

Paraplejía traumática a nivel dorsal: alteraciones morfológicas de la médula espinal a largo plazo

Traumatic paraplegia at thoracic level: Long-term morphological alterations in spinal cord

Vaquero J, Zurita M, Aguayo C

Unidad de Investigación Neurociencias y Cátedra Rafael del Pino de Investigación en Neurociencias, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Analizar la morfología medular en pacientes con paraplejía traumática crónica a nivel dorsal, en vistas a su posible inclusión en ensayos de terapia celular.

Material y método: Se han valorado los estudios de Resonancia Magnética (RM) en 100 pacientes con paraplejía traumática a nivel dorsal (ASIA A) que han solicitado ser incluidos en un ensayo clínico de terapia celular.

Resultados: En el 14% de los casos, la presencia de artefactos impidió el estudio. Un 30% mostró grandes deformidades cifóticas vertebrales, con ocupación del canal raquídeo. Entre los pacientes con un correcto estudio morfológico, el 16% mostró una sección medular completa y el 12% interrupción prácticamente total, persistiendo solo algunos tractos de tejido entre los bordes de sección medular. En el 83% de los casos se observaron quistes intramedulares, con un volumen medio de $0,95 \pm 0,89$ cc. Una cavitación extensa, identificable como siringomielia postraumática, se vio solo en tres pacientes. Un grado variable de atrofia medular, generalmente segmentaria, se apreció en más del 60% de los pacientes estudiados.

Conclusión: Si se considera, de acuerdo con experiencias preclínicas, que una continuidad anatómica de la médula y lesiones intramedulares limitadas son criterios de posible eficacia de la terapia celular, estos datos sugieren que solo aproximadamente el 30% de los pacientes con una paraplejía traumática crónicamente establecida, a nivel dorsal, podrían ser razonablemente válidos para entrar en estos ensayos.

Palabras clave:

Terapia celular, paraplejía, médula espinal.

Abstract

Objective: To analyze the spinal cord morphology in patients with chronic traumatic paraplegia at the thoracic level, for a possible inclusion in trials of cell therapy.

Material and method: We reviewed Magnetic Resonance (MR) studies in 100 patients with a traumatic thoracic paraplegia (ASIA A).

Results: In 14% of cases, the presence of artifacts prevented the study. 30% showed large vertebral kyphotic deformities, with occupation of the vertebral canal. Among patients with a correct morphological study, 16% showed complete spinal cord transection and 12% showed only some tracts of tissue between the edges of the sectioned spinal cord. In 83% of cases intramedullary cysts were observed, with a mean volume of 0.95 ± 0.89 cc. Extensive cavitation, identified as post-traumatic syringomyelia was seen only in three patients. Varying degree of spinal cord atrophy, being generally segmental, was observed in over 60% of the patients.

Conclusion: If according to preclinical studies, anatomical continuity of the spinal cord and limited intramedullary lesions are criteria for possible efficacy of cell therapy, these data suggest that only about 30% of patients with traumatic paraplegia chronically established, at dorsal level, could be reasonably valid for entry in first clinical trials.

Key words:

Cell therapy, paraplegia, spinal cord.

Correspondencia

J. Vaquero
Unidad Investigación Neurociencias. Servicio de Neurocirugía.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.
E-mail: jvaquero.hp@salud.madrid.org

Introducción

La lesión medular traumática representa una de las principales causas de discapacidad, con graves consecuencias en el entorno personal, familiar y laboral de quien la padece. Supone un 70% de las lesiones medulares, admitiéndose que se producen 50 nuevos casos por cada millón de habitantes y año, afectando fundamentalmente a pacientes jóvenes, menores de 40 años, y asociándose a una mortalidad que varía entre el 5 y el 20%, dependiendo del nivel de lesión raquídea [1].

A pesar de las escasas perspectivas de lograr un tratamiento eficaz para las graves secuelas de la lesión medular, en el momento actual existe un creciente interés por la posible eficacia de la terapia celular, como consecuencia de numerosos estudios preclínicos realizados en roedores y en mamíferos superiores [2-6]. Dichos estudios han llevado al inicio de ensayos clínicos en pacientes con lesión medular, diseñados al objeto de conocer las posibilidades reales de estas nuevas técnicas, que se enmarcan ya dentro de las estrategias de la llamada Medicina Regenerativa [7].

