

Investigación en neurorrehabilitación

El progresivo envejecimiento de la población y el aumento de la población dependiente crean un escenario en el que la búsqueda de nuevos métodos, así como nuevas terapias avanzadas, son necesarias para poder responder de forma adecuada y sostenible a las necesidades de la población.



Joan Vidal
Jefe unidad lesión medular
Institut Guttmann

En el ámbito de la rehabilitación, los trastornos neurológicos (lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, polineuropatías y otras patologías neurológicas), son los que precisan mayor número de intervenciones y, además, de tipo intensivo (según una encuesta reciente en EE UU, representan el 80% de los ingresos para tratamiento rehabilitador). Debido a la urgente necesidad de dar respuesta a la creciente demanda asistencial, durante estos últimos años, la medicina de la rehabilitación ha empezado a dar gran énfasis al desarrollo de la investigación translacional, centrándose en la medicina basada en la evidencia.

En estos últimos años, se han desarrollado diferentes estrategias de abordaje en el apartado de trasplantes celulares que han abierto nuevas posibilidades de profundizar en los mecanismos de recuperación de lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC).

La lesión medular, como uno de los hechos más graves que puede sufrir una persona a lo largo de su vida de una forma brusca y sin previo aviso representa un buen modelo de análisis de los posibles mecanismos de recuperación neuronal. Los tres problemas fundamentales asociados con las lesiones de la médula espinal son la muerte neuronal secundaria, la formación en la zona de lesión de un ambiente inhibitorio de la regeneración axonal y la formación de una cicatriz glial. Actualmente, se están ensayando diversas estrategias reparadoras con la finalidad de reducir el daño causado por la lesión secundaria (neuroprotección) o de potenciar la capacidad regenerativa de las neuronas centrales lesionadas, intentando restituir parcialmente las funciones abolidas tras la lesión.

Durante estas dos últimas décadas, se han realizado diferentes estudios preclínicos sobre trasplantes celulares en el modelo de la lesión medular. Se han ensayado

varios tipos de células en función de su potencial de formación de mielina, de cómo promover el crecimiento axonal, o cómo crear puentes que superen el foco de lesión. Asimismo, se ha visto que muchas de las células aplicadas tienen capacidad de secretar factores tróficos, con efectos neuroprotectores, capaces de promover fenómenos de neuroplasticidad en la médula lesionada. Lo que sí queda claro es que los posibles efectos beneficiosos de las terapias celulares serán multifactoriales y que no pueden ser atribuidos únicamente a un solo mecanismo.

Se ha revisado en la literatura los diferentes ensayos publicados con trasplantes celulares, tanto a nivel básico, con animales de experimentación, como en humanos, que presentan gran variabilidad y limitaciones, ya que, hoy en día, no existe aún un consenso entre los diferentes grupos de investigación sobre la metodología a

utilizar, el tipo de células, el perfil de los sujetos a trasplantar, los beneficios y riesgos de la técnica, etc.

La mayoría de los trasplantes utilizados se basan en la aplicación directa en el lugar de la lesión o próximo a ella de una pequeña cantidad de células en suspensión a través de múltiples inyecciones. Otras formas de administración que se han ensayado son la introducción de estas mismas células a través de la vía intratecal o sistémica, con resultados, sin embargo, muy cuestionables. Con escasas excepciones, en el modelo de lesión medular en animales pequeños, como los ratones de experimentación, se les ha trasplantado en las fases agudas, durante la primera o segunda semana después de la lesión, y son pocos los estudios en modelos crónicos, debido a la dificultad de mantener en vida los animales después de provocarles una grave lesión medular. A diferencia de lo que sucede en humanos, donde los estudios realizados en fases I y II, son ensayos en pacientes crónicos con más de un año de evolución y, por lo tanto, los posibles beneficios de estas técnicas son más difíciles de observar.

Con trasplantes celulares, vemos que los tipos más utilizados son: células de Schwann, células del bulbo olfatorio, células progenitoras (adultas o embrionarias) y células mesenquimales. Las ventajas y desventajas de cada implante son conocidas y es probable que, al final, se necesite una mezcla de diferentes estirpes celulares para obtener buenos o aceptables resultados. En relación con las células de Schwann, son, probablemente, las más estudiadas.

