



Terapias Avanzadas de Neurorregeneración en Lesión Medular Cervical

28 febrero 2021

Máster Neurorrehabilitación y Actividad Física

Autor: Francisco Javier López Blázquez

Tutor: Jesús Benito, Josep Medina.

Índice

Médula espinal	3
Introducción	3
Sustancia Gris Medular	4
Sustancia Blanca Medular	5
Lesión medular	7
Epidemiología	8
Etiología	8
Mecanismos fisiopatológicos	10
Secuelas y Posibles Complicaciones	10
Diagnóstico	11
Terapias Neuro-regeneradoras	12
¿Qué tipo de células?	13
¿Cuándo es el mejor momento para intervenir?	14
¿Cómo se realiza esta intervención?	15
¿Cuál es la dosis de células madre?	15
Tratamiento Clínico Neurorrehabilitador	16
Propuesta de intervención	17
Inicio	17
Metodología	17
Evaluación y Seguimiento	21
Bibliografía	23

1 Médula espinal

○ Introducción

La médula espinal es un órgano nervioso distribuido en 31 segmentos que originan pares de nervios espinales o raquídeos, distribuidos por 8 niveles cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo. Este órgano forma un largo eje cilíndrico de entre 40-45 centímetros, empezando en la primera vértebra cervical (C1), hasta la segunda vértebra lumbar, terminando en forma de cono. Posteriormente surgen unos filamentos nerviosos de esta terminación, dando lugar a la conocida cola de caballo, la cual inerva las estructuras inferiores de los segmentos lumbares. Además, presenta dos engrosamientos fusiformes denominados Intumescencia cervical (C3-T2) e Intumescencia Lumbosacra (T9-L1). Estos engrosamientos originan las raíces nerviosas que actúan en los músculos de las extremidades correspondientes. Todo este eje está constituido por una gran masa de sustancia gris formado por neuronas eferentes, neuronas aferentes e interneuronas, rodeado por sustancia blanca compuesta por axones y vainas de mielina. (1)

La médula espinal es una estructura corporal compleja dentro del Sistema Nervioso Central. Su función se corresponde con la integración y transmisión de información, tanto aferente como eferente, de niveles segmentarios y superiores (encéfalo) a consecuencia de circuitos neuronales existentes en la médula. Como por ejemplo el circuito de la motoneurona inferior, cuya función principal es emitir información de niveles superiores a los músculos esqueléticos para provocar una contracción y realizar la respuesta deseada. Es por ello que constituye una estructura muy importante en el organismo para la interacción con el medio interno y externo. Además, supone un centro reflejo para la búsqueda de respuestas estereotipadas a diferentes estímulos con diferentes funciones, sin necesidad de pasar por el control de niveles superiores o encefálicos; este proceso es el denominado arco reflejo. (2)

Las respuestas eferentes están agrupadas en movimientos voluntarios, semiautomáticos o autonómicos, según el circuito neural que recorra la información y los órganos eferentes en los que ejerce su potencial de acción el impulso nervioso, que son flujos de energía eléctrica codificada que viaja por los axones hasta los órganos diana. Es decir, se recibe la información a través del Sistema Nervioso Periférico (SNP), se integra en la médula espinal en el segmento correspondiente y se vuelve a enviar entre segmentos y al encéfalo, en busca de respuestas motoras o asociaciones para reconocer el estímulo. Posteriormente, toda esta información vuelve a descender por la médula espinal para efectuar una respuesta determinada. (2)

El sistema autónomo (simpático y parasimpático) también se encuentra modulado por la médula espinal. Sus eferencias desembocan en el tejido contráctil de la musculatura lisa. Por otro lado, las motoneuronas inferiores no se localizan como en otros circuitos dentro del SNC, sino en los ganglios autónomos cercanos a las astas posteriores de la médula o en el plexo neural cerca de los órganos diana. Estos circuitos tienen dos subdivisiones: el circuito autónomo simpático y el circuito autónomo parasimpático. Tienen la función de preparar al organismo para las diferentes situaciones a las que se enfrenta moduladas gracias a la sensibilización y percepción de los diferentes estímulos del medio interno y externo. (1)

A su vez, de esta porción del SNC surgen los nervios periféricos que actúan directamente sobre los distintos músculos y vísceras y recogen la información sensorial de otros sistemas del cuerpo.

○ Sustancia Gris Medular

Este tejido cuenta con una estructura diseñada para transportar información mediante axones agrupados por “cordones” tanto ascendentes como descendentes. Se puede hacer una segregación citológica de estructura con conexiones semejantes que forman núcleos mediante capas o láminas verticales que se extienden por toda la longitud de la sustancia gris. Los núcleos de esta sustancia en el asta posterior son (1):

- El núcleo marginal (Lámina 1) que recibe aferencias sensitivas termoalgésicas, envía sus axones a la hemimédula contraria y forma el tracto espinotalámico.
- La sustancia Gelatinosa de Rolando (lámina 2), recibe información sensitiva del hemicuerpo contrario e informan de los estímulos procedentes del tronco y extremidades.
- El núcleo propio de la asta posterior (lámina 3 y 4) recibe aferencias de los ganglios raquídeos, es decir, recibe información del sistema autónomo.

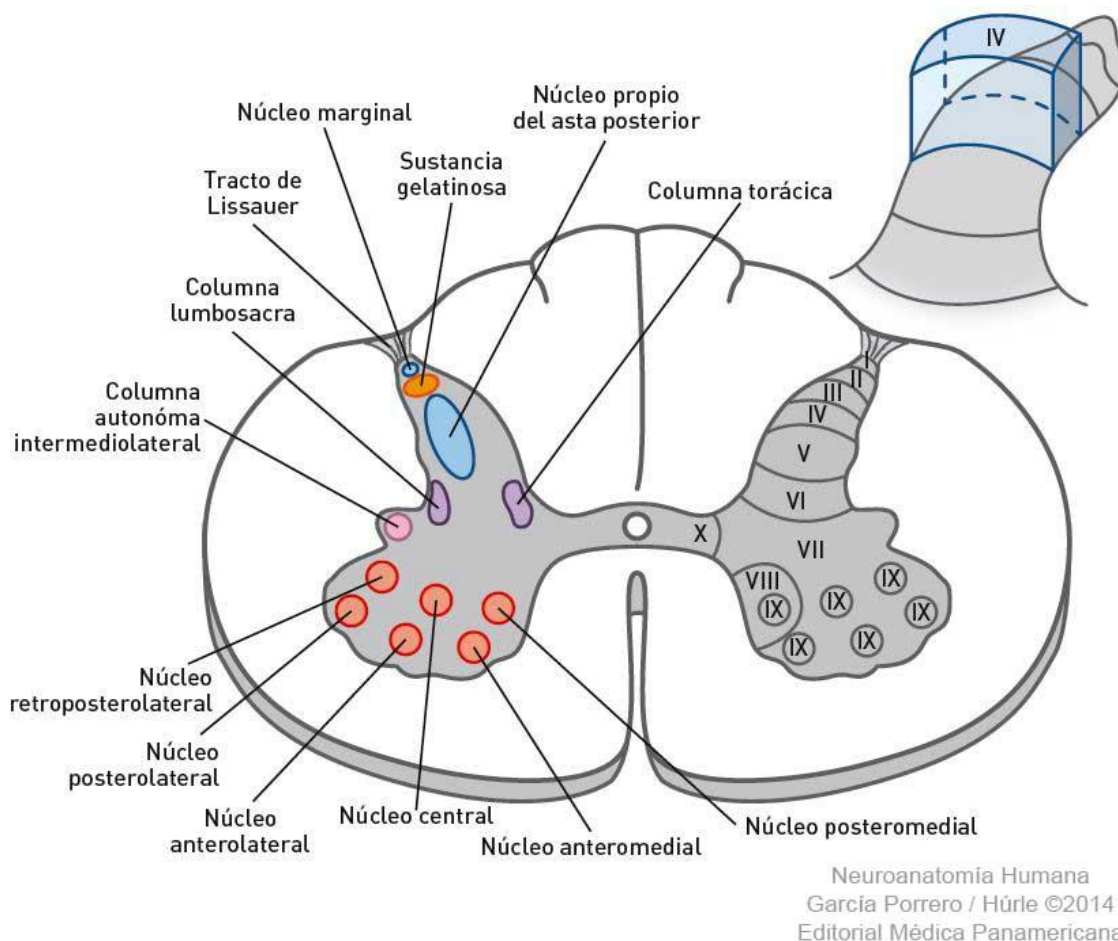
En la sustancia gris es dónde se encuentran todos los somas de las células neuronales, por tanto, esta zona se encarga del procesamiento de la información que le llega y modificarla mediante impulsos excitatorios o inhibitorios.