En el campo de la terapia celular aplicada a la lesión medular traumática, los primeros ensayos clínicos se han hecho utilizando células madre que incluyen tanto células madre mesenquimales autólogas, obtenidas del estroma de la médula ósea, como células madre hematopoyéticas, y han confirmado la ausencia de efectos secundarios significativos [8-10]. Un estudio clínico preliminar con una serie relativamente alta de pacientes parapléjicos sometidos al implante intralesional de células mononucleares de médula ósea fue publicado ya en el año 2008, señalándose, un año tras el procedimiento, evidente recuperación en sensibilidad, motilidad y control de esfínteres [11]. Sin embargo, se ha sugerido que la administración de células autólogas mesenquimales en las zonas de lesión medular puede ser más eficaz que la administración de una mezcla de células madre mesenquimales y progenitores hematopoyéticos [3][4].

Teniendo en cuenta que las células madre mesenquimales representan menos del 0,01% de las células de la médula ósea, su empleo en protocolos de terapia celular requiere manipular estas células en instalaciones de alta seguridad biológica (salas blancas o salas GMP) para expandir las células y obtener un número suficiente antes de realizar el trasplante. Esto conlleva una cierta complejidad técnica, lo que posiblemente sea el principal argumento para la utilización, en clínica, de células madre de médula ósea total, incluyendo la fracción de células madre hematopoyéticas. No obstante, existen aún evidentes incógnitas acerca de los mecanismos por los cuales este tipo de terapia celular consigue la recuperación neurológica, tanto de animales experimen-

tales como de los pocos pacientes en los que se han ensayado estas técnicas hasta ahora, barajándose fundamentalmente un efecto de liberación de factores tróficos y de activación de la neurogénesis endógena intramedular [3][4].

Por otra parte, la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de estas novedosas técnicas requiere un análisis pormenorizado de la lesión morfológica medular, por cuanto que, de acuerdo con nuestra experiencia preclínica, los mejores resultados se obtienen en casos en que existe una continuidad anatómica del cordón medular tras la lesión, y la lesión queda limitada a una pequeña cavidad quística centromedular traumática.

En cualquier caso, cuando se analizan los escasos ensayos clínicos en que se han aplicado estas nuevas técnicas en pacientes con una paraplejía crónicamente establecida, llama la atención la escasa relevancia que se da, a la hora de seleccionar los pacientes, a la morfología de la lesión medular, lo que teóricamente debería ser un criterio primordial, ya que las posibilidades de lograr una recuperación funcional de la médula dependerán en gran medida de las características anatómicas de la lesión.

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda se ha iniciado un programa de Terapia Celular Neurológica destinado a estudiar la posible eficacia del trasplante de células madre mesenquimales autólogas en pacientes con graves secuelas neurológicas de causa traumática. En este contexto, el primer ensayo clínico diseñado contempla la administración intralesional de este tipo de células en pacientes con una paraplejía (ASIA A) crónicamente establecida, con lesión medular a nivel dorsal.

Los estudios preclínicos en animales, sobre los cuales se sustenta este ensayo, han mostrado que los mejores resultados terapéuticos se logran en casos en los cuales existe continuidad anatómica del cilindro medular y una cavidad quística centromedular limitada a 1-2 espacios vertebrales, en la cual se depositan las células madre mediante una intervención quirúrgica [5][6]. Como consecuencia, se ha tratado de seleccionar una serie de pacientes que cumplan estas condiciones anatómicas de su médula espinal, lo que nos ha permitido conocer algunos detalles acerca del porcentaje de pacientes que, tras cierto tiempo de evolución de una lesión medular completa, muestran estas características.

