



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO VICTOR ALZAMORA CASTRO

**TRASPLANTE CON CELULAS
MADRE ADULTAS AUTOLOGAS EN
PACIENTES PARAPLEJICOS O
CUADRIPLEJICOS POR
TRAUMATISMO VERTEBRO
MEDULAR COMPLETO EN EL
HOSPITAL NACIONAL SERGIO E.
BERNALES AÑOS 2012- 2014
LIMA - PERU.**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

**MG. EDWIN EFRAIN SUAREZ
ALVARADO**

LIMA – PERÚ

2016

ASESOR:

DR. CHIRINOS CACERES, JESUS L.

DEDICATORIA:

DEDICO LA TESIS A MIS HIJOS ERIK, SHEYLA, AYRTON Y EMERSON

AGRADECIMIENTO: A MIS PADRES HILDA Y ADOLFO

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: PROPIA DEL AUTOR

TABLA DE CONTENIDOS

<i>I. Introducción</i>	1
<i>II. Planteamiento de la Investigación</i>	6
II.1. Planteamiento del problema	6
II.2. Marco Teórico	6
II.3. Justificación.....	18
<i>III. Objetivos</i>	19
III.1. Objetivo General	19
III.2. Objetivos Específicos.....	19
<i>IV. Material y Métodos</i>	19
IV.1. Diseño de estudio.....	19
IV.2. Población y muestra.....	20
IV.3. Operacionalización de variables	23
IV.4. Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
IV.5. Plan de análisis	25
IV.6. Consideraciones éticas	26
<i>V. Resultados</i>	28
<i>VI. Discusión</i>	50
<i>VII. Conclusiones Finales</i>	61
VIII Limitaciones.....	62
<i>IX. Recomendaciones</i>	63
<i>X. Referencias Bibliográficas</i>	64
<i>XI. Anexos</i>	

RESUMEN

INTRODUCCION:

Los trabajos, realizados en diferentes partes del mundo, demuestran efectividad en la utilización de Células Madre autólogas provenientes de la médula ósea, en traumatismos vertebro medulares (TVM).

El objetivo del presente trabajo es identificar el efecto del trasplante de células madre en pacientes con traumatismo vertebro medular.

MATERIAL Y METODOS:

Se extraen Células Madre autólogas de la cresta iliaca de los pacientes con TVM completo, se realiza la concentración de las mismas, en el laboratorio. Posteriormente se coloca este concentrado de células madre directamente en la médula espinal, en 10 pacientes con FRANKEL clase A antes de los 06 meses de producida la lesión medular. Se le realizan el procedimiento a 10 pacientes de los cuales a 02 de ellos no hay seguimiento porque no fueron a sus controles.

RESULTADOS: 07 de los 08 pacientes con TVM con FRANKEL A, que fueron inyectados directamente con células madre autólogas, mostraron una mejora en la fuerza motora de las extremidades tanto superiores como inferiores llegando a tener 04 con FRANKEL C, 03 pacientes llegaron a FRANKEL B y 01 continuo con FRANKEL A, a los 06 meses de seguimiento, también, ninguno de los pacientes usa sonda vesical y miccionan espontáneamente o con la maniobra de Credé, y, sobre todo, mejoraron notablemente la fuerza de la cintura escapular como pelviana.

Los 08 pacientes no experimentaron ningún tipo de complicación asociada con el trasplante autólogo de Células Madre Adultas.

Las limitaciones de la tesis es que, no tiene grupo control, que el grupo de pacientes es reducido (Nº 08) y que el tiempo de seguimiento es muy corto (06 meses).

CONCLUSIÓN:

Es un procedimiento inocuo y que demuestra resultados positivos, en la función motora y sensitiva, en forma parcial, para los pacientes descritos en el presente estudio

RECOMENDACIONES:

Se recomienda realizarlo en todos los pacientes que tengan lesión medular, ya que no tiene ningún tipo de complicaciones.

PALABRAS CLAVES:

TRAUMATISMO VERTEBRO MEDULAR, TRASPLANTE CON CELULAS MADRE ADULTAS

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The work, carried out in different parts of the world, demonstrate effectiveness in the use of autologous stem cells from bone marrow in spinal trauma vertebrobasilar (TVM). The aim of this study is to identify the effect of stem cell transplantation in patients with spinal cord trauma vertebrobasilar.

MATERIAL AND METHODS:

Autologous Stem Cell iliac crest of patients with complete TVM are extracted, the concentration thereof, is performed in the laboratory. Later this concentrated stem cells directly into the spinal cord is placed in 10 patients with FRANKEL Class A before the 06 months produced spinal cord injury. The procedure was performed on 10 patients of which 02 of them no because they did not follow their controls.

RESULTS:

07 of the 08 patients with TVM with Frankel, who were directly injected with autologous stem cells showed improvement in motor strength of the extremities both upper and lower growing to 04 with FRANKEL C 03 patients arrived Frankel B and 01 continued with Frankel, the 06 month follow-up, too, none of the patients using urinary catheter and miccionan spontaneously or with Crede maneuver, and above all, greatly improved the strength of the shoulder girdle and pelvis.

The 08 patients did not experience any complications associated with autologous transplantation Stem Cell.

The limitations of the thesis is that, no control group, the group of patients is reduced (N^a 08) and follow-up time is very short (06 months).

CONCLUSION:

It is a safe procedure and demonstrating positive results in motor and sensory function, in part, to the patients described in this study.

RECOMMENDATIONS:

It is recommended to be performed in all patients with spinal cord injury because they do not have any complications,

KEYWORDS:

SPINAL CORD INJURY VERTEBRO, ADULT STEM CELL TRANSPLANT

I. Introducción

Las células madre embrionarias (CME) derivan de embriones en estadio de blastocisto y, dado que pueden diferenciarse en una amplia variedad de células especializadas, tienen un uso potencial para el tratamiento de casi todas las enfermedades del ser humano. La principal limitación en el uso de estas células tiene relación con consideraciones éticas, ya que para su producción se requiere la destrucción de embriones humanos. Por su parte, las células madre del adulto (CMA) son capaces de mantener, generar y reemplazar células diferenciadas en un tejido específico para cubrir las necesidades de recambio celular o lesión tisular. Estas células se encuentran en la médula ósea, tejido graso, el sistema nervioso central, la piel, y los músculos cardíaco y esquelético. Se ha demostrado que pueden participar en la regeneración de otros tejidos diferentes a sus tejidos de origen, y no tienen las consideraciones de las restricciones éticas como lo son las CME. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

Las Células Madre, cuyo potencial regenerativo o generativo es apreciado en la actualidad por su indiscutible valor terapéutico, son denominadas Stem Cells o Células Madre. La combinación de las propiedades de clonogenicidad, auto renovación y plasticidad, convierten a las Células Madre en excelentes herramientas de procedimientos de reconstitución tisular, cuyo ejemplo más exitoso es el trasplante de médula ósea en el tratamiento de leucemias y linfomas, en la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, en el accidente

cerebrovascular, en las distrofias musculares y traumatismos vertebromedulares (4, 5, 6, 7,13,14,15)

En otras diversas enfermedades humanas, la reconstitución de los tejidos dañados o defectuosos mediante el trasplante de células madre, han sido demostrados, y en la actualidad se usan como tratamiento. (2)

En los últimos años se han identificado células madre pluripotentes en muchos tejidos del organismo adulto, incluidos algunos con muy baja capacidad regenerativa como el tejido nervioso. Por ejemplo, en el cerebro adulto, la zona subventricular y la zona subgranular del hipocampo contienen células madre que proliferan produciendo precursores neuronales que se diferencian en neuronas. Estas células madre son una subpoblacion de astrocitos provenientes dela glía radial embrionaria que presentan capacidad de auto renovación y multipotencia. (2)

Las células madre pluripotenciales (embrionarias) derivan del interior de la masa celular del blastocisto y se caracterizan por la autorregeneración ilimitada y la pluripotencialidad, es decir, la habilidad de poder diferenciarse en cualquier tipo de célula adulta. Estas dos características confieren a estas células un enorme potencial, dado que podrían reparar órganos dañados y reemplazar células que no funcionan adecuadamente. (23, 44, 47)

Normalmente, las Células Madre Embrionarias humanas se obtienen por microcirugía de la masa celular del embrión en estadio de blastocisto. Para evitar los cuestionamientos éticos relacionados con la destrucción de embriones, las Células Madre Embrionarias pueden obtenerse de un blastómero, aunque no está claro si estas células pueden considerarse para ensayos clínicos (2)

El cuerpo humano tiene un número relativamente pequeño de CMA, las cuales pueden diferenciarse en una determinada variedad de tipos celulares. En los últimos años, distintos tipos de CMA han sido evaluadas para el tratamiento del Traumatismo Vertebral Medular Completo. Sin embargo, el uso de estas células tiene sus restricciones: en primer lugar, son limitadas en relación con el tipo de células en las que se pueden diferenciar; en segundo lugar, sólo algunas de estas células son capaces de migrar a través de los vasos sanguíneos, y, por último, a diferencia de las CME, las CMA no tendrían la misma capacidad de crecer y dividirse indefinidamente. (34. 37.43.)

En la actualidad existen muchos ensayos clínicos que demuestran la efectividad de la utilización de las Células Madre Adultas en traumatismos vertebral medulares como son las células olfativas, células de Shawany células madre provenientes de la médula ósea:

En el tratamiento con células olfatorias para TVM completo, tenemos lo siguiente: Las células olfatorias son células gliales del fascículo del nervio

olfatorio, que siguen apoyando la regeneración de los axones olfatorios durante toda la vida. Estas células olfatorias (OCs) son trasplantadas en la médula espinal lesionada para promover la regeneración axonal y recuperación funcional. Mackay-Sim et al.(71) observaron seis pacientes con lesiones crónicas de la médula espinal durante 3 años después del trasplante autólogo de OECs directamente en la médula espinal lesionada (Fase I / IIa de diseño), en este estudio ninguno de los pacientes tuvo un cambios funcionales significativos, hasta tres años después del trasplante, sólo un paciente mostró una mejoría sensorial por debajo de la lesión. Lima et al.(3) encuentra algunas mejoras neurológicas, funcionales, electrofisiológicos y urodinámicos en 20 pacientes con TVM crónica después del trasplante OCs en la médula espinal lesionada.

Huang et al. (5,6,7) presenta los ensayos clínicos de trasplante con OECs, para pacientes crónicos con TVM completos y obtienen mejorías funcionales sin complicaciones significativas. Pero, sin embargo, otro autor, Dobkin et al.(76), que realiza una revisión de los casos presentados por el Dr Huang, encuentra que, siete pacientes crónicos de TVM completos que recibieron trasplante de OECs del Dr. Huang en China, cinco pacientes tuvieron complicaciones, como meningitis y la mejoría clínica no fue clara, ni probada y los procedimientos no cumplían las normas internacionales de ensayos clínicos para la seguridad y eficacia.

Sin embargo nuevamente en el año 2009 el Dr Huang H et al (77) presenta su casuística de 1255 pacientes recopilada desde 2001 al 2008 con diferentes tipos de patología en los que incluye TVM, esclerosis lateral amiotrofica, esclerosis múltiple, secuelas de accidentes cerebrovasculares, encontrando una mejoría de 88.12% y concluye, que, el trasplante. tanto para el cerebro y medula espinal es factible y seguro.

El uso de Células de Shwan (SC) para TVM completo:

Las SC son las células de sostén que rodea los nervios periféricos y forman la vaina de mielina las SC fueron las primeras células en ser trasplantadas en la médula espinal lesionada en animales de experimentación, ya que mejoran la remielinización de los axones y promueven la regeneración axonal en combinación con los andamios de polímeros, como se demuestra, a través de muchos estudios con animales En un ensayo clínico, Saberi et al.(101) el cual trasplanta Células de Shwan (SC) autólogas en 04 pacientes con TVM completo y crónicos, pero sólo en un paciente con TVM incompleto mostró una mejoría sensorial y motor 1 año después del trasplante, este autor no reporta ningún efecto adverso. Por lo tanto como se puede apreciar en la actualidad ya se está realizando tratamientos con Células madre para pacientes parapléjicos, que demuestran que es procedimiento seguro y que además tiene resultados positivos.

II. Planteamiento de la Investigación

II.1. Planteamiento del problema

¿Cuál es el efecto del trasplante de células madre adultas autólogas, en el funcionamiento de la médula espinal seccionada, en pacientes con traumatismo vertebral medular completo, realizados en Hospital Nacional Sergio Bernales, entre los años 2012-2014? Este hospital tiene su área de influencia es el cono norte de la provincia de Lima y específicamente a los distritos de Comas, Carabayllo e Independencia y a la provincia de Canta, sin embargo también acuden de los distritos de Puente de piedra, y de Los Olivos y se recibe transferencias con pacientes de alta complejidad de los Departamentos de Iquitos, Ucayali, Madre de Dios, San Martín y Huánuco.

II.2. Marco Teórico

La teoría clásica de la lesión medular nos dice que esta pasa por tres estadios:

La lesión primaria que se debe a la compresión directa y una contusión en la médula espinal debido a los huesos o el desplazamiento del disco de la columna vertebral, como resultado de una fractura-luxación o fractura por estallido de la columna. Las células nerviosas dañadas, por lo general, no restablecen su función neuronal normal y progresan hacia el shock medular, lo que representa un fracaso generalizado de los circuitos en la red neuronal espinal, alrededor de 24 horas después de la lesión. La lesión primaria progresa hacia las lesiones secundarias.

La Lesión secundaria se inicia con la despolarización de los canales de sodio, potasio, calcio dependientes de voltaje. Después de esto, la sobrecarga de iones de calcio inicia la disfunción mitocondrial y la activación de la Sintetasa de óxido nítrico citoplasmático y la fosfolipasa A2, lo que lleva a daño microvascular e isquemia consecuentes, así como la activación de la calpaína que, además, conduce a un daño axonal porque degrada la proteína de la mielina.

Después viene la lesión terciaria, que consiste en una cicatriz glial densa que se acumula alrededor de la lesión de la médula espinal formada por astrocitos reactivos, precursores gliales, microglías, macrófagos, fibroblastos y células de Schwann. Se forma un quiste después de una contusión por TVM, y los axones cerca del quiste pueden regenerar en las trabéculas, pero la mayor parte del proceso de regeneración espontánea es incompleta, además, los factores que impiden y que interfieren en la recuperación de los axones dañados y su reconexión después de un traumatismo son los Proteoglicanos Sulfato de Condroitina (CSPG) glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y oligodendrocitos -glicoproteína de mielina (OMGP). Algunos estudios con animales se llevaron a cabo aplicando los supresores de estos factores inhibidores como la Condroitinasa ABC (chABC), que digiere los Proteoglicanos Sulfato de Condroitina (CSPG), este componente se administró por vía intratecal en la médula espinal lesionada en ratas, el resultado fue una regeneración y restauración de las actividades electro fisiológicas, y además existe una recuperación funcional. (8, 10, 14, 16,20,40.)

Hay cuatro objetivos a superar para el tratamiento fundamental de una médula espinal dañada (40)

El primer objetivo del tratamiento.- Es la reducción de las lesiones secundarias, tales como inflamación, edema y formación de cicatrices, las cuales interfieren en la regeneración neuronal.

El segundo objetivo.-La regeneración de los axones dañados y regeneración de la mielina.