Siguiendo en esta clasificación, en la zona intermedia de la sustancia gris se observan las siguientes estructuras:

- Columna autónoma Intermediolateral, que se extiende por los segmentos T1-L2 que transporta información simpática.
- Núcleo de Stilling-Clarke formado por interneuronas de información propioceptiva inconsciente. Ubicada entre el segmento C7 y el segmento L2. Se corresponde con la lámina 6 de la médula.
- Columna lumbosacra, formando la lámina 7. Forma el tracto espinocerebeloso anterior.

Por último, en la asta anterior encontramos las últimas láminas de esta sustancia, formada mayormente por motoneuronas alfa α y gamma γ (2). Están distribuidas por (1):

- Grupo medial, inerva músculos axiales y la raíz de las extremidades, presente en toda la longitud medular.
- Grupo lateral, controla toda la musculatura de las extremidades. Presente solo a nivel de las Intumescencias medulares. Subdividido en núcleo anterolateral que inerva la musculatura del brazo y la del muslo, el núcleo posterolateral, que inerva las porciones intermedias de las extremidades, y por último el núcleo retroposterolateral que inerva las manos y los pies.
- Núcleo central, inerva el diafragma y la musculatura del suelo pélvico.



[1] Imagen del libro *Neuroanatomía Humana* de García-Porrero y Hurlé, con una representación de las láminas en la sustancia gris y sus núcleos, así como la disposición tridimensional de las láminas

○ Sustancia Blanca Medular

La característica principal de esta estructura es la presencia de axones y vainas de mielina que le dan ese color. Esta estructura se organiza en cordones o tractos ascendentes y descendentes.

El cordón posterior está formado por prolongaciones de los axones ascendentes de las neuronas del ganglio espinal, por tanto, aporta información somatoestésica táctil, fina, vibratoria y propioceptiva. Este cordón se divide en (1):

- El fascículo grácil, que conduce la información de la sensibilidad de la extremidad inferior y de la zona caudal del tronco.
- El fascículo cuneiforme, que transporta la información de la sensibilidad en el miembro superior, parte superior del tronco y el cuello.

El cordón lateral (1) también está organizado en dos estratos, uno superficial y uno profundo. El superficial se encarga de transmitir la información necesaria al cerebelo para poder coordinar el movimiento. Este estrato superficial está subdividido en dos tractos:

- El tracto espinocerebeloso posterior (Flechsig), formado por fibras ipsilaterales que recoge información del núcleo Stilling-Clarke.

- El tracto espinocerebeloso anterior que reúne información propioceptiva contralateral de las extremidades inferiores, después este tracto se vuelve a cruzar en la decusación piramidal, por tanto, el cerebelo integra información ipsilateral.

El estrato profundo también se divide en dos partes, uno dorsal y otro ventral.

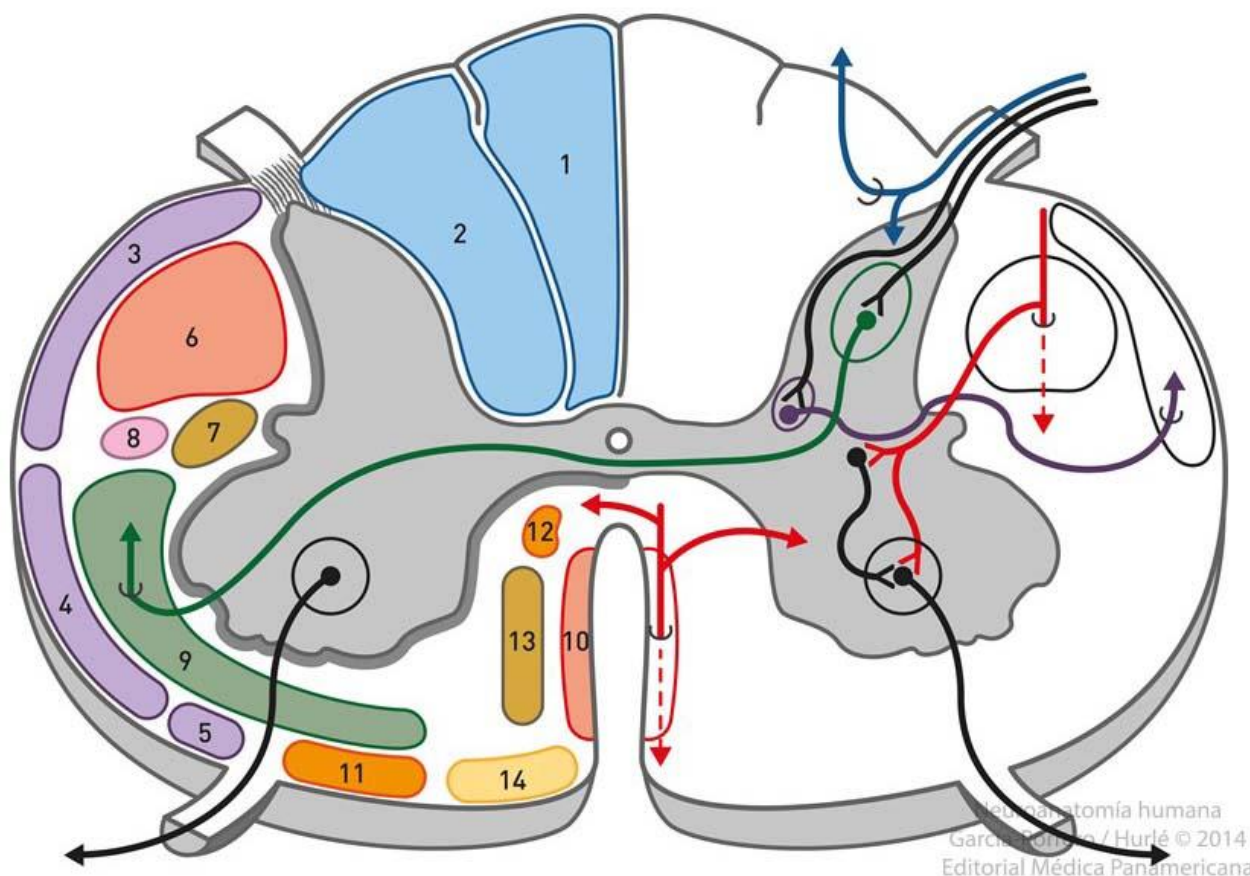
- La porción dorsal está formada por vías descendentes motoras del tracto corticoespinal lateral o cruzado, el tracto reticuloespinal lateral que conduce la información hasta motoneuronas de la asta anterior que controlan el movimiento de las extremidades. Además, está agrupado en esta porción el tracto rubroespinal que desemboca en interneuronas y motoneuronas de la asta anterior también y coordina el movimiento distal de las extremidades.
- En la porción ventral se encuentra el tracto espinotalámico. Consiste en axones ascendentes que provienen del núcleo marginal y propio del asta posterior del lado contralateral. Es decir, conduce información sensorial, concretamente táctil gruesa, térmica y dolorosa hasta el tálamo.

La porción ventral del cordón lateral (1) está constituida por axones ascendentes de las neuronas de los núcleos, formando el tracto espinotalámico. Estas fibras envían al tálamo información nociceptiva, táctil gruesa y térmica.

Por último, en la sustancia blanca medular, se encuentra el cordón anterior (1), formado por tractos descendentes que van a controlar la musculatura presente en el tronco y el cuello, por tanto, la participación de este tracto contribuye al control postural, bipedestación y equilibrio. Estos son:

- Tracto tectoespinal
- Tracto corticoespinal ventral
- Tracto vestibuloespinal media, el tracto pontinorreticuloespinal
- Tracto tectoespinal con fibras procedentes del colículo superior.

En este cordón existen dos tractos que únicamente se encuentran en la porción cervical ya que su función es inervar la musculatura del cuello que son el Tracto vestibuloespinal medial y Tracto vestibuloespinal lateral que lleva fibras del núcleo vestibular. (1)



[2] En esta imagen del libro *Neuroanatomía Humana* de García-Porrero y Hurlé se ven en azul el cordón posterior con sus dos porciones, en violeta la columna torácica, en verde el núcleo propio de la asta posterior. Los números se corresponden con fascículo grácil (1), fascículo cuneiforme (2), tracto espinocerebeloso posterior (3), tracto espinocerebeloso anterior (4), tracto espinoolivar (5), tracto corticoespinal cruzado (6), tracto reticuloespinal (7), tracto rubroespinal (8), tracto espinotalámico (9), tracto corticoespinal ventral (10), tracto vestibuloespinal lateral (11), tracto vestibuloespinal medial (12), tracto reticuloespinal medial (13) y por último el tracto tectoespinal (14).

