

Reparación de la médula espinal: problemática y estrategias



50A
Casa abierta al tiempo

Diana María Osorio Londoño
Axayácatl Morales Guadarrama
Yessica Heras Romero
Juan Morales Corona
Roberto Olayo González

Resumen

La lesión de médula espinal es un problema de salud pública que carece de tratamientos eficaces para conducir a la recuperación completa de los pacientes y por lo tanto múltiples líneas de investigación se nutren de fuentes de nueva información de manera prácticamente constante. Desde la complejidad de su problemática en el desarrollo natural del padecimiento, sus técnicas de análisis en constante actualización y las diversas propuestas de tratamiento desde múltiples enfoques tecnológicos, hoy en día contamos con una gran cantidad de información del contexto actual y las tendencias en estrategias para buscar la recuperación estructural y funcional de este tejido vital para la calidad de vida de las personas. En el presente trabajo abordamos parte de la problemática y las posibles soluciones propuestas.

Palabras clave: Biomateriales; Neuroprotección; Neuroimagen; Ingeniería Tisular

Abstract

Spinal cord injury is a public health problem that lacks effective treatments for the complete recovery of patients. Therefore, multiple lines of research are fed by sources of new information almost constantly. From the complexity of the natural development of the pathology, its analysis techniques that are constantly updated and the various treatment proposals from multiple technological approaches, today we have a large amount of information on the current context and trends in strategies to seek the structural and functional recovery of this vital tissue for the quality of life of people. In this work we address part of the problem, and the possible solutions proposed.

Keywords: Biomaterials; Neuroprotection; Neuroimaging; Tissue Engineering

Introducción

La lesión de médula espinal (LME) constituye una problemática de salud pública a nivel global, debido a que conduce a la pérdida de funciones motoras, sensoriales y autónomas, produciendo altas tasas de discapacidad, complicaciones, gastos en salud y dependencia a largo plazo. Ya sea de origen traumático o no traumático, afecta a la sociedad en todos los grupos etarios, cuyas consecuencias permean todos los aspectos de la vida de los pacientes y sus familiares. Si bien se conoce cada vez más a fondo los complejos efectos de las LME, y la investigación en estrategias para la recuperación de los pacientes que la padecen ha sido ardua y desde diversos frentes, la búsqueda de una cura absoluta continúa vigente. La investigación en esta línea se sigue nutriendo de los avances tecnológicos en áreas como la imagenología médica, neurocirugía, farmacología, ingeniería de tejidos y medicina regenerativa (Alvi et al., 2024).

Lesión de médula espinal

Parte de la problemática de las LME es que son únicas a cada paciente, y abordarlas adecuadamente continúa siendo un reto para el sector de la salud. Las LME no traumáticas (LMEN) son aquellas causadas por tumores, infecciones, enfermedades degenerativas o vasculares que pueden comprimir la médula, ya sea de forma constante y paulatina o desencadenar una reacción inflamatoria severa, produciendo la muerte de las células nerviosas o provocando el desarrollo de un microambiente citotóxico. En el caso de las LMEN, la problemática se origina desde su diagnóstico, para el cual la imagenología médica ha sido fundamental (Ishaque et al., 2024). Estudios empleando técnicas avanzadas de resonancia magnética (RM)

o tomografía computarizada (TC) han contribuido al diagnóstico más preciso y manejo más adecuado de las LMENT, que a la fecha constituyen un desafío clínico.

En nuestro grupo de trabajo hemos implementado técnicas avanzadas de RM como la imagenología por tensor de difusión (DTI) para el estudio de las LMENT, las cuales permiten obtener información cuantitativa acerca de la microestructura del tejido medular de manera no invasiva in vivo (Osorio-Londoño et al., 2024). Utilizando estos datos, podemos realizar reconstrucciones de la arquitectura medular, la organización del tejido, la integridad de los paquetes axonales de la materia blanca y de posibles efectos de la LME, tales como quistes, hemorragia o crecimiento desordenado del tejido. Además, la representación gráfica, o tractografía del DTI (Figura 1) permite generar imágenes en tercera dimensión de los tractos neurales que conforman el tejido, de manera que el análisis de la información sea preciso, y el diagnóstico temprano y eficiente.