Material y métodos

Se han recogido datos de Resonancia Magnética (RM) de 100 pacientes con paraplejía traumática que han acudido a la consulta de Terapia Celular Neurológica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, o han consultado a los investigadores responsables de este programa, en-

tre diciembre de 2011 y septiembre de 2012, acerca de las posibilidades de ser incluidos en un ensayo clínico de terapia celular. Como condiciones para poder ser valorados, y como paso previo a su cita en consulta, se les indicó la necesidad de un diagnóstico previo de paraplejia completa (ASIA A), de causa traumática, con más de un año de evolución desde el momento del accidente y una edad comprendida entre los 18 y los 60 años, por ser estos límites de edad los aprobados para el primer ensayo clínico de terapia celular en pacientes con lesión medular. En todos los casos se valoraron estudios recientes de Resonancia Magnética de columna y médula dorsal. Estos estudios fueron aportados por los propios pacientes o realizados en el Hospital Puerta de Hierro. La mayor parte de las veces, las imágenes fueron adquiridas con un equipo de 1.5-Teslas, estudiando básicamente imágenes potenciadas en T1 y T2. Cuando se constató la presencia de una lesión quística intramedular, su volumen fue determinado por medio del *software* asociado al equipo de RM (Siemens Imaging software, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Germany), o aplicando la fórmula de Houchens [12] a las imágenes aportadas.

Resultados

En todos los pacientes estudiados se confirmó clínicamente una paraplejia completa (ASIA A), crónicamente establecida, con lesión a nivel dorsal. El análisis de los pacientes estudiados mostró un predominio de varones (4/1),

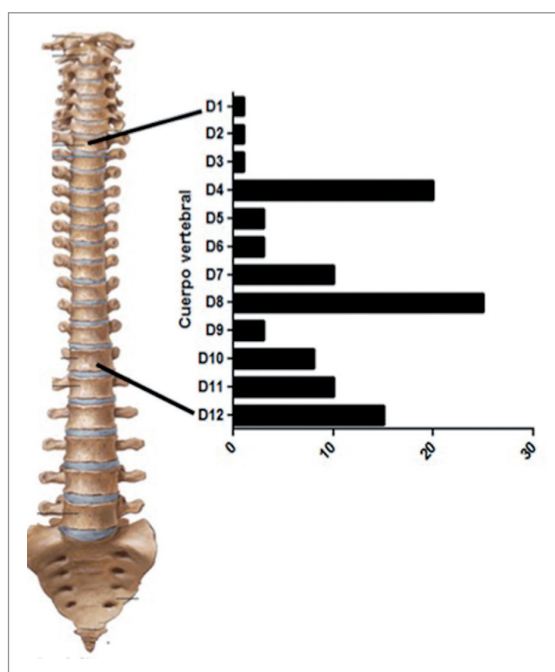


Fig. 1. Distribución de las fracturas vertebrales, dentro de la región dorsal, en la serie estudiada.

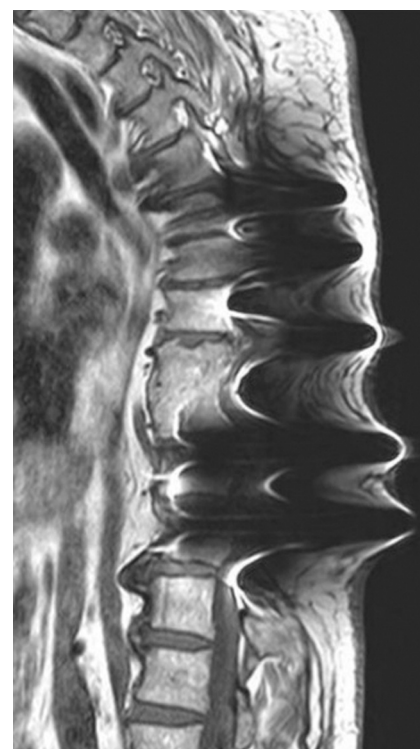


Fig. 2. Artefacto metálico del sistema de fijación vertebral, que impide la correcta visualización de la médula espinal.

con edades comprendidas entre 19 y 58 años y una edad media de 36 (DE: 9) años.

Considerando el requisito de que los pacientes debían tener al menos un año de evolución desde el accidente, el análisis de la serie mostró que el tiempo medio de evolución tras la lesión era de 9 ± 7 años, con un rango variable entre 2 y 30 años. En cuanto al nivel de la lesión, referido a la altura de la lesión vertebral, se apreció que el nivel preferentemente afectado era el D8 (25%) seguido de los niveles D4 (20%) y D12 (15%) (Figura 1). En el 12% de los casos se constató una afectación vertebral a dos niveles, coexistiendo fracturas de cuerpos vertebrales adyacentes, preferentemente en D7-D8 (6 casos), seguido de D11-D12 (4 casos), y de D4-D5 (2 casos).