Tercer objetivo.- La reconexión de las vías aferentes y eferentes cruzan los axones dañados ubicados en la sustancia blanca de la médula espinal que es esencial para la restauración de funciones motoras y sensoriales.

El último objetivo.- Que las neuronas lesionadas en la materia gris de la médula espinal deben ser regenerados para la restauración de la función in situ. La médula ósea (MO) contiene varios tipos de células madre que pueden producir células funcionales. Esto incluye las células que podrían ayudar al proceso de cicatrización de los tejidos neurológicos dañados.

Existe en médula ósea del adulto (MO) células progenitoras hematopoyéticas (CPH) capaces de reconstituir la hematopoyesis y el sistema inmunitario. También existe en MO otros progenitores no hematopoyéticos como son las células madre mesenquimales (MSC) y células progenitoras endoteliales (EPC)(8, 10, 14, 16,20,40.)

Las células madres embrionarias tienen la capacidad de ser totipotenciales y pluripotenciales. Las células madre adultas tienen la capacidad de ser

multipotenciales, son éstas células madre adultas las que en la actualidad se vienen realizando trasplantes autólogos.

En la médula ósea se tiene la siguiente variedad de células progenitoras(2):

- Células Progenitoras hematopoyéticas CD-34
- Células Progenitoras endoteliales que dan origen a las células endoteliales y están involucradas en la angiogenesis.
- Células Progenitoras mesenquimales; que dan origen a grasa, tejido óseo, cartílago y neuronas.

Las células madre mesenquimales se encuentran en una proporción de 1 cada 10 000 a 100 000 células mononucleadas y éstas se pueden marcar con el CD27 (2)

Las células progenitoras endoteliales . Existe experimentos que demuestran la presencia de estas célula, por lo tanto la posibilidad que exista vasculogenesis en el adulto. (3, 4, 5, 6, 7)

En la actualidad en el tratamiento del TVM parapléjico se promueve el uso combinado de los siguientes abordajes (40).

1. El trasplante de células madre.
2. Proveer de factores de crecimiento (factores neurotrópicos)
3. Bloquear los factores que inhiben el crecimiento neural
4. Modulación de la respuesta inflamatoria por la lesión neuronal.
5. Estimular la producción de CD-34.

Las células madre mesenquimales (MSC) secretan citoquinas y factores neurotróficos y también tienen efectos anti-inflamatorios. Nueve estudios se realizaron con trasplante autólogo de células estromales de médula ósea (BMSCs) en pacientes con TVM. Todos los ensayos clínicos con BMSCs trasplante se realizaron en: Brasil, India, Argentina, la República Checa, Rusia, Turquía y Corea.

Callera y Nascimento (62) informaron por primera vez el uso de células estromales de médula ósea (BMSCs) en el trasplante en 10 pacientes con TVM por vía intratecal, y no se encontró ninguna célula trasplantada en el líquido cefalorraquídeo de 7 días después del trasplante, no reporta ningún efecto adverso. Moviglia et al (63) Trasplantó las células madre transdiferenciadas neurales y células T autoinmunes en la médula espinal lesionada, realizándolo a través de una arteria, en dos pacientes crónicos con lesión de la médula espinal, se encontró una clara mejoría clínica durante los 3 meses después del trasplante, sin ningún efecto adverso.

Yoon et al. (64) reportó 35 pacientes con TVM completo que fueron trasplantados con células estromales de médula ósea autólogas (BMSCs) alrededor de la médula espinal lesionada en fase aguda, subaguda o crónica, el resultado es que el 20% de los pacientes sufren de dolor neuropático después del trasplante, y como efecto adverso, fiebre en el 62.9%. Menos de la mitad (30,4%) de los pacientes que fueron trasplantados en las fases aguda y subaguda mostraron mejoras en la escala de deterioro de ASIA (Asociación Americana de Lesión Espinal) durante el período de seguimiento de 10 meses.

Sykova et al.(65) también encontró que uno de los 12 pacientes crónicos con lesión medular completa, así como 5 de los 8 pacientes subagudos mostraron mejoras sensoriales y motoras después del trasplante autólogo de células estromales de médula ósea autólogas (BMSCs) por vía intravenosa o intraarterial, y recomienda una ventana terapéutica de 3 a 4 semanas después de una lesión medular , para el tratamiento de células madre.

Pal et al.(67) reportó 30 pacientes con TVM subaguda o crónica que recibieron (BMSCs) células estromales de médula ósea autólogas por vía intratecal, y sólo pacientes con TVM incompleta (16,7%) se vio que han mejorado funcionalmente sin mejoras neurológicas o electrofisiológicas . Kumar et al.(67) realizó un ensayo clínico a gran escala en la India, fue compuesto por 297 pacientes con SCI crónica, que fueron trasplantados con BMSCs autólogas por vía intratecal, pero la información detallada sobre el período de una lesión para el trasplante no fue aclarado y un período de seguimiento de 3 meses es demasiado corto a la conclusión de los resultados .

Chernykh et al. (68) en Rusia, estudia 6 paraplegias y 12 tetraplegias con TVM crónicas de 36.4 meses en promedio utiliza en forma directa las células madre y también endovenoso y encuentra una mejoría de 32.6% no encontrando ninguna reacción adversa. Deda et al.(69) en Brasil trasplantado BMSCs autólogo en pacientes con TVM crónica directamente en la lesión y por vía intravenosa y por vía intratecal, al mismo tiempo, y se encontraron mejoras neurológicas en muchos de los pacientes trasplantados en el 100 % de pacientes. Critante et al.(70) en Brasil también informaron de una mejoría electrofisiológica en unos 66,7% de los pacientes crónicos de

TVM con paraplejia o tetraplejia en el seguimiento de 30 meses después del trasplante CMA intraarterial.

Diferentes autores, demuestran que existen mejorías significativas en los trasplante de células madre en pacientes con traumatismo vertebro medular (61, 62, 63,64, 65,66,67,68,69,70,71, 72, 73, 74, 75.76). y que estos, solo tienen efectos adversos leves.

Existe evidencia que las Celulas Madre actúan como neuroprotectores de los factores neurotróficos al secretar diversos factores como son: BDNF(factor neurotrofico derivado del cerebro), NGF (Factor de crecimiento neuronal) VEGF(Factor de crecimiento Endovascular),más que por la regeneración neuronal de transdiferenciación en células neuronales o gliales. Algunos in vitro e in vivo demostraron la transdiferenciación de las CMA en las neuronas y células gliales , pero la proporción de la diferenciación neuronal era muy pequeña. Se postula que la mejora rápida a las 2 semanas, puede ser atribuible a remielinación de los axones dañados del paciente. Existe un alto porcentaje de diferenciación del oligodendrocito de las células donante derivadas de Medula Ósea. Otra posibilidad que proponen es que las células trasplantadas: proporcionan los factores del crecimiento que pueden apoyar nuevo crecimiento de las células anfitrionas. Otros han investigado la posibilidad de reducir al mínimo la formación glial de la cicatriz y la prevención del nuevo crecimiento axonal. (61, 62, 63,64, 65,66,67,68,69,70,71, 72, 73, 74, 75.76)

Trabajos demuestran que después de la introducción de células hematopoyéticas en el espacio subaracnoideo de la médula espinal, estas células pueden ser transportados a través del líquido cefalorraquídeo y se puede entregar de manera más eficiente en el área lesionada, en comparación con la vía intravenosa. (32, 34, 36, 38, 43,46,48).

Por lo tanto, las estrategias actuales son:

1. Promoviendo el crecimiento de zonas interrumpidas del nervio o usando factores estimulantes del crecimiento o moléculas que bloquean los inhibidores del crecimiento del axón.
2. Realizando un puente sobre lesiones de la médula espinal con andamios que se impregnan con los factores del crecimiento, que promuevan el crecimiento del axón y que reduzcan la barrera causada por el tejido cicatrizal
3. Implante de células Madre como por ejemplo; células olfativas, células de Schwann o células Madre derivadas de la medula Ósea
4. Realzando la plasticidad del sistema Nervioso Central y promoviendo el crecimiento compensatorio de las fibras nerviosas, intactas sobre y debajo de la lesión.

1.-Promoviendo el crecimiento de las zonas interrumpidas

Se demuestra que la ausencia de mielina en el adulto es un factor importante en la inhibición del axón. Hace diez años, los estudios en vivo demostraron que la formación de la mielina al usar un anticuerpo monoclonal (mAb IN-1)

o la proteína Nogo-A de mielina, promovía una cierta regeneración del axón del grado en las médulas espinales dañadas de las ratas.

Otros componentes como glicoproteína asociada Mielina (mag) y de Oligodendrocito Mielina (OMgp) también inhiben la regeneración del axon. Estas proteínas actúan con el mismo receptor, el receptor de Nogo (NgR) .

Muchos esfuerzos están siendo hechos para bloquear receptor de Nogo (NgR).

Nogo-A es una proteína asociada a la mielina con mayor efecto inhibitorio del sistema central, Nogo-A, forma parte de la familia proteica Nogo, que está compuesto por Nogo-A, Nogo-B y Nogo-C, estas proteínas están asociadas al retículo endoplasmático y están involucradas en la secreción neuroendocrina y en el transporte transmembrana en las células del sistema neuroendocrino. Esta proteína se localiza en la materia blanca del sistema nervioso central (SNC), concretamente en la superficie de los oligodendrocitos y en la parte interna de la mielina, donde los axones contactan con esta.

Al unirse al receptor NgR, este interactúa con el receptor p75 y NTR3 y activa una cascada intracelular donde se produce la activación de las Rho quinasas (especialmente RhoA) que juegan un papel muy importante en la inhibición del crecimiento axonal. Esto se produce porque las RhoA dan lugar a una despolimerización de los microtúbulos del cono axonal. La fisiología de NgR y p75 ha sido descrita recientemente. Estas moléculas, no se encuentran unidas a través de la membrana celular, sin embargo, cuando se bloquea o elimina el dominio extracelular de uno de los dos receptores (receptor NgR y receptor

p75) se detiene el efecto inhibitorio que ejerce el conjunto (NgR-p75) sobre las células colindantes.(32, 34, 36, 38, 43,46,48).

El NgR Es una proteína transmembrana constituida por dos dominios inhibidores, uno denominado Nogo-66 que se encuentra en el dominio externo, y otro llamado amino-Nogo que se localiza en la cara interna de la membrana celular. Nogo-66 es el dominio más caracterizado, y ejerce su efecto inhibitorio uniéndose a su receptor NgR. Por el contrario, el amino-Nogo solamente ejerce un efecto inhibitorio cuando la mielina y la membrana de los oligodendrocitos están en contacto ya que únicamente queda expuesto al exterior bajo estas circunstancias. Ambos dominios ejercen su papel inhibitorio sobre las neuronas vecinas.

. El uso local de factores neurotróficos tales como neurotrofina-3 (NT-3) o factor neurotrófico derivado del cerebro- (BDNF) a las zonas lesionadas de la fibra de la médula espinal puede inducir la regeneración de las fibras lesionadas. El uso de la inosina análoga a la purina en la corteza sensoriomotora intacta de animales lesionados también promovió el brote de la zona indemne del corticoespinal que éste condujo a la recuperación funcional.(32, 34, 36, 38, 43,46,48).

2.-Tender un puente sobre quistes y las cicatrices

La cicatriz, es otro inhibidor importante de la regeneración del axón, en el lugar de la lesión. Un componente del tejido fino de la cicatriz, sulfato del condroitin proteoglicano (CSPG), tiene actividad inhibitoria del crecimiento, y

la digestión enzimática de esta molécula estimula el crecimiento regenerador de las fibras del CNS después de la lesión. La interacción entre estas moléculas y el tejido fino de los nervios todavía no se entiende, pero se sabe que los sulfato del condroitin proteoglicano (CSPGs), como muchos otros los inhibidores del crecimiento (mag incluyendo, Nogo y OMgp) activan el GTPasa pequeñas de RhoA. Los métodos que evitan que funcione RhoA pueden proporcionar un acercamiento general a promover la regeneración.

Otra manera de fomentar el crecimiento a través de la lesión es construir un puente con un material crecimiento-permisivo. Varios grupos han demostrado resultados usando las células de Schwann o han puesto injertos de nervio periféricos, que son invadidos axones regenerados y pueden servir como puentes a través de las lesiones anatómico completas uniformes.

Los materiales sintéticos tales como hidrogel de fibrina (cargado con factores del crecimiento) se han utilizado como puentes, y demuestran una cierta promesa. La dificultad con los materiales artificiales es cómo integrarlos en la médula espinal sin inducir la formación de la cicatriz.

3.-Reparación De Mielina

La médula espinal del adulto no puede substituir oligodendrocitos y mielina destruida después de lesión. Las células de vástago de los nervios, obtenidas de las biopsias animales o humanas del cerebro, se podían preparar con los

factores de crecimiento para convertirse en oligodendrocitos, y entonces se podían implantar en sitios de la lesión para promover el remielinización.

La reparación de la envoltura de mielina y de la restauración subsecuente de la conductividad del impulso en las fibras del nervio que han sobrevivido la lesión ayudaría a pacientes a hacer un uso mejor de las zonas de la fibra del nervio que ha sobrevivido a la lesión.

4.-Realzar plasticidad del SNC

Se ha demostrado que los anticuerpos contra factores crecimiento-inhibitorios de la neurona así como el crecimiento que promueve sustancias tales como inosina, pueden realzar el brote compensatorio de las fibras indemnes del nervio en la médula espinal que están parcialmente lesionados en ratones. Esto dio lugar a la restauración funcional casi completa de los movimientos de la pata en estos animales

Muchos de los factores existen para promover la regeneración del axón (factores neurotróficos y anticuerpos) también han conducido al crecimiento compensatorio de las fibras no lesionadas del nervio. También el flujo de impulsos eléctricos en un circuito de los nervios particular se sabe para consolidar conexiones, o aún para inducir el brote. Esto levanta la importancia de las estrategias específicas de la rehabilitación. (61, 62, 63,64, 65,66,67,68,69,70,71, 72, 73, 74, 75.76)

Por lo tanto es correcto afirmar que existe la posibilidad de poder recuperar a los pacientes que sufren traumatismo vertebro medular completo a través del trasplante de Células Madre adultas, y es el tema de investigación de esta Tesis Doctoral.

Se tiene en la actualidad que se están realizando 13 ensayos clínico en el mundo los cuales estarán terminando entre el 2012 al 2016

II.3. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio contribuye a demostrar que el trasplante de células madre en pacientes parapléjicos es posible y que es totalmente inocuo. El aumento de casos relacionados con los traumatismos vertebro medulares completos en el Perú es bastante alarmante. la incidencia en el país no es conocida por que no existen estudios epidemiológicos pero haciendo una extrapolación de la incidencia en el mundo, se calcula que existe entre 10 – 30 / 1 000 000 de habitantes (38). Esto se atribuye a la rápida industrialización y el desarrollo económico. El incremento del tráfico vehicular provocan numerosos accidentes de tránsito. El rápido aumento de las poblaciones y por ende la construcción de grandes edificios que, indirectamente, se suma a la etiología, debido a las precipitaciones de los obreros en estas construcciones.

III.OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

Identificar el efecto del trasplante de células madre adultas extraídas de la médula ósea del propio paciente con lesión medular completa, por traumatismo vertebral medular agudo, subagudo o crónico.

