



MÁSTER OFICIAL EN NEURORREHABILITACIÓN 2ª Edición
Universitat Autònoma de Barcelona
Institut Universitari de Neurorehabilitació Guttmann

**TRATAMIENTO CON CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES DE
LA MÉDULA ÓSEA DE ADMINISTRACIÓN INTRATECAL COMBINADA
CON TERAPIA FÍSICA EN LA LESIÓN MEDULAR CRÓNICA
INCLÓMPLETA**

Trabajo final de Máster
2020 - 2021

Autora: Sara Martínez Guillardini
Tutor: Joan Vidal Samsó

PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

TÍTULO	2
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
Epidemiología.....	3
Etiología.....	3
Tratamiento.....	5
Células madre.....	6
MSC	7
OBJETIVOS	8
HIPÓTESIS	8
METODOLOGÍA	8
Sujetos del estudio.....	8
Diseño del estudio.....	9
Evaluación clínica	9
RESULTADOS ESPERADOS	10
VALORACIÓN CRÍTICA Y CONCLUSIONES DEL PROCESO DE APRENDIZAJE	11
BIBLIOGRAFÍA	12
ANEXOS	17

TÍTULO

TRATAMIENTO CON CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES DE LA MÉDULA ÓSEA DE ADMINISTRACIÓN INTRATECAL COMBINADA CON TERAPIA FÍSICA EN LA LESIÓN MEDULAR CRÓNICA INCOMPLETA

RESUMEN

OBJETIVOS: La lesión medular (LME) es un suceso desafortunado que causa graves repercusiones personales, sociales, y económicas. Esta propuesta de proyecto de investigación analiza y resume los ensayos clínicos de la terapia de trasplante de células en la lesión de la médula espinal de tipo BMSC, con el objetivo de proporcionar un programa neurorehabilitador innovador de tratamiento curativo a las consecuencias de la lesión medular combinado con la terapia física intensiva.

METODOLOGÍA: Ensayo clínico de fase III con un diseño doble ciego randomizado, paralelo, controlado con placebo de 20 participantes hombres y mujeres, con un rango de edad de entre 18 y 45 años, y con lesión medular incompleta ASIA B, C o D de origen traumático. El nivel de la lesión es torácico, y con una evolución crónica (superior a 10 semanas). Se dividen en dos grupos al azar administrando de manera intratecal a nivel de L3 – L4 las BMSC, 10 pacientes en el grupo experimental, y 10 pacientes placebo en el grupo control. Después de la primera inyección se comienza la neurorrehabilitación continuada con terapia física intensiva. Se realizan 4 punciones más cada 4 meses y realizando evaluaciones de seguimiento antes de cada punción. Esta evaluación clínica explora la medida de independencia funcional de la médula espinal, la puntuación sensorial y motora, la espasticidad, la evaluación del dolor neuropático y umbrales de dolor, el potencial evocado somatosensorial (SEP), el potencial evocado motor (MEP) y electromiografía (EMG). Antes de la primera inyección y tras 6 meses de la última administración de BMSC, también se evalúa con escalas y cuestionarios la función urinaria, digestiva, función sexual y calidad de vida.

RESULTADOS: Se esperan resultados positivos siendo el tratamiento con BMSC intratecal combinado con terapia física intensiva bien tolerado y seguro. El programa de rehabilitación se ha dirigido a optimizar la recuperación postrasplante en apoyo de la opinión de que el ejercicio y la estimulación mecánica desempeñan un papel en el éxito de la regeneración musculoesquelética. La inyección intratecal de BMSC resulta con una mejora de la funcionalidad, y alivio a largo plazo en la escala AIS, reducción en el dolor neuropático, control motor y función sensitiva, reducción de espasmos, control vesical e intestinal, función sexual y calidad de vida. Se puede esperar algún efecto adverso leve propio de la punción, así como vómitos, dolor local, o dolor de cabeza.

CONCLUSIONES: Actualmente no existen guías de práctica clínica para el manejo y control de la mayoría de las complicaciones después de una LME. Faltan de guías consensuadas basadas en la evidencia que apoyen la valoración y el manejo de todos estos sistemas. Además, aunque el grado de evidencia actual sea de I – II en MSC, las muestras de los ensayos clínicos son muy reducidos, los protocolos de intervención muy dispares, y la mayoría de los resultados están mal definidos. Hoy por hoy, el tratamiento curativo a estas consecuencias en la LME podría hallarse en una combinación de terapia celular con BMSC intratecal junto con terapia física intensiva.

PALABRAS CLAVE: Lesión médula espinal incompleta crónica, Células madre estromales mesenquimales derivadas de la médula ósea, Regeneración, Plasticidad, Neurogénesis, Medicina regenerativa, Trasplante, Neurorrehabilitación, terapia física intensiva, fisioterapia. *Chronic incomplete spinal cord injury, Bone marrow–derived mesenchymal stromal cell, Regeneration, Plasticity, Neurogenesis, Regenerative medicine, Transplantation, Neurorehabilitation, Intensive physical therapy, Physiotherapy.*

ANTECEDENTES

La lesión de la médula espinal (LME) es uno de los hechos más desafortunados y con repercusiones más graves que puede ocurrir a lo largo de nuestra vida, ya que afecta a todas las esferas tanto personales y sociales, como a las económicas. Generalmente se ve asociada con discapacidad severa relacionada con parálisis, espasticidad, alteraciones sensoriales y dolor neuropático, así como gastrointestinal y disfunción urinaria.^{1,2}

Epidemiología

Una estimación reciente en 2020 mostró que la incidencia de lesión de la médula espinal (LME) es de aproximadamente 54 casos por millón de personas en los Estados Unidos, con una prevalencia de 294,000 personas.³ Sin embargo en España, el último informe publicado por el ministerio de Sanidad entre los años 2000 y 2008⁴, se registraron 9.352 altas hospitalarias correspondientes a ingresos urgentes por lesión medular, implicando una tasa de incidencia de 24 casos por millón de habitantes. La prevalencia de lesionados medulares fue de 25.000 personas. Por último, dado que el tamaño de la población en 2008 era de 7,311 millones de habitantes en Cataluña, la última estimación válida proporcionada por el mismo documento del ministerio de Sanidad entre 2000 – 2008 fue de aproximadamente 15 casos por millón de personas; con una prevalencia de 3.000 personas.