Por otro lado, la LME traumática (LMENT) produce una lesión secundaria que, a grandes rasgos, implica fenómenos como la compresión y ruptura de vasos sanguíneos, produciendo la muerte tisular, hemorragia e isquemia y originando el daño de la barrera hematoespinal, con lo cual el ambiente protegido del sistema nervioso central se expone al ingreso de células inmunitarias que desencadenan un proceso inflamatorio que se retroalimenta positivamente sin pasar a una fase antiinflamatoria o regenerativa, como sí sucede en otros tejidos del organismo. Paralelamente, se produce la muerte masiva de neuronas y células gliales tales como los astrocitos y oligodendrocitos, establecién-

dose un microambiente compuesto por desechos celulares que potencian la respuesta proinflamatoria.

Estos fenómenos, que se engloban en el ya conocido daño secundario del sistema nervioso central, además conducen a la reorganización tisular donde las células de soporte denominadas astrocitos cambian su fenotipo convirtiéndose en células reactivas que buscan contener el daño y así evitar que éste se extienda (Grijalva-Otero y Doncel-Pérez, 2024). Estos astrocitos *reactivos* se combinan con las células proinflamatorias y producen moléculas de la matriz extracelular para constituir una barrera tisular que separa el tejido sano del dañado, que de acuerdo con la magnitud de la lesión puede extenderse a la totalidad de la superficie transversal de la médula, como se muestra en la Figura 1.

Dentro de esta barrera, conocida como *cicatriz glial*, se constituye un tejido inhibitorio para la regeneración, ya que a pesar de que los axones tienen la capacidad de buscar formar nuevas conexiones funcionales, la composición fisicoquímica de la cicatriz glial restringe la propagación de los axones. Estudios en pacientes con LME crónica después de décadas transcurridas tras el daño inicial, o lesión primaria, muestran que las consecuencias de la LME persisten en forma de cicatriz glial crónica.

Como consecuencia, la LME conlleva la pérdida de capacidad motora y sensorial, control de esfínteres, atrofia de los músculos, dolor *neuropático*, debido a circuitos neuronales disfuncionales, desregulación del sistema nervioso autónomo, e incluso procesos a niveles superiores como depresión.

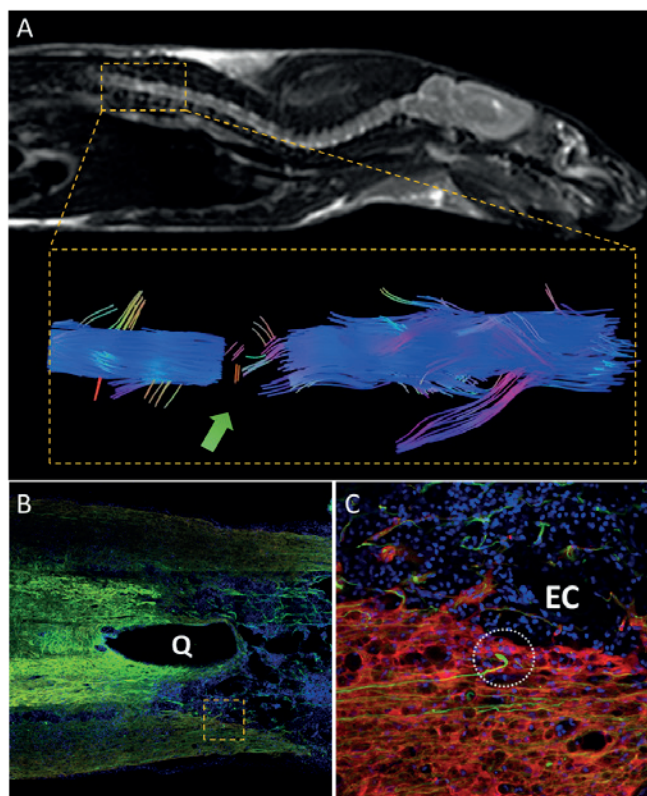


Figura 1. Estudio de la LME por técnicas de imagen e histología en modelo animal. En A, imagen anatómica de resonancia magnética y acercamiento a la microestructura del epicentro (EC) de la lesión (flecha), obtenida por tractografía. En B, imagen de microscopía confocal de médula lesionada que muestra un gran quiste (Q). Los núcleos celulares se marcan en azul (DAPI), las neuronas en rojo (MAP2) y los axones en verde (β -3 Tubulina). En C se señala un microtúbulo esquivando zona del EC. C es el acercamiento al recuadro marcado en B.