Se trata de células del sistema nervioso periférico, formadoras de mielina, y se ha visto que no solo son capaces de remielinizar axones tras un trasplante dentro de la médula espinal, sino que forman un sustrato que permite cierta regeneración axonal. Se conocen bien los efectos beneficiosos tras el trasplante en animales de experimentación; los primeros estudios se fechan en 1981 con los trabajos de Duncan. Desde entonces hasta ahora, la mayoría de estudios se han realizado en ratones adultos y se ha postulado la posibi-

En relación a esta vía de investigación, destacar el trabajo publicado por el grupo de Lima, en Portugal, con mejoras neurológicas presentadas en 11 de 20 lesionados crónicos (de más de 18 meses de evolución). Las críticas que ha recibido este trabajo por parte de grupos de expertos independientes, junto con los diferentes resultados publicados en la literatura a nivel básico, hacen que este tipo de células, si bien representan una buena vía de investigación, se mire con cierta prudencia su transferencia a humanos, vistas las discrepancias en

Lo que sí queda claro es que los posibles efectos beneficiosos de las terapias celulares serán multifactoriales y que no pueden ser atribuidos únicamente a un solo mecanismo.

lidad de utilizarlos en combinación con fármacos neuroprotectores o con factores de crecimiento.

La traslación clínica a humanos de estos trabajos es aún difícil y se necesitan muchos más ensayos preclínicos que demuestren los posibles beneficios de la técnica, antes de probarlos en humanos. Las células de glía envolvente de bulbo olfatorio han representado una prometedora vía de investigación, si bien se sabe que, según el origen de la misma, nervio o mucosa, los resultados han sido muy diferentes, así como en función de las condiciones del cultivo. Los resultados publicados, a nivel de experimentación básica, han sido muy interesantes; sin embargo, su réplica en humanos ha estado muy cuestionada.

los resultados y la dificultad en repetir las mejoras neurológicas conseguidas por algunos autores. Como podemos ver, solo hay publicado un trabajo con células de glía envolvente de bulbo olfatorio en pacientes con lesión medular crónica y se necesitan más estudios





para, realmente, poder demostrar si son seguras y eficaces.

Otra vía muy interesante es el uso de las células progenitoras, que han demostrado una capacidad relevante de integrarse en la médula espinal y conseguir, en la mayoría de estudios en roedores y en animales de mayor tamaño, mejoras funcionales que hacen de estas un buen modelo de trasplante. El miedo en estas estirpes celulares es el riesgo de generar la formación de teratomas, tumores. A este respecto, comentar que, por primera vez, la FDA (*Food and Drug Administration*) autorizó, en mayo de 2008, al laboratorio americano GERON, un ensayo en 8 pacientes con una lesión medular aguda, en Fase I, de células embrionarias derivadas de precursores de oligodendrocitos. El primer trasplante celular en un paciente con una lesión medular aguda con este tipo de células embrionarias se realizó en octubre de 2010. Desgraciadamente, el estudio se suspendió el pasado mes de noviembre por falta de financiación, si bien es de esperar que, en un futuro próximo, algún otro grupo investigador recupere esta vía de trabajo. De los cuatro pacientes que recibieron estas células, ninguno de ellos presentó efectos adversos graves, pero tampoco ninguno de ellos experimentó ningún cambio neurológico.

Finalmente, comentar los trasplantes o el uso de las células mesenquimales en pacientes con graves lesiones neurológicas. Las células estromales, aisladas de la médula ósea tras separar la fracción hematopoyética, tienen grandes propiedades de sobrevivir, integrarse y diferenciarse en células neurales en modelos de lesión medular. Este tipo de trasplantes, por sus escasos efectos secundarios, se han ensayado en diferentes tipos de lesión,

“... y frente a la demanda, cada vez mayor, del colectivo afectado que, con frecuencia, encuentra supuestas soluciones “milagrosas” alejadas del rigor científico, a menudo alentadas por una información imprecisa e interesada...”

traumatismo craneoencefálico, ictus y lesión medular. En la literatura, se encuentran muchos trabajos en investigación básica, tanto en roedores, cerdos y primates, donde se presentan, en muchos de ellos, resultados favorables.

En relación a sus perspectivas transcripcionales, los trasplantes con células mesenquimales, por su alta seguridad, se han ensayado en humanos, si bien los trabajos son en cohortes de pocos casos, utilizando mezclas no caracterizadas y, en la mayoría de casos, ensayos no controlados. En definitiva, se trata de injertos con un tipo de células ampliamente estudiado, pero la integración de las células en el lugar de la lesión medular es escasa, no acaba de convencer la diferenciación en células neurales y, muchas veces, los cultivos que implantamos contienen gran número de subpoblaciones de células mesenquimales.

La medicina regenerativa, hoy en día, es una de las líneas más fascinantes para los investigadores, ya que representa un gran potencial para crear posibles puentes que atraviesen el lugar de la lesión neurológica y que favorezcan, a su vez, la regeneración axonal. El interés creciente por la eficacia de los trasplantes con células madre en todas las partes del mundo es una realidad. Clínicos y pacientes abogan por un desarrollo más rápido de la medicina transnacional. Anuncios como la autorización por parte de la FDA del uso de células madre embrionarias en fase aguda de lesionados medulares creó

una gran expectación, si bien, como siempre en estos casos, hay que ser extremadamente cauto y valorar las ventajas y desventajas que representa el uso de estas técnicas.