El 50% de las lesiones de etiología traumática se producen a nivel cervical ocasionando una tetraplejía, y a continuación, van las lesiones dorsales y las lumbosacras. En países desarrollados entre un 37% y un 55,6% ha sufrido una lesión completa, entre un 39% y un 62% una tetraplejía, y entre un 42,4% y un 56,6% una paraplejía.^{5,6} El nivel C5 es el nivel afectado con mayor frecuencia seguido por el C6, T12, C7 y L1. El nivel de la lesión y su gravedad se evalúan según los Estándares para la Clasificación Neurológica de la Lesión Medular de la American Spinal Cord Injury Association (ASIA). (**Ilustración1**)⁶

Etiología

Debido a su complicada etiología, la patogenia de la LME es compleja e incluye estrés oxidativo, respuestas inflamatorias y formación de cicatrices gliales. Una característica clave de la LME es que la destrucción de tejido provoca daño secundario e inflamación no regresiva, lo que agrava la pérdida de función e impide la recuperación. Las neuronas espinales son sensibles a varios factores que inducen lesiones, como la hipoxia y la isquemia. Por tanto, cuando la LME interrumpe la proyección hacia abajo, la disfunción neurológica puede resultar de la

denervación posterior de las motoneuronas, la muerte de las células neuronales y la lesión vascular.^{7,8}

La LME provoca daño a los nervios motores, sensoriales y autónomos. En algunos casos, estos defectos pueden ser causados por una pérdida de oligodendrocitos y desmielinización en los axones restantes, lo que resulta en una conducción lenta o bloqueada en toda la lesión. La LME se puede dividir en LME primaria y secundaria. La lesión primaria se refiere a la lesión causada por los efectos directos o indirectos de una fuerza externa sobre la médula espinal; y la secundaria se refiere al edema de la médula espinal causado por una fuerza externa, hematoma causado por hemorragia de pequeños vasos en el canal espinal, fracturas por compresión y rupturas de los tejidos del disco intervertebral, y daño adicional de la médula espinal por la compresión.

La lesión secundaria (**Ilustración 2**)⁷ se puede dividir en tres fases, que son aguda (en unos pocos días), subaguda (de 2 días a 6 meses) y crónica (más de 6 meses):

- Fase aguda: se produce daño tanto vascular como de la membrana celular. El daño vascular puede causar hemorragia y alteración de la barrera sanguínea de la médula espinal. Además, un efecto de masa creado por una hemorragia puede dañar los tejidos viables circundantes. La barrera sanguínea de la médula espinal promueve la infiltración rápida de células inflamatorias, como los neutrófilos, lo que resulta en la liberación de diversas citocinas proinflamatorias. Las células dañadas y/o necróticas liberan ATP, iones de potasio y ADN en su microambiente, que puede activar la microglía para liberar citocinas proinflamatorias adicionales e inducir el reclutamiento de más células inflamatorias periféricas.
- Fase subaguda: el daño de los vasos arteriales compromete el suministro vascular, lo que puede agravar el daño isquémico de las células neuronales supervivientes. Además, el edema causado por la alteración de la permeabilidad de la membrana vascular conduce a un mayor daño neuronal y vascular. Las citocinas inflamatorias se liberan de las células residentes y las derivadas de la sangre, y el glutamato se libera de las células neuronales dañadas. El fracaso de la recaptación astrocítica de estas moléculas de patrón molecular asociadas al daño puede comprometer aún más la red neuronal, lo que resulta en un empeoramiento de la desmielinización. Las citocinas inflamatorias pueden regular al alza a los astrocitos al estado activo de astrogliosis, lo que hace que migren al área dañada para aislarla de las áreas no afectadas, lo que se considera un proceso de rescate fisiológico.
- Fase crónica: la pérdida de volumen celular conduce a la formación de *vacío* de microcavitación quística (conocida como siringomielia), que se fusiona y forma una barrera para la migración celular y la regeneración del crecimiento de axones. En la astrogliosis, los astrocitos secretan proteoglicanos de sulfato de condroitina inhibidores, que inicialmente son protectores para bloquear la propagación de los patrones moleculares asociados a los daños, pero eventualmente interfieren con la regeneración y extensión de la red neuronal. La alteración de la permeabilidad de la barrera sanguínea de la médula espinal también se puede encontrar en esta etapa y es responsable de la

fuga de componentes intravasculares, lo que resulta en inflamación crónica. Sin embargo, la reorganización de baja velocidad también comienza en la fase crónica e incluye remodelación vascular, alteraciones en la composición de la matriz extracelular, migración celular regenerativa y reorganización de los circuitos neurales.

Las causas de las muertes posteriores al alta son multifactoriales y se debe poner más énfasis en el manejo y monitorización de las enfermedades crónicas durante todo el proceso de recuperación para mejorar la supervivencia de las personas con LME. Una edad más avanzada en el momento de la lesión es un predictor significativo de mortalidad después de la LME. La principal causa de muerte en personas con lesión medular crónica es cardiovascular. Estos hallazgos respaldan la necesidad de estrategias preventivas, incluido un enfoque en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, con el fin de disminuir la mortalidad a largo plazo.⁹

Además de la afectación cardiovascular (hipotensión y bradicardia)¹⁰, también existe el desequilibrio de otros sistemas: función motora (parálisis y espasticidad)¹¹, pérdida del control autónomo (parálisis de la actividad refleja)¹², complicaciones respiratorias (tromboembolismo pulmonar(TEP))^{13,14}, función sensorial y dolor neuropático (la sintomatología del dolor neuropático al nivel de la lesión se encuentra localizada en los dermatomas asociados con los segmentos espinales adyacentes al lugar de la lesión; y la sintomatología de dolor neuropático por debajo de la lesión se encuentra localizada en dermatomas asociados con la lesión medular por debajo del nivel de la lesión)¹⁵, sistema hematopoyético (disminución del número de plaquetas causando más probabilidad de cardiopatía coronaria)¹⁶, sistema inmunológico (desregulación del sistema vegetativo simpático)¹⁷, afectación metabólica y úlceras por presión (UPP) (estado inflamatorio crónico de bajo grado)^{18,19}, sexualidad y cambios hormonales (en hombres disfunción eréctil y en mujeres dificultad de penetración y anorgasmia)^{20,21}, esqueléticas (osteoporosis y osificación heterotópica)²², sistema urinario (alteración del reflejo miccional por hiperactividad neurogénica del detrusor (NDO) y disinergia de esfínteres)²³, función digestiva (afectación del control fisiológico neural de la continencia y la defecación que provoca alteraciones de la función intestinal con dos síntomas principales: la incontinencia fecal y el estreñimiento)²⁴, aspectos psicológicos (depresión), e impacto en la calidad de vida y la comunidad (social y familiar)²⁵.