Manejo de la LME en pacientes

Actualmente, la intervención quirúrgica es la estrategia más eficaz para mitigar los efectos secundarios de la LMET y reducir la mortalidad asociada (Grijalva-Otero y Doncel-Pérez, 2024), ya que se limita la magnitud del daño primario y se restringe su extensión, con lo cual se pueden preservar áreas de tejido funcional que además da lugar a procesos de plasticidad neuronal. Esta plasticidad es una de las formas en que el tejido preservado forma nuevas conexiones para mantener la funcionalidad del tejido controlado por áreas de la médula que se encuentran dañadas.

La descompresión quirúrgica, un procedimiento invasivo por el cual se libera la médula de posibles restos de hueso o edema que la comprimen, acentuando los efectos del daño secundario como isquemia, ha demostrado ser un procedimiento seguro, que brinda la posibilidad de aplicar tratamientos alternativos como el implante de andamios para el soporte de crecimiento tisular, liberación controlada y focalizada de fármacos o factores de crecimiento, al tiempo que se eliminan sustancias tóxicas derivadas de la LME.

No obstante, la intervención quirúrgica, en especial durante la ventana terapéutica

óptima sigue presentando obstáculos tales como los protocolos de manejo establecidos del hospital de ingreso, demoras en el acceso al procedimiento, acceso directo a hospitales especializados con personal e instalaciones idóneas para llevarlo a cabo o las posibles complicaciones asociadas (Pedro et al., 2024).

Por otro lado, la aplicación de estrategias farmacológicas para buscar la neuroprotección ante los efectos de la lesión secundaria continúan en debate, ya sea por falta de evidencia respecto a su efecto terapéutico o las complicaciones asociadas (Zeller et al., 2024). La metilprednisolona se ha utilizado desde hace décadas con el fin de mitigar la abrumadora respuesta inflamatoria que forma parte del daño secundario. Sin embargo, diversos estudios en pacientes mostraron evidencia contradictoria respecto a su potencia terapéutica, así como complicaciones como hemorragia gastrointestinal, sepsis, neumonía, y cicatrización prolongada de heridas. Además, no se ha encontrado evidencia significativa respecto a sus efectos positivos en la recuperación funcional de los pacientes a largo plazo.

Otro fármaco que se encuentra en investigación por sus efectos neuroprotectores es el riluzol, un medicamento que se aplica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Su efecto neuroprotector se enfoca en la acción inhibidora de la liberación de glutamato, un conocido neurotransmisor que en el caso de ELA o LMET se encuentra en exceso, conduciendo a la muerte de las neuronas por su actividad citotóxica. Entre los efectos adversos asociados con su aplicación se encuentra la depresión respiratoria que puede aumentar el riesgo de muerte en pacientes con LME y por lo tanto aún no se llega a un consenso respecto a su beneficio clínico.

Por otro lado, la rehabilitación física (RF) es la única terapia globalmente aceptada a nivel clínico para los pacientes con LME. Esta terapia promueve procesos como la plasticidad neuronal, que consiste en la reorganización de los circuitos neuronales para el mantenimiento de conexiones funcionales que se reflejan en la capacidad motora, sensorial y autónoma. Adicionalmente, la investigación sobre el microambiente tisular que produce la RF se relaciona con señales bioquímicas que promueven procesos tales como regeneración, diferenciación, supervivencia, proliferación, síntesis de proteínas y factores de crecimiento (Grijalva-Otero y Doncel-Pérez, 2024).

Nuevas propuestas

Actualmente, se sabe que los tratamientos más prometedores consisten en abordar el problema mediante estrategias compuestas. Por un lado, se busca utilizar sustratos cuyas propiedades mecánicas favorezcan la migración celular, tales como andamios fibrilares y geles que mimeticen la estructura de la matriz extracelular y constituyan un soporte estructural que guíe el crecimiento tisular (Zhang et al., 2024), como se muestra esquemáticamente en la Figura 2.

Además, estos biomateriales se pueden adicionar con diversos medicamentos, que al ser liberados paulatinamente, potencian su actividad terapéutica a nivel específico y local (Yang et al., 2024).