III.2. Objetivos Específicos

- Identificar si el tratamiento proporciona mejoras funcionales de fuerza neuromuscular y la sensibilidad en las zonas afectadas.
- Demostrar que el procedimiento es inocuo, que no presenta ningún tipo de complicaciones.

Hipótesis De Trabajo:

- El trasplante de células madres adultas extraídas de la médula ósea del propio paciente con lesión medular completa por traumatismo vertebral medular completo mejora la respuesta clínica de los pacientes comparados con los mismos pacientes al inicio del tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. Diseño de estudio

Tipo Estudio:

Prospectivo, comparativo interpersonal, abierto, de cohorte, no aleatorio, de etiqueta abierta, en la que los controles históricos se utilizan para la evaluación.

- **Grupo De Estudio:** Pacientes con Traumatismo Vertebro-medular completo de más de 01 semana a 06 meses de evolución al cual se le realiza trasplante de células madre adultas autólogas a nivel de la medula espinal
- **Grupo De Control Histórico:** El mismo grupo de pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Se toman los mismos casos que son sus mismos controles en el tiempo y no se tomaron controles diferentes porque no tenemos muchos casos en el hospital, algunos de ellos no quería colaborar con el estudio, además de su alto costo y también por razones éticas, ya que si se está demostrando en el mundo que las células madre están funcionando, no es posible dejar a un paciente sin este beneficio

IV.2. Población y muestra

a. Selección Y Tamaño De Muestra: Pacientes que cumplan los criterios de inclusión para la realización del presente estudio prospectivo.

b. Unidad Analítica:

- Traumatismos vertebro medulares completo con paraplejia o cuadriplejia con mínimo de 01 semanas de antigüedad y lesión medular completa al inicio del tratamiento
- Traumatismos vertebro medulares completo con paraplejia y lesión medular completa con trasplante de células madre al final del tratamiento.

CRITERIO DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios De Inclusión

- Edad : 18 años a 65 años
- Géneros: Ambos
- La evidencia clínica de lesiones localizadas por debajo de la columna cervical-5 (C-5)
- Confirmación por resonancia magnética del nivel de daño.
- El tiempo entre la lesión y el procedimiento mayor de 1 semanas y menor de 6 meses
- Capacidad para dar el consentimiento informado
- Recuento de plaquetas superior a 100 mil / uL
- INR igual o inferior a 1,5.
- hematocrito superior al 30% antes de la aspiración de médula ósea.
- A todos los pacientes se le pone metilprednisolona al arribo al hospital.

Criterios De Exclusión:

- Traumatismos vertebro medulares incompletos.
- Negación a realizarse el trasplante de células madre.
- lesión cerebral anóxica
- Incapacidad para dar su consentimiento informado.
- Sepsis agregada.
- Déficit neurológicos atribuidos a las lesiones por encima de C-5.
- Accidentes Cerebro-vascular con hemorragia intracraneal.

- Lesiones agudas del cerebro, meningitis, hidrocefalia u otras enfermedades potenciales donde la presión en el líquido cerebroespinal se incrementa.
- Esclerosis múltiple.
- Esclerosis lateral amiotrófica.
- Parálisis Cerebral.
- La evidencia de cáncer en los últimos 3 años anteriores.
- Uso de Inmunosupresores.
- Recuento de plaquetas menor de 100.000.
- Recuento de glóbulos blancos mayor de 15.000 al menos que el paciente esté con los esteroides.
- Trastornos hemorrágicos.
- Infección de la piel en el lugar de la perfusión.
- Embarazadas o que planean quedar embarazadas.

Fuentes de Información.

Las evaluaciones realizadas en forma semanal y mensual con las mediciones de las variables a estudiar.

Unidades de Muestreo.

Tipo de muestra.

En este caso se toman los pacientes que espontáneamente acuden por traumatismo vertebro medulares al Hospital Nacional Sergio E. Bernales para su tratamiento correspondiente entre enero 2012 y diciembre 2014.

IV.3. Operacionalización de variables

4.1.- VARIABLES:

- EDAD
- SEXO
- SEMANAS CON TVM COMPLETO
- SEMANAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE.
- NIVEL SENSITIVO DE LA LESIÓN
- NIVEL MOTOR DE LA LESIÓN
- MEDICION ESCALA ASIA PRE TRANSPLANTE
- MEDICION ESCALA ASIA POST TRANSPLANTE LA 02 SEMANAS 04, 08, 12, 16,20, HASTA LLEGAR A 06 MESES RESONANCIA DE MEDULA ESPINAL ANTES DE LOS PROCEDIMIENTOS

IV.4. Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Extracción de la médula ósea:

En condiciones de esterilidad, se realiza punción las crestas iliacas y se aspira 500cc, de médula ósea se le deposita en una bolsa que contiene solución anticoagulante. Se diluyó en solución salina tamponada de Hanks (HBSS) a una relación de 1:1.

Después las muestras se centrifugaron (1.000 g durante 30 minutos) a través de un gradiente de densidad (Ficoll-Paque Plus, 1,077 g / l; Amersham Biosciences, Piscataway. La capa de células mononucleares se recupera de la interfaz de gradiente y se lavó con HBSS. Las células se centrifugaron a 900 g durante 15 minutos y se suspendieron en 1,8 ml de salina tamponada con

fosfato a una densidad de 1,1. Se le diluye con BSA al 1% y se le centrifuga (300G) por 05 minutos y se extrae el sobrenadante quedándonos con el PELLET que está compuesto por células madre, Este preparado se traslada a continuación a la sala de operación. Todos los procedimientos se llevan a cabo en un ambiente estéril.

Este es un procedimiento que se está utilizando en la actualidad en muchos laboratorio Alemanes.

Procedimiento colocación de células madre:

A todos los pacientes se le inyecta antibióticos: ceftriaxona 1gr c/12 EV por 03 días después del procedimiento como preventivo a infecciones asociadas.

Todos los pacientes se les coloca en condiciones de asepsia y antisepsia. Todos los pacientes firman su consentimiento informado tanto para cirugía como para la inyección raquídea.

Todos los pacientes firman su consentimiento informado de participar en el estudio.

- I. Los TVM completos le realiza un trasplante quirúrgico con laminectomia y con resección quirúrgica de la cicatriz glial del paciente en el sitio de la lesión estos se procede a la colocación intralesional de células madre derivadas de la medula ósea del paciente.
- II. Se le coloca por vía endovenosa una segunda cantidad de células madre.
- III. En los pacientes que no se puede hacer laminectomia por la razones que la lesión es muy alta o que no desean procedimiento quirúrgico, se le

realiza una inyección intratecal de células madre más la colocación por vía endovenosa.

Posteriormente a los procedimientos se toma los datos en forma mensual de las siguientes variables:

- NIVEL SENSITIVO DE LA LESIÓN. CADA SEMANA
- NIVEL MOTOR DE LA LESIÓN CADA SEMANA
- MEDICION ESCALA ASIA EN FORMA MENSUAL
- RESONANCIA DE MEDULA ESPINAL ANTES DE LOS PROCEDIMIENTOS
- RESONANCIA DE MEDULA ESPINAL 06 MESES DESPUES DE LOS PROCEDIMIENTOS
- LOS PACIENTES SERÁN EVALUADOS CON LA ESCALA DE FRANKEL ANTES DEL PROCEDIMIENTO Y CADA MES HASTA COMPLETAR 06 MESES DE CONTROL
- LOS PACIENTES SERÁN EVALUADOS CON LA ESCALA DE ASIA ANTES DEL PROCEDIMIENTO Y CADA MES HASTA COMPLETAR 06 MESES DE CONTROL

IV.5. PLAN DE ANÁLISIS

Análisis estadístico:

Comparar (antes-después): Es la comparación de un mismo grupo antes y después de un periodo de seguimiento, la idea de hacer dos medidas sobre el

mismo grupo, es verificar los cambios producidos entre una medida y otra. Estas comparaciones siempre son de individuo a individuo.

Ho: No existe variación entre las medidas antes y después del procedimiento realizado.

H1: Existe variación entre las medidas antes y después del procedimiento realizado.

La prueba de hipótesis se realiza con el estadístico: Chi cuadrado de McNemar cuando la variable aleatoria es categórica y con comportamiento normalizado y t de Student para muestras relacionadas si la variable aleatoria es numérica con comportamiento normalizado. La U de Mac Witney para las variables cuantitativas de comportamiento no normalizado.

La hipótesis se analiza con una sola cola. Consideramos significativo cuando la p esta menor de 0.05.

IV.6. Consideraciones éticas:

Todos los pacientes firman su consentimiento informados, son mayores de 18 años, están conscientes de su decisión.

El protocolo se ajusta a las consideraciones éticas de Helsinki y Belmont.

Los gastos son asumidos por la institución en la cual se está realizando el estudio, tales como los pre quirúrgicos, anestesia y hilos de sutura así como sus tratamientos posteriores como son los antibióticos y los analgésicos y demás medicinas que a criterio se considere necesarios, son

asumidos por el SIS o SOAT. Los diferentes profesionales actúan en forma concomitante para la anestesia o ayudantía en la realización del acto quirúrgico. La extracción de la médula ósea será por profesionales de hematología y la posterior purificación a cargo de la misma compañía que lo procesa, este costo será asumida por el investigador a cargo.

Se está realizando la validación clínica de un tratamiento que en la actualidad se viene desarrollando en diferentes partes del mundo, tal como lo demuestra diferentes testimonios de pacientes tratados en China (88) u otras compañías que ya ofrecen sus servicios (89)

V.- RESULTADOS

<u>Caso Numero 01.-</u>	Paciente de 35 años sexo masculino el cual sufre accidente de tránsito como ocupante de moto lineal por lo cual sufre traumatismo vertebro medular completo a nivel de D-4 más fractura de odontoides de tipo III en la escala de Anderson D' Alonzo , y es la región Dorsal que tiene la lesión con Margely tipo A-1 con invasión de canal medular más lesión medular completa, el paciente se le realiza una laminectomia descompresiva mas colocación de tornillos transpediculares a nivel dorsal más el procedimiento de trasplante de Células Madre en una segunda intención, a los 04 meses y medio, tal como se describe en los procedimientos líneas arriba.
<u>Caso Numero 02.-</u>	Paciente de 31 años sexo masculino el cual sufre accidente de tránsito como ocupante de vehículo camión la cual cae a un precipicio en la carretera a Canta, sufre traumatismo vertebro medular completo a nivel de D-9 Margely tipo A-1 con invasión de canal medular más lesión medular completa, el paciente se le realiza una laminectomia descompresiva más colocación de tornillos transpediculares a nivel dorso - lumbar más el procedimiento de trasplante de Células Madre en una segunda intención, , a los 05 meses, tal como se describe en los procedimientos líneas arriba.
<u>Caso Numero 03.-</u>	Paciente de 21 años sexo masculino el cual sufre accidente de trabajo, que estando debajo de un camión, la gata hidráulica cede y le cae el camión encima por lo cual sufre traumatismo vertebro medular completo a nivel de D11 Margely tipo B-1 con invasión de canal medular más lesión medular completa, al paciente se le realiza una laminectomia descompresiva mas colocación de

	tornillos transpediculares a nivel dorso - lumbar y el trasplante de Células Madre en una segunda intención, , a los 05 y medio meses, tal como se describe en los procedimientos líneas arriba.
<u>Caso Numero 04.-</u>	Paciente de 30 años sexo masculino el cual sufre accidente de tránsito como ocupante de moto lineal por lo cual sufre traumatismo vetebro medular completo a nivel de D-5 Margely tipo A-1 con sección medular completa, el paciente se le realiza una laminectomia descomprensiva mas colocación de tornillos transpediculares a nivel dorso-lumbar mas es procedimiento de trasplante de Células Madre en una segunda intención, , a los 05 meses tal como se describe en los procedimientos líneas arriba.
<u>Caso Numero 05.-</u>	Paciente de 41 años sexo masculino el cual sufre accidente de tránsito como ocupante de camioneta la cual se cae a un precipicio es llevado al hospital y por la cual sufre un traumatismo vertebro medular a nivel de C-5 Margely tipo A-1 con invasión de canal medular más lesión medular completa, es operado con abordaje anterior en la cual se le realiza corporectomia parcial y colocación de injerto óseo más colocación de placa anterior quedando con secuela neurológica con cuadriparesia severa de miembros superiores FRANKEL A. La lesión al ser demasiado alta y debido al riesgo de que con la laminectomia a nivel cervical alta podría quedar postoperatoria con deficiencia ventilatoria por la cercanía del centro del nervio frénico se decide realizar solo la colocación de las células madre a través de la vía raquídea por punción lumbar.
<u>Caso Numero 06.-</u>	Paciente de 27 años sexo masculino el cual se cae de un árbol produciéndose una lesión a nivel de D-8 Margely tipo A-1 con invasión de canal medular más

	<p>lesión medular completa FRANKEL A . el paciente se le realiza una laminectomía descomprensiva más colocación de tornillos transpediculares a nivel dorsal más el procedimiento de trasplante de Células Madre</p>
<p><u>Caso Numero 07.-</u></p>	<p>Paciente de 52 años sexo masculino el cual sufre accidente de trabajo, se cae de un tercer piso, por lo cual sufre traumatismo vetebro medular completo FRANKEL A a nivel de D9 Margely tipo A-1 con invasión de canal medular más lesión medular completa, al paciente se le realiza una laminectomía descomprensiva mas colocación de tornillos transpediculares a nivel dorsal y el trasplante de Células Madre en una segunda intensión, , a los 06 meses.</p>
<p><u>Caso Numero 08.-</u></p>	<p>Paciente de 37 años sexo masculino el cual sufre accidente de tránsito como ocupante de mototaxi por lo cual sufre traumatismo vetebro medular completo FRANKEL A a nivel de D6 Margely tipo A-1 con sección medular completa, el paciente se le realiza una laminectomía descomprensiva mas colocación de tornillos transpediculares a nivel dorsal posteriormente el procedimiento de trasplante de Células Madre en una segunda intensión, , a los 04 meses.</p>
<p><u>Caso Numero 09.-</u></p>	<p>Paciente que se le realizo trasplante de células madre pero que sin embargo no se le pudo realizar el seguimiento porque no acudió a sus controles</p>
<p><u>Caso Numero 10.-</u></p>	<p>Paciente que se le realizo trasplante de células madre pero que sin embargo no se le pudo realizar el seguimiento porque no acudió a sus controles</p>

TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 01

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
EXTENSOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
ROT EXTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	2/5	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

**CUADRO 02 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 01**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 3	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S3	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S5	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función sensitiva a predominio proximal con un $p < 0.05$

CUADRO 03 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 02

	pre transplante	01 mes después	03mes después	06 meses después	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
EXTENSOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
ROT EXTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

**CUADRO 04 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 02**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 3	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S3	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S5	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función sentiva a predominio proximal con un $p < 0.05$

CUADRO 05 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 03

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
EXTENSOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
ROt EXTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	2/5	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

**CUADRO 06 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 03**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 3	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	3 3	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	3 3	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	3 3	<0.05
S3	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S5	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

CUADRO 07 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 04

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	0	0	0	NS
EXTENSOR	0	0	0	0	NS
ABEDUCTOR	0	0	0	0	NS
ADUCTOR	0	0	0	0	NS
ROT INTERNA	0	0	0	0	NS
ROTACION	0	0	0	0	NS
EXTERNA	0	0	0	0	NS
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	0	0	0	NS
EXTENSION	0	0	0	0	NS
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	0	0	0	NS
PLANTIFLEXION	0	0	0	0	NS
EVERSION	0	0	0	0	NS
INVERSION	0	0	0	0	NS
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	0	0	0	NS
EXTENSION	0	0	0	0	NS

No existe mejoría en la función motora hasta los 06 meses de seguimiento.