Tratamiento

Hoy en día, no existe ningún tratamiento efectivo que abarque todas las consecuencias multifactoriales que se producen después de una LME, donde se incluirían los déficits funcionales motores de parálisis y aumento de la espasticidad; la alteración sensorial que comprende analgesia severa por debajo del nivel de lesión y alodinia; los problemas psicológicos tales como depresión y posible suicidio; las alteraciones circulatorias, digestivas y urogenitales; los problemas en la piel y las disfunciones sexuales. Las intervenciones quirúrgicas muy tempranas, incluida la descompresión de la médula espinal y la fijación de la columna, se realizan de forma rutinaria, pero a menudo es difícil lograr una recuperación completa de la LME, porque el daño primario ya ha ocurrido en el momento de la lesión.

Las terapias con células madre han despertado un interés significativo, dado que ofrecen múltiples mecanismos de recuperación para mejorar el daño relacionado con las LME.

Células madre

Las células madre son aquellas células que tenemos en el organismo que se pueden dividir infinitas veces y pueden llegar a ser otras células diferenciadas. Las fuentes de células madre puede ser:

- Embrionaria (ESC):²⁶ se derivan de embriones. Las preocupaciones éticas están involucradas en su uso. Se desarrollan desde óvulos que han sido fertilizados in vitro y luego donados para fines de investigación con consentimiento informado de los donantes. Cuando se establece una célula madre embrionaria después de hacer un cultivo con células en varios platos de cultivo fresco, nos referimos como un embriionario línea de células madre, que parecen genéticamente normales y son pluripotente. Por lo tanto, tienen líneas celulares inmortales. Las características de las ESC son:
 - Alto grado de proliferación por marcadores de transcripción y celulares
 - Pluripotentes: pueden dar todas las líneas germinales del exterior del embrión, por mecanismo in vitro
 - Niveles altos de Telomerasa
 - La longitud de cromosomas se mantiene en el paso del tiempo
 - Alta probabilidad de rechazo inmunitario
- Células madre adultas / somáticas:²⁷ es una célula indiferenciada, que se encuentra entre células diferenciadas en un tejido u órgano que puede renovarse y puede diferenciarse para producir algunas o todas las principales células especializadas tipos de tejido u órgano. Hay evidencia de que las células madre existen en casi todos los tejidos. Las funciones principales de las células madre adultas en un organismo vivo son: mantener y reparar el tejido en el que se encuentra. Características:
 - Son difíciles de acceder y purificar
 - Mayormente multipotente como las **mesenquimales** / estromales actuando como pluripotente
 - Niveles bajos de telomerasa
 - Cromosomas tienden a acortarse con la edad
 - No hay cuestiones éticas
 - Específico del paciente, por lo tanto, menos posibilidad de rechazo inmune.

MSC

La multipotencialidad flexible de las células estromales mesenquimales (MSC) para diferenciarse en varios tejidos y su capacidad para expandirse durante períodos prolongados de tiempo sin perder sus características originales las destaca para su uso en terapias basadas en células madre e investigación traslacional.^{7,27,28,29,30,31} Sus fuentes pueden ser médula ósea (MO), tejido adiposo (AMSC), Jalea de Wharton (WJMSC), sistema sanguíneo, tejido dental, piel, glándulas salivales, líquido sinovial, mucosa olfatoria (OMMSC), células de Schwann, cordón umbilical (UMSC), líquido amniótico, o placenta. Sin embargo, las células pluripotentes inducidas (iPSC) recolectadas del propio paciente no requieren terapia inmunosupresora y evitan con éxito los problemas éticos asociados que se relacionan con las células madre de tipo embrionaria.

BMSC

El trasplante de células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSC), es el más utilizado porque se aíslan y expanden fácilmente *in vitro*. Actualmente hay 20 ensayos de LME registrados en la base de datos *ClinicalTrials.gov* que utilizan BMSC, lo que los convierte en los más aplicados clínicamente de todos los tipos de MSC.³⁰ Debido a sus funciones paracrinas e inmunomoduladoras, las BMSC pueden migrar al tejido dañado y pueden inducirse a diferenciarse en tipos celulares específicos para reconstruir el microambiente tisular local. Al mejorar la función de las células endógenas y regular la respuesta inmune, las BMSC participan en la reparación de tejidos, lo que las convierte en células ideales para el trasplante. Las BMSC promueven la reparación tisular después de una LME al afectar la inflamación, la apoptosis, la regeneración axonal, la angiogénesis, la protección tisular, la formación de cicatrices de astrocitos y la recuperación motora. Además, la oferta de BMSC es relativamente abundante y no existen problemas éticos.^{28,29}

Según las últimas revisiones sobre células madre,^{7,28,29,30,31,32} la mayoría de los ensayos clínicos se encuentran en la etapa inicial (fase I – II), lo que significa que un pequeño número o ninguno de los pacientes se establecen como controles. Los ensayos se realizan principalmente para pacientes con lesiones graves (ASIA A), en estadio crónico (> 6 meses). Esta decisión parece comprensible, dado que no existe ningún otro tratamiento eficaz disponible en esta etapa para pacientes críticamente discapacitados. Además, las vías de administración difieren entre los ensayos, pero, en general, se favorece la administración intratecal e intraespinal sobre las vías intravenosa, intraarterial o quirúrgica.⁸

Actualmente, varios estudios han demostrado que el trasplante de BMSC es beneficioso para la curación del tejido dañado en el sistema nervioso en modelos experimentales de animales, mayoritariamente en ratas, combinado con ejercicio en cinta de correr^{33,34,35}.

Por lo tanto, el tratamiento curativo a las consecuencias en la LME según la información encontrada podría hallarse en la combinación de la terapia regenerativa celular con BMSC intratecal junto con la terapia física intensiva. La terapia de trasplante de células madre, que puede mejorar el daño o regenerar las redes neurológicas, se ha propuesto como un candidato prometedor para el tratamiento de la LME, debido a sus resultados prometedores^{2,28,35,37,38} sobretodo en lesiones incompletas: mejora de la funcionalidad (de una puntuación ASIA B o C,

hasta un D), control motor y sensibilidad, función vesical y anorrectal, así como la espasticidad, función sexual, dolor neuropático y calidad de vida.