2 Lesión medular

Si se produce una lesión en la médula espinal, se interrumpe todo este flujo de información ascendente y descendente desde el segmento afectado, lo que conlleva una pérdida de funcionalidad mediante déficits motores, sensoriales, somato-estésicos y autonómicos (3). Es decir, todos los tractos que se han comentado anteriormente interrumpen la transmisión de información con los niveles inferiores a la lesión. Según el tipo de lesión que se produzca, completa o incompleta, se podrían conservar cordones medulares que transmiten un tipo de información y, por tanto, conservar información sensorial o motriz de los tractos ipsilaterales y contralaterales. Esto significa que si existiera una lesión en una hemi-médula, podríamos conservar información del mismo hemicuerpo por el cruce de información que se realiza, tanto en la médula como en la decusación piramidal. Esta condición obtiene como resultado alteraciones en la motricidad, sensibilidad profunda y superficial, control vasomotor, control de la vejiga e intestino y en la esfera sexual (11-12).

La lesión medular a nivel cervical afecta directamente al miembro superior, alterando la movilidad de los músculos. Si la lesión se produce en C3/C4, se observará que la sensibilidad estará afectada por debajo de las clavículas. Si existiera una lesión completa a nivel de C8, se observará parálisis de los lumbricales e interóseos, y un patrón flexor en la mano, es decir, mano en garra. Si la lesión es en C7, existirá una debilidad marcada de los flexores del carpo y el tríceps. Cuanto mayor sea la lesión y el tipo de lesión, las estructuras afectadas se encontrarán a nivel más proximal. (27)

Si las lesiones están en los niveles cervicales más superiores, también se podría ver afectada la inervación de los músculos respiratorios como el diafragma. El Nervio Frénico (C3-C4-C5) es el responsable de esta función y su afectación puede causar problemas respiratorios graves. (27)

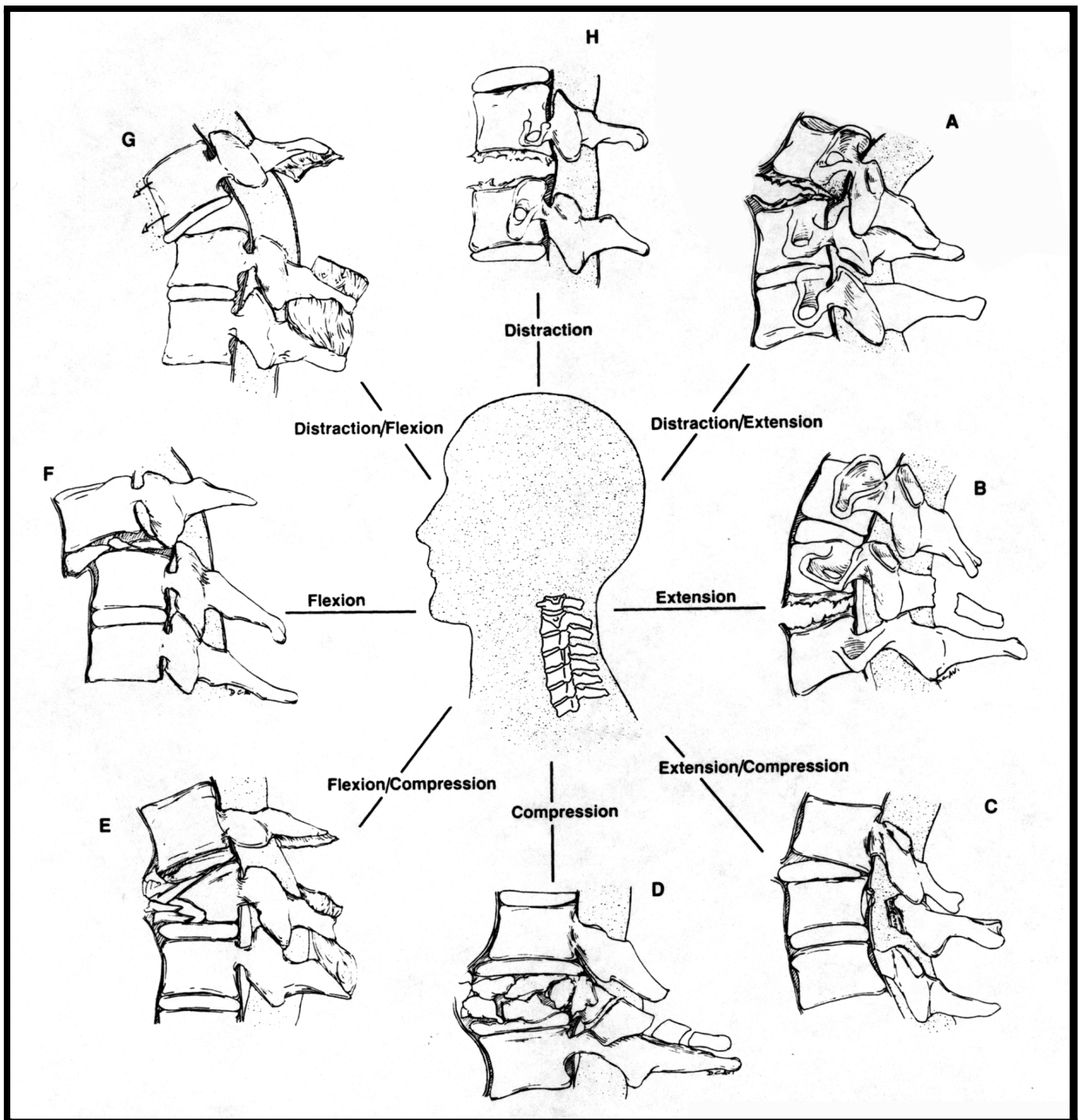
○ **Epidemiología**

Existe más prevalencia en lesión medular cervical (LMC) en hombres que en mujeres, siendo ellos un 78% de los casos, sobre todo en edades comprendidas entre los 15 años y los 49 según NSCISC. Una vez alcanzada esta edad se empieza a reducir la prevalencia hasta los 65 años, que vuelve a aumentar el riesgo de lesión (10).

EL 40% de las lesiones medulares son cervicales, siendo más frecuentes en los niveles C5-C7.

○ **Etiología**

Existen diversos motivos por los que se puede ocasionar una lesión medular. Los mecanismos lesivos pueden ser por episodios traumáticos, isquémicos, tumorales o congénitos, lo que produce respuestas primarias y secundarias a la lesión. En el caso de LMC, los mecanismos más comunes de lesión son la hiperflexión, la hiperextensión, rotación y/o compresión vertical. Estos mecanismos están causados por las propiedades del cuello ya que son articulaciones muy flexibles. (3,10,11)



[3] Mecanismos lesivos en lesión medular cervical de etiología traumática. Por K. McQuillan y K.T. Von Rueden, R.L. Hartsock, M.B. Flynn and E. Whalen. (16)

Según NSCISC, el 39.8% de las LMC se producen en accidentes de tráfico, el 31.8% por caídas o zambullidas, el 8% por lesiones deportivas, el 13.5% por agresiones, el 4.3% por etiología médica o quirúrgica y el 3.1% por otros mecanismos. (10)

En el 85% de los casos, la LMC se produce en el mismo momento del episodio traumático, pero a veces (5-10%) la LMC es provocada posteriormente, como al quitar el casco del accidentado para comprobar si respira.

Otras patologías que pueden conllevar a una lesión medular no traumática son: la estenosis (35.4 %), la mielopatía espondilótica (16.5 %) y los tumores (15 %). (11)

○ Mecanismos fisiopatológicos

Durante las primeras horas posteriores a la lesión se producen diferentes procesos fisiológicos, como hemorragias, la inflamación causada por la infiltración de células del sistema inmunitario y circulatorio, y la liberación de productos citotóxicos que generan la apoptosis. A su vez se produce en todo el organismo un shock neurógeno. Por este motivo es esencial realizar una intervención quirúrgica para estabilizar la lesión y al paciente (3,11).

