

## Terapias aplicadas a la lesión medular

### *Therapies applied to spinal cord injury*

**Camila Morejón Peña** <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2451-8923>

**David Acosta Francés** <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2200-952X>

**Yanet Lázara Fonseca Rey** <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0135-3364>

<sup>1</sup> Estudiante de 4<sup>to</sup> año de medicina. Alumno Ayudante de Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Histología. Profesor Instructor. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

\* Correspondencia. Correo electrónico: [camilamorejon@nauta.cu](mailto:camilamorejon@nauta.cu)

#### RESUMEN

**Fundamento:** la lesión medular es un proceso que afecta la médula espinal, constituye la principal causa de parálisis y solo un 0,9 % de los pacientes se recupera totalmente.

**Objetivo:** describir las principales terapias aplicadas a la lesión medular.

**Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en el mes de diciembre de 2017, de 36 fuentes seleccionadas de las bases de datos SciELO, Medline y PubMed mediante el gestor de búsquedas y administrador de referencias EndNote, de las cuales más del 50 % corresponden a los últimos cinco años.

**Resultado:** se describen los tipos celulares empleados en el tratamiento de la lesión medular, así como la terapéutica con hormonas. Se hace énfasis en los beneficios de las mismas para evitar la progresión de la lesión.

**Conclusiones:** las terapias celulares y hormonales favorecen los procesos antiapoptóticos, de remielinización, angiogénesis, y la antiinflamación en la médula dañada. Además permiten la realización de pequeños movimientos, la recuperación de la sensibilidad de algunas partes del cuerpo, mejoran la fuerza muscular y disminuyen la espasticidad.

**DeCS:** TRAUMATISMOS DE LA MÉDULA ESPINAL/terapia; TRAUMATISMOS DE LA MÉDULA ESPINAL/rehabilitación; CÉLULAS MADRE; TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS; PARÁLISIS/terapia.

## ABSTRACT

**Background:** spinal cord injury is a pathological process that affects the spinal cord, is the main cause of paralysis and only 0.9 % of patients recover fully.

**Objective:** to describe the main therapies applied to spinal cord injury.

**Methods:** a bibliographic review was carried out in December 2017 of 36 sources selected from the SciELO, MedLine and PubMed databases through the search and reference manager EndNote, of which more than 50 % correspond to the last five years.

**Results:** it was described the cellular kinds used in the treatment of the spinal cord injury, as well as the therapies with hormones. It is emphasized in the benefits of the same to avoid the progression of the injury.

**Conclusions:** the cellular and hormonal therapies favor antiapoptotic, remyelination, angiogenesis, and anti-inflammation processes in damaged marrow. Also they allow the realization of small movements, the recovery of the sensitivity of some parts of the body, improve muscle strength and decrease spasticity.

**DeCS:** SPINAL CORD INJURIES/therapy; SPINAL CORD INJURIES/rehabilitation; STEM CELLS; HORMONE REPLACEMENT THERAPY; PARALYSIS/therapy.

---

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances existentes en la atención de urgencias médicas y en las técnicas quirúrgicas, las discapacidades sensitivas y motoras asociadas a la lesión medular (LM) no han podido ser superadas. Este hecho, en conjunto con la creciente incidencia de la lesión, ha posibilitado el aumento de su tasa de resultados desfavorables y costos en la atención sanitaria.<sup>1</sup>

La LM es un proceso patológico (conmoción, contusión, laceración, compresión o sección) de causa traumática o no traumática que afecta la médula espinal, y puede originar alteraciones motoras, sensitivas y autonómicas a niveles inferiores de la lesión. En su mayoría

se debe a causas prevenibles como accidentes de tránsito o deportivos, caídas y actos violentos.<sup>2</sup>

Se calcula que entre 250 000 y 500 000 personas sufren LM cada año a nivel mundial. En México el promedio anual de lesionados es de 18,1 por millón de habitantes y en Estados Unidos de 11 000 individuos. Ocurre con más frecuencia en hombres en edades comprendidas entre los 16 a 35 años. El mayor riesgo para las mujeres se registra en la adolescencia.<sup>3</sup>