En cuanto a la presencia de sistemas de fijación vertebral, éstos existían en el 50% de los casos. En dos pacientes de la serie, el sistema de fijación había sido retirado unos meses después de su colocación, por infección o por dolor muscular atribuido al mismo. En 14 casos de la serie (14%), la presencia de artefactos metálicos por la presencia del sistema de fijación vertebral impidió el estudio morfológico de la médula espinal mediante RM (Figura 2). En los restantes pacientes en los que existían sistemas de fijación, los artefactos metálicos que provocaban dificultaron la interpreta-

ción de las imágenes, pero no impidieron una adecuada valoración de las lesiones medulares, en lo que respecta a la existencia o no de interrupción medular, atrofas o quistes. Como consecuencia, el estudio de las alteraciones de la morfología medular valoradas en la presente serie se limitó a un total de 86 pacientes. En estos 86 pacientes, el estudio de RM mostró imágenes indiscutibles de sección medular completa, con separación de bordes, en 14 casos (16%) (Figura 3A) y en otros 12 casos (14%) existían unos tenues y finos tractos de tejido, de dudosa naturaleza nerviosa o fibrosa, como única conexión entre los bordes de la zona lesión medular (Figura 3B), lo que representa que al menos en el 30% de casos existe una práctica interrupción de la continuidad medular como consecuencia de la lesión traumática. Estas imágenes eran más frecuentes en los casos sin fijación vertebral. Además, en el grupo de pacientes sin sistemas de fijación vertebral, el 30% presentaba una importante cifosis a nivel de la zona de lesión, con ocupación del canal raquídeo por desplazamientos o fragmentos vertebrales (Figura 3A).

La presencia de zonas quísticas intramedulares se constató en el 83% de los pacientes de la serie en los cuales la morfología medular pudo ser estudiada adecuadamente mediante RM, con un volumen variable que osciló entre 0,02 y 3 cc, con una media de $0,95 \pm 0,89$ cc (Figura 4). La mayor parte de las veces (70% de estos casos), las imágenes de quistes intramedulares, a veces de difícil diferenciación con zonas glióticas, se limitaban a 1-2 segmentos medulares, generalmente a nivel de la zona de fractura vertebral y

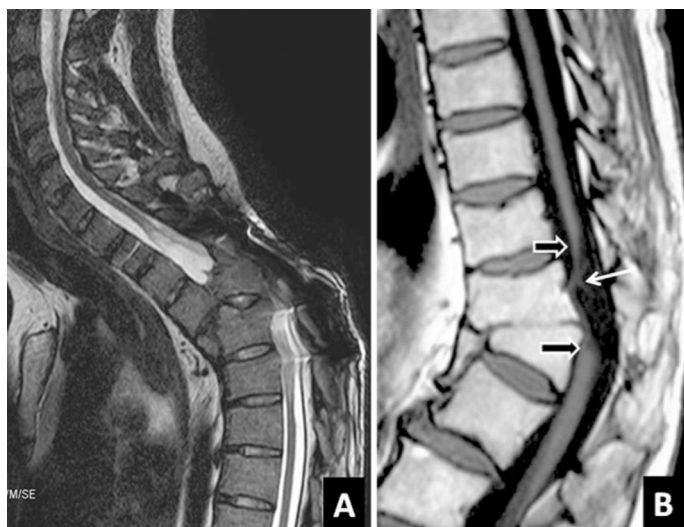


Fig. 3. A: Disrupción anatómica de la médula, con extrema cifosis y ocupación del canal raquídeo. B: Disrupción de la médula, con finos tractos (flecha blanca) que unen los cabos de sección medular (flechas negras).