A pesar de que se ha demostrado que el ejercicio físico estimula la proliferación de células madre neurales endógenas, genera factores neurotróficos, regula la plasticidad neural y mejora la función motora; actualmente no se han realizado estudios sobre la formación de programas de rehabilitación después del trasplante de células madre ni con los resultados esperados.³⁷ Asimismo, el mantenimiento de actividad deportiva prolongada pautada (**Ilustración3**)³³, frena el envejecimiento prematuro de los órganos más afectados en los pacientes con LME y reduce la aparición de complicaciones asociadas a la LME: cardiovasculares principalmente, intestinales, vesicales, osteoporóticas, dolor y del sistema respiratorio.^{33,39}

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO: Esta propuesta de proyecto de investigación analiza y resume los ensayos clínicos de la terapia de trasplante de células en la lesión de la médula espinal, con el objetivo de proporcionar un programa neurorehabilitador innovador de tratamiento curativo a las consecuencias de la lesión medular.

Objetivos:

- Empoderar y mejorar la autonomía funcional de los pacientes con lesión medular
- Aumentar la eficiencia de los procedimientos con fisioterapia en la LME
- Introducir nuevas tecnologías en el ámbito de la neurorrehabilitación
- Generar información objetiva sobre la administración de BMSC intratecal
- Impulsar el desarrollo de ensayos clínicos nivel III en intervenciones con células madre

HIPÓTESIS

Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea combinada con terapia física intensiva como tratamiento curativo a las consecuencias de la LME.

METODOLOGÍA

Sujetos del estudio

Todos los participantes deben firmar el consentimiento informado por escrito para participar en la investigación, además de toda la documentación solicitada para llevar a cabo el ensayo clínico.

Criterios de inclusión: Muestra de 20 pacientes hombres y mujeres, con un rango de edad de entre 18 y 45 años, y con lesión medular incompleta ASIA B, C o D de origen traumático. El nivel de la lesión es torácico (T1-T12) y con una evolución crónica (superior a 10 semanas).

Criterios de exclusión: Lesión de origen no traumático, embarazo o período de lactancia, enfermedades periféricas o lesión de los nervios periféricos, múltiples segmentos lesionados cervicales o lumbosacros, daño cerebral, administración de medicación inmunosupresora u otros fármacos intratecales, programación de tratamientos quirúrgicos posteriores a 2 años, participación en otros ensayos clínicos.

Diseño del estudio

Ensayo clínico de fase III con un diseño doble ciego aleatorizado, paralelo, controlado con placebo.

Una vez los participantes han sido divididos aleatoriamente en dos grupos, son hospitalizados para proceder al seguimiento del ensayo clínico. Primeramente, se extrae las células madre de la médula ósea (MO) por aspiración mediante la punción en los huesos de las crestas ilíacas posteriores. Una vez se extraen y se aíslan estas BMSC, comienza el procedimiento de purificación, cribado in vitro, cultivo estable, y trasplante de células a pacientes. **(Ilustración4)**²⁸

La administración intratecal espinal de estas BMSC es en el espacio subaracnoideo entre L3 y L4. Esta primera administración de BMSC en el grupo experimental contiene una dosis de $2 \cdot 10^7$. En cambio, en el grupo control se administra placebo.

Transcurridas 24 horas de observación para ver posibles efectos adversos y velar por la seguridad del paciente, se comienza la neurorrehabilitación en los dos grupos por igual para crear el mejor ambiente facilitador de la regeneración axonal y plasticidad durante los 22 meses del ensayo clínico.

Dependiendo de las características de cada paciente, se aplicará el protocolo de neurorrehabilitación en base a la evidencia actual,^{33,39,40,41} basado en sesiones de fisioterapia divididas en: tratamiento privado e individualizado, terapias robot y bioingeniería, y actividades acuáticas en grupo. **(Tabla1)**

A partir de la primera punción, se realizan 4 punciones más, 1 cada 4 meses, hasta completar los 16 meses de tratamiento intratecal. Es muy importante el seguimiento individual de cada paciente, que se realiza 24 horas de observación tras la inyección y otro seguimiento a los 4 meses, antes de la administración de la siguiente dosis. A excepción de la última punción, la cual, en vez de hacer el seguimiento a los 4 meses, se hará a los 6 meses. **(Figura1)**

Evaluación clínica

Los procedimientos de rehabilitación deben basarse en buenos diagnósticos y la evaluación de las condiciones del paciente, lo que determina el uso de un método óptimo en cada situación individual. Los métodos para evaluar clínicamente los resultados funcionales que se aplican son^{2,28,41}: la medida de independencia funcional de la médula Espinal con SCIM III⁴², la puntuación sensorial y motora AIS⁴³, la escala de Ashworth modificada⁴⁴ para la espasticidad de extremidades inferiores, la evaluación del dolor neuropático y umbrales de dolor con la escala de clasificación numérica (NRS)⁴⁴, la mejora electrofisiológica^{2,28,41} del potencial evocado

somatosensorial (SEP), potencial evocado motor (MEP) y electromiografía (EMG) para estudiar las fibras nerviosas aportando información de movimientos del córtex, medula y músculos. Para evaluar el MEP, se aplica un estímulo de corriente magnética transcraneal (TMS) con una señal de 10Hz; en el área M1 para evaluar la vía eferente corticoespinal y el control muscular del tibial anterior y el abductor del dedo gordo bilateralmente. Para evaluar el SEP, se aplican estímulos eléctricos en el nervio tibial posterior, ya que también es el encargado de controlar la actividad de la vejiga, ano y suelo pélvico; a nivel retromaleolar con una frecuencia de 3Hz, para detectar el potencial evocado somatosensorial.

Esta evaluación se aplica antes de la primera inyección durante el screening inicial, como seguimiento cada cuarto mes consecutivamente, y tras la última administración intratecal, es decir: primera evaluación clínica inicial, a los 4 meses antes de la 2ª inyección, a los 8 meses antes de la 3ª inyección, a los 12 meses antes de la 4ª inyección, a los 16 meses antes de la 5ª inyección, y finalmente a los 22 meses para ver el resultado final.

También se realizan pruebas para ver los resultados de la función urinaria, digestiva y función sexual con²: una manometría anorrectal para evaluar la contracción del esfínter anal externo (EAE), reflejos espinales, reflejo recto anal inhibitorio (RRAI), sensibilidad rectal, compliance rectal conservados; basados en el Grupo Español para el Estudio de la Motilidad Digestiva⁴⁶, Tránsito del tracto colónico (TTC) para examinar el estreñimiento, estudios urodinámicos (EMG combinado con registro de presiones) para ver la presión del detrusor según la International Continence Society⁴⁷, escala de Wexner⁴⁸ para ver la gravedad de la incontinencia fecal, y el cuestionario HOQOL-BREF⁴⁹ para valorar la actividad sexual y calidad de vida. Este procedimiento se aplica durante la exploración inicial y al realizar la última evaluación tras la última inyección a los 6 meses.