La explosión de la terapia celular también ha impactado la línea de investigación en estrategias terapéuticas para la LME. Desde la aplicación de células madre inducidas (iPSCs) autólogas, hasta células madre de tejidos alogénicos (MSCs, hUMSCs), derivadas de placenta o cordón umbilical, hoy existe una gran

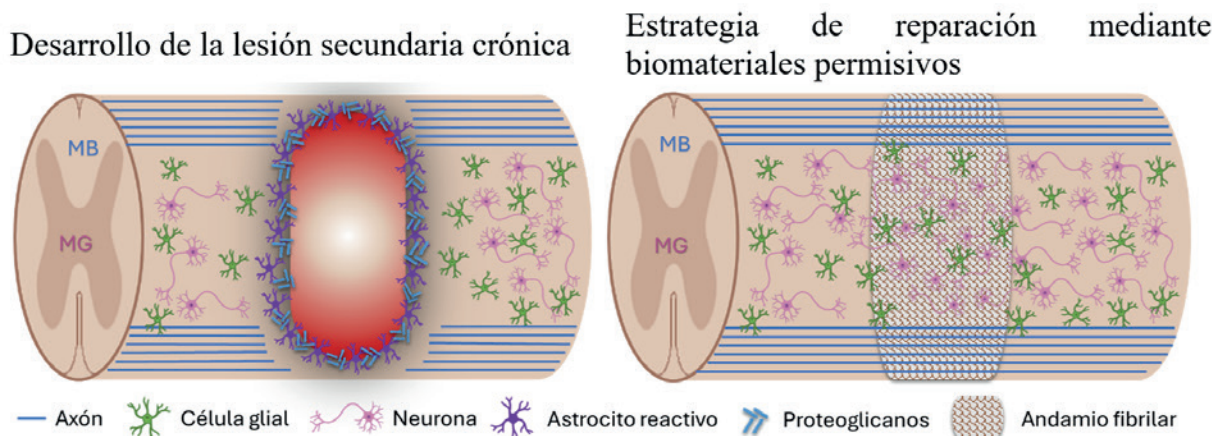


Figura 2. Lesión completa de médula espinal y estrategia propuesta de tratamiento.

cantidad de trabajos que reportan el uso de células en combinación con biomateriales para sustituir el tejido medular perdido y potenciar su recuperación funcional (Ralph et al., 2024).

Otra de las estrategias más prometedoras implica la aplicación de exosomas o vesículas extracelulares, pequeños paquetes de moléculas que son producidos por las células y potencian la neuroprotección (Heras-Romero et al., 2021), ya que modulan los efectos adversos de la lesión secundaria, promueven la formación de vasos sanguíneos, la formación de nuevas neuronas, entre otros fenómenos, que se reflejan en la recuperación funcional (Li et al., 2024). Estos exosomas presentan las características fisicoquímicas y morfológicas para atravesar la barrera hematoespinal y acceder a la zona de la lesión para ejercer su actividad terapéutica.

Además, los exosomas pueden combinarse con otras estrategias terapéuticas como los biomateriales, células madre, medicamentos y factores de crecimiento (Alvi et al., 2024), brindando estrategias combinadas y potenciando su efectividad (Figura 3).

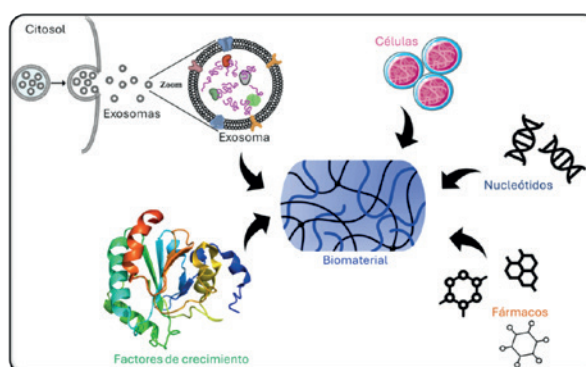


Figura 3. Nuevas propuestas de tratamiento en investigación.

Propuesta experimental basada en andamios fibrilares neuroprotectores

Parte de las propuestas que se han hecho desde nuestro grupo de trabajo, es el uso de andamios compuestos de fibras de poliláctico (PLA), un polímero biodegradable y biocompatible que constituya un soporte estructural para el crecimiento tisular. Con el fin de modificar el ambiente inhibitorio propio del epicentro (EC) de la LME, las fibras de PLA se recubren con polímero de pirrol dopado con yodo sintetizado por plasma (pPPy-I), un biomaterial que tiene una alta afinidad con factores de crecimiento, la matriz extracelular y las células (Islas-Arteaga et al., 2019; Serra-