**CUADRO 08 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 04**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	2 2	2 2	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	2 2	NS
S3	0 0	1 1	1 1	1 1	NS
S5	0 0	1 1	1 1	1 1	NS

Existe una mejoría leve sensitiva a predominio proximal y no la zona distal.

CUADRO 09 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 05

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ROT EXTERNA	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05

Se aprecia una mejoría leve de la función motora desde el inicio del tratamiento existe una significancia estadística con una $p < 0.05$

**CUADRO 10 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 05**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 2	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	3 2	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S3	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S5	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05

Se aprecia una mejoría de la función sensitiva a medida que transcurre el tiempo existe una significancia estadística con una $p < 0.05$

CUADRO 11 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 06

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
EXTENSOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	2/5	3/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
ROT EXTERNA	0	1/5	1/5	2/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	2/5	2/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

**CUADRO 12 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 06**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 3	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S3	0 0	1 1	1 1	1 1	<0.05
S5	0 0	1 1	1 1	1 1	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función sensitiva a predominio proximal con un $p < 0.05$

CUADRO 13 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 07

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	1	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSOR	1	1/5	1/5	1/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ADUCTOR	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ROT INTERNA	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
ROT EXTERNA	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
PLANTIFLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
INVERSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05
EXTENSION	0	1/5	1/5	1/5	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función motora a predominio proximal con un $p < 0.05$

**CUADRO 14 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 07**

	basal	01 mes	03mes	06 meses	P
	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	Dere isquie	
D4	0 0	0 0	3 2	3 3	<0.05
D8	0 0	1 1	2 2	3 3	<0.05
D12	0 0	1 1	2 2	3 3	<0.05
S1	0 0	1 1	2 2	2 2	<0.05
S3	0 0	1 1	1 1	1 1	<0.05
S5	0 0	1 1	1 1	1 1	<0.05

En el presente cuadro se aprecia una mejoría parcial de la función sensitiva a predominio proximal con un $p < 0.05$

CUADRO 15 EVALUACION DE LA FUERZA DE LOS GRUPOS MUSCULARES COMPARANDO EL BASAL Y DESPUÉS DE EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE, SEGÚN MESES DESPUES DEL TRANSPLANTE PACIENTE NUMERO 08

	pre transplante	01 mes despues	03mes despues	06 meses despues	P
<u>CADERA</u>					
FLEXOR	0	0	1/5	2/5	<0.05
EXTENSOR	0	0	1/5	2/5	<0.05
ABEDUCTOR	0	0	1/5	2/5	<0.05
ADUCTOR	0	0	1/5	2/5	<0.05
ROT INTERNA	0	0	1/5	2/5	<0.05
ROTACION	0	0			<0.05
EXTERNA	0	0	1/5	2/5	<0.05
<u>RODILLA</u>					
FLEXION	0	0	0	1/5	<0.05
EXTENSION	0	0	0	1/5	<0.05
<u>TOBILLO</u>					
DORSIFLEXION	0	0	0	0	NS
PLANTIFLEXION	0	0	0	0	NS
EVERSION	0	0	0	0	NS
INVERSION	0	0	0	0	NS
<u>DEDOS DEL PIE</u>					
FLEXION	0	0	0	0	NS
EXTENSION	0	0	0	0	NS

En el cuadro se aprecia Leve mejoría en la función motora hasta los 06 meses de seguimiento.

**CUADRO 16 SENSACION POR DERMATOMERA, SEGÚN TIEMPO
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE PACIENTE NUMERO 08**

	basal		01 mes		03mes		06 meses		P
	Dere isquie		Dere isquie		Dere isquie		Dere isquie		
D4	0	0	0	0	2	2	3	3	<0.05
D8	0	0	1	1	2	2	2	2	<0.05
D12	0	0	1	1	2	2	2	2	<0.05
S1	0	0	1	1	2	2	2	2	<0.05
S3	0	0	1	1	1	1	1	1	<0.05
S5	0	0	1	1	1	1	1	1	<0.05

En el cuadro se aprecia que Existe una mejoría sensitiva a predominio proximal y no la zona distal.

**CUADRO 17 MEDICION DE ESCALA DE FRANKEL SEGÚN MESES
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE**

	BASAL	MES1	MES2	MES3	MES4	MES5	MES6
CASO1	A	B	B	B	C	C	C
CASO2	A	B	B	B	B	C	C
CASO3	A	A	B	B	B	C	C
CASO4	A	A	A	A	A	A	A
CASO5	A	A	A	B	B	B	B
CASO6	A	A	B	B	B	C	C
CASO7	A	B	B	B	B	B	B
CASO8	A	A	B	B	B	B	B

En el cuadro se aprecia que 04 de los ocho pacientes, a los 06 meses de seguimiento presentan FRANKEL C, 03 llegan a mejorar a FRANKEL B, y uno sin ninguna mejoría continua con FRANKEL A

CUADRO 18 MEDICION DEL PUNTAJE MOTORA AL PINCHAZO EN LA ESCALA DE ASIA, DESAGREGANDO ZONA DERECHA Y ZONA INQUIERDA SEGÚN MESES TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE

			BASA L			1 MES			3 MES			6 MES	<P
	D	I	TOTA L	D	I	TOTAL	D	I	TOTA L	D	I	TOTA L	
CASO1	25	25	50	26	27	53	27	28	55	30	29	59	<0.05
CASO2	25	25	50	27	27	54	28	28	56	30	30	60	<0.05
CASO3	25	25	50	26	26	52	27	27	54	29	29	58	<0.05
CASO4	25	25	50	25	25	50	25	25	50	25	25	50	NS
CASO5	25	25	50	25	25	50	26	27	53	26	27	53	<0.05
CASO6	25	25	50	26	27	53	27	28	55	30	29	59	<0.05
CASO7	25	25	50	25	25	50	2 6	2 7	53	26	2 7	53	<0.05
CASO8	25	25	50	26	27	53	2 6	2 7	53	27	2 7	54	<0.05

En el cuadro se aprecia que Existe una mejoria en el puntaje motor en 07 pacientes en 01 no existe ninguna mejoria

CUADRO 19 MEDICION PUNTAJE SENSITIVO AL PINCHAZO CON AGUJA DE ESCALA DE ASIA, DESAGREGANDO ZONA DERECHA Y ZONA ISQUIERDA SEGÚN MESES TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE

	BASAL		1 MES		3 MESES		6 MESES		<P				
	D	I	TOTAL	D	I	TOTAL	D	I	TOTAL	D	I	TOTAL	
CASO1	24	23	47	28	28	56	29	26	57	29	29	58	<0.05
CASO2	25	25	50	27	26	53	28	28	56	29	28	57	<0.05
CASO 3	24	24	48	27	25	52	29	29	58	29	29	58	<0.05
CASO 4	22	23	45	22	23	45	22	23	45	22	23	45	NS
CASO5	23	23	46	27	28	55	27	28	55	28	28	56	<0.05
CASO6	25	25	50	27	27	54	28	28	56	29	28	57	<0.05
CASO 7	24	24	48	26	25	51	29	26	55	29	27	56	<0.05
CASO 8	22	23	45	21	22	43	24	23	47	25	24	49	<0.05

En el cuadro se aprecia que Existe una mejoría en el puntaje sensitivo en los 07 pacientes

**CUADRO 20 MEDICION DE LA FUNCION VESICAL SEGÚN MESES
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE**

	BASAL	MES1	MES2	MES3	MES4	MES5	MES6
CASO1	0	1	1	2	2	3	3
CASO2	0	1	1	2	2	3	3
CASO3	0	1	1	2	2	3	3
CASO4	0	1	1	1	1	2	2
CASO5	0	1	1	2	2	2	3
CASO6	0	1	1	2	2	3	3
CASO7	0	1	1	2	2	2	2
CASO8	0	1	1	1	1	2	2

En el cuadro se aprecia que Ninguno después de 06 meses ninguno tiene sonda vesical permanente o necesita de cateterización para su micción, los que tienen función vesical cuantificada como 02 se complementan con maniobras de Crede.

**CUADRO 21 EFECTOS SECUNDARIOS SEGÚN MESES
TRANSCURRIDO DESDE REALIZACION DEL TRANSPLANTE DE
CELULAS MADRE**

	INMEDIATO	01 mes	03mes	06 meses
CEFALEA	NO	NO	NO	NO
NAUSEAS	NO	NO	NO	NO
DOLOR	NO	NO	NO	NO
FIEBRE	1 PTTE	NO	NO	NO
OTROS	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO

En el cuadro se aprecia ningún efecto secundario ni complicación alguna en todos los pacientes transplantados.

VI.- DISCUSION

Se aprecia en los cuadros, que existe una mejoría parcial tanto motora como sensitiva, esto coincide con muchos trabajos en el mundo, que demuestran una mejoría con trasplante de células madre adultas autólogas, este tratamiento utilizado mejora, parcialmente, su función sensitiva, y parcialmente su función motora, además, de la micción. Sólo 01 paciente no tuvo recuperación motora.

Las limitaciones de la presente tesis es que no tiene grupo control, que el grupo de pacientes es reducido (Nº 08) y que el tiempo de seguimiento es muy corto(06 meses), lo ideal sería 02 años.

La mejoría de estos pacientes es porque que, las Células Madres son la fuente de factores de crecimiento que influyen positivamente en la lesión medular y además que facilitan la remielinización de los axones, se cree que, las células madre también estimulan el crecimiento endógeno de los axones. Además, estarían bloqueando a los factores inhibidores del crecimiento del axón, que se producen producto de la lesión medular, y que, al inhibirlos, a estos factores inhibitorios, favorecen el crecimiento neuronal, es por eso que, los mejores resultados se ven cuando el trasplante es más temprano, se considera ideal, a partir del mes producida la lesión medular. (62, 63,64, 65,67,68,70,71, 73, 74,76)

Los resultados son buenos, ya que sin el tratamiento su mejoría es nula, cuando se realiza este trasplante de médula ósea, es sorprendente ver que a los pocos días el paciente refiere una mejora notable de la fuerza por encima de la lesión mejorando su fuerza de miembros superiores y la fuerza de la cintura pelviana. Esto se debería a que las Células Madre actúan como un neuroprotector de los factores neurotróficos, al secretar diversos factores como son: BDNF(factor neurotrófico derivado del cerebro), NGF (Factor de crecimiento neuronal) VEGF(Factor de crecimiento Endovascular), más que por la regeneración neuronal de transdiferenciación en células neuronales o gliales.

Se postula que la mejora rápida a las 2 semanas del tratamiento, es por la re-mielinación de los axones dañados del paciente. Existe un alto porcentaje de diferenciación del oligodendrocito de las células donante derivadas de Médula Ósea. Otra teoría propone que, las células trasplantadas, proporcionan factores que apoyan crecimiento de las células anfitrionas. (61, 62, 63,64, 65,66,67,68,69,70,71, 72, 73, 74, 75.76).

El paciente número 04 no ha tenido ninguna mejoría, esto podría atribuirse a que el paciente hizo ya, en forma prematura, el quiste medular y al no usar nosotros puentes hidrogeles o trasplantes con nervios sensitivos, no ha tenido oportunidad de remielinizar la zona del quiste medular.

En el Traumatismo Vertebral Medular (TVM) se produce la lesión inicial física, y posteriormente una respuesta inflamatoria secundaria, causada por:

1.- Daño a los vasos sanguíneos, produciendo una ausencia o disminución de la irrigación medular, induciendo hacia una isquemia local.

2.- Una respuesta inmune.

Las causas típicas de lesiones incluyen el daño por compresión o estiramiento que está asociado con la ruptura de los axones en los nodos de Ranvier, lo que lleva a la retracción axonal (8). Además, los axones proximales a la zona de la lesión que no se retraen se sabe que desarrollan anomalías tales como pérdida de la mielinización y la hinchazón del cuerpo axonal, (degeneración Walleriana) lo que resulta en la pérdida de la excitabilidad (9). La desmielinización por la muerte de los oligodendrocitos que rodean el axón, un proceso que se produce a las 3 semanas después de la lesión inicial (10). La importancia del fenómeno de desmielinización es que, la remielinización inducida por la administración de las células de Schwann ha demostrado tener beneficios en el TVM (11). Mecánicamente, la muerte de oligodendrocitos parece estar relacionado con el receptor FAS. (receptores de muerte es el CD95 o FAS) La muerte de las neuronas posteriores a TVM se asocia con la liberación de glutamato y otras excitotoxinas como conexión ATP (16,18),(19).

Se agrega además, una exposición de los canales de potasio en la célula neuronal que ocasiona la acumulación de los iones a nivel intracelular, por lo tanto modificar adicionalmente la capacidad de transmitir señales eléctricas (20). La inhibición de la acción de los canales rápidos de potasio utilizando 4-aminopiridina ha demostrado algunos efectos terapéuticos en los ensayos clínicos (22-25).

Entonces, en el proceso inicial de la lesión medular tenemos; a) lesión directa en los axones de las mismas neuronas tanto sensitivas como motoras de la medula, b) Las respuestas inflamatorias que estimulan una cascada que perpetúa a sí mismo de retracción axonal, c) La muerte de los oligodendrocitos mediada por una respuesta inflamatoria. d) la estimulación de mediadores como NOGO (Es una proteína asociada a la **mielina** con mayor efecto inhibitorio del sistema central, aunque también existen otras que ejercen un papel similar como son las glicoproteínas asociadas a los oligodendrocitos (OMpg) o las glicoproteínas asociadas a la mielina (MAG).) que impiden restablecimiento axonal endógena.

Por lo tanto, el tratamiento en TVM consiste en siempre realizar una laminectomía descompresiva para disminuir el efecto de la lesión directa o primaria y dar tratamiento antiinflamatorio, con metilprednisolona, para disminuir la respuesta inflamatoria.

Después de que los axones se lesionan, el componente de la mielina de los axones liberan al medio extracelular donde generan inhibidores de crecimiento de neuronas (34). Inhibidores incluyen Nogo-A, (Es una proteína asociada a la mielina con mayor efecto inhibitorio del sistema central.), la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y glicoproteína mielina oligodendrocito (OMgp). Las tres proteínas se unen al mismo receptor, el receptor de Nogo-A (35), e inhiben la migración del cono de crecimiento hacia el área de la lesión. La inhibición de este receptor usando antagonistas ha demostrado la cicatrización

de la lesión post-TVM en ratas (36). Se postula que las células madre también inhiben a este receptor, por eso es que, la utilización por vía endovenosa, de Células Madre, en forma complementaria a la intralesional ayuda al resultado en los pacientes con TVM

Otro inhibidor de la reparación axonal después de la lesión, son los astrocitos reactivos que modifican el tejido neuronal medular lo realiza través de la secreción de factores tales como los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), incluyendo el NG-2 (Antígeno neural / glial 2, es un proteoglicano de membrana), neurocan, brevican, phosphacan, y versican (38). Sus cadenas laterales de estos proteoglicanos, inhiben el crecimiento del nervio y en algunos casos, contribuyen a la formación de la cicatriz glial que actúa como una barrera física para regeneración del axón (39). La administración de la enzima condroitinasa ABC, que escinde estas cadenas laterales ha demostrado una actividad inhibidora de los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs) in vitro (40).