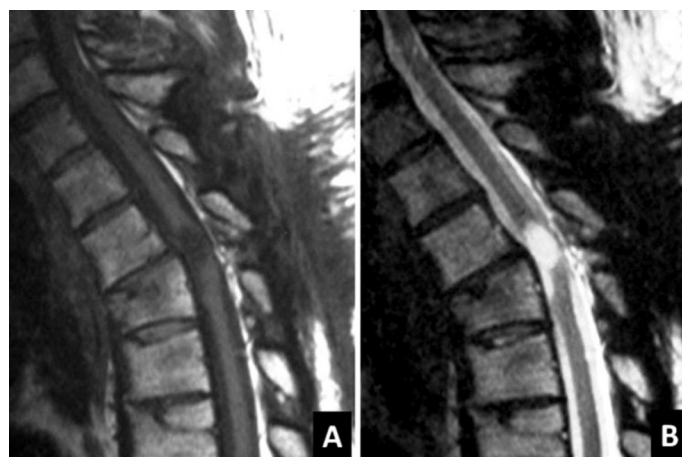


Fig. 4. Lesión quística intramedular a nivel D2-D3, en fases T1 (A) y T2 (B). El quiste intramedular está bien delimitado y no se acompaña de atrofia medular.



Fig. 5. Paciente con fractura vertebral en D1. Estudio de RM en fase T2. Extensa dilatación de la médula por encima y por debajo de la zona de lesión (siringomielia postraumática).

en el resto de los casos, ocupaban varios segmentos. Imágenes de cavitación intramedular extensa, claramente identificables como siringomielia postraumática, se vieron solo en 3 pacientes (Figura 5). Un grado variable de atrofia medular se consideró que estaba presente al menos en el 60 % de los pacientes estudiados, aunque por lo general, el adelgazamiento medular (en más del 70% de las veces) quedaba



Fig. 6. A: Estudio de RM en fase T1. Atrofia medular segmentaria (flechas) en un paciente con fractura vertebral a nivel D8. B: Estudio de RM en fase T2. Extensa atrofia medular entre D5 y D12, en un paciente con fractura a nivel D8 y marcado acúñamiento vertebral.

limitado a la zona de lesión (Figura 6A). En el 7% de los pacientes con adecuada visualización medular se observó una marcada atrofia de todo el cilindro medular por debajo de la zona de lesión (Figura 6B).

■ Discusión

En el momento actual, la experiencia clínica acerca de la terapia celular en pacientes con lesión medular es escasa y los resultados son variables de unas series a otras, lo que obedece tanto a la gran variabilidad de los pacientes tratados, como a la gran diversidad de células administradas y a la vía de administración. Si se analizan dos ensayos clínicos de fase I/II que utilizaron células madre mononucleares de médula ósea [9][10], se aprecia que en ellos se incluyeron pacientes no homogéneos, con diferentes niveles de lesión, y en uno de ellos se incluyeron pacientes con ASIA A, B y C [9]. Los pacientes no fueron asignados al azar ni estaban enmascarados, aunque se utilizaron dos evaluadores independientes. En este mismo estudio se compararon dos grupos a los cuales se les administró células madre por vías diferentes: vía venosa y vía arterial. Este tipo de comparación, aunque ayuda a determinar la mejor forma de administración, no es el más adecuado para determinar el efecto terapéutico de las células administradas. A pesar de todo, es de destacar que en el estudio de Sykova *et al.* [9], cuatro pacientes en el grupo que recibieron las células

por vía arterial y un paciente en el grupo que las recibió por vía venosa mejoraron en la función motora y sensitiva, tanto al tacto ligero como en la sensibilidad al dolor. La mayor recuperación en función motora correspondió a un paciente ASIA B que en la evaluación anual pasó a ser ASIA D, después de ser trasplantado 30 días después de la lesión. La mayor recuperación sensitiva tanto al tacto ligero como al dolor ocurrió en un paciente ASIA A, que en la evaluación anual pasó a ser ASIA B, y que fue trasplantado a los 11 días de sufrir la lesión. En otro estudio [11] se señala igualmente eficacia terapéutica tras la administración local, intravenosa y subaracnoidea de células mononucleares de médula ósea, fundamentalmente en control de esfínteres y en función motora.

En cuanto a la posible eficacia de la administración de células madre mesenquimales por vía subaracnoidea en humanos, en las publicaciones existentes se describe una mejoría significativa de función de esfínteres en los pacientes tratados y mejoría de 1-2 puntos en escala ASIA [13], o bien mejoría de función motora y sensitiva en el 32% de los casos [14], e incluso se ha descrito un caso puntual de mejoría espectacular en un paciente que pasó de tener una lesión medular ASIA A a una lesión ASIA D tras la administración subaracnoidea de una combinación de células madre alogénicas [15].