En Cuba existen amplias diferencias entre los estudios epidemiológicos realizados sobre la incidencia de la LM, debido a dificultades en la

obtención de datos por la heterogeneidad de la asistencia médica urgente y por la ausencia de registros centralizados de pacientes con esta enfermedad. <sup>4</sup>

La LM es la principal causa de parálisis y solo un 0,9 % de los pacientes experimenta una recuperación total. Estos son entre dos y cinco veces más propensos a morir prematuramente debido a que la LM está muy asociada al riesgo de padecer enfermedades secundarias que pueden resultar debilitantes o mortales como: trombosis venosas profundas, infecciones urinarias, espasmos musculares, osteoporosis, úlceras de decúbito, y complicaciones respiratorias. <sup>2</sup>

A pesar de no existir un tratamiento curativo para esta enfermedad, existen diferentes estudios que muestran diversas formas para intentar revertir la LM, e incluyen terapias farmacológicas y aplicaciones de la bioingeniería. Sin embargo, uno de los campos que más expectativas ha levantado en los últimos años es la medicina regenerativa a partir de células madres y tratamientos hormonales. <sup>5,6</sup>

En el año 1960, el investigador norteamericano Joseph Altman demostró en pruebas experimentales con ratas la existencia de regeneración en bulbo olfatorio, en la sustancia subventricular y el núcleo dentado del hipocampo. <sup>7</sup>

Esas revelaciones no tuvieron repercusión hasta la década del noventa del siglo XX, cuando se descubrió que la regeneración se producía no solo en el embrión sino también en la etapa postnatal de mamíferos y humanos. <sup>7</sup>

Estudios recientes sugieren que las células ma-

dres embrionarias poseen la capacidad de diferenciarse en motoneuronas y facilitan la recuperación motora en animales con lesiones espinales. Otras investigaciones han puesto en evidencia la capacidad de la célula adulta hematopoyética de diferenciarse in vitro e in vivo hacia microglia, oligodendroglia, astrocito o neurona. <sup>8</sup>

Algunas hormonas como estrógenos, progesterona y la gonadotropina coriónica humana (GCH) se han empleado para tratar la LM, se ha demostrado su capacidad para incrementar la angiogénesis, la remielinización y la migración de las células madres al sitio de la lesión; acciones que favorecen la recuperación de la función motora, la preservación de estructuras y la reducción del dolor neuropático. <sup>9</sup>

En el período comprendido entre los años 2009 a 2013, fue llevado a cabo por especialistas del Hospital General Docente Enrique Cabrera de La Habana, del Hospital Nacional de Rehabilitación Julio Díaz y del Instituto de Hematología; el primer ensayo terapéutico con el objetivo valorar la eficacia, seguridad y factibilidad del implante de células madre adultas del propio paciente en lesiones medulares traumáticas crónicas. La investigación incluyó a más de 25 personas con LM y el 76 % de ellos afirmaron la mejora su calidad de vida. <sup>10</sup>

Estas terapias abren la posibilidad de corregir defectos funcionales generados por la lesión y constituyen hoy en día una excelente alternativa, dados los resultados esperanzadores; por ello se considera que en los próximos años se convierta en objeto de múltiples ensayos clíni-

cos en humanos. A pesar de los beneficios teóricos del uso de estos tratamientos, todavía hay muchas incógnitas sin resolver en torno su empleo en la lesión medular.

Con el objetivo de describir las principales terapias aplicadas a la lesión medular se decidió realizar la investigación.

## MÉTODOS

La búsqueda de la información se realizó en el mes de diciembre de 2017. A partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 36 artículos publicados en las bases de datos PubMed, SciELO, y Medline; mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote. Se calificaron como artículos útiles los referentes a: tratamiento de la lesión medular con células y hormonas, y beneficios de estas terapias. Del total de artículos consultados, 25 pertenecen a los últimos cinco años.

## DESARROLLO

Las células madre o troncales son células biológicas que se encuentran en todos los organismos multicelulares. Son capaces de dividirse mitóticamente y diferenciarse en diversos tipos celulares especializados. Desde el punto de vista de su origen se pueden dividir en embrionarias (derivadas del embrión, blastocisto o de la cresta gonadal) y adultas (derivadas de tejidos adultos).<sup>8</sup>

En la actualidad existen diferentes tipos celu-

lares que se emplean para tratar la LM como las células de Schwann, la glía envolvente olfatoria, células madre neurales, la médula ósea, las células madre embrionarias y la sangre del cordón umbilical; sin embargo, en términos de la calidad celular y en cuanto a las consideraciones éticas que rodean el uso de este tipo de células, no se ha determinado la fuente ideal de células para el tratamiento.<sup>11</sup>

### **Células de Schwann:**

Se ha demostrado que son capaces de remielinizar los axones luego de ser trasplantadas, y forman un sustrato propicio para regenerar los axones dañados. Además facilitan la llegada de las células del organismo receptor al sitio de la lesión, con lo que el trasplante resulta en una mezcla de células exógenas y endógenas que contribuyen de forma positiva en la recuperación de la lesión. Este grupo celular permiten el trasplante autólogo.<sup>12</sup>

### **Células de la glía envolvente olfatoria:**

Estas células envuelven grupos de axones no mielinizados de neuronas sensoriales olfatorias y guían su trayecto desde el sistema nervioso periférico hacia el sistema nervioso central, para lograr conexiones efectivas con blancos específicos en el bulbo olfatorio.<sup>13</sup>

En los últimos veinte años, han sido motivo de investigaciones por su posible habilidad para promover el crecimiento a larga distancia de los axones y su remielinización en la lesiones de la médula espinal. Se han reportado mejoras al ser trasplantadas tanto en la fase aguda como crónica de la lesión, y permiten la realización de trasplantes autólogos.<sup>13</sup>

### **Células madres neurales (CMN):**

Las CMN se extraen fundamentalmente de la zona subventricular del cerebro o del canal ependimario de la médula espinal, y se amplifican en forma de neuroesferas en presencia de determinados factores de crecimiento específicos como el EGF (*ependymal growth factor*) y el bFGF (*basic fibroblast growth factor*). Estas células son multipotenciales, capaces de diferenciarse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, así como en células madre autorrenovables. Los mejores resultados de los trasplantes con CMN han sido reportados durante la fase aguda de la lesión.<sup>14</sup>

En algunas investigaciones se han utilizado CMN modificadas genéticamente para producir GDNF (factor neurotrófico derivado de glía) y neurogenina dos, un factor de transcripción implicado en la diferenciación a linajes neurales. Los estudios mostraron resultados variables, pues el tratamiento causaba alodinia. No se ha constatado si es posible modular las CMN in situ para promover la recuperación de la LM, debido a la poca información sobre la existencia de células madre en la médula espinal.<sup>14</sup>

### **Células estromales-mesenquimales de la médula ósea:**

Estas constituyen una mezcla de células estromales que mantienen el crecimiento de las células madre hematopoyéticas y mesenquimales. Esta heterogeneidad explica la alta variabilidad de los resultados entre diferentes laboratorios que trabajan en el crecimiento y la diferenciación de estas células a células neuro-

les en la LM.<sup>15</sup>

En la actualidad, más del 90 % de los ensayos clínicos que se llevan a cabo corresponde a este tipo celular con una procedencia en su totalidad de las células madre estromales-mesenquimales provenientes de la médula ósea.<sup>15</sup>

### **Células madre de origen embrionario (CME):**

Estas células se pueden obtener de embriones desarrollados hasta la fase de blastocisto, o por transferencia nuclear somática o clonación. Debido a su pluripotencialidad son capaces de reemplazar a los oligodendrocitos perdidos para remielinizar los axones, así como las neuronas, y liberar factores tróficos para proteger y potenciar la plasticidad celular.<sup>12</sup>

### **Células madres de la sangre del cordón umbilical:**

Buzanska L et al.<sup>16</sup> obtuvieron de la sangre del cordón umbilical (SCU) células con características de CMN que expresan marcadores específicos como la proteína ácida fibrilar de la glía. Estas células expresan canales iónicos dependientes de voltaje y ligando.

En la SCU también se ha constatado la presencia de células que expresan los marcadores propios de células madres mesenquimatosas. El trabajo in vitro de Fan CG et al.<sup>17</sup> sugieren que el cordón umbilical favorece a la expresión de factores neurotróficos en células mesenquimatosas. Dichos investigadores aislaron ARN mensajeros de células mononucleares de SCU e identificaron factores neurotróficos como el GDF (*glial derived nerve factor*), NGF (*nerve*

*growth factor*), BDNF (*brain derived nerve factor*) y neurotrofinas tres, cuatro y cinco. Los niveles de expresión de estas moléculas fueron cualitativamente superiores en SCU en comparación con sangre periférica.

Por el contrario, Walczak P et al.<sup>18</sup> trasplantaron células mononucleares de la SCU humano en la zona subventricular de roedores. Las células de origen humano fueron capaces de migrar y sobrevivir, pero al parecer no pudieron diferenciarse hacia el linaje neural, como lo evidenció la ausencia de tinción para la proteína ácida fibrilar de la glía proteína, Tuj1, NeuN y CNP.

De acuerdo con estos estudios, los autores de la revisión consideran que el hecho de que las células madres provenientes de la SCU expresen factores neurogénicos no garantiza su éxito en trasplantes para revertir la LM; por lo que su aplicación para tratar esta enfermedad debe ser objeto de investigaciones detalladas. Todavía existen algunas disyuntivas con respecto a los tipos celulares trasplantados, las de mejores resultados son las células madre autólogas porque no son inmunogénicas y se obtienen de manera directa del paciente, aunque tienen menos potencialidad. En cambio, las células alogénicas cuando se cosechan de ciertas fuentes (sangre del cordón umbilical y tejido fetal) tienen un gran potencial, pero mayor riesgo de rechazo y necesidad de inmunosupresión a largo plazo.<sup>19</sup>

En un estudio de seguimiento de 115 pacientes con LM tratados con células madre autólogas, en el *XCell-Center* en Colonia y *Düsseldorf*,

*Alemania*; se mostraron resultados muy favorables en casi el 60 % de los pacientes tratados, los cuales mejoraron su calidad de vida. Esta investigación apoya la premisa de que los pacientes con LM pueden ser tratados de forma segura y eficaz con células madre autólogas.<sup>20</sup>

El momento del trasplante es otra interrogante no resuelta. En la fase aguda de la lesión, los cambios bioquímicos y electrofisiológicos generados afectan a las células madre. Sin embargo, la fibrosis y los cambios quísticos que ocurren en la médula durante la fase subaguda o crónica también pueden dificultar el efecto de las células inyectadas. Además, la mejora natural de la función neurológica que se observa a menudo justo después de la lesión, puede mostrar un falso beneficio en la terapia realizada en ese momento. Esta es una de las razones por las que los estudios en seres humanos se han realizado en pacientes con lesiones medulares crónicas.<sup>21</sup>

Las terapias futuras para tratar la LM deben estar basadas en promover la neuroplasticidad y recuperar o reparar la pérdida de las conexiones nerviosas, así como reemplazar las estructuras celulares destruidas. En este aspecto, el tratamiento parece encaminado al empleo de células madre junto a terapias alternativas.<sup>15</sup>

**Terapia farmacológica:** para tratar de forma primaria la lesión o la sintomatología secundaria a la misma.<sup>22</sup>

**Fisioterapia:** tiene una gran importancia para el mantenimiento de la integridad de las

estructuras musculares que se deterioran por la parálisis, y la recuperación de la movilidad. Cabe destacar además que esta terapia favorece la capacidad de regeneración endógena.<sup>22</sup>

**Terapia génica:** emplea los genes que codifican los factores neurotróficos que intervienen en la lesión para asegurar el crecimiento del tejido neural funcional en los segmentos dañados de la médula.<sup>22</sup>

Los avances en la neuroimagenología también son considerados de suma importancia para evaluar mejor el efecto de las células madre sobre la recuperación de la LM. Un estudio mostró que las células marcadas con nanopartículas súper paramagnéticas de óxido de hierro se podían ver en la resonancia magnética hasta siete meses después de la inyección intratecal en el espacio subaracnoideo.<sup>23</sup>

Los autores del trabajo consideran que las terapias celulares son muy útiles en el tratamiento de la LM; pero al no existir un tipo celular idóneo que sea capaz de regenerarla de manera completa, una terapia combinatoria del cotrasplante de distintos tipos celulares con fármacos y fisioterapia; podría tener resultados muy satisfactorios.

A pesar de la validez de las terapias celulares, en años recientes, el tratamiento hormonal durante etapas tempranas de la lesión ofrece resultados muy satisfactorios. En investigaciones se ha constatado que hormonas como el estrógeno, la progesterona y la GCH intervienen en la prevención de la degeneración axonal, y en la regeneración del daño medular.<sup>9,24</sup>

**Estrógeno:** esta hormona tiene un efecto neuroprotector como consecuencia de la activación de diversas serín proteasas y un proceso antiinflamatorio.<sup>25</sup>

Letaif OB et al.<sup>26</sup> investigaron los resultados de la administración de estrógenos en pacientes que sufrieron un LM y notaron que esta hormona desencadenaba un proceso antiinflamatorio a través de la activación de microglías, el incremento en los niveles de proteínas antiapoptóticas y del flujo sanguíneo hacia el sitio de la lesión; además reducía el flujo de calcio que entraba al interior celular, responsable de las alteraciones citoestructurales. De hecho, en las mujeres se mostraron mejores resultados que en los hombres, debido a la síntesis natural de estrógenos.

La administración de altas dosis de estrógenos no se ha convertido en un tratamiento usual para estas lesiones, debido a los efectos adversos que pueden ocasionar sus niveles elevados como la trombosis venosa profunda, aparición de cáncer y el desarrollo de rasgos femeninos en hombres.<sup>27-29</sup>

En un estudio con ratas, Samantaray S et al.<sup>30</sup> reportaron que la administración de pequeñas dosis de la hormona (5-10 µg/kg) durante las 48 horas siguientes al daño medular; atenuaba el proceso de gliosis y proporcionaba protección a las neuronas de la médula. Esta hormona redujo tanto la expresión de calpaínas como de caspasas-3, para inhibir la apoptosis y atenuar la muerte neuronal. Además, incrementó la expresión de receptores ER-α y ER-β para el estrógeno y del factor de crecimiento endotelial

vascular, el cual es un estimulador de la vasculogénesis y angiogénesis.

Según los estudios antes mencionados, los autores de esta revisión consideran que el tratamiento con estrógenos muestra una gran potencialidad para continuar la investigación no solo en animales; sino que pueden ser aplicables a ensayos clínicos en humanos, una vez establecidas las dosis adecuadas para cada tipo de lesión y según las características del paciente.

Progesterona: se ha corroborado que esta hormona, durante los daños del sistema nervioso, desempeña un papel importante en la remielinización, en el proceso antiinflamatorio y ejerce un efecto neuroprotector.<sup>31</sup>

La progesterona previene la pérdida neuronal, la disfunción mitocondrial, reduce el edema e inhibe citoquinas inflamatorias, así como mejora las funciones motoras en escalas diagnósticas. Varios estudios han mostrado su participación en la prevención de la cromatolisis y en la preservación de la estructura de las motoneuronas, en la regulación de la expresión de la acetiltransferasa de colina y el factor neurotrófico derivado del cerebro; lo cual permite el aumento de producción de acetilcolina y ayuda a la preservación, crecimiento y diferenciación neuronal. Incluso se ha empleado como excelente modulador del dolor neuropático que se produce luego de la lesión.<sup>32,33</sup>

Yang Z et al.<sup>34</sup> realizaron un estudio durante las primeras 72 horas de lesión, y observaron la reducción del daño axonal y muerte neuronal. Durante el estudio encontraron la presen-

cia de la proteína básica de mielina, importante en el proceso de remielinización. Estos autores recomendaron la realización de estudios por períodos de tiempo prolongados para dilucidar los efectos de la progesterona en etapas subagudas y crónicas de la lesión.

GCH: como tratamiento de la LM ha tenido resultados favorables en los estudios que se han realizado con respecto al tema. Sin embargo, a causa de las pocas investigaciones en animales y en humanos no se puede determinar su completa efectividad y posibles efectos secundarios.<sup>35</sup>

Meng XL et al.<sup>35</sup> en estudios in vitro, corroboraron que la GCH inducía la diferenciación neuronal a través de la activación de células PC12 y regulando la expresión de sus receptores.

Algunas investigaciones recientes realizadas en ratas con LM, luego de aplicado el tratamiento con GCH, mostraron grandes mejoras funcionales como el control de la vejiga y el movimiento de los miembros.

Estas hormonas tienen un futuro prometedor en el tratamiento de los lesionados medulares; pues se ha comprobado en varios estudios su eficacia para mejorar la función motora, preservar las estructuras dañadas y en la reducción del dolor neuropático. Sin embargo, es necesaria una investigación más exhaustiva sobre los efectos que ejercen estas hormonas sobre la médula dañada para poder ser asumidas como tratamiento eficaz de la LM.<sup>9</sup>

Las terapias celulares y hormonales aplicadas a la LM todavía están en etapas de investiga-

ción, pero los resultados han sido esperanzadores y cuentan con varios beneficios: <sup>36</sup>

- Retorno de la sensación en las manos, pies, brazos, piernas y el tronco (en seis de cada 10 pacientes).
- Mejora de la fuerza muscular y la resistencia (en más del 50 % de los tratados).
- Disminución de espasticidad muscular (85 % de los pacientes).
- Recuperación de los esfínteres anal y urinario después del tratamiento (30 % de los pacientes).
- Mejorías en las habilidades motoras finas, recuperando movilidad en dedos, muñecas, lengua y labios (36 % de los pacientes).

## CONCLUSIONES

Las células de Schwann, la glía envolvente olfatoria, las células madre neurales, la médula ósea, las células madre embrionarias y la sangre del cordón umbilical; son las principales fuentes celulares para tratar de reparar o regenerar los daños de la lesión medular. El estrógeno, la progesterona y gonadotropina coriónica humana son hormonas empleadas como tratamiento de la lesión medular. Estas favorecen los procesos antiapoptóticos, de angiogénesis, remielinización y antiinflamación en la médula dañada.

Las terapias celulares y hormonales mejoran la calidad de vida de los pacientes con lesión medular. Permiten la realización de pequeños movimientos y la recuperación de la sensibili-

dad de algunas partes del cuerpo, mejoran la fuerza muscular y disminuyen la espasticidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. do Vale Ramos R, Alegrete N. The role of pharmacotherapy in modifying the neurological status of patients with spinal and spinal cord injuries. Rev Bras Ortop [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];50(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866940/>.
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Lesiones Medulares [actualizado 24 Nov 2016; citado 28 Ene 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/es/>.
3. Estrada Mondaca S, Carreón Rodríguez A, Parra Cid MC, Ponce de León C, Velasquillo Martínez C, Vacanti CA, et al. Lesión de médula espinal y medicina regenerativa. Salud Pública Mex [Internet]. 2007 [citado 28 Ene 2020];49(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v49n6/a11v49n6.pdf>
4. García Vicente E, Martín Rubio A, García García EL. Trauma Raquimedular. Rev Med Inter Crít [Internet]. 2012 [citado 28 Ene 2020];4(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.medicrit.com/rev/v4n3/4366.pdf>
5. Hernández Falcón G, Corzo Vázquez A, Falcón Castillo C, Tagle Rodríguez H, Antón Santos JM, Ramírez Loé J. Tratamiento exitoso de paciente con sección medular nivel T2 mediante medicina homeopática, ozonoterapia y tera-

pia con células madre autólogas. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Esp Ozonoter [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];6(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revistaespañoladeozonoterapia.es/publicaciones/tratamiento-éxito-de-paciente-con-seccion-medular-nivel-t2-mediante-medicina-homeopatica-ozonoterapia-y-terapia-con-celulas-madre-autologas-reporte-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura/>.

6. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006 [citado 28 Ene 2020];22(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=en)

7. Instituto Guttmann [Internet]. Innovaciones en lesión medular [actualizado May 2017; citado 28 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.guttmann.com/es/tratamiento/lesion-medular>

8. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. An Sis San Navarra [Internet]. 2006 [citado 28 Ene 2020];29(Supl 2):[aprox. 15 p.] Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-6627200600018&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-6627200600018&lng=es)

9. Ludwig PE, Patil AA, Chamczuk AJ, Agrawal DK. Hormonal therapy in traumatic spinal cord injury. Am J Transl Res [Internet]. 2017

[citado 28 Ene 2020];9(9):[aprox. 14 p.].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979667>

10. Instituto de Hematología e Inmunología [Internet]. Células para regenerar vidas [actualizado 27 Mar 2014; citado 28 Ene 2020]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ih/page/69/>.

11. Aguilar Pérez D. Reparación de lesiones medulares con células madre [tesis]. España: Universidad del País Vasco; 2017 [citado 28 Ene 2020]. Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/TFG/TFG%20Daniel%20Aguilar.pdf>

12. Alastrué Agudo A. Aspectos bioéticos de la terapia celular en la lesión medular traumática. Therap [Internet]. 2013 [citado 28 Ene 2020];5(2):[aprox. 22 p.] Disponible en: <https://www.ucv.es/investigacion/publicaciones/catalogo-de-revistas/revista-therapeia/articulo/291>

13. Tabakow P, Raisman G, Fortuna W, Czyz M, Huber J, Li D. Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging. Cell Transpl J [Internet]. 2014 [citado 28 Ene 2020];23(4):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338642>

14. Melanson Kurtzahn VM, Kukutschka Lara M. Tratamiento con células troncales en caso de sección medular ¿posible alternativa? [Internet]. Ciudad de México: Universidad Na-

cional Autónoma;2014 [citado 28 Ene 2020].

Disponible en: <https://>

[celulasmadreterapia.com/tratamiento/terapia-lesion-medular-espinal-celulas-madre-tratamiento/](https://celulasmadreterapia.com/tratamiento/terapia-lesion-medular-espinal-celulas-madre-tratamiento/).

15. Yilmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. World J Orthop [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];6(1):[aprox. 15 p.] Disponible en: <https://>

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303789/pdf/WJO-6-42.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303789/pdf/WJO-6-42.pdf)

16. Buzanska L, Machaj EK, Zablocka B, Pojda Z, Domanska-Janik K. Human cord blood-derived cells attain neuronal and glial features in vitro. J Cell Science [Internet]. 2002 [citado 28 Ene 2020];115(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956109/>.

17. Fan CG, Zhang QJ, Tang FW, Han ZB, Wang GS, Han ZC. Human umbilical cord blood cells express neurotrophic factors. Neurosci Lett [Internet]. 2005 [citado 28 Ene 2020];38(8):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862910>

18. Walczak P, Chen N, Hudson JE, Willing AE, Garbuzova-Davis SN, Seng S, et.al. Do hematopoietic cells exposed to a neurogenic environment mimic properties of endogenous neural precursors? J Neurosci Res [Internet]. 2004 [citado 28 Ene 2020];76(3):[aprox. 16 p.]

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1702369/>.

19. Navarro Acebes Y, Hernández J. Terapia

celular para lesiones que afectan a la médula espinal. Sobre ruedas. 2010;(75):16-22.

20. X-Cell Center [Internet]. Tratamiento con células madre [actualizado 26 Oct 2010; citado 28 Ene 2020]. Disponible en: <http://celulas-madre-adultas.blogspot.mix>

21. Chu T, Zhou H, Li F, Wang T, Lu L, Feng S. Astrocyte transplantation for spinal cord injury: current status and perspective. Brain Res Bull [Internet]. 2014 [citado 28 Ene 2020];107:[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878447>

22. Jakoi A, Iorio J, Howell R, Zampini JM. Gunshot injuries of the spine. Spine J [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];15(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://>

[www.thespinejournalonline.com/article/S1529-9430\(15\)00580-X/references](http://www.thespinejournalonline.com/article/S1529-9430(15)00580-X/references)

23. Wolf M, Weber MA. Neuroimaging of the traumatic spine. Magn Reson Imaging Clin N Am [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];24(5):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://>

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622236/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622236/).

24. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2014 [citado 28 Ene 2020];13(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

[pubmed/24948120](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948120)

25. Viviani B, Boraso M, Marchetti N, Marinovich M. Perspectives on neuroinflammation and excitotoxicity: a neurotoxic conspiracy? Neurotoxicology [Internet]. 2014

[citado 28 Ene 2020];43:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662010>

26. Letaif OB, Cristante AF, de Barros Filho Tarcisio EP, Ferreira R, dos Santos GB, da Rocha ID. Effects of estrogen on functional and neurological recovery after spinal cord injury: an experimental study with rats. *Clinics* [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];70(10): [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322015001000700&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322015001000700&lng=en)

27. Ray SK, Samntaray S, Banik NL. Future directions for using estrogen receptor agonists in the treatment of acute and chronic spinal cord injury. *Neural Regen Res* [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];71(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.nrronline.org/article.asp?issn=16735374;year=2016;volumen=11;issue=9;spage=1418;epage=1419;aulast=Ray>

28. Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, Kutz R, Zlotnik A, Klein M. Neuroprotection by estrogen and progesterone in traumatic brain injury and spinal cord injury. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];14(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981744/pdf/CN-14-641.pdf>

29. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology* [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];96(8):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445483>

30. Samantaray S, Das A, Matzelle DC, Yu SP, Wei L, Varma A, et al. Administration of low dose estrogen attenuates gliosis and protects neurons in acute spinal cord injury in rats. *J Neurochem* [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];136(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662641>

31. Schumacher M, Guennoun R. Progesterone: synthesis, metabolism, mechanism of action, and effects in the nervous system. En: Pfaff DW, Arnold AP, Fahrbach SE, Etgen AM, Rubin RT, editors. *Hormones, brain and behavior*. 2nd Ed. Ámsterdam: Elsevier; 2009.

32. Labombarda F, Jure I, Gonzalez S, Lima A, Roig P, Guennoun R, et al. A functional progesterone receptor is required for immunomodulation, reduction of reactive gliosis and survival of oligodendrocyte precursors in the injured spinal cord. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020];154(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369614>

33. González SL, Coronel MF. Beyond reproduction: the role of progesterone in neuropathic pain after spinal cord injury. *Neural Regen Res* [Internet]. 2016 [citado 28 Ene 2020];11(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.nrronline.org/article.asp?issn=16735374;year=2016;volume=11;issue=8;spage=1238;epage=1240;aulast=González0>

34. Yang Z, Xie W, Ju F, Khan A, Zhang S.

In vivo two-photon imaging reveals a role of progesterone in reducing axonal dieback after spinal cord injury in mice. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017 [citado 28 Ene 2020];116: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/27965141>

35. Meng XL, Rennert OM, Chan WY. Human chorionic gonadotropin induces neuronal differentiation of PC12 cells through activation of stably expressed lutropin/choriogonadotropin receptor. *Endocrinology* [Internet]. 2007 [citado 28 Ene 2020];148(3):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761763>

36. National Spinal Cord Injury Statistical Center [Internet] Spinal Cord Injury Model Systems: 2014 Annual Report. [actualizado Ene 2015; citado 24 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.nscisc.uab.edu/PublicDocuments/reports/pdf/2014%20NSCISC%20Annual%20Statistical%20Report%20Complete%20Public%20Version.pdf>

Recibido: 13 de septiembre de 2019

Aprobado: 23 de enero de 2020