Después de los primeros procesos fisiopatológicos aparecen las respuestas secundarias a la lesión, como el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, daños en la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la apoptosis celular (3,11). Estos procesos coexisten paralelamente con la degeneración walleriana (4) de los axones neuronales, en la que la neurona sufre una desintegración granular del citoesqueleto. Esto provoca una fragmentación del axón de distal a proximal en la zona anterior a la porción seccionada, y una desmielinización en toda la longitud axonal. Por estos motivos es esencial realizar una intervención antiinflamatoria y antioxidante para limitar al mínimo el daño potencial que esto genera (11).

En la fase subaguda de la lesión la cavidad quística comienza a rellenarse de tejido cicatricial mientras los axones continúan degenerándose.

Por último, en la fase crónica el tejido es más estable al no producirse procesos degenerativos. Por tanto, la remielinización constituye un proceso fundamental en el proceso terapéutico para prevenir secuelas más graves.

○ Secuelas y Posibles Complicaciones

Cuando se produce una lesión medular en el organismo aparecen muchos problemas secundarios derivados de la denervación del sistema autónomo. Las respuestas automáticas sufren un cambio, por lo que necesitan un tratamiento para reducir los síntomas o evitar futuras complicaciones. Un ejemplo es la parálisis de los músculos respiratorios, que puede conllevar a la necesidad de ventilación mecánica durante periodos prolongados o de manera permanente. (16)

Otros problemas son la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar o la hiperreflexia autonómica. La hiperreflexia autonómica es un reflejo vascular que cursa con una disminución del pulso, sudor excesivo, aumento de la presión arterial y dolor de cabeza. (16,18)

Por otro lado, existen complicaciones como el dolor neuropático, un dolor agudo y anormal que sigue la trayectoria del nervio afectado con aumento de la sensibilidad cutánea. Los principales síntomas de este dolor son: dolor espontáneo, hiperalgesia, alodinia, disestesia, parestesia y dolor irradiado por el territorio de inervación. En la lesión medular lo sufren hasta el 40% de los casos, ya que la lesión medular afecta a las vías sensoriales y a los circuitos nociceptores. (18) Por tanto, la calidad de vida de estos pacientes se ve afectada por las limitaciones que causa el dolor.

La espasticidad también es una problemática secundaria al daño neurológico (17). Se comporta como un aumento del tono muscular dependiendo de la velocidad a la que se somete el músculo al ser estirado, ya que lo que está alterado es el reflejo de estiramiento. Se relaciona con el síndrome de la motoneurona superior por la alteración del equilibrio entre la información aferente y eferente de niveles superiores. El manejo de la espasticidad no tiene un tratamiento concreto, ya que todavía es objeto de estudio esperando resultados más esclarecedores. (17)

A su vez, los pacientes que han perdido movilidad tienen otras complicaciones, como el inmovilismo y el aumento del número de horas de reposo. En consecuencia, es probable que aparezcan úlceras por presión, que son heridas localizadas en la piel o tejido subcutáneo sobre una prominencia ósea. Otras principales causas de estas úlceras son el estado previo de la piel, la nutrición y el peso. (19,20).

La vejiga neurógena también es una complicación que adquiere el paciente tras una lesión medular. Se define como una función anormal de la vejiga, uretra y próstata en individuos adultos tras adquirir una lesión neurológica. Por tanto, la pérdida de la función voluntaria de la vejiga disminuye la calidad de vida y autonomía del paciente y compromete su estado de salud, siendo más susceptibles de contraer infecciones urinarias. (23)

El intestino también puede presentar una sintomatología comparable a la vejiga neurógena. En este caso, se trata de una alteración de la función colónica y anorrectal que se produce tras una lesión del sistema nervioso. Esta patología cursa con incontinencia o estreñimiento. En pacientes con patologías nerviosas centrales existe una probabilidad de padecer intestino en su forma hiperreactiva en el 95% de los casos, y en su forma hiporreactiva en el 75% de los casos. (22)

Por último, encontramos un compromiso en la esfera sexual de los pacientes con lesión medular. La excitación, la eyaculación y el orgasmo se ven afectados significativamente tras la lesión; sin embargo, esto no afecta a la fertilidad. (23)

Es necesario tener en cuenta toda esta problemática secundaria a la lesión medular para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento holístico con el objetivo de mejorar la calidad de vida autopercibida antes y después del ingreso hospitalario, dándoles a conocer ciertas pautas y manejo de complicaciones.

○ Diagnóstico

Para poder diagnosticar esta lesión y el segmento afectado es clave realizar una exploración neurológica de los pacientes. La evaluación neurológica busca conocer el nivel afectado y la extensión de la lesión. Para ello, se determinan las destrezas motoras conservadas con test estandarizados de cada nervio que ha podido sufrir alguna alteración de su función normal.

Por otro lado, es importante evaluar la sensibilidad del paciente a través de la piel. Esta valoración es menos precisa que la evaluación motora, pero es necesario hacerla para obtener más información sobre la lesión neurológica. (27)

En 1992, la Asociación Estadounidense de los Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de los pacientes con lesión medular propuso una nueva escala para valorar la gravedad y el nivel de lesión: la escala ASIA. Desde entonces, es un elemento clave a la hora de valorar la gravedad y el nivel de la lesión mediante la exploración de dermatomas y miotomas. En la prueba sensorial existen 28 dermatomas en cada lado del cuerpo que se extienden desde los niveles C2 hasta S5. Y por otro lado, el examen motor consta de 10 miotomas de C5 a T1 y L2 a S1, correspondiente a los músculos clave de esos niveles. (26)

Con esta exploración podremos detectar el tipo de lesión neurológica y clasificarla en:

- Lesión completa, que es el resultado de la abolición inmediata de los reflejos segmentarios en los niveles caudales a la zona lesionada en la médula. En este tipo de lesión se observa la ausencia de la función motora y sensorial.
- Lesión incompleta, en la que se agrupan distintos síndromes medulares con sintomatologías diferentes. (27)
 - Síndrome de centro medular. Este síndrome es confundido con la siringomielia o tumores intramedulares. Cursa con una debilidad grave de los miembros superiores comparada con los miembros inferiores.
 - Síndrome del asta posterior. Suele estar asociada con lesiones traumáticas graves en las que están involucradas las hernias y los discos intervertebrales. También puede ser de tipo isquémico por una falta de irrigación de la arteria espinal anterior. Cursa con debilidad o

parálisis de la motricidad en los niveles caudales a la lesión, así como una alteración del dolor y la temperatura, pero está conservado el tacto ligero.

- Síndrome del cordón lateral o Síndrome de Brown-Sequard. Consiste en una lesión unilateral de la médula con debilidad muscular ipsilateral, pérdida de la información sensorial que provee el cordón posterior y pérdida contralateral de la sensación térmica. En el lugar de la lesión, se observa una anestesia total y parálisis periférica ipsilateral.
- Síndrome del asta posterior. Pérdida total de la información del cordón posterior, es decir, propiocepción, tacto grueso y vibración.
- Síndrome de la cola de caballo. Suele deberse a la compresión mecánica de las raíces nerviosas de la cola de caballo. Cursa con dolor lumbar y en piernas, debilidad muscular en regiones caudales, anestesia y mayor disfunción sexual.

Una vez realizada la exploración neurológica, se realizarán pruebas de imagen para obtener el estado y la altura de la lesión en caso de existir, y ver el mecanismo de lesión sin necesidad de comprometer otras estructuras como la piel, huesos o tejido blando.

Estas pruebas por imagen pueden ser (14):

- Radiografía simple, aunque es la menos usada, ya que necesita algunas repeticiones o distintos ángulos para poder realizar una valoración o diagnóstico.
- Tomografía Computarizada, es mucho más fiable que la prueba anterior, además de rápida permite una mayor resolución ,por tanto, ofrece la ventaja de que es más fácil y segura para pacientes con inestabilidad por lesión.
- Imágenes por resonancia magnética, que permiten una reconstrucción digital de las partes blandas y la arquitectura interna de la médula

3 Terapias Neuro-regeneradoras

Las neuronas son las células del tejido nervioso que han perdido su potencial de regeneración al ser un tejido tan específico para la transmisión de impulsos. Por tanto cuando sufren una lesión son incapaces de regenerarse por sí mismas. Esta problemática está en el punto de mira hoy en día por los equipos de investigación en neurología.