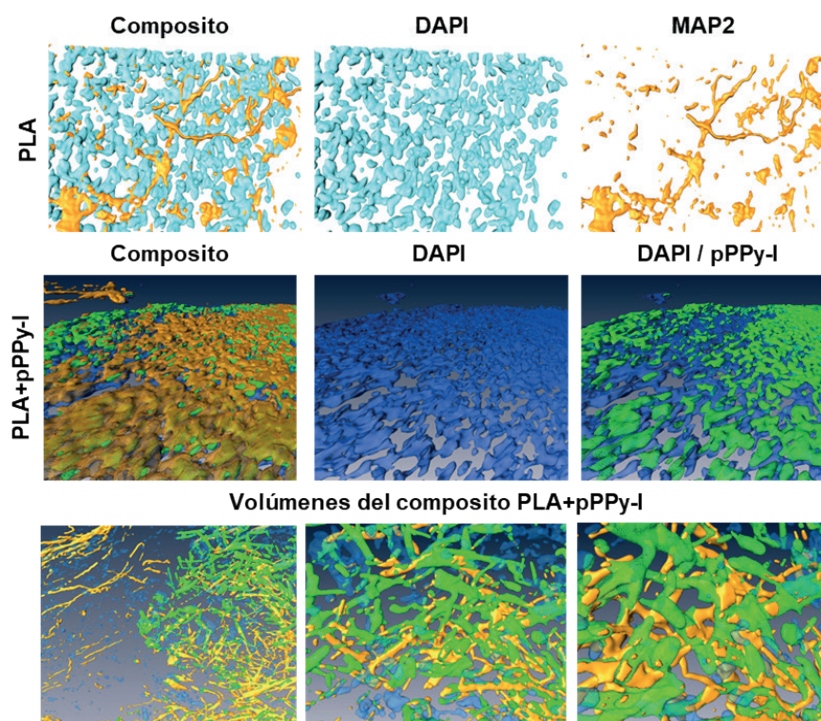


Figura 4. Reconstrucción tridimensional del epicentro de la lesión tratada con andamios neuroprotectores de PLA+pPPy-I. En contraste con el andamio de PLA donde se observan escasas prolongaciones nerviosas (MAP2), en el composito de PLA+pPPy-I se detecta crecimiento de tejido nervioso (MAP2 y DAPI) a través del epicentro de la lesión.

tos et al., 2019). Además, presenta conductividad eléctrica y promueve la neuroprotección, ya que modula los efectos del daño secundario, tales como exceso de radicales libres (Coyoy-Salgado et al., 2023).

Como prueba de concepto, realizamos un modelo de LME por sección completa en animales de laboratorio e implantamos los andamios de PLA+pPPy-I entre los dos segmentos de médula espinal completamente cortadas (Osorio-Londoño et al., 2024). Tras ocho semanas de estudio observamos una recuperación significativa de los animales y un crecimiento tisular a través de los andamios (Figura 4).

Por otro lado, la terapia combinada del pPPy-I con rehabilitación física (RF) ha

señalado una clara ventaja respecto a la sola terapia de RF, tanto a nivel funcional como estructural (Sánchez-Torres et al., 2020). Estudios en animales de laboratorio con LMET han demostrado la expresión de genes asociados con procesos de desarrollo de tejido nuevo, sinapsis entre neuronas y tráfico de vesículas sinápticas, proliferación y desarrollo celular, diferenciación celular, después de 4 semanas de tratamiento (Coyoy-Salgado et al., 2023).

Aunque existe mucho trabajo por realizar aún, estos resultados muestran el gran potencial de las estrategias de tratamiento que se están estudiando actualmente, para llevar alternativas de tratamiento a los pacientes hacia una recuperación completa tras una LME.

Conclusiones

La lesión medular traumática y no traumática presenta un desafío de gran complejidad fisiopatológica. Los avances tecnológicos en neuroimagenología, ingeniería de tejidos y medicina regenerativa presentan propuestas novedosas cuyo principio terapéutico se basa en los distintos fenómenos implicados en los efectos secundarios de la lesión medular, constituyendo alternativas prometedoras para la recuperación de los pacientes.

Agradecimientos

Al Dr. Luis B. Tovar y Romo, la Dra. Laura Álvarez y la Dra. Araceli Diaz-Ruiz; al Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M); al Instituto de Fisiología Celular (IFC-UNAM) y al Laboratorio de Microscopía Confocal de la UAM-I por su invaluable apoyo en esta investigación. A la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTEI), a través del proyecto de Consorcio UAM- IPN-SECTEI “Desarrollo numérico experimental de lesión de médula espinal implantada con polímero derivado del pirrol mediante DTI y MRS en murinos.