La angiogénesis es una parte integral de los procesos de curación. En el contexto de la lesión de la médula espinal, el factor inducible por hipoxia (HIF) activa numerosos efectores, tales como BDNF, VEGF, SDF-1 y NO, que tratan de restaurar el "nicho neurovascular" después que se ha producido el daño a nivel de la médula espinal (43). Estas moléculas actúan no sólo en la creación de nuevos vasos sino también están implicados en la neurogénesis. (44). El trasplante de células madre progenitoras neuronales con el factor angiogénico

(VEGF) ha demostrado que estimula la angiogénesis. (45). Adicionalmente, la administración de células progenitoras provenientes de sangre periférica CD133 acelera la curación en parte a través de la secreción de factor angiogénico (VEGF) (46). Por lo tanto se postula que la colocación de las célula madre adultas autólogas crean nuevos vasos, producto de la angiogénesis inducida, y por lo tanto, mejoran el funcionamiento de la médula espinal lesionada.

Existe un protocolo que combinar la administración de células madre en el área de la lesión, junto con la movilización de células madre endógenas. Yoon et al (9) evaluaron un total de 48 pacientes con TVM completa ASIA A en la zona cervical o torácica se realizó el tratamiento a las 2 semanas después de la lesión (aguda), y a las 2-8 semanas después de la lesión (subagudo), o trasplantados más de 8 semanas después de la lesión (crónica). El tratamiento consistió en células autólogas de médula ósea mononucleares administradas en seis inyecciones de 300-uL que rodean el sitio de la lesión con la profundidad de inyección de 5 mm de la superficie dorsal y 5 mm lateral desde la línea media. La lesión fue expuesta por laminectomía una vértebra de arriba para abajo y uno de la duramadre se cortó luego, evitando la aracnoides, que fue abierta posteriormente por separado con micro tijeras. se administró factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en 5 ciclos mensuales de 5 inyecciones diarias en el comienzo del mes a una concentración de 250 g/m² de superficie corporal. Se observó que el procedimiento fue sin complicaciones, con eventos adversos leves. Se

encontró una mayor incidencia de dolor neuropático en la subaguda y crónica de los pacientes tratados en comparación con los pacientes agudos y control. Mejoría neurológica (FRANKEL A pasa a B o C, en el 29,5% y el 33,3% de los pacientes en los grupos de agudos y sub-agudos, respectivamente. Este trabajo también coincide con la presente tesis ya que la administración de células madre mejora la función medular de un FRANKEL A hasta FRANKEL B o C a los 06 meses.

La mayoría de trabajos publicados en el mundo, en la actualidad son de pequeñas series, y en todos ellos se demuestra que el tratamiento es inocuo, que no produce ningún tipo de complicaciones.

Los estudios coinciden con la presente tesis, en las cuales se han utilizado células madre para pacientes paraplegicos. Chernykh y et al (68) tratan a 36 pacientes con TVM crónica (26 varones y 10 mujeres) con degeneración quística y / o atrófica en la RM y no hay mejoría clínica en los últimos 6 meses. La mitad de los pacientes fueron sometidos a meningotomía mientras que la otra mitad se sometieron a la misma cirugía con médula ósea autóloga. Los grupos de tratamiento fueron similares en edad, sexo, duración TVM, y el grado de lesión neurológica. Los pacientes con TVM cervical tuvieron una mejoría significativa en la puntuación de la escala ASIA sensorial, que mejoró de $44,3 \pm 5,0$ a $58,3 \pm 7,2$, y en la puntuación de la escala ASIA motor de $22,2 \pm 3,5$ a $31,0 \pm 3,2$ ($p < 0,05$). Esta serie coincide con nuestro trabajo la cual encontramos también una mejoría en las los puntajes de ASIA en la parte sensitiva y motora. En contraste, no hubo mejoras significativas en los pacientes del grupo control (puntaje de sensibilidad cambio de $53,0 \pm 7,0$ a $58,3$

$\pm 7,2$, el cambio de puntuación motor de $19,60 \pm 0,84$ a $21,7 \pm 0,8$). Este estudio demuestra que, en primer lugar, no existe ninguna complicación en el uso de célula madre, que existe una mejoría en el aspecto motor y sensitivo, pero, si bien es cierto nuestro grupo control es el mismo paciente al inicio del tratamiento y la limitante del presente trabajo es que no ha tenido un grupo control externo.

También se observa que ninguno forma escaras sacras porque al mejorar su fuerza por encima de la lesión tenían un movimiento propio que les permitía moverse hacia los lados y no permanecer quietos.

Cristante y et al (70) llevó a cabo un estudio prospectivo no aleatorio en 39 pacientes con lesión crónica (> 2 años después de la lesión) con Lesión Medular completa. Los pacientes se sometieron a la administración subcutánea de Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) durante 5 días consecutivos anteriores a la extracción por aféresis de células madre mesenquimales (MSCs.) de sangre periférica se extrajo hasta $2,5 \times 10^6$ células CD34 + por kilogramo de peso corporal. Estas células luego fueron infundidas directamente en el sitio de la lesión medular mediante arteriografía espinal directa. El resultado es que el 66,7% (26/39) mostró una mejoría en su respuesta. En el estudio, podemos observar que 7 de los 8 pacientes, han tenido una mejoría motora parcial. Todos los pacientes, a los pocos días del trasplante, han mejorado su función motora, por encima de

la lesión, probablemente por la remielinización debido a los factores de crecimiento neuronal secretadas por la misma células madre adulta.

En otro estudio aleatorizado de médula ósea con células madre, Kishk y et al (95) con 64 pacientes con TVM crónica (3,6 años) que no presentaban mejoría espontánea en el examen neurológico durante más de 6 meses. Cuarenta y cuatro pacientes fueron incluidos en la terapia celular y 20 pacientes que declinaron tratamiento fueron considerados como controles. Este estudio difiere de los otros estudios en los que el 71% de los pacientes tenían TVM incompleta. Los autores utilizaron inyecciones intratecales de células madre mesenquimales(MSC), que consta de 5×10^6 a 10×10^6 mononuclear de la médula ósea MSC por kilogramo de peso corporal cada mes durante 6 meses,. Por eso consideramos que lo ideal sería aplicar además del procedimiento, realizar un trasplante cada mes todos los meses, para así mejorar los resultado, sin embargo esto no se ha podido realizar debido a que se no cuenta con los recursos suficientes para hacerlo. El estudio muestra el grupo de células madre mesenquimales MSC tenía un mayor grado de mejoría en las puntuaciones motoras (41%, 18/44) que el grupo control (10%, 2/20, $p = 0,02$). Sin embargo, la mejoría fue sólo de 1 a 2 puntos en la escala ASIA, Un paciente desarrolló la encefalomiелitis aguda diseminada 6 horas después de la tercera inyección de células madre mesenquimales (MSCs). Además, 56% (24/43) de los pacientes tratados desarrollaron dolor neuropático que van de severidad basado en el EVA 5 a 7 puntos (en una escala de 10 puntos) en 1 a 2 días de las inyecciones en comparación con ausencia de dolor en el control

grupo ($p < 0,001$) La espasticidad, fue significativamente mayor en el grupo tratado ($p < 0,001$). La diferencia de resultados con nuestro estudio es que, en primer lugar, el tiempo en la cual se está realizando el trasplante; nosotros lo hemos realizado antes de los 06 meses, es decir, antes que se produzca el quiste medular que impide el crecimiento axonal de repuesto. Por lo tanto una recomendación es realizar el trasplante antes que el paciente cumpla 06 meses de la lesión medular

Kumar(67) y sus colegas realizaron un estudio no aleatorio, de etiqueta abierta para evaluar los efectos de la inyección intratecal de células mononucleares de médula ósea (CD34 +) en 297 pacientes. Aunque la gran mayoría de estos pacientes tenían TVM crónica. Los autores no observaron complicaciones o eventos adversos graves, este trabajo también coincide con la presente tesis, en lo que respecta que es una técnica segura, en el estudio de Kumar observaron una mejoría neurológica en el 32,6% de los pacientes, con el 30,5% de la calificación a escala ASIA A los pacientes que progresan a ASIA B / C / D. además, cuando más células CD34 +inyectaban, existía una mayor mejoría. Este trabajo también presenta resultados semejantes de mejoría de los pacientes trasplantados, por lo tanto parece ser que cuando más temprano se realiza el procedimiento se obtiene mejores resultados.

Syková y et al (65) a 1 año después del trasplante de médula ósea autóloga en 20 pacientes con TVM completo. Los pacientes fueron tratados en forma temprana después de la lesión traumática (rango 10-467 días) a través de la

administración intraarterial o intravenosa. TVM aguda (10-30 días)(n = 7) y TVM crónica (2-17 meses después de la lesión, n = 13). Se informó mejoría neurológica dentro de los 3 meses para 83% (5/6) de los pacientes cuando la aplicación fue intraarterial directa. Este resultado es similar a la reportada por Cristante et al., (70) quienes encontraron 66% de pacientes que muestran mejoría utilizando una técnica similar. No hay eventos adversos significativos.

Huang (77) y sus colegas implantaron bulbos fetales olfatorios de 3-4 meses de gestación en 16 pacientes con enfermedad crónica (tiempo medio de 4,3 años después de la lesión medular, rango de 1.5-8 años) SCI. Los autores no informaron efectos adversos del procedimiento quirúrgico o las células trasplantadas. Seguimiento de resonancia magnética no reveló nuevos cambios en el parénquima de la médula espinal o formaciones quísticas.

El presente estudio coincide con muchos estudios mundiales en que no existe ninguna complicación por la utilización de Células Madre en el paciente con lesión medular completa, y que el procedimiento es factible. Además demuestra que existe una mejoría parcial tanto motora como sensitiva, se espera, que, en el futuro, el uso de estimulantes del crecimiento neuronales, el uso de inhibidores de los factores inhibitorios del crecimiento del axón y el uso de estimulantes que ayuden a la trans-diferenciación neuronal de las células madre trasplantadas, hará que la recuperación sea mayor y los pacientes parapléjicos o cuadripléjicos por TVM pasen a la historia.

VII. CONCLUSIONES

1. Existe una mejoría clínica parcial motora y sensitiva, en los pacientes que recibieron trasplante de Células Madre Adultas extraídas de medula ósea del propio paciente, en un seguimiento a 06 meses.
2. La colocación de células madre adultas autólogas, en pacientes con traumatismo vertebro medular completo, no tiene ningún tipo de complicaciones durante el tiempo que duro el presente estudio, el cual coincide con otros estudios realizados previamente.
3. El trasplante con células madre adultas autólogas debe realizarse antes de los 06 meses de producido el TVM, es decir. antes que se forme la cavidad quística intramedular.

VIII. LIMITACIONES

1. Las limitaciones de la presente tesis es que no tiene grupo control, que el grupo de pacientes es reducido (N^a 08)
2. El tiempo de seguimiento es muy corto(06 meses), lo ideal sería 02 años.

IX. RECOMENDACIONES

1. Los resultados demuestran mejoría parcial tanto motora como sensitiva, por lo tanto, es un procedimiento que se debe realizar en todos los pacientes parapléjicos o cuadripléjicos, en forma rutinaria, para la recuperación parcial de su función medular.
2. Colocación inmediata, después de la lesión, de metilprednisolona y realizar laminectomía descomprensiva de emergencia a todos los pacientes.
3. Realizar el trasplante antes que el paciente cumpla 06 meses de la lesión medular, esto es antes que se forme la cavidad quística en la medula que impida su mejoría.
4. Las recientes mejoras en la terapia de células madre adultas autólogas son alentadores, sin embargo, su fisiopatología aún son poco conocidos, se carece de evidencias directas de los mecanismos de acción, por lo cual se recomienda realizar estudios analíticos de cohortes, con poblaciones mayores, que tengan grupos controles y con más tiempo de evaluación.
5. Continuar seguimiento de los pacientes estudiados hasta los dos años después del procedimiento y evaluar su evolución de los mismos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Mackay-Sim A, Féron F, Cochrane J, Bassingthwaighte L, Bayliss C, Davies W et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial. *Brain* 2008; 131(Pt 9): 2376–2386.
2. Lazo Pedro, Sánchez García Isidro. “Medicina regenerativa y Células madre. Madrid Csic Edic Arbor. 2010.
3. Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, Hasse-Ferreira A, Capucho C, Peduzzi Jd. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med* 2006; 29: 191–203.
4. Syková E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konrádová Sl, Kobyłka P et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006; 15: 1–100.
5. Huang H, Chen L, Wang H, Xi H, Gou C, Zhang J et al. Safety of fetal olfactory ensheathing cell transplantation in patients with chronic spinal cord injury. A 38-month follow-up with MRI. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2006; 20: 439–443.
6. Huang H, Chen L, Wang H, Xiu B, Li B, Wang R Et Al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1488–1491.
7. Huang H, Wang H, Chen L, Gu Z, Zhang J, Zhang F et al. Influence factors for functional improvement after olfactory ensheathing cell transplantation for

chronic spinal cord injury. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2006; 20: 434–438.

8. Park Hc, Shim Ys, Ha Y, Yoon Sh, Park Sr, Choi Bh Et Al. Treatment of complete spinal cord injury pateints by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005; 11: 913–922.

9. Yoon Sh, Shim Ys, Park Yh, Chung Jk, Nam Jh, Kim Mo ET AL. Complete spinal cord injury treatment using autologus bone marrow cell transplantation and bone marow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial. *Stem Cell* 2007; 25: 2066–2073. |

10. Mackay-Sim A. Olfactory ensheathing cells and spinal cord repair. *Keio J Med* 2005; 54: 8–14.

11. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S Et Al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 2005; 128: 2951–2960. |

12. G. B. Boncoraglio, A. Bersano, L. Candelise, B. A. Reynolds, And E. A. Parati. “Stem cell transplantation for ischemic stroke,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, p. CD007231, 2010.

13. G. Martino, R. J. M. Franklin, A. B. Van Evercooren, And D. A. Kerr. “Stem cells in multiple sclerosis (STEMS) consensus group, stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects’,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, no. 5, pp. 247–255, 2010.

14. V. Sahni And J. A. Kessler, “Stem cell therapies for spinal cord injury.” *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, no. 7, pp. 363–372, 2010.
15. R. P. Salewski, E. Eftekharpour, And M. G. Fehlings. “Are induced pluripotent stem cells the future of cell-based regenerative therapies for spinal cord injury?” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 222, no. 3, pp. 515–521, 2010.
16. S. Karumbayaram, B. G. Novitch, M. Patterson Et Al. “Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons,” *Stem Cells*, vol. 27, no. 4, pp. 806–811, 2009.
17. H. Zeng, M. Guo, K. Martins-Taylor Et Al. “Specification of region-specific neurons including forebrain glutamatergic neurons from human induced pluripotent stem cells,” *PLoS One*, vol. 5, no. 7, Article ID e11853, 2010.
18. S. Nemati, M. Hatami, S. Kiani, Et Al. “Long-term self-renewable feeder-free human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors,” *Stem Cells and Development*, vol. 20, no. 3, pp. 503–514, 2011.
19. H. Wichterle And S. Przedborski. “What can pluripotent stem cells teach us about neurodegenerative diseases,” *Nature Neuroscience*, vol. 13, no. 7, pp. 800–804, 2010.
20. H. Wichterle, I. Lieberam, J. A. Porter, T. M. Jessell, Et Al. “Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons,” *Cell*, vol. 110, no. 3, pp. 385–397, 2002.