Como resumen de estas publicaciones de la literatura, puede aceptarse la bioseguridad de la administración subaracnoidea de células madre de médula ósea en pacientes, con amplios rangos en cuanto a la cantidad de células administradas, que ha oscilado entre $1 \times 10^6/\text{kg}$ [16] y $50 \times 10^6/\text{kg}$ [13] en el caso de células mononucleares, o en torno a 30×10^6 en 2 cc de suero fisiológico, en el ensayo de Saito *et al.* [17], con una población celular exclusivamente de células mesenquimales y una ventana terapéutica limitada a las primeras tres semanas tras la lesión. En cuanto a los intervalos de administración, éstos han variado entre una única inyección [16] y administraciones repetidas cada mes, durante seis meses [13].

Sin embargo, en todos estos estudios llama la atención el hecho de que se presta escasa atención a la selección de pacientes de acuerdo a las modificaciones morfológicas de la médula espinal traumatizada, lo que consideramos que puede ser uno de los principales factores que condiciona la gran variabilidad de resultados, ya que no parece razonable esperar que la terapia celular logre regeneración efectiva del tejido nervioso en aquellos casos en que exista una importante lesión medular, como puede ser la presencia de sección medular, con clara discontinuidad de sus bordes de sección.

En nuestro estudio de investigación hemos analizado la morfología medular de un grupo 100 pacientes con paraplejía completa considerada irreversible, al objeto de obtener datos acerca del número de pacientes que presentan una morfología medular comparable a la que ha sido tratada, con buenos resultados, en nuestros modelos preclínicos de lesión medular [6] y que, al menos teóricamente, podrían ser los que obtuvieran mayor eficacia a la hora de un ensayo clínico con administración intralesional de células madre autólogas, obtenidas del estroma de la médula ósea.

Nuestro estudio revela que al menos en el 14% de los pacientes con paraplejía traumática a nivel dorsal, el tratamiento inicial de fijación vertebral va a condicionar que no se pueda ver adecuadamente la médula espinal en una fase posterior, como consecuencia de los importantes artefactos que origina el sistema de fijación previamente colocado. Aunque los modernos sistemas de fijación son compatibles con la RM, la colocación de múltiples tornillos transpediculares dificulta el estudio posterior de la médula, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora del tratamiento inicial de los pacientes. Aunque es obvio que tras cierto tiempo de evolución los sistemas de fijación pueden ser retirados, no parece razonable plantear esta posibilidad para poder hacer un estudio correcto de la morfología medular, con vistas a un hipotético tratamiento con células madre, al menos hasta que no se constate la eficacia real de estas nuevas técnicas.

Aproximadamente en el 30% de los casos en los que se puede hacer un correcto estudio de la médula, la presencia de una clara disrupción del cordón medular, o la existencia de tenues tractos que unen los extremos de la zona de sección, va a condicionar que sea previsible la ineficacia de estos nuevos tratamientos. Por último, la presencia de marcada cifosis, o la ocupación del canal raquídeo por fragmentos óseos, determina que al menos en el 30% de los casos sin fijación vertebral tampoco sea previsible la obtención de buenos resultados mediante el trasplante de células madre. Del mismo modo, la corrección de la deformidad vertebral, como fase previa a un posible tratamiento de terapia celular, solo podría ser considerada razonablemente si se constatará un nivel de eficacia terapéutica que permitiera hacer un balance de posibles riesgos y beneficios.

La presencia de atrofia medular, de posible causa isquémica, y de amplias cavidades intramedulares (siringomielia postraumática) podrían ser factores determinantes de un mal pronóstico tras la aplicación de terapia celular, aunque en el estado actual de nuestros conocimientos no existen

claros argumentos para impedir a los pacientes con estas alteraciones su inclusión en ensayos clínicos bien diseñados. Por otra parte, la búsqueda de un paralelismo entre las lesiones intramedulares de nuestros pacientes y las causadas en modelos experimentales de paraplejía sobre los cuales la terapia celular se ha mostrado eficaz [2-6] nos lleva a considerar como candidatos idóneos para un trasplante intramedular de células madre a los pacientes con cavidades quísticas intramedulares de pequeño tamaño, idealmente limitadas a un cuerpo vertebral, y en los que no exista sección anatómica de la médula, cifosis significativa o marcados signos de atrofia medular.