Actualmente los estudios buscan una mejora significativa en la regeneración del tejido mediante el trasplante de células madre. Tienen tres características únicas: la auto regeneración, la inespecificidad celular y la potencia para convertirse en cualquier tipo de célula más diferenciada como las neuronas. Es por estas características que las terapias celulares consisten en favorecer la regeneración del tejido, mejorando a su vez las características anatómicas de la médula lesionada. De esta forma se busca una mejora tanto estructural como fisiológica con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con lesión medular.

En este tipo de terapias es beneficioso usar células autólogas ya que aseguran evitar los rechazos inmunológicos. De este tipo de células en el cuerpo humano se pueden encontrar células madre multipotentes y pluripotentes.

Las células madre multipotentes producen células de un mismo linaje, como es el caso de las células madre hematopoyéticas, capaces de generar cualquier célula sanguínea. Las células pluripotentes son células con una potencia de división y especificidad mayor a las anteriores. Estas células están en las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Existe un último tipo de células madre que solo se pueden encontrar durante la fase de célula huevo previas a las tres capas embrionarias: las células madre totipotentes.

De manera autóloga, las células madre multipotentes más fáciles de recolectar y cultivar son las células de la médula ósea, las cuales pueden ser de dos tipos: hematopoyéticas y mesenquimales. Las células madre hematopoyéticas dan lugar al tejido sanguíneo y las mesenquimales al tejido óseo conectivo o cualquier tejido del mismo linaje. Estas células se suelen obtener del íleon mediante aspiración, y en algunos casos se suele cultivar en los laboratorios antes de administrarlas. (5,7)

Según estudios de Shinya Yamanaki y John B. Gurdon, las células somáticas se pueden reprogramar en células multipotentes (iPSC) para dar otros tipos de tejido como por ejemplo células de la piel. Al no tener que obtenerlas de los tejidos internos del ser humano, estas células madre son más fáciles de recolectar. Sin embargo, recrearlas exige un gran coste económico. Existen diversos métodos para transcribir una célula somática en una célula multipotente: mediante integración de virus, vectores imponibles, proteínas o cambios de pequeñas moléculas. (6)

Es importante según los estudios realizados en estas intervenciones regeneradoras controlar los mecanismos fisiopatológicos primarios y secundarios, y administrar factores neurotróficos para favorecer la especialización y el desarrollo de las células en células del linaje neurológico. (5)

○ **¿Qué tipo de células?**

Es un reto decidir con la literatura actual qué tipo de célula usar en la terapia celular de la médula espinal. No está claro qué tipo de célula aporta mayor tasa de éxito. Actualmente, las células que se están usando en los estudios en orden de uso descendente son: las células mesenquimales, las células derivadas del epitelio olfatorio, las células neurales y las iPSC.

Las de mayor uso, las células madre mesenquimales (MSC), se usan principalmente por su facilidad de extracción. Generalmente se obtienen realizando una aspiración en la médula ósea del íleon y posteriormente se separan las células mediante gradiente. Estas células se encuentran además en células fetales y en el cordón umbilical; tejidos de los cuales se han obtenido células para la terapia para realizar estudios. A su vez, las MSC están relacionadas con procesos antiinflamatorios, segregación de factores inmunomoduladores, factores neurotróficos y anti apoptóticos. Por tanto, son un factor protector frente a la estabilidad de la lesión generando un microambiente óptimo para la regeneración del tejido neural lesionado. Sin embargo, la diferenciación celular y los efectos de sustitución no están tan claros en estas células. La limitación actual de estas células es la falta de investigación. Tanto para calcular mejor su eficacia como para definir las dosis para su administración. Y a pesar de que en los últimos estudios se han reportado mejoras significativas, no se ha podido determinar un protocolo concreto. (5)

Las células madre de la médula ósea dan lugar a células eritropoyéticas, aunque diferentes estudios han mencionado la capacidad de generar distintos tipos de células, como algunos subtipos neuronales y células gliales. Por un lado, estas células fueron probadas tanto en estudios animales como en humanos y se encontró que la función motora experimentó una mejoría significativa. Por otro lado, se ha visto que ofrecen muchas ventajas a la hora de usarlas en el tratamiento por sus funciones protectoras. Secretan factores de protección para evitar reacciones inflamatorias y bloquear el paso de células inmunitarias, promueven la transición al tejido de los macrófagos y liberan factores de crecimiento para proteger el órgano de un daño mayor. Aunque suponen muchas ventajas a la hora de regenerar el tejido, estos recursos son limitados, por lo que se necesitaría añadir más factores de crecimiento para que sea realmente efectivo.

Las células madre fetales derivadas de las células mesenquimales (UCD-MSC) se encuentran en tejidos como el amnios, la placenta y el cordón umbilical. Estas células son pluripotentes, están altamente indiferenciadas, ,

pueden formar células tisulares y segregan factores para inhibir un daño mayor en el tejido en el que se encuentran. (5)

Las células madre del tejido adiposo, un subtipo de MSC, son muy fáciles de obtener mediante liposucción. Estas células, al ser autólogas, tienen mejor pronóstico y no generan problemas éticos. Además, confieren muchas ventajas, como favorecer la regeneración secretando factores neurotróficos como el BDNF y el GDNF, moléculas de matriz extracelular, proteasas, citocinas y moléculas inmunomoduladoras. Al poder diferenciarse en células como oligodendrocitos y neuronas, tienen potencial de diferenciación multilínea para ayudar a la regeneración y la complementación de otras células. Se ha observado en diversos estudios que son capaces de inhibir la formación de cicatriz glial y favorecer el crecimiento axonal, pero no consiguen restaurar la función somática por sí mismas. (5,8)

Existen células madre en el sistema nervioso central ubicadas en las paredes del cuarto ventrículo, en el hipocampo y en el canal central de la médula espinal. Estas células tienen la característica de segregar factores neurotróficos como BDNF, CNTF, GDNF, NGF y factores insulínicos que mejoran la regeneración axonal y mielínica, así como la proliferación de oligodendrocitos y astrocitos. Todo este proceso obtiene el nombre de neurogénesis endógena. Además, se ha observado que actúan a modo de andamio en el tejido lesionado para evitar la expansión del tejido cicatricial a consecuencia de la lesión. Otros estudios señalan la teoría de la capacidad para provocar la remielinización de los axones consiguiendo mejoras en las funciones motoras y sensitivas. A su vez, algunos autores plantean los posibles beneficios de realizar los trasplantes celulares entre estas células madre en combinación con células madre de otro tejido. Las limitaciones actuales de estas células son la necesidad de más estudios clínicos para confirmar sus beneficios, ajustes de dosis y periodos de administración. En este grupo se encuentran también las células del epitelio olfatorio. Estas células del epitelio olfatorio (OEC) son un subtipo de células gliales que tienen la capacidad de generar un medio determinado para favorecer la regeneración axonal, promueve el rebrote de axones y la producción de vainas de mielina junto con las células de Schwann. (13) Ambas células podrían suponer un punto clave en la mejoría de la regeneración neuronal en el tejido neural central, por tanto, algunos estudios han comenzado a incluirlas en los tratamientos (7). Sin embargo, parece existir una selección de las OEC's de los diámetros axonales, es decir, el grosor del axón podría ser también un punto clave para promover la mielinización de estos. (13)

La última categoría de células madre que encontramos son las iPSC. Estas células podrían ofrecer muchas ventajas como la promoción de la remielinización, la regeneración axonal y la secreción de factores neurotróficos. Sin embargo, a pesar de todas las ventajas que ofrece cuenta con poca eficacia demostrada, creando la necesidad de estudiar mejor las vías de administración, las dosis y el momento del trasplante, como por ejemplo en la fase crónica, ya que al ser un ambiente más estable podría ser más fácil controlar estas células y su crecimiento. (5,6)

○ **¿Cuándo es el mejor momento para intervenir?**

No existen artículos suficientes para determinar una fase concreta en la que intervenir y se desconoce cómo afectará la terapia celular en las distintas fases. Sin embargo, por la literatura actual se pueden conocer pequeños detalles a la hora de intervenir.

Teóricamente tendría más éxito durante la fase inicial, la mayoría de los ensayos clínicos realizan sus intervenciones cuando el paciente y la lesión están más estables debido a la facilidad para el tratamiento. Se realizan durante la fase crónica ya que la herida crónica provee un entorno óptimo y mantenido para las que células madre proliferen y se diferencien. Sin embargo, al trasplantarlas durante la fase aguda se podría frenar o

disminuir complicaciones secundarias, aunque para ello, se debe estudiar más sobre las dosis y los tiempos de administración. (5,8)

○ ¿Cómo se realiza esta intervención?