21. A. D. Ebert, J. Yu, F. F. Rose Jr Et Al. "Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient," *Nature*, vol. 457, no. 7227, pp. 277–280, 2009.
22. S. J. Chen, C. M. Chang, S. K. Tsai Et Al. "Functional improvement of focal cerebral ischemia injury by subdural transplantation of induced pluripotent stem cells with fibrin glue," *Stem Cells and Development*, vol. 19, no. 11, pp. 1757–1767, 2010.
23. H. Kawai, T. Yamashita, Y. Ohta Et Al. "Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 30, no. 8, pp. 1487–1493, 2010.
24. O. Tsuji, K. Miura, Y. Okada Et Al. "Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 28, pp. 12704–12709, 2010.
25. E. Arenas. "Towards stem cell replacement therapies for Parkinson's disease," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 396, no. 1, pp. 152–156, 2010.
26. M. M. Daadi, A. S. Davis, A. Arac Et Al. "Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury," *Stroke*, vol. 41, no. 3, pp. 516–523, 2010.
27. P. M. Pimentel-Coelho And R. Mendez-Otero. "Cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy," *Stem Cells and Development*, vol. 19, no. 3, pp. 299–310, 2010.

28. K. Kim, A. Doi, B. Wen Et Al. “Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells,” *Nature*, vol. 467, no. 7313, pp. 285–290, 2010.
29. J. M. Polo, S. Liu, M. E. Figueroa, Et Al. “Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells,” *Nature Biotechnology*, vol. 28, no. 8, pp. 848–855, 2010.
30. M. Nagai, D. B. Re, T. Nagata Et Al. “Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons,” *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 5, pp. 615–622, 2007.
31. L. Danielyan, R. Schäfer, A. Von Ameln-Mayerhofer Et Al. “Intranasal delivery of cells to the brain,” *European Journal of Cell Biology*, vol. 88, no. 6, pp. 315–324, 2009.
32. C. T. Van Velthoven, A. Kavelaars, F. Van Bel, And C. J. Heijnen. “Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage,” *Pediatric Research*, vol. 68, no. 5, pp. 419–422, 2010.
33. Ronsyn Mw, Berneman Zn, Tendeloo Vfi, Jorens Pg, Ponsaerts P. Can cell therapy heal a spinal cord injury? *Spinal Cord* 2008; 46: 532–539. |
34. Xiao M, Klueber Km, Lu C, Guo Z, Wang H, Roisen Fj. Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery. *Exp Neurol* 2005; 194: 12–30. |
35. Murrell W, Féron F, Wetzig A, Cameon N, Splatt K, Bellette B Et Al. Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn* 2005; 233: 496–515. |

36. Iwatsuki K, Yoshimine T, Kishima H, Aoki M, Yoshimura K, Ishihara M Et Al. Transplantation of olfactory mucosa following spinal cord injury promotes recovery in rats. *Neuroreport* 2008; 19: 1249–1252. |
37. Tuszynski Mh, Steeves Jd, Fawcett Jw, Lammertse D, Kalichman M, Rask C et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: clinical trial inclusion exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord* 2007; 45: 222–231. |
38. Fawcett Jw, Curt A, Steeves Jd, Coleman Wp, Tuszynski Mh, Lammertse D Et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007; 45: 190–205.
39. Steeves Jd, Lammertse D, Curt A, Fawcett Jw, Tuszynski Mh, Ditunno Jf Et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007; 45: 206–221
40. Lammertse D, Tuszynski Mh, Steeves Jd, Curt A, Fawcett Jw, Rask C et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: clinical trial design. *Spinal Cord* 2007; 45: 232–242. |
41. Curt A, Van Hedel Hj, Klaus D, Dietz V. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair. *J Neurotrauma* 2008; 25: 677–685.

42. Wrigley Pj, Gustin Sm, Macey Pm, Nash Pg, Gandevia Sc, Macefield Vg Et al. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cereb Cortex* 2009; 19: 224–232.
43. Anderson, D.K., Beattie, M., Blesch, A. et al. Recommended guidelines for studies of human subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005. 43, 453–458.
44. Benton, R.L., Woock, J.P., Gozal, E., Hetman, M., And Whittemore, S.R. Intraspinial application of endothelin results in focal ischemic injury of spinal gray matter and restricts the differentiation of engrafted neural stem cells. *Neurochem. Res.* (2005). 30, 809–823.
45. Blakemore, W.F The case for a central nervous system (CNS) origin for the Schwann cells that remyelinate CNS axons following concurrent loss of oligodendrocytes and astrocytes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* . (2005). 31, 1–10..
46. Cao, Q.L., Zhang, Y.P., Iannotti, C., et al. Functional and electrophysiological changes after graded traumatic spinal cord injury in adult rat. *Exp. Neurol.* (2005a). 191, 3–16.
47. Cummings, B.J., Uchida, N., Tamaki, S.J., et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord–injured mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2005). 102, 14069–14074.

48. Deng, Y.B., Yuan, Q.T., Liu, X.G., et al. Functional recovery after rhesus monkey spinal cord injury by transplantation of bone marrow mesenchymal-stem cell-derived neurons. *Chin. Med. J. (Engl.)* . (2005). 118, 1533–1541.
49. Gorio, A., Torrente, Y., Madaschi, L., et al. Fate of autologous dermal stem cells transplanted into the spinal cord after traumatic injury (TSCI) 1022. *Neuroscience*. (2004). 12, 179- 189
50. Guest, J.D., Hiester, E.D., and BUNGE, R.P. Demyelination and schwann cell responses adjacent to injury epicenter cavities following chronic human spinal cord injury. *Exp. Neurol.* (2005). 192, 384–393.
51. Iwanami, A., Kaneko, S., Nakamura, M., et al. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J. Neurosci. Res.* (2005). 80, 182–190.
52. Keirstead, H.S., Nistor, G.I., Bernal, G., et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J. Neurosci.* (2005). 25, 4694–4705.
53. Koda, M., Okada, S., Nakayama, T., et al. Hematopoietic stem cell and marrow stromal cell for spinal cord injury in mice. *Neuroreport* (2005). 16, 1763–1767.
54. Kuh, S.U., Cho, Y.E., Yoon, D.H., Kim, K.N., and HA, Y. Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat. *Acta Neurochir. (Wien)* . 2005 147, 985–992.

55. Lee, K.H., Yoon Do, H., Park, Y.G., and LEE, B.H. Effects of glial transplantation on functional recovery following acute spinal cord injury. *J. Neurotrauma* (2005). 22, 575–589.
56. Lepore, A.C., And Fischer, I. lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *Exp. Neurol.* (2005). 194, 230–242.
57. Lu, P., Jones, L., And Tuszynski, M.H. BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury. *Exp. Neurol.* (2005). 191, 344–360.
58. Mansilla, E., Marin, G.H., Sturla, F., et al. Human mesenchymal stem cells are tolerized by mice and improve skin and spinal cord injuries. *Transplant. Proc.* (2005).37, 292–294.
59. Neuhuber, B., Himes, B.T., Shumsky, J.S., Gallo, G., And Fischer, I. Axon growth and recovery of function supported by human bone marrow stromal cells in the injured spinal cord exhibit donor variations. *Brain Res.* (2005). 1035, 73–85.
60. Nistor, G.I., Totoiu, M.O., Haque, N., Carpenter, M.K., And Keirstead, H.S. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia* (2005). 49,385–396.
61. Ohta, M., Suzuki, Y., Noda, T., et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Exp. Neurol.* (2004);187, 266–278.

62. Callera F, Do Nascimento Rx. Delivery of autologous bone marrow precursor cells into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with spinal cord injury: a preliminary safety study. *Experimental Hematology*. 2006;34(2):130–131.
63. Moviglia Ga, Fernandez Viña R, Brizuela Ja, Et Al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytherapy*. 2006;8(3):202–209.
64. Yoon Sh, Shim Ys, Park Yh, Et Al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: phase I/II clinical trial. *Stem Cells*. 2007;25(8):2066–2073.
65. Syková E, Homola A, Mazanec R, Et Al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplantation*. 2006;15(8-9):675–687.
66. Pal R, Venkataramana Nk, Bansal A, Et Al. Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot clinical study. *Cytherapy*. 2009;11(7):897–911.
67. Kumar Aa, Kumar Sr, Narayanan R, Arul K, Baskaran M. Autologous bone marrow derived mononuclear cell therapy for spinal cord injury: a phase I/II clinical safety and primary efficacy data. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2009;7(4):241–248.

68. Chernykh Er, Stupak Vv, Muradov Gm, Et Al. Application of autologous bone marrow stem cells in the therapy of spinal cord injury patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;143(4):543–547.
69. Deda H, Inci Mc, Kurekçi Ae, Et Al. Treatment of chronic spinal cord injured patients with autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: 1-year follow-up. *Cytotherapy*. 2008;10(6):565–574.
70. Cristante Af, Barros-Filho Tep, Tatsui N, Et Al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. *Spinal Cord*. 2009;47(10):733–738.
71. Mackay-Sim A, Féron F, Cochrane J, Et Al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial. *Brain*. 2008;131(9):2376–2386.
72. Lima C, Escada P, Pratas-Vital J, Et Al. Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2010;24(1):10–22.
73. Chhabra Hs, Lima C, Sachdeva S, Et Al. Autologous mucosal transplant in chronic spinal cord injury: an Indian Pilot Study. *Spinal Cord*. 2009;47(12):887–895.
74. Saberi H, Moshayedi P, Aghayan H-R, Et Al. Treatment of chronic thoracic spinal cord injury patients with autologous Schwann cell transplantation: an interim report on safety considerations and possible outcomes. *Neuroscience Letters*. 2008;443(1):46–50.
75. Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Et Al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord

injury: phase I study results. *Journal of Neurosurgery Spine*. 2005;3(3):173–181.

76. B. H. Dobkin, A. Curt, And J. Guest, “Cellular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury,” *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 20, no. 1, pp. 5–13, 2006.

77. Huang H, Chen L, Xi H, Wang Q, Zhang J, Liu Y, Zhang F., Olfactory ensheathing cells transplantation for central nervous system diseases in 1,255 patients. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2009 Jan;23(1):14-20.

78. D. Lammertse, M. H. Tuszynski, J. D. Steeves Et Al., “Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design,” *Spinal Cord*, vol. 45, no. 3, pp. 232–242, 2007.

79. J. Cai, K. S. Ziemba, G. M. Smith, And Y. Jin. “Evaluation of cellular organization and axonal regeneration through linear PLA foam implants in acute and chronic spinal cord injury,” *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 83, no. 2, pp. 512–520, 2007.

80. M. Merle, A. L. Dellon, J. N. Campbell, And P. S. Chang. “Complications from silicon-polymer intubulation of nerves,” *Microsurgery*, vol. 10, no. 2, pp. 130–133, 1989. [123] Y. Zhong and R. V. Bellamkonda, “Biomaterials for the central nervous system,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 5, no. 26, pp. 957–975, 2008.

81. G. Orive, E. Anitua, J. L. Pedraz, And D. F. Emerich. “Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, no. 9, pp. 682–692, 2009.

82. S. J. Taylor And S. E. Sakiyama-Elbert. "Effect of controlled delivery of neurotrophin-3 from fibrin on spinal cord injury in a long term model," *Journal of Controlled Release*, 2006. vol. 116, no. 2, pp. 204–210,
83. G. E. Rooney, C. Moran, S. S. McMahon Et Al. "Gene- modified mesenchymal stem cells express functionally active nerve growth factor on an engineered poly lactic glycolic acid (PLGA) substrate," *Tissue Engineering Part A*, 2008.vol.14,no.5, pp. 681–690,
84. C. E. Kang, P. C. Poon, C. H. Tator, And M. S. Shoichet. "A new paradigm for local and sustained release of therapeutic molecules to the injured spinal cord for neuroprotection and tissue repair," *Tissue Engineering Part A*, 2009.vol.15,no.3,pp. 595–604,
85. Y.C. Wang, Y.-T. Wu, H.-Y. Huang Et Al. "Sustained intraspinal delivery of neurotrophic factor encapsulated in biodegradable nanoparticles following contusive spinal cord injury," *Biomaterials*, 2008. vol. 29, no. 34, pp. 4546–4553,
86. S. Das, A. K. Mandal, A. Ghosh, S. Panda, N. Das, And S. Sarkar, "Nanoparticulated quercetin in combating age related cerebral oxidative injury," *Current Aging Science*, vol. 1, no. 3, pp. 169–174, 2008.
87. H. E. Olson, G. E. Rooney, L. Gross Et Al. "Neural stem cell- and schwann cell-loaded biodegradable polymer scaffolds support axonal regeneration in the transected spinal cord," *Tissue Engineering Part A*, vol. 15, no. 7, pp. 1797–1805, 2009.

www.stemcellschjina.com.

www.xcell-center

88. . Bakshi A, Barshinger Al, Swanger Sa, Madhavani V, Shumsky Js, Neuhuber B, et al. Lumbar puncture delivery of bone marrow stromal cells in spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation. *J Neurotrauma* 2006; 23:55-65,
89. Cristante Af, Barros-Filho Te, Tatsui N, Mendrone A, Caldas Jg, Camargo A, et al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. *Spinal Cord* 2009; 47:733-738,
90. Fehlings Mg, Vawda R. Cellular treatments for spinal cord injury: the time is right for clinical trials. *Neurotherapeutics* 8:704-720, 2011.
91. Geisler Fh, Coleman Wp, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine (Phila Pa 1976)* 26:24 SupplS87-S98, 2001.
92. Harrop Js, Maltenfort Mg, Geisler Fh, Coleman W, Jones La, Wirth E, Et Al.: Traumatic thoracic ASIA A examinations and potential for clinical trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 34:2525-2529, 2009.
93. Jones La, Lammertse Dp, Charlifue Sb, Kirshblum Sc, Apple Df, Ragnarsson Kt, et al.: A phase 2 autologous cellular therapy trial in patients with acute, complete spinal cord injury: pragmatics, recruitment, and demographics. *Spinal Cord* 48:798-807, 2010.
94. King-Robson J. Encouraging regeneration in the central nervous system: is there a role for olfactory ensheathing cells?. *Neurosci Res* 69:263-275, 2011 CrossRef

95. Kishk Na, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmoud H, Et Al.: Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24:702-708.
96. MAYOR S: First patient enters trial to test safety of stem cells in spinal injury. *BMJ* 2010; 341:c5724.
97. Saberi H, Firouzi M, Habibi Z, Moshayedi P, Aghayan Hr, Arjmand B, Et Al.: Safety of intramedullary Schwann cell transplantation for postrehabilitation spinal cord injuries: 2-year follow-up of 33 cases. Clinical article. *J Neurosurg Spine* 15:515-525, 2011 Abstract
98. Seledtsova Gv, Rabinovich Ss, Belogorodtsev Sn, Parlyuk Ov, Seledtsov Vi, Kozlov Va: Delayed results of transplantation of fetal neurogenic tissue in patients with consequences of spinal cord trauma. *Bull Exp Biol Med* 149:530-533, 2010.
99. Steeves Jd, Kramer Jk, Fawcett Jw, Cragg J, Lammertse Dp, Blight Ar, Et Al. Extent of spontaneous motor recovery after traumatic cervical sensorimotor complete spinal cord injury. *Spinal Cord* 49:257-265, 2011.
100. Tetzlaff W, Okon Eb, Karimi-Abdolrezaee S, Hill Ce, Sparling Js, Plemel Jr, et al.: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28:1611-1682, 2011
101. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair: a challenge for contemporary neurobiology. *Histol Histopathol* 24:107-116, 2009.