RESULTADOS ESPERADOS

Tras la administración intratecal de BMSC en pacientes con LME incompleta ASIA B, C o D crónica, se espera resultados positivos siendo el tratamiento combinado con terapia física intensiva bien tolerada. El programa de rehabilitación se ha dirigido a optimizar la recuperación postrasplante en apoyo de la opinión de que el ejercicio y la estimulación mecánica desempeñan un papel en el éxito de la regeneración musculoesquelética.

Los efectos secundarios que pueden aparecer según la evidencia actual son propiamente de la punción lumbar: hidrocefalia debido a la migración ectópica durante la administración intratecal, dolor local, vómitos y dolor de cabeza. Por otra parte, más a largo plazo existe una pequeña probabilidad de desarrollar tumores y/o dolor neuropático 6 meses después de cualquiera de las inyecciones. Para evitar la migración de BMSC a otras ubicaciones produciendo hidrocefalia, los andamios de ingeniería de tejido nervioso podrían ser la forma más directa y eficaz de resolver este problema. El NeuroRegen^{28,33} compuesto de fibras de colágeno ordenadas de la vaina del tendón bovino, proporciona una baja antigenicidad, buena biocompatibilidad y biodegradabilidad adecuada. Por lo que es un biomaterial apto para uso clínico, como por ejemplo durante la implantación de BMSC y stents NeuroRegen en pacientes con LME completa aguda, se mejoraron las funciones sensoriales y motoras; lo que sugiere que

la aplicación de stents NeuroRegen combinados con BMSC podría ser un tratamiento seguro y eficaz para la LME evitando efectos adversos.

Los resultados de la mejora de la función motora podrían variar ampliamente desde una recuperación notable desde la primera punción, hasta ninguna mejora tras varias inyecciones; debido a la edad, el peso, y las condiciones de salud de los pacientes.

Según la evidencia, la inyección intratecal de BMSC resultó en una mejora de la funcionalidad, y alivio a largo plazo de las siguientes consecuencias a la LME (**Tabla2**)⁷: 30% de pacientes pasan de puntuación ASIA A, a ASIA B/C^{7,28}. Los pacientes en período agudo o subagudo, logran una mayor mejoría funcional respecto a los crónicos, al igual que los pacientes con lesiones incompletas logran resultados más rápidos que en las lesiones completas³⁶. Respecto al dolor neuropático, las BMSC exhiben una potente modulación de la neuroinflamación, al inhibir la infiltración de monocitos, la activación glial y la producción de citocinas / quimiocinas; Por tanto, las BMSC controlan el dolor crónico mediante la regulación de la neuroinflamación en el SNP y el SNC pudiendo reducir su aparición^{2,35}. Sobre el control motor y función sensitiva,^{7,50} hay una reducción de los espasmos y control motor, aunque el área de recuperación sensorial es muy reducida o ni siquiera es nombrada en muchos estudios.^{2,28} A pesar de que los pacientes con lesiones por encima de T5 tienen una inhibición de la musculatura para realizar la presión intra-abdominal, algunos estudios han relatado cierta recuperación en el control intestinal^{2,7,50}. Respecto a la función vesical^{2,7,50}, se ha descrito aumento de la capacidad máxima de la vejiga, una disminución de la presión máxima del detrusor, una mejor distensibilidad de la vejiga, un aumento de la capacidad urinaria máxima flujo y disminución del volumen de orina residual. Por último, también cuentan con resultados positivos durante la actividad sexual, la calidad de vida y la participación.^{28,33}

VALORACIÓN CRÍTICA Y CONCLUSIONES DEL PROCESO DE APRENDIZAJE

Actualmente no existen guías de práctica clínica para el manejo y control de la mayoría de las complicaciones que no solamente afectan a la movilidad después de una LME. Faltan de guías consensuadas basadas en la evidencia que apoyen la valoración y el manejo de todos estos sistemas para mantener un buen estado de salud.

Por otra parte, no siempre los estudios informan de los resultados antes de que indiquen un incumplimiento de las expectativas, porque no se consideran beneficiosos para la empresa financiadora. Solamente se ha visto que los pacientes con el nivel de deterioro de ASIA A se incluyen en los ensayos.

Los principales problemas en la investigación de células madre son primeramente que los ensayos clínicos están orientados a la investigación con fines de lucro financiadas por las empresas, en vez de la investigación académica. Y por otra parte los resultados impredecibles mediante la búsqueda de establecer prácticas estándar para el aislamiento, la caracterización y el mantenimiento de las células madre en cultivo; Las definiciones actuales de BMSC basadas en marcadores de superficie y / o parámetros de diferenciación hasta ahora han sido incompletas.

Recientemente, gracias a la investigación, se han encontrado nuevos tratamientos para intentar restaurar las funcionalidad del paciente y sus graves consecuencias en la fase crónica. Des de ya los años 90s, se sabía que la inactividad prolongada tiende a causar disminución de la masa corporal magra y la atrofia muscular de los pacientes con LME, acelerar el deterioro funcional al déficit neurológico original, y aumentar la tendencia a la formación de úlceras por presión y osteoporosis en pacientes con LME.

Pero gracias a los conocimientos de estudios previos y a las nuevas líneas de investigación, las últimas intervenciones según la “American Spinal Injury Association” en LME se basan en:^{51,52,53}

1. Medicina regenerativa: uso de farmacología o trasplantes celulares para restaurar la funcionalidad del crecimiento axonal.
2. Estimulación de la médula espinal con procedimientos mecánicos, eléctricos o farmacológicos, como por ejemplo electrodos de manera percutánea o intraespinal; para reemplazar los circuitos neuronales y funciones que se han perdido tras una lesión medular.
3. Terapia física intensiva neurorrehabilitadora: maximizar las funciones preservadas tras una lesión gracias a la neuroplasticidad.

Por lo tanto, para un óptimo manejo de todas las disfunciones y complicaciones secundarias a la lesión medular, tendría que ser una combinación de estas estrategias para proporcionar la mejor calidad de vida tras una lesión medular: que al fin y al cabo es el principal objetivo.

Hoy por hoy, el tratamiento curativo a estas consecuencias en la LME según la información encontrada podría hallarse en una combinación de terapia celular con BMSC intratecal junto con terapia física intensiva continuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal J. Evolución del tratamiento de la lesión medular y el daño cerebral. Sobre ruedas 2009; 71: 10-11.
2. Albu, S., Kumru, H., Coll, R., Vives, J., Vallés, M., Benito-Penalva, J., ... Vidal, J. (2021). Clinical effects of intrathecal administration of expanded Wharton jelly mesenchymal stromal cells in patients with chronic complete spinal cord injury: a randomized controlled study. *Cytotherapy*, 23(2), 146–156
3. National Spinal Cord Injury Statistical Center, Facts and Figures at a Glance. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham, 2020.
4. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la Medida del Impacto en la Salud de las Lesiones por Traumatismos. Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en España, 2000-2008. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. BOE; 2011. NIPO: 860-11-022-2.
5. American Spinal Injury Association International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. 2019 Revised

6. El Tecle, N. E., Dahdaleh, N. S., Bydon, M., Ray, W. Z., Torner, J. C., & Hitchon, P. W. (2018). The natural history of complete spinal cord injury: a pooled analysis of 1162 patients and a meta-analysis of modern data. *Journal of Neurosurgery. Spine*, 28(4), 436–443.
7. Yamazaki, K., Kawabori, M., Seki, T., & Houkin, K. (2020). Clinical trials of stem cell treatment for spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3994
8. An, N., Yang, J., Wang, H., Sun, S., Wu, H., Li, L., & Li, M. (2021). Mechanism of mesenchymal stem cells in spinal cord injury repair through macrophage polarization. *Cell & Bioscience*, 11(1), 41.
9. Ghajarzadeh M, Rahimi Foroushani A, Nedjat S, Sheikhrezaei A, Saberi H. Survival analysis in patients with chronic traumatic spinal cord injury. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2260–9
10. Eldahan KC, Rabchevsky AG. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management. *Auton Neurosci*. 2018;209:59–70
11. Burns AS, Lanig I, Grabljevec K, New PW, Bensmail D, Ertzgaard P, et al. Optimizing the management of disabling spasticity following spinal cord damage: The Ability Network—an international initiative. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(12):2222–8.
12. Eldahan KC, Rabchevsky AG. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management. *Auton Neurosci*. 2018;209:59–70
13. Bezdudnaya T, Marchenko V, Zholudeva LV, Spruance VM, Lane MA. Supraspinal respiratory plasticity following acute cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2017;293:181–9
14. Postma K, Haisma JA, de Groot S, Hopman MT, Bergen MP, Stam HJ, et al. Changes in pulmonary function during the early years after inpatient rehabilitation in persons with spinal cord injury: a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(8):1540–6
15. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(1):29–44.
16. Furlan JC, Krassioukov AV, Fehlings MG. Hematologic abnormalities within the first week after acute isolated traumatic cervical spinal cord injury: a case-control cohort study: A case-control cohort study. *Spine (Phila Pa 19)*. 2006;31(23):2674–83.
17. Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain. *Scand J Pain*. 2019;20(1):33–7.
18. Shiba S, Okawa H, Uenishi H, Koike Y, Yamauchi K, Asayama K, et al. Longitudinal changes in physical capacity over 20 years in athletes with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(8):1262–6
19. Lavela SL, Weaver FM, Goldstein B, Chen K, Miskevics S, Rajan S, et al. Diabetes mellitus in individuals with spinal cord injury or disorder. *J Spinal Cord Med*. 2006;29(4):387–95

20. Davidson R, Phillips A. Cardiovascular physiology and responses to sexual activity in individuals living with spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* invierno de 2017;23(1):11–9
21. Stoffel JT, Van der Aa F, Wittmann D, Yande S, Elliott S. Fertility and sexuality in the spinal cord injury patient. *World J Urol.* 2018;36(10):1577–85
22. Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, Alvi MA, Reeves RK, Qu W, et al. Factors associated with higher rates of heterotopic ossification after spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195(105821):105821.
23. Hamid R, Averbek MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh S-J, et al. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol.* 2018;36(10):1517–27.
24. Bernardi M, Fedullo AL, Bernardi E, Munzi D, Peluso I, Myers J, et al. Diet in neurogenic bowel management: A viewpoint on spinal cord injury. *World J Gastroenterol.* 2020;26(20):2479–97.
25. Pershouse KJ, Barker RN, Kendall MB, Buettner PG, Kuipers P, Schuurs SB, et al. Investigating changes in quality of life and function along the lifespan for people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(3):413–9
26. Velasco S, Ibrahim MM, Kakumanu A, Garipler G, Aydin B, Al-Sayegh MA, et al. A multi-step transcriptional and chromatin state cascade underlies motor neuron programming from embryonic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2017;20(2):205–217.e8
27. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of man mesenchymal stem cells: HMSC. *Cytometry A.* 2018;93(1):19–31
28. Hu, X.-C., Lu, Y.-B., Yang, Y.-N., Kang, X.-W., Wang, Y.-G., Ma, B., & Xing, S. (2021). Progress in clinical trials of cell transplantation for the treatment of spinal cord injury: how many questions remain unanswered? *Neural Regeneration Research*, 16(3), 405–413
29. Cofano F, Boido M, Monticelli M, Zenga F, Ducati A, Vercelli A, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: Current options, limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2698
30. Lindsay, S. L., & Barnett, S. C. (2021). Therapeutic potential of niche-specific mesenchymal stromal cells for spinal cord injury repair. *Cells (Basel, Switzerland)*, 10(4), 901
31. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise review: Multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2173–85
32. Xu, P., & Yang, X. (2019). The efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for spinal cord injury patients: A meta-analysis and systematic review. *Cell Transplantation*, 28(1), 36–46

33. Kamelska-Sadowska, A. M., Wojtkiewicz, J., & Kowalski, I. M. (2019). Review of the current knowledge on the role of stem cell transplantation in neurorehabilitation. *BioMed Research International*, 2019, 3290894.
34. Mohamadi Y, Noori Moghahi SMH, Mousavi M, Borhani-Haghighi M, Abolhassani F, Kasani IR, et al. Intrathecal transplantation of Wharton's jelly mesenchymal stem cells suppresses the NLRP1 inflammasome in the rat model of spinal cord injury. *J Chem Neuroanat*. 2019;97:1–8.
35. Munter JP de, Beugels J, Munter S, Jansen L, Cillero-Pastor B, Moskvin O, et al. Standardized human bone marrow-derived stem cells infusion improves survival and recovery in a rat model of spinal cord injury. *J Neurol Sci*. 2019;402:16–29
36. Upadhyayula, P. S., Martin, J. R., Rennert, R. C., & Ciacci, J. D. (2021). Review of operative considerations in spinal cord stem cell therapy. *World Journal of Stem Cells*, 13(2), 168–176
37. Huh Y, Ji R-R, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. *Front Immunol*. 2017;8:1014.
38. Zhao Y, Tang F, Xiao Z, Han G, Wang N, Yin N, et al. Clinical study of NeuroRegen scaffold combined with human mesenchymal stem cells for the repair of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2017;26(5):891–900
39. Holm NJ, Møller T, Adamsen L, Dalsgaard LT, Biering-Sorensen F, Schou LH. Health promotion and cardiovascular risk reduction in people with spinal cord injury: physical activity, healthy diet and maintenance after discharge- protocol for a prospective national cohort study and a preintervention- postintervention study. *BMJ Open*. 2019;9(12):e030310
40. Hornby, T. G., Reisman, D. S., Ward, I. G., Scheets, P. L., Miller, A., Haddad, D., ... and the Locomotor CPG Appraisal Team. (2020). Clinical practice guideline to improve locomotor function following chronic stroke, incomplete spinal cord injury, and brain injury. *Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT*, 44(1), 49–100
41. Zheng, Y., Mao, Y.-R., Yuan, T.-F., Xu, D.-S., & Cheng, L.-M. (2020). Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regeneration Research*, 15(8), 1437–1450
42. Spinal cord independence measure. (n.d.). Retrieved May 29, 2021, from Sralab.org website: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/spinal-cord-independence-measure>
43. ASIA and ISCoS International Standards Committee. (2019). The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)- What's new? *Spinal Cord*, 57(10), 815–817.

44. Ashworth Scale / Modified Ashworth Scale. (n.d.). Retrieved May 29, 2021, from Sralab.org website: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/ashworth-scale-modified-ashworth-scale>
45. Numeric pain rating scale. (n.d.). Retrieved May 29, 2021, from Sralab.org website: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/numeric-pain-rating-scale>
46. Benages, A., & Grupo Español para el Estudio de la Motilidad Digestiva. (1997). *Técnicas para el estudio de la actividad motora digestiva: protocolos metodológicos*. Badalona, Spain: Laboratorios Menarini.
47. Rosier P, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetría, cistometría y presión-fluy estudio. *Neurourol Urodyn* 2017; 36 (5): 1243-60
48. Ciriza de Los Ríos, C., Ruiz de León, A., García Durán, F., Tomás Moros, E., Carneros Martín, J. A., Muñoz Yagüe, T., ... Castellano Tortajada, G. (2010). Calidad de vida en pacientes con incontinencia fecal y su relación con la gravedad de la misma. *Gastroenterología y hepatología*, 33(9), 621–628
49. WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF). (n.d.). Retrieved May 29, 2021, from Sralab.org website: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/who-quality-life-bref-whoqol-bref>
50. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells*. 2019;8(8):784. Almalki SG, Agrawal DK. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation*. 2016;92(1–2):41–51
51. Côté M-P, Murray M, Lemay MA. Rehabilitation strategies after spinal cord injury: Inquiry into the mechanisms of success and failure. *J Neurotrauma*. 2017;34(10):1841–57.
52. Vidal J. Innovaciones en lesión medular. *Sobre ruedas* 2009; 73: 8-11.
53. Benito J, Opisso E. Las últimas investigaciones nos acercan a la recuperación de la lesión medular. *Sobre ruedas* 2019; 100: 20-28.

ANEXOS

Ilustración 1: Escala de Deterioro de la Asociación Estadounidense de Lesiones Espinales (ASIA)

Clasificación AIS	
A	Completa. No se conserva ninguna función sensorial o motora por debajo de la lesión hasta los últimos segmentos sacros S4-5
B	sensorial Incompleta. Función sensorial conservada pero no motora por debajo del nivel neurológico e incluye el segmentos sacros S4-5 (no hay sensación anal profunda). No se conserva ninguna función motora más de tres niveles por debajo del nivel del motor a cada lado del cuerpo.
C	Motora Incompleta. Hay preservación sensitiva y parcial preservación motora. Más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular <3 (hay contracción anal).
D	Motora Incompleta. Sensibilidad normal. Función motora conservada por debajo del nivel neurológico; al menos la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular ≥ 3
E	Funciones sensitiva y motoras normales.

Ilustración 2: Fisiopatología de la lesión de la médula espinal (LME)

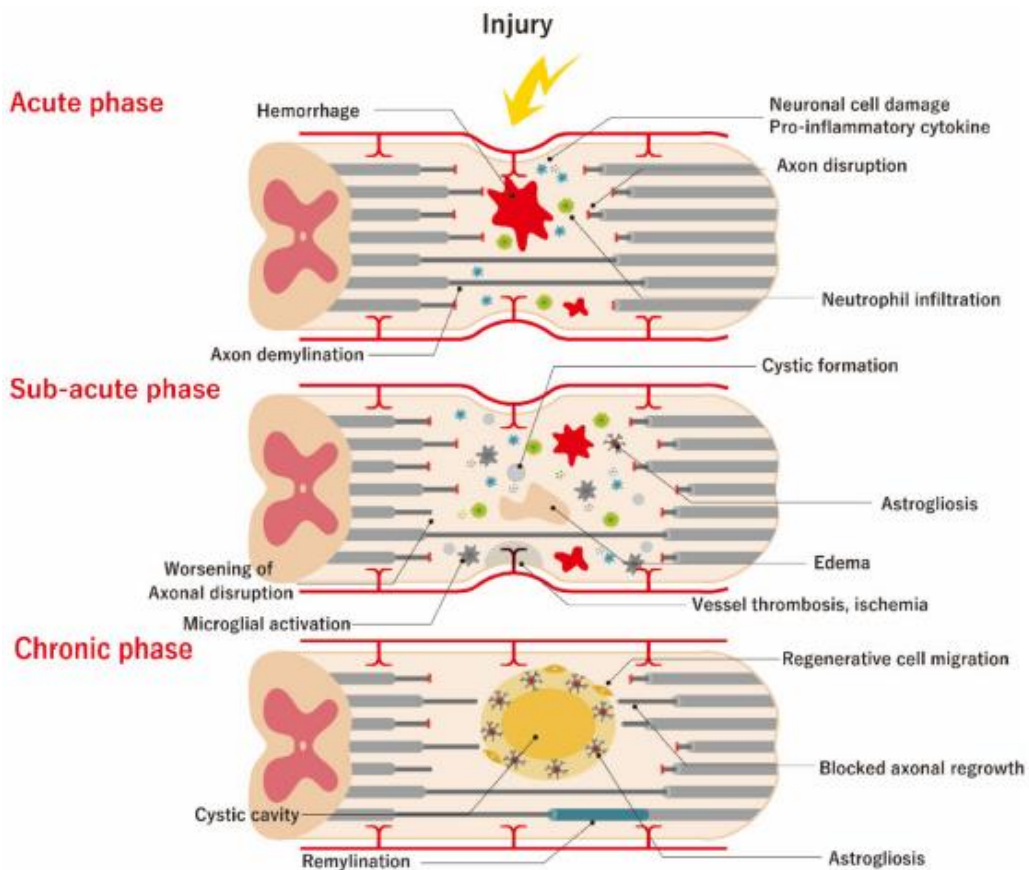


Ilustración 3: Evidencia existente sobre la estructura que ha de tener un programa de ejercicios durante la neurorrehabilitación tras el trasplante de células madre

The structure of the EXIST exercise program (Persoon et al., 2010).

Week	Type of training	Number of training sessions	Aims of the training
1-12	Resistance training and interval training (2 x 8 minutes)	2 x per week 60 minutes	(1) become familiar with exercise program (2) overcoming the fear of physical activity (3) improve coordination and muscle hypertrophy and improving muscle force (4) increasing aerobic capacity (5) increasing the pleasure in being physically active
13-18	Resistance training and interval training (2 x 8 minutes)	1 x per week 60 minutes	(1) maintain muscle force (2) improve muscle endurance and aerobic capacity
1,4,10, 12, 18, 22	Counseling	6 sessions of 5 to 15 minutes	(1) improve compliance to the exercise intervention (2) encourage patients to pursue and active lifestyle

Ilustración 4: Procedimiento básico de trasplante de células en el tratamiento de la lesión de la médula espinal. El proceso básico del trasplante celular en el tratamiento de la lesión de la médula espinal incluye principalmente tres pasos importantes: aislamiento y extracción de células, purificación y cribado in vitro y cultivo estable, y trasplante de células a pacientes. Sin embargo, en algunos estudios, se indujo a las células purificadas a diferenciarse in vitro, lo que no es un procedimiento rutinario, pero cada vez más común.

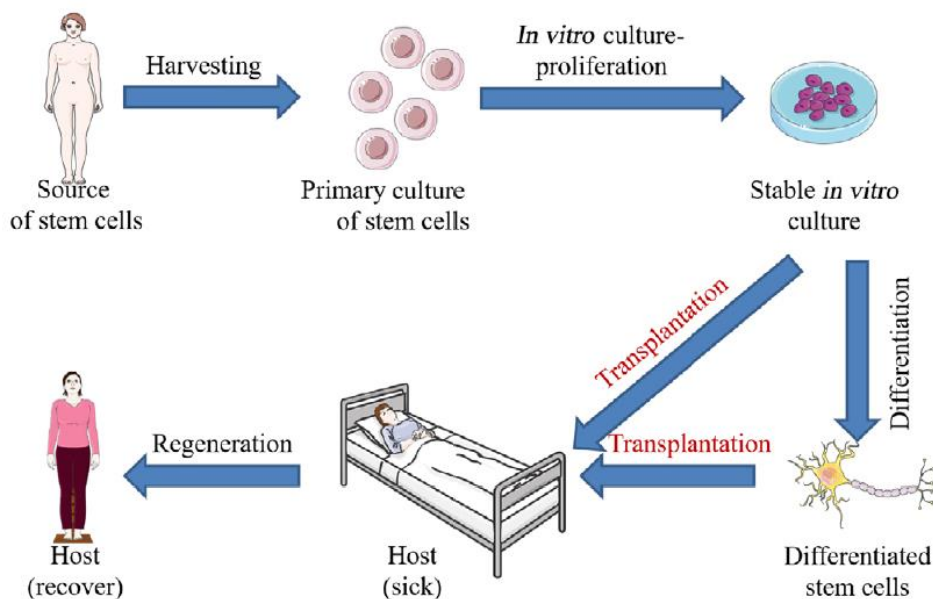


Tabla 1: Protocolo de actuación en terapias físicas para LME crónica

ACTIVIDAD	PROCEDIMIENTO	TIEMPO
FNP	Funcionalidad EE	15 min, 5 x semana
REAPRENDIZAJE MOTOR ORIENTADO A TAREAS	Estrategias de movimiento eficientes	30 min, 5 x semana
TERAPIA MANUAL	Liberación miofascial, inhibición y estiramientos	15 min, 5 x semana
ESTABILIDAD POSTURAL	Información propioceptiva, vibratoria, retroalimentación visual.	30 min, 5 x semana
EQUILIBRIO, XBOX KINECT	Transferencia de peso y equilibrio dinámico	20 min, 5 x semana
ENTRENAMIENTO DE FUERZA Y RANGO DE MOVIMIENTO	3 x 10 – 12 repeticiones	4 x semana
LOKOMAT	30% BWS	45 min, 4 x semana
MARCHA CON ASISTENCIA ROBÓTICA	30% BWS	40 min, 5 x semana
NEUROMODULACIÓN	estimulación espinal transcutánea con corriente directa, TMS (30 Hz)	15 minutos, 3 x semana
ACTIVIDAD ACUÁTICA	Método Halliwick	50 min, 2 x semana

Tabla 2: Revisión de los resultados durante la administración intratecal de BMSC en 2020

	Subagudos, 4 artículos			Crónicos, 14 artículos								
ASIA	A, 27 pacientes		C, 4	A, 141 pacientes			B, 71		C, 12	D, 3	N/A, 2	
Ruta	Intratecal			Intratecal								Venoso
Dosis	1,2-12x 10 ⁶	6x 10 ⁷	6-12 x 10 ⁷	2-12 x 10 ⁷ 1,2 – 3 x 10 ⁸ 1,2-30 x 10 ⁶	4-150 x 10 ⁶ 2 x 10 ⁷	1,2-3 x 10 ⁸ 1.6-24 x 10 ⁷ 8 x 10 ⁶	6-12 x 10 ⁷ 120 x 10 ⁶	6x10 ⁷ 120 x 10 ⁶	3x 10 ⁸	120 x 10 ⁶ 3x10 ⁸	5-10 x 10 ⁹	
Mejora	Seguro 15% grupo control 54% ASIA	Ninguna	46% ASIA	Motor y sensitivo, 30% ASIA, 16% grupo control, 30% Motor + PES.	9 – 58% ASIA	9-33% ASIA	30% MEP + PES	Motor + Sensitivo, 37 - 33% ASIA, Control 16%	27% ASIA	MEP + PES		
EA	N/A			D. neuropático, 1 artículo								Nada

Figura 1: Diagrama del procedimiento del estudio

