e implantación
- Herramientas para la medición de los resultados

En este punto surge la interrogante, ¿dónde nos encontramos y hacia dónde vamos?

Para responder esta pregunta, resulta necesario mencionar las estrategias terapéuticas actuales empleadas en Neurocirugía, dentro de las que se encuentran:

1. Tratamientos médicos: la mayoría de los fármacos disponibles, cumplen funciones en las diversas fases de la lesión espinal, tal es el caso de los Diuréticos osmóticos (Manitol) que mejoran la perfusión y micro-circulación, disminuyen el edema y por ende la isquemia. También se incluyen los controvertidos esteroides (Metilprednisolona) y los protocolos creados para su uso (NASCIS I, II Y III); Lazaroides (Tirilizad) considerado potente inhibidor de los radicales libres; Benzotiazoles (Riluzole) que disminuye la disponibilidad del Glutamato a nivel del tejido espinal lesionado⁽¹⁰⁾.

2. Tratamientos quirúrgicos: partiendo del axioma biomecánico de la columna vertebral de alineación, estabilización, reducción y fijación, se establece como prioridad, garantizar la estabilidad del estado general en el paciente que amerite cirugía. La vía de abordaje dependerá del mayor compromiso medular y de la inestabilidad vertebral, de allí que se lleven a cabo Artrodesis vía anterior, posterior o combinadas, según cada caso en particular.

3. Terapia física y rehabilitación: incorpora un equipo multidisciplinario de trabajo tanto físico como psicológico, que se encarga de educar, orientar y brindar soporte al paciente y su grupo familiar, en la difícil tarea de recuperar la independencia y en la re-inserción del paciente al medio laboral.

4. Estimulación cortical y espinal: se ha observado un mejor efecto de la estimulación cortical, aplicada en pacientes con lesión del tejido nervioso secundario a Isquemia y Enfermedad de Parkinson. La estimulación epidural por su parte, muestra beneficios en pacientes con dolor neuropático principalmente.

5. Exoesqueletos: con el avance tecnológico de estas últimas décadas, se han creado numerosos dispositivos cuya finalidad es mejorar la calidad de vida (movilización, traslado, alimentación, etc)

6. Terapia celular: juega un papel fundamental en el desarrollo de estirpes celulares específicas, que a nivel experimental demuestran resultados bastante positivos. Un ejemplo de ello se encuentra, en el trabajo realizado por Jessica C, Butts et al. publicado en la revista PNAS (marzo 2017) donde se logran diferenciar interneuronas tipo V2a (presentes en médula espinal cervical C2-C4) a partir de células madre humanas, cuya función radica en el control respiratorio y motor^(11,12).

Finalmente, resulta útil emplear el enfoque trifásico de manejo en lesión espinal, que se resume de la siguiente manera⁽¹³⁾:

- A. Manejo clínico
- B. Neuro-protección
- C. Neuro-regeneración

CONCLUSIONES

Con la aplicación de terapia celular en lesión espinal traumática, queda demostrado a nivel experimental, que los efectos de la implantación celular son más efectivos y duraderos, cuando se realiza en la etapa sub-aguda de lesiones medulares incompletas. Además, se observa una mejor respuesta, en neuronas corticales motoras que en su homóloga espinal.

Por otra parte, se mantiene como piedra angular, la manipulación del micro-ambiente en el tejido nervioso espinal y de la formación de la cicatriz glial como evento final. Hasta el momento, no existe ningún método eficaz de reparación del daño medular en seres humanos, para lo que se hacen necesarias investigaciones futuras, con las debidas regulaciones y legislaciones necesarias.

Agradecimiento

Agradezco al Dr. Jorge E. Mantilla Ch. y al Dr. Manuel Alvarado, por su valioso aporte en la realización de esta revisión.

REFERENCIAS

1. DeVivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord*. 2012; 50: 365-72. doi:10.1038/sc.2011.178
2. Suárez RM. Advanced therapies: a new kind of medicinal products. [Trabajo de grado]. Cantabria: Universidad de Cantabria; 2017.
3. Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumor stem cells. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6:425-36. doi :10.1038/nrc1889
4. Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983;80(8):2390-4.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*. 1998; 282(5391):1145-7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
6. Yamanaka S, Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
7. Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015; 14: 681-92. doi: 10.1038/nrd4738.
8. Costa C, Comabella M, Montalban X. Stem cell-based treatment of neurologic diseases. *Med Clin*. 2012;139(5):208-14. doi: 10.1016/j.medcli.2011.12.009.
9. Harrop JM, Hashimoto R, Norvell D, Raich A, Aarabi B et al. Evaluation of clinical experience using cell-based therapies in patients with spinal cord injury: a systematic review. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2012; 17 (Suppl1): 230-46.
10. Tejada MB. Esteroides en lesión medular postraumática aguda. *COLUMNA*. 2011; 1(2): 39-42.
11. Zhu Y, Uezono N, Yasui T, Nakashima K. Neural stem cell therapy aiming at better functional recovery after spinal cord injury. *Dev Dyn*. 2018;247(1):75-84. doi: 10.1002/dvdy.24558.
12. Butts J, McCreddy DA, Martínez VJ, Mendoza CF, Hookway TA, et al. Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells. *PNAS*. 2017. 114(19): 4969-74.
13. Bambakidis NC, Butler J, Horn EM, Wang XPreul MC, Sonntag VK, et al. Stem cell biology and its therapeutic applications in the setting of spinal cord injury. *Neurosurg Focus*. 2008;24(3-4):E20. doi: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E19.