Como consecuencia de las observaciones recogidas en el presente estudio, y basándonos en la experiencia preclínica de terapia celular en mamíferos superiores parapléjicos, creemos razonable establecer que solo aproximadamente el 30% de los pacientes con una paraplejía traumática, crónicamente establecida, a nivel dorsal, pueden ser considerados como candidatos razonablemente válidos para entrar en ensayos clínicos de terapia celular para la lesión medular. Este porcentaje es ligeramente superior (40%) en el caso de pacientes con fijación vertebral previa y ligeramente inferior (25%) en pacientes que no fueron fijados, fundamentalmente por la escoliosis que muestra la columna y secundaria ocupación del canal raquídeo.

Es obvio que ante la creciente demanda de estos nuevos tratamientos, hemos de tener claro que hoy por hoy estas técnicas son de investigación clínica y deben ser realizadas solo por grupos con amplia experiencia en este campo y bajo estrictos controles éticos y metodológicos. La lógica demanda de nuestros pacientes para entrar en estos ensayos, buscando una mejoría de su lesión medular, exige que les transmitamos una gran prudencia y el hecho de que solo en un pequeño porcentaje de ellos se dan las circunstancias que hacen previsible poder obtener alguna mejoría terapéutica. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Boto G, Vaquero J. Traumatismo raquimedular. Fundación Mapfre. Ed. Diaz de Santos, Madrid. 2009.
2. Vaquero J, Zurita M, Oya, S, Santos M. 2006. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: systemic or local administration? *Neurosci Lett* 2006; 398:129-34.
3. Vaquero J, Zurita M. Bone marrow stromal cells for spinal cord repair: A challenge for contemporary neurobiology. *Histol Histopathol* 2009; 24:107-16.

4. Vaquero J, Zurita M. Functional recovery after severe central nervous system trauma: Current perspectives for cell therapy with bone marrow stromal cells. *Progr Neurobiol* 2011; 93:341-9.
5. Zurita M, Vaquero J. Bone marrow stromal cells can achieve cure of chronic paraplegic rats: Functional and morphological outcome one year after transplantation. *Neurosci Lett* 2006; 402:51-6.
6. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C, Santos M, De Haro J, Oya S, *et al.* Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation* 2008; 86:845-53.
7. Fehlings MG, Vawda R. Cellular treatments for spinal cord injury: The time is right for clinical trials. *Neurotherapeutics* 2011; 8:704-20.
8. Park HC, Shims YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, *et al.* Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005; 11:913-22.
9. Syková E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konrádová SL, Kobylka P, *et al.* Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006; 15:675-87.
10. Yoon SH, Shim YS, Park YH, Chung JK, Nam JH, Kim MO, *et al.* Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 2007; 25:2066-73.
11. Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, Flor L., Maldonado B, Auad AH, *et al.* Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: Comprehensive case studies. *Cell Transplant* 2008; 17:1277-93.
12. Houchens DP. Therapy of human tumors in athymic (nude) mice. *Proceeding of the symposium on the use of athymic nude mice in cancer research.* New York: Gustav Fischer; 1978:266-80.
13. Kishk, NA, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmood H, *et al.* Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24:702-8.
14. Kumar, AA, Kumar SR, Narayanan R, Arul K, Baskaran M. Autologous bone marrow derived mononuclear cell therapy for spinal cord injury: A phase I/II clinical safety and primary efficacy data. *Exp Clin Transplant* 2009; 7:241-8.
15. Ichim TE, Solano F, Lara F, Paris E, Ugalde F, Rodríguez JP, *et al.* Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: A case report. *Int Arch Med* 2010; 3:30.
16. Pal R, Venkataramana NK, Bansal A, Balaraju S, Jan M, Chandra R, *et al.* Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: A pilot clinical study. *Cytotherapy* 2009; 11:897-911.
17. Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Hirakawa A, Muraio Y, *et al.* Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: The first clinical trial case report. *J Trauma* 2008; 64:53-9.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.