No existe una técnica o método con resultados más claros que evidencien cual es mejor que otra. Hasta la fecha los estudios han realizado distintas intervenciones. Según Alice G Willson, Sam Smith, et al.. la punción lumbar, que se realiza soltando las células en el líquido cefalorraquídeo que envuelve a la médula. Se realizó en 511 pacientes en ensayos 14 estudios realizados hasta el 2020 (5). Con este procedimiento se reducen los riesgos procedimentales al contrario que la cirugía, creando un mejor balance coste-efectividad. Además, permite administrar más cantidad de dosis que mediante la cirugía y mayor número de repeticiones.

En segundo lugar el procedimiento más destacable es mediante cirugía abierta, realizado en 557 pacientes en 22 estudios diferentes. Este procedimiento consiste en la apertura de tejidos para facilitar la entrada y administración de las células en el lugar concreto dónde se ha lesionado el tejido. (5)

Otras técnicas que se realizan, pero en menor cantidad de estudios es mediante transfusión en la arteria espinal o en el torrente venoso. Este método consta con 3 estudios de 67 pacientes. Por último, la inyección guiada por tomografía la cual se realizó en 1 estudio con 11 pacientes.

Existe controversia entre las técnicas complementarias al tratamiento celular ya que se siguen debatiendo los tiempos de administración de fármacos complementarios y los beneficios de estos. La terapia que mejor resultados tiene de momento en estudios con animales parece ser la combinación de G-CSF y GM-CSF ya que suprimen la formación de cicatriz glial e induce neurotróficos para favorecer la Neuroregeneración. Esta terapia complementaria actualmente cuenta con dos ensayos clínicos, en uno de ellos se aplican tanto el G-CSF y el GM-CSF 5 días antes de la extracción de células madre y aplicación y el otro estudio inyectó GM-CSF después de la aspiración para mejorar la eficacia del trasplante de las células madre de médula ósea. (5)

○ ¿Cuál es la dosis de células madre?

En los estudios realizados las dosis parecen variar según el tipo de célula a trasplantar y el número de veces que se necesita inyectar para mejorar la regeneración del tejido. Generalmente los estudios que han realizado la administración mediante punción lumbar han requerido varias dosis, no existe un número claro de dosis que haya reportado una mejoría significativa mucho más evidente que otros estudios similares.

Distintos autores han realizado las siguientes pruebas con resultados significativos en sus ensayos clínicos, como se recoge en el artículo *“A scoping review of trials for cell-based therapies in human spinal cord injury. Spinal cord”*. (5)

- Células madre del cordón umbilical por inyección intratecal con una dosis de 1×10^{16} células/kg más 5 mg de dexamethasone, 1 vez a la semana durante 4 semanas
- Células madre de la médula ósea por inyección intratecal una vez al mes hasta alcanzar la dosis acumulada de 2×10^6 células/kg con una media de 4 inyecciones.
- Células madre de la médula ósea trasplantadas mediante punción intratecal de 5×10^6 células y 10×10^6 células cada mes durante 6 meses.
- Células madre de la médula ósea trasplantadas por punción con una dosis de 2×10^6 células entre 2 y 3 veces durante los días s1, 48 y 96.
- Vaciar el quiste formado por la cicatriz glial e inyectar FNI en 2 dosis para llenar el hueco del quiste mediante trasplante celular.
- BM-MSK mediante punción subaracnoidea con una dosis de 3×10^7 en las semanas 1,4,7 y 10.

- Administrar 9×10^7 ad-MSC en los meses 1 y 2 por punción lumbar.

Estas dosis son solo una parte de todos los ensayos que se realizaron en los 1061 pacientes tratados con terapia celular en 43 estudios diferentes. (5) Una generalidad es la administración en varias dosis, mientras que mediante cirugía solo se hace una dosis y posteriormente se vuelven a administrar mediante punción.

Es evidente la falta de estudios que clarifiquen mejor cuántas dosis y cuándo administrar. La literatura existente es todavía muy experimental como para estipular una cantidad y un número concreto de dosis.

4 Tratamiento Clínico Neurorehabilitador

La intervención con mejores resultados hasta ahora consiste en una estabilización y descompresión quirúrgica combinando con un tratamiento neurorehabilitador para mejorar el nivel funcional de manera objetiva. Así mismo, la misma rehabilitación conformará un factor decisivo al evitar la pérdida de fuerza en miotomas conservados, evitar la pérdida de rango articular, y prevenir procesos de atrofia.

La actividad física aumenta la proliferación de células madre endógenas en tejidos lesionados, por tanto, es interesante incluir a los pacientes en actividades terapéuticas para favorecer la función fisiológica de la médula. De este modo, integrando terapias regenerativas junto con prácticas clínicas en un equipo multidisciplinar para restaurar la función y mejorar la calidad de vida en personas con déficits motores y sensoriales adquiridos. Además, también estimula la producción de factores neurotróficos como el BDNF regulando a su vez la plasticidad neural y la mejoría de la función motora. Por último, reduce el riesgo de generar otros problemas cardiovasculares y problemas respiratorios. (8)

Los ejercicios de control motor y terapia manual podrían provocar la mejora de funcionalidad en pacientes con lesión medular. Estas terapias se podrían realizar después de la intervención con células madre, ya que al trasplantar las células madre en el tejido lesionado estamos realizando, teóricamente, una mejora en la estructura anatómica y funcional. Los métodos más usados para estos tratamientos son las técnicas como la Técnica de Facilitación Neuromuscular (PNF), el método Bobath y el bio-feedback. Hay conocimientos limitados sobre la combinación de las terapias, pero la poca evidencia científica que existe constata los beneficios de realizar ambas terapias de manera simultánea. (8,9)

Es decir, lo idóneo sería encontrar un plan terapéutico basado en terapias con células madre y técnicas clínicas para aumentar más el nivel de funcionalidad según la evidencia científica actual.

El servicio de terapia ocupacional basa su marco de trabajo en las actividades de la vida diaria. Por tanto, uno de los aspectos a trabajar en esta propuesta serán destrezas motoras orientadas a las AVD's como son el vestido, la alimentación, el aseo personal de manera que se traduzca en una mejoría significativa del desempeño ocupacional y a su vez una mejora en la calidad de vida y autonomía.

5 Propuesta de intervención

○ Inicio

Puesto que la terapia celular podría ser un factor clave en la recuperación de las consecuencias de la lesión medular se propone un plan de intervención combinando la terapia celular con tratamiento neurorrehabilitador para mejorar y hacer efectiva la terapia.

El programa terapéutico con el que se combina la terapia celular está diseñado en varias partes para adaptarse a la evolución del paciente dentro de la intervención. Intentando que sea un reto para el paciente, evitando la fatiga y la disminución de la motivación.

Este modelo terapéutico está basado en 2 modelos teóricos basados en la evidencia científica. Estos modelos son: el marco teórico del **control motor** haciendo referencia al aprendizaje motor que se trata de un conjunto de procesos ligados al movimiento y las experiencias dando como resultado cambios permanentes en la habilidad de producir y recrear actividades motrices y por tanto se busca la recuperación funcional del brazo mediante esta terapia gracias a experiencias motoras para desarrollar una función. (14)

Y el marco teórico de la ocupación Humana, este modelo tiene la finalidad de organizar las ideas y los conceptos, así como, guiar la práctica en la ocupación significativa de cada paciente. Se ha observado que la teoría, la evidencia científica y la práctica del modelo se han ido desarrollando cada vez más desde el año 2004. (15)

Las principales estrategias serán rehabilitadoras buscando niveles de desempeño superiores a los que experimentan los pacientes previos a la terapia propuesta. Aunque debe realizarse la intervención con un enfoque compensatorio para evitar complicaciones que pueden realizar la propia lesión.

Las técnicas será la Estimulación Eléctrica Funcional. Consiste en la estimulación eléctrica aplicada sobre el tejido neuromuscular evocando una secuencia de movimientos. Esta estimulación permite una restauración funcional del miembro afectado siempre y cuando los circuitos estén intactos. Esta estimulación eléctrica consiste en una carga eléctrica que activa circuitos neuronales, los cuales, activan a su vez determinados músculos. Se consigue mediante el cambio de potencial de membrana en reposo del axón. De esta forma, se despolariza la membrana celular evocando un potencial de acción concreto. Los estudios demuestran que el uso de estimulación eléctrica funcional pueden reportar beneficios en el desempeño de los miembros superiores en actividades como comer con un tenedor o la participación en actividades lúdicas o de ocio. (27,28)

Esta será la terapia principal cuando se haya administrado la primera dosis de células madre.