¿Sobreviven estos trasplantes?, ¿se integran en el lugar de la lesión o migran a otras partes?, ¿cómo influyen en el ambiente celular que rodea la lesión? Ante la inexistencia de cualquier estrategia probada en el campo de la medicina regenerativa que haya demostrado su utilidad para cambiar el pronóstico funcional de un paciente con una lesión del sistema nervioso central, y teniendo en cuenta los muchos intentos que se están llevando a cabo en diferentes lugares del mundo, en estas últimas décadas, para encontrar una solución eficaz, y frente a la demanda, cada vez mayor, del colectivo afectado que, con frecuencia, encuentra supuestas soluciones “milagrosas” alejadas del rigor científico, a menudo alentadas por una información imprecisa e interesada, el papel que debemos ofrecer como clínicos expertos en neurorrehabilitación es el de proporcionar una respuesta basada en el rigor científico y en el compromiso activo de potenciar la translación de los nuevos avances en ingeniería celular aplicados al tratamiento de la lesión medular y el daño cerebral adquirido, lo antes posible.

Finalmente, comentar el papel de la neurorrehabilitación en la investigación

(especialidad clínica que se dedica a restituir, minimizar y/o compensar las alteraciones funcionales aparecidas tras una lesión o enfermedad del sistema nervioso). Esta disciplina ha intensificado la investigación en dos áreas de la ciencia básica aceptadas por toda la comunidad científica como elementos esenciales en la comprensión de la recuperación funcional: la neuroplasticidad (capacidad de las neuronas para adaptar su actividad e, incluso, su morfología a las alteraciones del entorno y a las vías que utiliza tras una lesión del SNC); recuperación funcional espontánea y la reparación neuronal (intervenciones que se realizan sobre los circuitos neuronales con el fin de restaurarlos; recuperación funcional no espontánea).

La neurorrehabilitación tiene un papel básico en el estudio de los posibles mecanismos implicados en la neuroplasticidad, a través de tecnología de neuroimagen, estudios neurofisiológicos con potenciales eléctricos y magnéticos, estimulación cerebral no invasiva, etc. En el campo de la reparación neural, la neurorrehabilitación incluye todas las

terapias relacionadas con la regeneración axonal, los trasplantes celulares y de tejidos para reemplazar las neuronas perdidas, así como el uso de neuroprótesis para sustituir funciones perdidas tras una lesión o enfermedad del SNC.

Si analizamos las publicaciones en revistas indexadas en medicina, los términos "rehabilitación" y "medicina basada en la evidencia" no aparecen en los artículos hasta 1994. Desde entonces y hasta 2003, su coincidencia aumentó en 25,5 veces. El término "neurorrehabilitación" sólo aparecía en una media de 10 artículos al año hasta 1994; a partir de esta fecha y hasta el 2003, el número anual de artículos indexados en *Medline* aumentó 9,4 veces. Durante ese mismo período, el número de artículos sobre "neuroplasticidad" o "regeneración" y "rehabilitación física" aumentó 7,6 veces. Paralelamente, durante los últimos años, la industria tecnológica ha mostrado un gran interés por ocupar el "mercado emergente" de la neurorrehabilitación, con un aumento exponencial de patentes, sin alcanzar, por el momento, el efecto observado en

otros campos de la medicina como la cardiología, la nefrología, la oncología, la traumatología o la imagen médica.

Los avances tecnológicos, complementados con la medicina regenerativa, van a jugar un papel fundamental en la necesaria evolución de la rehabilitación hacia un modelo rehabilitador centrado en el paciente, personalizado (que adapte los procedimientos a las características y necesidades de cada paciente), ubicuo (que integre los servicios de rehabilitación en la vida diaria del paciente), objetivo (con tecnologías y servicios que ayuden a la toma de decisiones), basado en la evidencia científica (que combine la experiencia clínica con los hallazgos de la investigación sistemática básica y clínica), abierto al aprendizaje (que facilite la generación de conocimiento), eficaz (que permita mantener el tratamiento con la suficiente intensidad y durante el período de tiempo necesario), con mayor alcance (que permita incrementar el número de pacientes que se pueden beneficiar del sistema) y sostenible (que exista un equilibrio entre el coste del servicio y los recursos disponibles). **SR**



C/MBRALLUNY, 24 - SANT CUGAT DEL VALLES
08196 - BARCELONA - ESPAÑA
TEL. 93 550 40 94
N.I.F. B65090698
www.althea.cc - althea@althea.cc

902 001 611

Sillas salva escaleras
Plataformas Inclínadas
Elevadores Verticales
Equipos Especiales
Estudios Personalizados

Llamenos le asesoraremos.