102. Park Jh, Kim Dy, Sung Iy, Choi Gh, Jeon Mh, Kim Kk, Jeon Sr. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. Neurosurgery. 2012 May;70(5):1238-47.

XI. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACION DE LESION MEDULAR

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

MOTOR

KEY MUSCLES

Level	R	L	Muscles
C2			
C3			
C4			
C5			Elbow flexors
C6			Wrist extensors
C7			Elbow extensors
C8			Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1			Finger abductors (little finger)
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
L2			Hip flexors
L3			Knee extensors
L4			Ankle dorsiflexors
L5			Long toe extensors
S1			Ankle plantar flexors
S2			
S3			
S4-5			

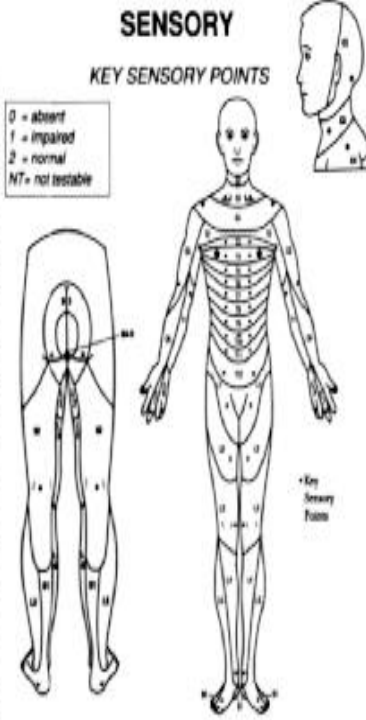
0 = total paralysis
 1 = palpable or visible contraction
 2 = active movement, gravity eliminated
 3 = active movement, against gravity
 4 = active movement, against some resistance
 5 = active movement, against full resistance
 NT = not testable

Voluntary anal contraction (Yes/No)

SENSORY

KEY SENSORY POINTS

0 = absent
 1 = impaired
 2 = normal
 NT = not testable



*Key Sensory Points

Level	LIGHT TOUCH		PIN PRICK	
	R	L	R	L
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				

Any anal sensation (Yes/No)

TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	(MAXIMUM)	(50)	(50)	(100)	MOTOR SCORE							

TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	(MAXIMUM)	(56)	(56)	(56)	(56)	PIN PRICK SCORE		(max: 112)		LIGHT TOUCH SCORE		(max: 112)	

NEUROLOGICAL LEVEL <small>The most caudal segment with normal function</small>											
	SENSORY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				COMPLETE OR INCOMPLETE?	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<small>Incomplete = presence of any sensory or motor function in lowest sacral segment</small>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				ZONE OF PARTIAL PRESERVATION	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<small>Partially innervated segments</small>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				SENSORY	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				MOTOR	<input type="checkbox"/>

ANEXO 02.- CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

DOCUMENTO DE INFORMACION Y FICHA DE CONSENTIMIENTO PARA UN ESTUDIO

ESTUDIO: TRANSPLANTE CON CELULAS MADRE ADULTAS AUTOLOGAS EN PACIENTES PARAPLEGICOS O CUADRIPLÉGICOS POR TRAUMATISMO VERTEBRO MEDULAR COMPLETO EN HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES. LIMA - PERU. AÑOS 2012- 2013.

INSTITUCION: HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES. LIMA - PERU.

INVESTIGADOR: Dr. Edwin E. Suárez Alvarado. (Investigador principal), Neurocirujano. Jefe Del Servicio de neurocirugía Del HNSEB.

En este Hospital se está realizando un estudio que pretende demostrar si la colocación de células madre adultas que existen en la médula ósea, obtenidas del propio paciente, que son trasplantados a nivel de líquido cefalorraquídeo, a través de punción lumbar de los pacientes que presentan lesión medular completa por traumatismo vertebral medular completo agudo, subagudo, o por laminectomía con escarectomía de la lesión medular en los pacientes, crónicos mejora la efectividad clínica del

paciente (llámense función medular) con inyecciones de concentrado de celulas madre a nivel perilesional.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria.

QUE ES LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE EL PRESENTE ESTUDIO:

Este documento brinda información sobre los propósitos de este estudio y sobre sus beneficios y riesgos que implica su participación. Por favor lea cuidadosamente la información que prosigue y si tiene alguna duda pregunte.

1. POR QUE SE ESTA REALIZANDO LA INVESTIGACION?.- El aumento de casos relacionados con los traumatismos vertebro medulares completos en el Perú es bastante alarmante. Al no existir en la actualidad tratamientos clínicos para lesión de la médula espinal que mejoren la función, se tiene que se está realizando en diferentes partes del mundo este tratamiento alternativo, que tiene resultados variables, en diferentes estudios realizados.

2. .CUAL ES EL PROPOSITO DEL ESTUDIO?.- Es demostrar si la colocación de células madre adultas que existen en la aspiración de médula ósea, obtenidas del propio paciente, y que se colocan por laminectomia con escarectomia de la lesión medular en los pacientes, con TVM agudos, subagudos o crónicos mejora la efectividad clínica del paciente.

3. QUIEN ESTA REALIZANDO EL ESTUDIO?:_Es realizado por el equipo de neurocirujanos asistenciales del Hospital Sergio Bernales. Los

anestesiólogos, los hematólogos que realizan la extracción de la médula ósea y su posterior purificación para la obtención del concentrado de células madre y esto comandado por el Dr. Edwin Suárez Alvarado. Neurocirujano.

4. UN PACIENTE NO DEBE SER INCLUIDO EN EL PRESENTE ESTUDIO SI TIENE:

- Traumatismos vertebro medulares incompletos
- Negación a realizarse el trasplante de células madre.
- Lesión cerebral anóxica
- Incapacidad para dar su consentimiento informado
- Sepsis agregada.
- Déficit neurológicos atribuidos a las lesiones por encima de C-5.
- Accidentes Cerebro-vascular con hemorragia intracraneal,
- Lesiones agudas del cerebro, meningitis, hidrocefalia u otras enfermedades potenciales donde la presión en el líquido cerebroespinal se incrementa.
- Esclerosis múltiple.
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Parálisis Cerebral.
- La evidencia de cáncer en los últimos 3 años anteriores.
- Uso de Inmunosupresores.
- Recuento de plaquetas menor de 100.000.
- Recuento de glóbulos blancos mayor de 15.000 al menos que el paciente esté con los esteroides.

- Trastornos hemorrágicos
- Infección de la piel en el lugar de la perfusión.
- Embarazadas o que planean quedar embarazadas

5.- CUALES SON LOS RIESGOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Los propios e inherentes a la una cirugía convencional clásica como son infecciones, y las que se producen por aspirado de medula ósea que son disminución del hematocrito, que son recuperables en el tiempo.

6.-CUALES SON LOS BENEFICIOS POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Que pueda el paciente recuperar su función medular en forma parcial ya que en la actualidad no tiene ninguna esperanza de recuperar su función medular (TVM completo).

7.-A QUIEN PUEDE LLAMAR SI TIENE ALGUNA PREGUNTA O PROBLEMA: Dr. Edwin Suarez Alvarado. Tef 996491530

8.-QUE INFORMACION MANTENDREMOS COMO CONFIDENCIAL? Toda información sobre el paciente y de su lesión será confidencial. Las únicas personas que se les permitirá mirar la información será el medico que lleva el estudio, las autoridades que regulan el estudio. El resultado del estudio será presentado en la

Universidad Cayetano Heredia como parte de un trabajo de investigación de tipo Doctoral y su uso es exclusivamente de tipo académico.

9.- PUEDE EL ESTUDIO TERMINAR TEMPRANAMENTE PARA EL PARTICIPANTE?.- El tratamiento realizado y los controles si usted desea puede retirarse del estudio cuando usted crea conveniente.

10.- QUE MAS NECESITA SABER.- El estudio es parte de una tesis Doctoral que se está realizando para presentarlo en la Universidad Cayetano Heredia de Lima Perú.

-Se le brindara una copia de este consentimiento informado de participarte en el estudio para que Usted lo guarde.

ESTUDIO: TRANSPLANTE CON CELULAS MADRE ADULTAS AUTOLOGAS EN PACIENTES PARAPLEGICOS O CUADRIPLÉGICOS POR TRAUMATISMO VERTEBRO MEDULAR COMPLETO EN HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES. LIMA - PERU. AÑOS 2012- 2013

Entiendo de que se trata este estudio y acepto ser incluido dentro del estudio.

También acepto que los datos sobre la evolución serán utilizados para los fines propuestos en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

NOMBRE DEL PARTICIPANTE.....

DNI DEL PARTICIPANTE.....

HUELLA DIGITAL DEL PARTICIPANTE.....

TESTIGO:

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE DEL TESTIGO

DNI DEL TESTIGO

HUELLA DIGITAL DEL TESTIGO

FIRMA DEL INVESTIGADOR.....

Toda esta ficha debe ser completada en la misma fecha, la cual debe estar especificada aquí.

Fecha Hora

SE LE ENTREGARA UNA COPIA DE ESTE DOCUMENTO PARA SUS REGISTROS.

ANEXO 3

GLOSARIOS DE TEMARIOS Y SIGLAS

ANTÍGENOS HLA O SISTEMA HLA: el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) es el nombre del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en seres humanos. Este sistema contiene un gran número de genes relacionados con la función del sistema inmunológico que permite la identificación de las moléculas propias y extrañas (invasoras) en el organismo.

APOPTOSIS: Es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente.

ASTROCITOS: Son las principales y más numerosas células gliales (de ahí que se les conozca también, genéricamente, como astrogía), sobre todo en los organismos más evolucionados. Se trata de células que asumen un elevado número de funciones claves para la realización de la actividad nerviosa.

BNLC: Banco nacional de líneas celulares (véase línea celular).

CONDICIONES GMP: Corresponde a good manufacturing practice. Se refiere al conjunto de procedimientos normalizados y sometidos al control de calidad necesario para garantizar la seguridad en el uso de terapias clínicas. Al igual que para cualquier otro producto destinado a empleo en humanos, los productos celulares destinados a terapia habrán de producirse en condiciones GMP y someterse a controles de calidad rigurosos y estrictos, estableciendo de antemano los protocolos normalizados y las metodologías de control, así como las medidas de contención en caso de fallo a nivel de sistema o proceso.

BLASTOCISTO: el embrión de mamífero antes de su implantación en la pared del útero (embrión de 5-6 días). Consiste en una esfera de células con una capa externa que dará origen a la placenta y un grupo de células en el interior (ICM, inner cell mass) que formara el propio embrión. A partir del ICM se generan in vitro las células madre embrionarias (ESC o CME).

BO: bulbo olfatorio.

CARCINOGENESIS: Proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas.

CARIOTIPO: Es el juego completo de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie.

CD: Corresponde a Cluster of Differentiation, que significa grupo de diferenciación y viene seguido de un número ordinal. Este nombre deriva del hecho de que al madurar las células adquieren y/o eliminan proteínas en su superficie: antígenos leucocitarios. Un antígeno leucocitario no es otra cosa que una proteína de superficie de algún tipo de leucocito (células blancas de la sangre). Para hacer una nomenclatura sistemática, según se iban descubriendo nuevas proteínas, inmunólogos de todo el mundo se pusieron de acuerdo y así surgió la nomenclatura CD.

CÉLULAS SIN GÉNICAS: células genéticamente iguales.

CÉLULAS SP: Corresponde a término en inglés SIDE POPULATION. Dicha población celular se define mediante citometría de flujo., por su capacidad para excluir de forma preferente del medio intracelular compuestos como el hoeschst 33342 o rodamina. Este fenotipo celular se viene utilizando como indicador de células madres o progenitores celulares de diferentes tejidos.

CÉLULAS TETRAPLOIDES: células que tienen cuatro juegos básicos de cromosomas en sus núcleos en lugar de tener dos juegos como sucede en las células (diploides).

CFU- GM. Corresponde a colony-forming granulo-monocytic. Progenitores hematopoyéticos determinados a línea granulomonocítica.

CITOPENIA:deficiencia de algún elemento celular de la sangre.

CLONACIÓN:el proceso por el que se consiguen copias idénticas de un organismo, célula o molécula ya desarrollado de forma asexual.

CLONACIÓN REPRODUCTIVA: Generación de un individuo, mediante la técnica de transferencia nuclear, genéticamente idéntico a la célula donante del material genético.

Clonación terapéutica: esta clonación tiene fines terapéuticos y consiste en obtener células madre del paciente a tratar. Se coge una célula somática cualquiera del paciente a tratar y mediante transferencia nuclear se genera un embrión. Este embrión será un clon del paciente a tratar y del cual se podrán obtener células madres con el mismo ADN que el paciente, y que por lo tanto no causaran rechazo cuando se utilicen en la terapia.

CMC: células madre cardíacas .

CME: células madre embrionarias.

CSC: corresponde a cardiac stem cells, células madre cardíacas (CMC en español) o población de células madre residentes en el corazón con capacidad de dar lugar a los diferentes linajes celulares que lo constituyen.

CSC: de cáncer stem cells, células madre cancerígenas. Población minoritaria dentro de la masa tumoral capaz de generar y reponer las células tumorales.

AUTO – RENOVACIÓN: Consiste en la capacidad que tienen algunas células (las células madre) para dividirse de forma que una o ambas células hijas permanecen indiferenciadas y mantienen la habilidad de dar lugar a nuevas células idénticas a la célula parental conservando la misma capacidad de proliferación.

CSPH: corresponde a cardiospheres (cardioesferas). Estructura tridimensional esférica de un conjunto de células heterogéneas que crecen en cultivo a partir de una célula madre cardíaca y que se mantienen indiferenciadas.

COMMITMENT(COMPROMISO): entrada en un programa de diferenciación específico. Tradicionalmente, el punto de no retorno en el proceso de diferenciación. Para una célula madre implica la pérdida de características stem como la auto – renovación.

CPH: células progenitoras hematopoyéticas.

DEONTOLOGISMO: La ética deontologista defiende que un acto es moral, no porque sea bueno en sí o porque sea útil, sino porque es correcto; la rectitud le viene de la voluntad, pues el bien se impone como un deber, un imperativo. Dentro de esta corriente, unos siguen a Kant, fijando grandes principios universales inevitables, y otros aceptan reglas, pero con excepciones en algunas circunstancias.

Para otros, finalmente, solo cuenta la evaluación del acto en la situación singular y única que le rodea.

DIFERENCIACIÓN: Mecanismo por el cual se invierte el programa natural de diferenciación celular y se obtienen células más primitivas (con mayor potencialidad) a partir de células más diferenciadas.

DIFERENCIACIÓN: En el contexto de las células madre, es el proceso mediante el cual una célula madre indiferenciada se transforma en células especializadas (diferenciadas) de un determinado tipo celular.

EA: Enfermedad de Alzheimer

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation.

EH: Enfermedad de Huntigton.

ELA: esclerosis lateral amiotrofica.