Referencias

Alvi MA, Pedro KM, Quddusi AI, Fehlings MG. Advances and Challenges in Spinal Cord Injury Treatments. *J Clin Med* 2024;13:1–24. <https://doi.org/10.3390/jcm13144101>.

Coyoy-Salgado A, Orozco-Barrios C, Sánchez-Torres S, Olayo MG, Cruz GJ, Morales-Corona J, et al. Gene expression and locomotor recovery in adult rats with spinal cord injury and plasma-synthesized polypyrrole/iodine application combined with a mixed rehabilitation scheme.

Front Neurol 2023;14:1124245. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1124245>.

David G, Mohammadi S, Martin AR, Cohen-Adad J, Weiskopf N, Thompson A, et al. Traumatic and nontraumatic spinal cord injury: pathological insights from neuroimaging. *Nat Rev Neurol* 2019;15:718–31. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0270-5>.

Grijalva-Otero I, Doncel-Pérez E. Traumatic Human Spinal Cord Injury: Are Single Treatments Enough to Solve the Problem? *Arch Med Res* 2024;55. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102935>.

Heras-Romero Y, Morales-Guadarrama A, Santana-Martínez R, Ponce I, Rincón-Heredia R, Poot-Hernández AC, et al. Improved post-stroke spontaneous recovery by astrocytic extracellular vesicles. *Mol Ther* 2021;30:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.09.023>.

Ishaque AH, Alvi MA, Pedro K, Fehlings MG. Imaging protocols for non-traumatic spinal cord injury: current state of the art and future directions. *Expert Rev Neurother* 2024;24:691–709. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2363839>.

Islas-Arteaga NC, Raya Rivera A, Esquiliano Rendon DR, Morales-Corona J, Ontiveros-Nevares PG, Flores Sánchez MG, et al. Electrospun scaffolds with surfaces modified by plasma for regeneration of articular cartilage tissue: a pilot study in rabbit. *Int J Polym Mater Polym Biomater* 2019;68:1089–98. <https://doi.org/10.1080/0914037.2018.1534109>.

Li Y, Luo W, Meng C, Shi K, Gu R, Cui S. Exosomes as promising bioactive materials in the treatment of spinal cord injury.

Stem Cell Res Ther 2024;15:335. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03952-5>.

Osorio-Londoño D, Heras-Romero Y, To-var-y-Romo LB, Olayo-González R, Morales-Guadarrama A. Improved Recovery of Complete Spinal Cord Transection by a Plasma-Modified Fibrillar Scaffold. *Polymers (Basel)* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/polym16081133>.

Pedro KM, Alvi MA, Fehlings MG. Obstacles in “Time to Spine”: Challenges for the Timely Delivery of Acute Surgical Care for Patients with Traumatic and Non-Traumatic Spinal Cord Injury. *Healthcare* 2024;12:2222. <https://doi.org/10.3390/healthcare12222222>.

Ralph PC, Choi SW, Baek MJ, Lee SJ. Regenerative medicine approaches for the treatment of spinal cord injuries: Progress and challenges. *Acta Biomater* 2024;189:57–72. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.10.021>.

Sánchez-Torres S, Díaz-Ruiz A, Ríos C, Olayo MG, Cruz GJ, Olayo R, et al. Recovery of motor function after traumatic spinal cord injury by using plasma-synthesized

polypyrrole/iodine application in combination with a mixed rehabilitation scheme. *J Mater Sci Mater Med* 2020;31. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06395-5>.

Serratos IN, Olayo R, Millán-Pacheco C, Morales-Corona J, Vicente-Escobar JO, Soto-Estrada AM, et al. Modeling integrin and plasma-polymerized pyrrole interactions: chemical diversity relevance for cell regeneration. *Sci Rep* 2019;9:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43286-4>.

Yang J, Jin H, Tang C, Liu L. Nanomaterials for the treatment of spinal cord injury. *Appl Mater Today* 2024;38:102193. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102193>.

Zeller SL, Stein A, Frid I, Carpenter AB, Soldozy S, Rawanduzy C, et al. Critical Care of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2024;24:355–63. <https://doi.org/10.1007/s11910-024-01357-8>.

Zhang N, Hu J, Liu W, Cai W, Xu Y, Wang X, et al. Advances in Novel Biomaterial-Based Strategies for Spinal Cord Injury Treatment. *Mol Pharm* 2024. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c01104>.