○ Metodología

En primer lugar, hay que realizar un cribado mediante criterios de inclusión y de exclusión para este tratamiento. Por tanto los criterios de inclusión son:

1. Paciente con lesión medular cervical a partir de C5.
2. Encontrarse en los 3 primeros meses postlesión (fase aguda).
3. Lesión medular de etiología traumática.
4. Puntuación de ASIA A

Y los criterios de exclusión:

1. Personas mayores de 65 años.
2. Personas con patologías crónicas graves anteriores a la Lesión Medular.
3. Personas menores de 18 años.

Una vez seleccionadas las personas es necesario pasarle un consentimiento informado sobre la terapia a la cual se someterá. Al aceptarla estará manifestando su conformidad respecto a la administración del tratamiento y del seguimiento correspondiente.

Este tratamiento estaría formado por la combinación de terapia celular y terapia neurorehabilitadora, las cuales, buscan una mejora de la función fisiológica de la médula y la mejoría de la función de manera significativa. Para poder realizar de manera cuantitativa la mejoría es importante cuantificar y objetivar los datos mediante escalas estandarizadas.

Estas escalas serán la escala (26):

- **SCIM II:** Una escala que mide el nivel de independencia de las personas con lesión medular en las actividades básicas de la vida diaria. Evaluando el desempeño en entornos reales y dedicados a cada AVD's.
- **SOLLERMAN HAND FUNCTION TEST:** Esta escala está diseñada para el paciente con lesión medular y daño cerebral. Mide la funcionalidad de la mano a través de 20 ítems con 7 agarres diferentes.
- **BOX & BLOCKS TEST.** Es un test que mide la destreza y coordinación manual unilateral. Se realiza midiendo la cantidad de cubos que el usuario es capaz de trasladar de un sitio a otro en una cantidad de tiempo determinada con una sola mano. Ofrece la posibilidad de realizarlo con la mano dominante y la mano no dominante.
- **NOTTINGHAM SENSORY ASSESSMENT (NSA).** Evalúa diferentes aspectos sensoriales en distintas estructuras corporales. La información sensorial evaluada es tacto ligero, presión, dolor, localización táctil, tacto simultáneo bilateral, cinestesia y estereognosia.
- **ASIA:** La exploración neurológica de la lesión medular se debería evaluar cíclicamente junto a las escalas de valoración funcional para observar cambios neurológicos de forma objetiva.

Este programa tendrá como objetivos general:

1. Mejorar la funcionalidad de MMSS
 - 1.1. Mejorar significativamente las pinzas y agarres.
 - 1.1.1. Utilizar la pinza término-subtérmino.
 - 1.1.2. Utilizar la pinza tridigital.
 - 1.1.3. Agarrar mediante la presa palmar.
 - 1.1.4. Usar la presa cilíndrica.
 - 1.1.5. Realizar la presa esférica.
 - 1.1.6. Realizar agarres contra gravedad mediante el efecto tenodesis.

1.2. Mejorar el desempeño en las AVD's

1.2.1. Comer de manera autónoma sin cubiertos adaptados

1.2.2. Abotonar botones de tamaño mediano.

1.2.3. Subir cremalleras sin ayuda de una tercera persona.

La Terapia celular elegida para este programa según la bibliografía analizada será:

Apartados	Terapia Celular Propuesta	¿Por qué?
¿Qué tipo de células?	Se usarán células madre del sistema nervioso central + OEC's	Al ser del mismo sistema y metabolizar factores neurotróficos se podría suponer una mejoría significativa para los pacientes si además se combina con las OEC's para ayudar a estabilizar el tejido y favorecer la remielinización.
Vía de Administración	Punción Intratecal	Ya que es menos costoso, fácil de administrar y reduce los costes de administración.
¿Cuándo?	Durante la fase aguda	No existe evidencia suficiente para afirmar cuál es el mejor momento, pero se sospecha que durante esta fase se podría conseguir más mejoras y prevenir más complicaciones.
Número de Dosis	3 Dosis <ol style="list-style-type: none"> 1. Durante la primera intervención de estabilización y descompresión. 2. Un mes tras la primera dosis. 3. Dos meses tras la primera dosis. 	No existe tampoco una dosis concreta. En este caso las dosis coinciden con el proceso terapéutico que se explicará en los siguientes apartados.

Cuando el paciente se encuentre estable (aproximadamente entre 5 y 7 días) tras la primera administración de células madre, se le citará para realizar las primeras sesiones.

Estas sesiones irán dirigidas a la evaluación del paciente para poder obtener datos cuantitativos y cualitativos de su estado previa a la terapia. Es importante para evitar la fatiga de los pacientes realizar la evaluación en días distintos y así obtener unos datos más reales. Por tanto, las dos primeras sesiones irán destinadas a evaluar al paciente. Al ser 5 escalas a valorar se harán en grupos de dos en sesiones de 1 hora cada una.

1. Evaluación Inicial. Primer día de evaluación: Se valora al paciente con Sollerman Hand Function Test, con el test Nottingham y ASIA

2. Evaluación Inicial. Segundo día de valoración. Se pasa la escala SCIM y la escala Box&Blocks.

Una vez tengamos la evaluación inicial completada los pacientes empezarán con las sesiones

propuestas en el programa.

Durante 3 meses se realizarán a la semana 5 sesiones de 45 minutos. Como se aconseja en el manual *Terapia de mano basada en el razonamiento y la práctica clínica*. Estas sesiones se dividirán en 3 bloques. Estas sesiones se realizarán con el sistema de estimulación eléctrica funcional FESIA GRASP.

- **Bloque 1 Agarres:** El primer bloque estará destinado a realizar agarres gruesos. Estos agarres serán la presa palmar, la presa cilíndrica, la presa digito-palmar y las presas cilíndricas. El diseño de este módulo permite preparar al paciente para las futuras sesiones de electroestimulación y favorecer la creación y desarrollo de nuevos patrones, tanto extensores como flexores de la musculatura distal del miembro superior.

Está diferenciado en 3 estructuras de sesiones distintas programadas a lo largo de un mes. Con esta organización se ha buscado reducir la fatiga de los pacientes ni la pérdida de motivación o interés al ser cambiante. Además, se va aumentando el nivel de significación de los movimientos pasando de entrenar movimientos analíticos a movimientos funcionales aislados y posteriormente a acciones motoras del día a día.

sesiones de Alcances 1ª semana	Sesiones de Presas 2ª semana	Sesiones de transporte 3 y 4ª Semanas
10' prono supinación antebrazo	10' Apertura y Cierre de mano	10' Presas y Alcances
10' Apertura/Cierre de mano	10' Presa Palmar	15' Agarres de objetos
15' Agarres de objetos	10' Presas cilíndricas	10' Transporte de objetos
10' Alcances	10' Presas esféricas	5' Sensibilidad
	5' Sensibilidad superficial	
Total: 45 minutos	Total: 45 minutos	Total: 45 minutos

- **Bloque 2 Pinzas:** Realizar con el dispositivo de FES pinzas finas de distintos tipos para trabajar los diferentes músculos que intervienen en la manipulación de los objetos. Estas pinzas serán la pinza término-terminal, término-sub término lateral, subterminal, interdigital laterolateral, tridigital. Este bloque requiere más precisión que el anterior al estar involucrados músculos tan pequeños y específicos.

Las sesiones de este bloque también están diseñadas en 3 estructuras distintas con el mismo fin que el primer bloque.

Sesiones de pinzas 5ª semana	Sesiones de Pinzas2 6ª semana	Sesiones de Pinzas3 7ª y 8ª semana
10' Entrenamiento	10' Movilizaciones Pasivas	10' Entrenamiento avanzado
10' Oposición del pulgar	10' Pinza tridigital	15' Pinzas gruesas
10' Pinza término-terminal del primer y segundo dedo	10' Pinza pentadigital	15' Pinzas finas

15' Pinzas con objetos ligeros	15' Ejercicio Funcional con alternancia de pinzas	5' Ejercicio Funcional Alternante
Total: 45 minutos	Total: 45 minutos	Total: 45 minutos

- **Bloque 3 AVD 's:** En este bloque se trabajarán las distintas avd' s junto con el FESIA GRASP. Estas actividades serán principalmente para el vestido (Botones, cremalleras y cordones) y la alimentación junto al dispositivo mencionado anteriormente con el que se realizarán las distintas pinzas de la alimentación (pinza término-sub término lateral, presas de acción, pinzas centradas...). En este bloque se buscará un contexto real para que el conocimiento y las experiencias se puedan generalizar y extrapolar al contexto clínico. Por tanto, el vestido se realizará por las mañanas y el trabajo de alimentación a la hora de comer. Además, es necesario conocer las actividades que les genera más placer a los pacientes para favorecer la adherencia al tratamiento en el último módulo. Lo que significa que este último conjunto de sesiones debería ser más personalizado según los estilos de vida, rutinas, hábitos y roles del paciente.