EMBRIONES SUPERNUMERARIOS: Durante el proceso de fecundación in vitro (FIV), se fecundan más óvulos de los que van a ser implantados por si la madre o pareja quieren en el futuro volver a tener un hijo mediante FIV. Es decir, por cada embrión implantado, hay cinco o más que quedan en “lista de

espera” (se llaman embriones supernumerarios) y el único modo de conservarlo es mediante su congelación.

EMEA: European Medicines Agency, agencia europea del medicamento.

Enfermedades degenerativas. Son un desequilibrio en los mecanismos de regeneración, que en realidad no se debe fundamentalmente a factores psicosomáticos o bien físicos externos que ocasionen una falta de regeneración (aplasia) o un exceso descontrolado de regeneración (neoplasia). Se originan por la alteración anatómica y funcional de los tejidos de cualquier órgano, aparato o sistema del organismo.

Enfermedades fonogénicas: son enfermedades hereditarias mono génicas las producidas por la mutación o alteración en la secuencia de ADN de un solo gen.

EP: enfermedad de Parkinson.

EPC: células progenitoras endoteliales.

EPIGENETICOS/A: El conjunto de cambios moleculares reversibles y potencialmente heredables que, sin alterar la secuencia del ADN (la genética), determina los patrones de lectura del mismo, especificando que genes se leen y cuáles no, y configura por ello la identidad celular. La epigenética constituye la herencia nuclear que no está codificada en la secuencia del ADN, desde un punto de vista molecular, abarca el conjunto de modificaciones de la cromatina que, sin alterar la secuencia del ADN, establece (y determina la programación de) diferentes patrones de expresión génica a partir de un único genoma.

ESC: células madre embrionarias (embryonic stem cells) derivadas in vitro a partir del blastocisto. En español. CME véase la definición de “pluripotente”.

Estroma: es el entramado de un órgano, su matriz intercelular.

Explantos: pequeñas partes de tejido cultivado in vitro.

FACS: Corresponde a fluorescent activated cell sorting. En español:

CITOMETRIA DE FLUJO. Es una técnica de análisis celular que implica medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células conforme se las hace pasar a través de un rayo de luz.

FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN: De forma muy simple, son genes que regulan otros genes. Codifican proteínas que se unen de manera específica a determinadas secuencias de ADN y de ese modo controlan positiva (transcripción) o negativamente (represión) la expresión de otros genes. Según el número y la naturaleza de dichos genes diana, un factor de transcripción puede ser menos o más potente, pudiendo llegar incluso a controlar todo un programa de diferenciación de un determinado tipo celular.

FDA: Food and Drug Administration, la asociación de alimentos y medicamentos de Estados Unidos.

Feeders o células sustentadoras: son células mitóticamente inactivas capaces que aportar al medio los factores necesarios para que una célula madre pueda crecer en condiciones óptimas.

FIV: fecundación in vitro.

G – CSF: corresponde a granulocyte colony stimulating factor. El factor estimulador de colonias de granulocitos es una citoquina que controla la hematopoyesis diferenciación y función de los granulocitos.

GD: giro dentado.

GEN SUPRESOR DE TUMORES: es un gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena. Los supresores de tumores se encuentran en las células normales y normalmente inhiben la proliferación celular excesiva. Una mutación o una deleción de un gen supresor tumoral, aumentara la probabilidad de que se produzca un tumor, al perder su función. De esa manera, un gen supresor tumoral alterado es similar a un oncogén.

GFAP: corresponde a proteína gliofibrilar acida.

Clia: las células cliales (conocidas también genéricamente como glía o neuroglia) son células nodriza del sistema nervioso que desempeñan, de forma principal, la función de soporte de las neuronas.

Además, intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información. Las células gliales controlan, fundamentalmente, el

microambiente celular en lo que respecta al composición iónica, los niveles de neurotransmisores y el suministro de citoquinas y otros factores de crecimiento.

HDSCREG: Europea Human Embryonic Stem Cell Registry, registro europeo de líneas de células madre embrionarias

HSC: corresponde a hematopoietic stem cells, células madre hematopoyéticas.

ICC: insuficiencia cardiaca crónica.

ICT: irradiación corporal total.

INMUNOGENICIDAD: Propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmune detectable.

INMUNOTOLERANCIA: Estado en el cual el sistema inmune no responde a los antígenos y por lo tanto no genera una respuesta inmunitaria.

IPS: corresponde a induced pluripotent stem cells (también denominadas IPS o IPSCS), células madre pluripotentes inducidas. Células pluripotentes (véase definición) obtenidas por reprogramación a partir de células adultas (más o menos diferenciadas) mediante la introducción de factores de transcripción propios de células madre.

ISCT: Internacional Society for Cellular Therapy.

Isogénico: dicese de tejidos, de células, de sueros, etc., pertenecientes a un individuo de la misma especie y de la misma estirpe que las del individuo considerado.

Linaje celular: los orígenes de una célula específica.

Línea celular: células de un tipo único (humano, animal o vegetal) que se han adaptado para crecer continuamente en el laboratorio y que se usan en investigación.

LMA: leucemia mieloide aguda. Es una enfermedad de evolución rápida (crece rápidamente) por la que se encuentran demasiados mieloblastos (glóbulos blancos inmaduros que no son linfoblastos) en la médula ósea y la sangre. También se llama leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia no linfocítica aguda, y LNLA.

LMC: leucemia mieloide crónica. Es una enfermedad de evolución lenta por la cual se elaboran demasiados glóbulos blancos (no linfocitos) en la médula ósea. También se llama leucemia granulocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia mieloide crónica.

MCI: masa celular interna. Son células embrionarias no diferenciadas que poseen pluripotencialidad y ocupan el centro de la mórula.

ME: microscopia electrónica.

Mieloablativo: hace referencia a la eliminación de la serie mieloide.

MO: médula ósea.

MSC: células madre mesenquimales. Las células madre mesenquimales son células pluripotentes y adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como condrociitos, osteocitos y adipocitos, entre otros. Estas células pueden ser aisladas principalmente de médula ósea, sangre de cordón umbilical y tejido adiposo de donde se han logrado establecer cultivos que han permitido estudiar sus propiedades funcionales y fenotípicas.

MULTIPOTENTE: capaz de generar los múltiples tipos celulares que componen un tejido, un grupo de tejidos o un órgano. Han perdido ya la capacidad de originar todos los tipos celulares del organismo, restringiendo su potencial a un tejido concreto. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas (HSC, hematopoietic stem cells).

MUTAGÉNESIS INSERCIONAL: Fenómeno producido por la inserción de un ADN ajeno en un lugar del genoma que interrumpe el marco de lectura de un gen.

Neurogénesis: es la producción de las células del sistema nervioso central (SNC), es decir, de neuronas y células gliales. El término neurogénesis se aplica especialmente a los seres humanos, si bien se da lógicamente en cualquier animal que posea sistema nervioso y, por tanto, células nerviosas.

NEUROSFERAS: estructuras tridimensionales formados por precursores neuroepiteliales en cultivo.

ONCOGÉN: un oncogén es un gen anormal o activado que procede de la mutación o activación de un gen normal llamado protooncogén. Los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer.

PARACRINO: la liberación paracrina se refiere a un tipo de secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora, como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo. La sustancia secretada difunde en dirección de los receptores específicos sobre las células adyacentes a la célula que la sintetizó. La liberación paracrina es un tipo de comunicación celular que emplea mensajeros químicos.

PARTENOGENÉISIS: es una forma de reproducción basada en el desarrollo de células sexuales femeninas no fecundadas, que se da con cierta frecuencia en platelmintos rotíferos, tardígrados, crustáceos, insectos, anfibios y reptiles, más raramente en algunos peces y, excepcionalmente, en aves.

PEDF: corresponde a pigment epithelium-derived factor.

Plasticidad celular: de forma amplia, capacidad de una célula de dar origen a otros tipos celulares especializados diferentes de sí misma. Capacidad de una célula (madre o diferenciada) de adoptar el patrón de expresión génica y el fenotipo funcional de otros tipos celulares distintos de sí misma, pertenecientes a su propio linaje o a otros. De forma más restrictiva, capacidad aún no claramente demostrada de las células madre adultas de incrementar su potencialidad en respuesta a estímulos externos.

Plexos vasculares: red de vasos sanguíneos.

PLURIPOTENTE: en su acepción más común, que puede generar todos los tipos celulares embrionarios y del organismo adulto, y algunos extraembrionarios. Por ejemplo, las células madre embrionarias (ESc, embryonicstemcells) o las células madre pluripotentes inducidas (iPS, inducedpluripotentstemcells).

PN: precursores neurales.

Pool: término anglosajón utilizado para referirse a un conjunto homogéneo o heterogéneo de componentes.

POTENCIA/POTENCIALIDAD: el abanico de posibilidades de diferenciación de una determinada célula (véase también totipotente, pluripotente y multipotente).

Progenitor: término genérico que abarca cualquier célula con capacidad de dividirse y de diferenciarse.

PSEUDOEMBRIÓN O PARTENO: blastocisto sin capacidad de desarrollo generado a partir de la activación química de un óvulo y a partir del cual se pueden obtener células madre embrionarias.

QUIESCENCIA: es una detención del crecimiento (estado de reposo) debida a condiciones ambientales desfavorables.

QUIMERISMO: es un trastorno genético, en el cual la teoría que intenta explicarlo postula que dos cigotos tras la fecundación se combinan formando uno sólo, desarrollándose normalmente. El ser vivo resultante entonces posee dos tipos de células diferentes, cada una con distinta constitución genética. En la mayoría de los casos reportados, las células de órganos o zonas distintas del cuerpo tienen ADN distinto, como si fuera dos personas en una sola.

RMS: cadena rostro-migratoria.

REPROGRAMACIÓN: desde el punto de vista celular, la alteración natural o experimental estable del programa de diferenciación existente en una determinada célula. Desde un punto de vista molecular, los cambios moleculares (por ejemplo, epigenéticos) que se producen en la célula según cambia su destino celular.

SARCÓMERO: es la unidad anatómica y funcional del músculo. Está formada de actina y miosina. La contracción del músculo consiste en el deslizamiento de los miofilamentos de actina sobre los miofilamentos de miosina, todo esto regulado por la intervención nerviosa y la participación del calcio.

Sca-I: corresponde a stemcell antigen I.

SCF: de stemcell factor.

SCNT: corresponde a somaticcell nuclear transfer, reprogramación por transferencia nuclear. El proceso por el cual un núcleo celular es extraído de una célula somática e insertado en un oocito o un óvulo previamente enucleado.

SCU: sangre de cordón umbilical.

Sinapsis: es una unión intercelular especializada entre neuronas. En estos contactos se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso. Éste se inicia con una descarga química que origina una corriente eléctrica en la membrana de la célula presináptica (célula emisora); una vez que este impulso nervioso alcanza el extremo del axón, la propia neurona segrega un tipo de proteínas (neurotransmisores) que se depositan en el espacio sináptico, espacio intermedio entre esta neurona transmisora y la neurona postsináptica (receptora). Estos neurotransmisores son los encargados de excitar o inhibir la acción de la otra neurona.

Somáticas: cualquier tipo de célula que no sea de las que participan en el proceso reproductivo (germinales: espermatozoides, óvulos y las células de las que derivan dichos gametos).

SUJETOS HL4-INCOMPATIBLES: para que dos personas sean compatibles

los antígenos presentes en cada uno de esos lugares deben ser idénticos o tener ciertas coincidencias. Esto se detecta a través de un análisis de sangre en el que la muestra es sometida a varias técnicas de laboratorio y puede incluir el análisis de ácido desoxirribonucleico, corrientemente designado como ADN. Véase antígenos HLA.

Sustancia nigra: es una porción heterogénea del mesencéfalo y un elemento importante del sistema de ganglios basales.

Terapias autólogas: aquellas terapias basadas en el uso de células y/o tejidos del propio individuo.

TERAPIA CELULAR O MEDICINA REGENERATIVA: es una nueva disciplina en desarrollo que se centra en el uso de células madre para reparar/regenerar tejidos y órganos dañados.

TERAPIA GÉNICA: es la transferencia de un gen terapéutico en un tejido enfermo.

TERATOGENICO: que genera malformaciones.

TERATOMA/TERATOCARCINOMA: tumores de células germinales, capaces de dar origen a tipos celulares de todas las capas embrionarias (endo-, meso- y ectodermo).

Tinciones supravitales: las tinciones supravitales son aquellas que se realizan sobre células o tejidos vivos, pero que están aislados del organismo del que proceden. Las tinciones no vitales se realizan sobre células muertas. La coloración de células muertas requiere un proceso previo de fijación, que tiene por objeto el mantener inalterada su estructura y el adherirlas firmemente a la superficie del portaobjetos. La fijación puede realizarse mediante calor, aunque habitualmente se realiza con etanol o metanol.

Tolerancia inmunitaria o inmunotolerancia: estado en que la persona es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada ante un antígeno específico.

TRANSDIFERENCIACIÓN: Conversión (reprogramación) directa de un tipo de célula diferenciada en otro tipo celular diferenciado distinto, sin necesidad de desdiferenciación hacia estadios más indiferenciados. Generalmente implica el paso a través de intermediarios celulares no fisiológicos que expresan marcadores correspondientes al tipo celular de partida y al tipo celular final.

Transducción (de señal): es el conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

TRANSGÉN: ADN extraño integrado en una célula u organismo.

TRANSGÉNICO: Organismo que lleva un transgén.

TRANSPOSÓN: Es una secuencia de ADN que puede moverse autosuficientemente a diferentes partes del genoma de una célula, un fenómeno conocido como transposición.

TOTIPOTENTE: capaz de generar todos los tipos celulares del organismo, tanto embrionarios y adultos como extraembrionarios. Por ejemplo, el cigoto.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TRANSPLANTEALOGÉNICO O ALO-TPH: trasplante de células, órganos o tejidos procedentes de otra persona que no es el paciente ni su gemelo Idéntico. El hermano, hermana o padre del paciente pueden servir de donantes, o se puede recurrir a una persona no relacionada con el paciente (donante no relacionado).

TRANSPLANTEAUTÓLOGO O AUTO-TPH: trasplante de células, órganos o tejidos procedentes del mismo paciente a transplantar.

TUMORIGÉNESIS: el proceso implicado en la producción de un nuevo tumor o tumores.

UTILITARISMO: El núcleo de la moralidad - para esta corriente ética— se encuentra en la maximización de la felicidad y la minimización de la miseria y del sufrimiento. Una acción es buena si tiende a este fin y mala si se aleja de él. Por tanto, la moralidad depende de las circunstancias, de la situación. En definitiva, el fin justifica los medios. Algunos autores toman en consideración sólo el propio interés personal como fin; otros tienen una visión más altruista, con el principio utilitarista: «el mayor bien para el mayor número de gente», de

modo que se vean las ventajas e inconvenientes y se escoja la que más ventajas aporte a todas las personas implicadas en la acción.

XENOTRANSPLANTE: HETEROTRASPLANTE O TRASPLANTE

HETERÓLOGO.-Es el trasplante de células, tejidos u órganos de una especie a otra, idealmente entre especies próximas para evitar rechazo como de cerdos a humanos. El término alotrasplante, por el contrario, sería un trasplante entre individuos de la misma especie.

ZSG: zona subgranular.

ZSV: zona subventricular (región del cerebro que contiene gran cantidad de células madre y precursores neuronales).