Sesiones Alimentación	Sesiones Vestido	Sesiones Ocio y AIVDs
10' Entrenamiento de AVD	10' Entrenamiento motricidad fina	10' Entrenamiento Motricidad Fina
15' Alimentación con cuchara	10' Botones	10' Entrenamiento ropa
15' Alimentación con tenedor	10' Cordones	10' Barajar cartas
5' Entrenamiento con vaso de agua	15 Vestido parte superior supervisado	15' Actividades de autocuidado
Total: 45 minutos	Total: 45 minutos	Total: 45 minutos

○ Evaluación y Seguimiento

Las evaluaciones se pasarán los dos días siguientes tras finalizar cada módulo para poder monitorizar los efectos que causa el tratamiento en los pacientes. Una vez realizada la evaluación de seguimiento se continúa con el siguiente módulo.

En caso del último módulo, se evaluará los dos días posteriores el fin del último bloque y se les citará pasado un mes tras la finalización del tratamiento para observar si el paciente ha generalizado y desarrollado las destrezas adquiridas durante las sesiones y la última evaluación a los 6 meses post-tratamiento.

CALENDARIO 1ER BLOQUE

Evaluación	Evaluación	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de	Fin de
------------	------------	--------	--------	--------	--------	--------

inicial	Inicial				Semana	Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana

CALENDARIO 2º BLOQUE						
Evaluación	Evaluación	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana

CALENDARIO 3er BLOQUE						
Evaluación	Evaluación	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Sesión	Fin de Semana	Fin de Semana
Evaluación Final	Evaluación Final					

6 Bibliografía

- 1.- García-Porrero J, Hurlé J. Neuroanatomía humana. 3rd ed. Madrid: Panamericana; 2020.
- 2.- Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamanta A, Mcnamara J, Williams S et al. Neurociencia. 3rd ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010.
- 3.- van Den Hauwe, L., Sundgren, P. C., & Flanders, A. E. (2020). Spinal Trauma and Spinal Cord Injury (SCI). In J. Hodler (Eds.) et. al., Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging. (pp. 231–240). Springer.
- 4.- Coleman, MP y Freeman, MR (2010). Degeneración walleriana, wld (s) y nmnat. Revisión anual de neurociencia , 33 , 245-267.
- 5.- Willison, A. G., Smith, S., Davies, B. M., Kotter, M., & Barnett, S. C. (2020). A scoping review of trials for cell-based therapies in human spinal cord injury. *Spinal cord*, 58(8), 844–856. <https://doi.org/10.1038/s41393-020-0455-1>
- 6.- Ohnuki, M., & Takahashi, K. (2015). Present and future challenges of induced pluripotent stem cells. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1680), 20140367.
- 7.- Shao, A., Tu, S., Lu, J. y Zhang, J. (2019). Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies *Investigación y terapia con células madre* , 10 (1), 238. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1357-z>
- 8.- 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.
- 9.- Boninger, ML, Wechsler, LR y Stein, J. (2014). Robótica, células madre e interfaces cerebro-computadora en rehabilitación y recuperación de un accidente cerebrovascular: actualizaciones y avances. *Revista estadounidense de medicina física y rehabilitación* , 93 (11 Suppl 3), S145 – S154.
- 10- Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. (2020). Retrieved 31 May 2021, from <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%202020.pdf>
- 11.- Ge, L., Arul, K., Ikpeze, T., Baldwin, A., Nickels, J. L., & Mesfin, A. (2018). Traumatic and Nontraumatic Spinal Cord Injuries. *World neurosurgery*, 111, e142–e148.
- 12.- Bromley, I. (2013). *Tetraplegia and paraplegia*. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
- 13.- Franklin, R. J., Gilson, J. M., Franceschini, I. A., & Barnett, S. C. (1996). Schwann cell-like myelination following transplantation of an olfactory bulb-ensheathing cell line into areas of demyelination in the adult CNS. *Glia*, 17(3), 217–224.
- 14- Libro Terapia De Mano Raquel Cantero.
14. - Van Den Hauwe, L., Sundgren, P. C., & Flanders, A. E. (2020). Spinal Trauma and Spinal Cord Injury (SCI) (pp. 231–240).
- 15.- Lee, S. W., Taylor, R., Kielhofner, G., & Fisher, G. (2008). Theory use in practice: A national survey of therapists who use the model of human occupation. *American Journal of Occupational Therapy*, 62(1), 106–117. <https://doi.org/10.5014/ajot.62.1.106>
- 16.- K. McQuillan, K.T. Von Rueden, R.L. Hartsock, M.B. Flynn and E. Whalen, Editors, Trauma Nursing: From Resuscitation Through Rehabilitation, W.B. Saunders Company (2002) ISBN 0-7216-8441-6 | Julie Friendship - Academia.edu. (n.d.). Retrieved April 27, 2021.

- 17.- Trompetto, C., Marinelli, L., Mori, L., Pelosin, E., Currà, A., Molfetta, L., & Abbruzzese, G. (2014). Pathophysiology of spasticity: Implications for neurorehabilitation. In *BioMed Research International* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation.
- 18.- Castro, E. R., Udina, E., Verdú, E., & Navarro, X. (2011). Longitudinal study of wind-up responses after graded spinal cord injuries in the adult rat. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(2), 115–126.
- 19.- Krause, J. S., & Broderick, L. (2004). Patterns of recurrent pressure ulcers after spinal cord injury: Identification of risk and protective factors 5 or more years after onset. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(8), 1257–1264.
- 20.- Coleman, S., Gorecki, C., Nelson, E. A., Closs, S. J., Defloor, T., Halfens, R., Farrin, A., Brown, J., Schoonhoven, L., & Nixon, J. (2013). Patient risk factors for pressure ulcer development: Systematic review. In *International Journal of Nursing Studies* (Vol. 50, Issue 7, pp. 974–1003). Pergamon.
- 21.- Bragge, P., Guy, S., Boulet, M., Ghafoori, E., Goodwin, D., & Wright, B. (2019). A systematic review of the content and quality of clinical practice guidelines for management of the neurogenic bladder following spinal cord injury. In *Spinal Cord* (Vol. 57, Issue 7, pp. 540–549). Nature Publishing Group.
- 22.- Emmanuel, A. (2019). Neurogenic bowel dysfunction [version 1; peer review: 2 approved]. In *F1000Research* (Vol. 8). F1000 Research Ltd.
- 23.- Stoffel, J. T., Van der Aa, F., Wittmann, D., Yande, S., & Elliott, S. (2018). Fertility and sexuality in the spinal cord injury patient. *World Journal of Urology*, 36(10), 1577–1585.
- 24.- van Middendorp, J. J., Goss, B., Urquhart, S., Atresh, S., Williams, R. P., & Schuetz, M. (2011). Diagnosis and Prognosis of Traumatic Spinal Cord Injury. *Global Spine Journal*, 1(1), 001–007.
- 25.- Ostrander, L., & Lee, B. (2002). *Spinal Cord Injured Patient* (2nd ed., pp. 39-46). New York: Demos Medical Publishing.
- 26.- Cantero Téllez, R. (2020). *Terapia de mano basada en el razonamiento y la práctica clínica*. Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía.
- 27.- Ho, C. H., Triolo, R. J., Elias, A. L., Kilgore, K. L., DiMarco, A. F., Bogie, K., Vette, A. H., Audu, M. L., Kobetic, R., Chang, S. R., Chan, K. M., Dukelow, S., Bourbeau, D. J., Brose, S. W., Gustafson, K. J., Kiss, Z. H. T., & Mushahwar, V. K. (2014). Functional electrical stimulation and Spinal Cord Injury. In *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* (Vol. 25, Issue 3, pp. 631–654). W.B. Saunders.
- 28.- Marquez-Chin, C., & Popovic, M. R. (2020). Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: A review. In *BioMedical Engineering Online* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd.