



TRABAJO FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE LA MÉDULA ÓSEA EN EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

En Castelló de la Plana, mayo de 2023

Curso académico: 2022/2023

Autora: Claudia Botella Cerdá

Tutora: Cristina Martínez Ramos

Unidad predepartamental de Medicina. Área de Fisiología

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
EXTENDED SUMMARY	4
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. LESIÓN MEDULAR ESPINAL.....	7
1.2. FISIOPATOLOGÍA.....	8
1.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL	9
1.4. TRASPLANTE CELULAR.....	9
2. JUSTIFICACIÓN.....	12
3. OBJETIVOS.....	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	14
4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
4.5. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS.....	16
4.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	17
5. RESULTADOS.....	18
5.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	18
5.2. TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS	18
5.3. CARACTERÍSTICAS Y SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	34
5.4. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS.....	40
6. DISCUSIÓN	43
6.1. LIMITACIONES Y SESGO DEL ESTUDIO.....	47
7. CONCLUSIONES.....	48
8. BIBLIOGRAFIA	49
9. ANEXOS.....	56

ABREVIATURAS

LME: Lesión médula espinal

SNC: Sistema nervioso central

MMII: Miembros inferiores

ASIA: "American Spinal Injury Association"

NSC: Células madre neurales

ESC: Células madre embrionarias

MSC: Células madre mesenquimales

BM-MSC: Células madre mesenquimales de la médula ósea

U-MSC: Células madre mesenquimales umbilicales

AD-MSC: Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo

MO: Médula ósea

NGF: Factor de crecimiento nervioso

CSF: Factor estimulante de colonias

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

RM: Resonancia magnética

EMG: Electromiografía

SSEP: Potenciales evocados somatosensoriales

MEP: Potenciales evocados motores

SCIM: "Spinal cord independence measure"

FRS: "Functional rating score"

SF-36: "Health Status Survey"

WISCI: "Walking Index of Spinal Cord Injury"

SAS: "Self-Rating Anxiety Scale"

SDS: "Self-Rating Depression Scale"

PL: Punción lumbar

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

SDF-1: Factor 1 derivado de células del estroma

RESUMEN

Introducción: La lesión medular espinal (LME) produce déficits neurológicos con severas consecuencias para el paciente y su entorno no existiendo actualmente tratamiento eficaz. El trasplante celular se estudia como terapia prometedora, en especial, las células madre mesenquimales de la médula ósea (BM-MSC).

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad del trasplante de BM-MSC, la vía de administración preferible, momento temporal, esquema terapéutico óptimos y las características de la lesión que mejor responden.

Metodología: Se realiza una búsqueda sistemática en PubMed, Cochrane Library y Scopus, seleccionando aquellos estudios que cumplen los objetivos y criterios de elegibilidad. Se elabora una tabla de extracción de datos y se realiza un análisis del riesgo de sesgo utilizando la Herramienta de Colaboración Cochrane.

Resultados: Se revisan once ensayos clínicos controlados en los que se compara la adición de la terapia celular al tratamiento convencional.

Encontramos tendencia positiva hacia la mejora neurológica, con beneficios urodinámicos, electrofisiológicos y mejoras en la calidad de vida respecto al grupo control. No se observan alteraciones o formaciones ectópicas medulares ni eventos adversos graves. Algunos correlacionan la mejora clínica con una fase temprana de la lesión, pero no con la edad, nivel y grado lesional. No se ha podido determinar el esquema terapéutico ideal.

Conclusión: El trasplante de BM-MSC parece eficaz y seguro como tratamiento de la LME. Las vías más usadas son la intratecal e intralesional y se sugiere que el periodo subagudo es el ideal, aunque no se ha podido determinar el esquema terapéutico óptimo.

Es necesario mayor número de ensayos con mayor muestra, homogeneidad y seguimientos más largos.

Palabras clave: lesión medular, trasplante celular, células madre mesenquimales, médula ósea, humanos, ensayos clínicos

ABSTRACT

Introduction: Spinal cord injury (SCI) causes neurological deficits with severe consequences for the patient and their environment with no effective treatment currently available. Cell transplantation is being studied as a promising therapy, especially bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSC).

Objectives: To analyse the efficacy and safety of BM-MSC transplantation, the preferable route of administration, timing, optimal therapeutic scheme and the characteristics of the lesion that respond best.

Methodology: A systematic search was conducted in PubMed, Cochrane Library and Scopus, selecting those studies that met the objectives and eligibility criteria. A data extraction table was prepared, and a risk of bias analysis was performed using the Cochrane Collaboration Tool.

Results: We reviewed eleven controlled clinical trials comparing the addition of cell therapy to conventional treatment.

We found a positive trend towards neurological improvement, with urodynamic and electrophysiological benefits and improvements in quality of life compared to the control group. No alterations or medullary ectopic formations or serious adverse events were observed. Some correlate clinical improvement with early stage of injury, but not with age, level and degree of injury. The ideal treatment regimen could not be determined.

Conclusion: BM-MSC transplantation appears effective and safe as a treatment for SCI. It can be administered intrathecally and intralesionally and suggests that the subacute period is ideal, although the optimal treatment regimen could not be determined.

More trials with larger sample size, homogeneity and longer follow-up are needed.

Keywords: spinal cord injury, cell transplantation, mesenchymal stem cells, bone marrow, humans, clinical trials

EXTENDED SUMMARY

Introduction: Traumatic spinal cord injury (SCI) is a serious and permanent damage of the central nervous system causing neurological deficit that leads to physical, psychological, social and economic problems with great affectation of the quality of life.

This injury has an extremely complex pathophysiology that can be divided into primary and secondary injury, culminating in the formation of a glial scar and gliosis that prevents neural regeneration.

With the current conventional treatment consisting of decompression, surgical stabilization and rehabilitation, a limited benefit is obtained. Thus, in recent decades cell transplantation has emerged as a promising therapeutic approach for these patients due to its multiple properties capable of addressing the complex multifactorial cascade of the injury. The most studied and promising cells are bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs); however, research is still limited and at an early stage, so there are still many unresolved questions about its effectiveness, safety and mode of use.

Objectives: The primary objective is to analyse the safety and efficacy of BM-MSCs in the neurological and functional improvement of human SCI in comparison with conventional treatment. Secondary objectives are to determine the best route of administration as well as the dose, the optimal timing for transplantation and the best responding lesion characteristics.

Methods: From December 2022 to February 2023, a systematic search is conducted in PubMed, Cochrane Library and Scopus by assigning keywords and using Boolean operators such as “AND” and “OR” to combine terms. Studies meeting the eligibility criteria were selected: completed controlled clinical trials, human studies, written in English or Spanish, patients diagnosed with complete or incomplete SCI at any stage, sex or age and use of BM-MSCs transplantation. Then, a data extraction table was performed, and the Cochrane Collaboration Tool was used to make a risk of bias analysis.

Results and discussion: Eleven controlled clinical trials conducted between 2007 and 2022 were included. Of the total of 458 patients with SCI at different stage, grade and level according to the study, 264 were assigned to the experimental group receiving different doses of autologous BM-MSCs by intralesional, intravenous or intrathecal route as well as

conventional treatment, and 194 belonged to the control group, which received only conventional treatment. To evaluate the response to this therapy, parameters such as the ASIA scale, urodynamic function, electrophysiological parameters, quality of life and independence scales, as well as changes in MRI and adverse events were used.

In this review, we try to determine, from the analysis of the results of controlled clinical trials in humans, whether BM-MSC therapy really offers the benefits obtained in preclinical trials, so we first focused on the analysis of the results concerning the primary objectives:

Thus, when comparing the results obtained from the evaluation of the efficacy in neurological improvement of BM-MSCs compared to conventional treatment, most of the included studies coincided in obtaining statistically significant improvements in neurological functions using the ASIA scale, with improvements in motor and sensory scores as well as changes in ASIA grade. Similarly, studies evaluating urodynamic function also showed benefits from this therapy, such as improvement in residual urine volume, bladder sensation or better urinary control. Overall improvements were also observed by electrophysiological assessment using SSEP, MEP or EMG, reflecting the neuroregenerative capacity of cell therapy, finally, the clinical improvement of the treated patients was also reflected in an increase in quality of life and mood, which were assessed using different scales.

The safety of this therapy was assessed by evaluating changes at the spinal cord level using MRI and by reporting documented adverse events. No pathological changes or ectopic tissue formation were observed at the spinal cord level and no serious adverse events were reported.

In terms of the secondary results, it was not possible to determine the optimal dose with which to obtain the greatest benefits due to the variability of doses between studies and their heterogeneity, which made it impossible to compare them, so studies focused on establishing the ideal therapeutic scheme are necessary.

With respect to the route of administration, all the studies used the intralesional route and the intrathecal route by lumbar puncture, both demonstrating safety. To date, there is insufficient data to demonstrate the superiority of one over the other, although the intrathecal route is less invasive and safe, while the intralesional route has the advantage of being more effective by injecting the cells directly at the site of the lesion.

Concerning the optimal time to perform transplantation, some studies detected a correlation between clinical improvement and an earlier stage, which coincides with the preclinical evidence which suggests that the best time to perform transplantation is the subacute period. However, it has not been possible to establish a correlation between clinical improvement and the age of the patient and the level and the degree of the lesion.

Regarding the limitations of the present review, the main ones were the possible publication bias, the small number of trials included, the search in only three databases, the language restriction to English and Spanish, and the lack of peer review, while the limitations of the trials were above all their great heterogeneity and the presence of detection bias.

Conclusion: BM-MSC transplantation in patients with SCI has demonstrated efficacy in terms of clinical, motor and sensory improvement, electrophysiological parameters, partial improvements in bladder function, as well as improvements in quality of life compared to conventional treatment alone. In the absence of serious adverse events and spinal cord alterations, its safety in the short and medium term is confirmed.

Intrathecal and intralesional routes of administration are the most widely used, having demonstrated safety and efficacy in relation to cell deposition. The optimal dose has not been determined. There is a correlation between clinical improvement and an earlier phase of improvement, however, there seems to be no correlation between improvement and the patient's age, level and degree of the lesion.

More multicentre studies with a larger and more homogeneous sample and longer-term follow-up are needed for increasing the available evidence before recommending this therapy as a treatment for SCI in humans.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LESIÓN MEDULAR ESPINAL

La lesión de la médula espinal (LME) es un daño grave del Sistema Nervioso Central (SNC) de etiología variable¹ caracterizada por un déficit neurológico con pérdida o alteración de la función motora, sensitiva y/o autonómica por debajo del nivel de la lesión que compromete la capacidad funcional y autonomía del afectado^{2,3}, provocando serios problemas físicos, psicosociales y económicos con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y su entorno^{3,4}.

Se diferencian causas traumáticas y no traumáticas, centrandó esta revisión en las primeras. Las causas traumáticas son las más comunes y son, por orden de frecuencia: accidentes de tráfico, caídas, violencia, accidentes deportivos y otros^{5,6}, siendo los principales afectados varones jóvenes en la 2^o-3^o década, con una relación 3-4:1 respecto a las mujeres^{5,6,7,8}. Se estima que su incidencia anual en España es de 12-20 casos por cada millón de habitantes⁵.

El lesionado puede verse afectado, dependiendo del nivel y grado de la lesión, por distintos tipos de parálisis motoras, pérdidas de sensibilidad, disfunción vesical, intestinal, sexual, además de mayor susceptibilidad de neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario, osteoporosis, úlceras por presión, trombosis venosa profunda o dolor neuropático^{5,9}, ocasionando también importantes consecuencias psicológicas y socioeconómicas^{7,10,11}.

El nivel más afectado es el cervical (50% de las LME traumáticas)^{4,12}, aunque puede producirse también a nivel dorsal y lumbosacro, determinando su extensión¹¹. La lesión puede derivar en paraplejía, que es la afectación de los miembros inferiores (MMII) que ocurre en lesiones localizadas por debajo de la última vértebra cervical, o tetraplejía, cuando el daño sucede por encima de esta vértebra, conduciendo a pérdida motora y/o sensitiva en MMII y superiores¹¹. También se diferencia entre LME completas en las que queda totalmente abolida la función motora y sensitiva que se extiende hasta los segmentos sacros S4-S5, o incompletas cuando se preserva parcialmente la función sensitiva y/o motora por debajo del nivel neurológico de la lesión^{11,13}. La clasificación ASIA (American Spinal Injury Association) es la herramienta estandarizada utilizada para evaluar la gravedad de la lesión medular y permite clasificar las lesiones en 5 categorías (A-E) según el grado de afectación neurológica basándose en la evaluación de la función motora y sensorial¹¹ (ANEXO 1).

1.2. FISIOPATOLOGÍA

Independientemente de la causa, la fisiopatología se divide en lesión primaria y lesión secundaria¹²⁻¹⁵, mientras que temporalmente, se subdivide en tres fases: aguda (de 2 horas a 2 días), subaguda (desde los 2 días a varias semanas) y crónica (tras meses o años)¹⁶.

La lesión primaria resulta del traumatismo mecánico directo de la médula^{15,17}, el cual provoca ruptura de membranas celulares y alteración de los elementos neuronales¹⁸. Así pues, el traumatismo desencadena muerte celular, distensión y desgarros en los tejidos neurales y estructuras vasculares ocasionando edemas, hemorragia y compromiso del flujo sanguíneo, resultando en un estado de hipoperfusión, isquemia e hipoxia^{18,19}. Esta lesión primaria desencadena la lesión secundaria, que pone en marcha una cascada molecular y celular que amplifica la lesión mediante la liberación de radicales libres, alteraciones electrolíticas, excitotoxicidad, peroxidación lipídica, inflamación e isquemia que conducen a la apoptosis celular, destrucción tisular, interrupción de la continuidad axonal, desmielinización y degeneración walleriana y fomenta un ambiente inhibitorio que reduce la capacidad de reparación y regeneración^{20,21,22}. En la fase crónica es característica la formación de la cicatriz glial, originada por astrocitos reactivos activados mediante gliosis reactiva, conformando una barrera física y química que impide cualquier intento de regeneración^{15,20,22}, también se van desarrollando quistes, cavidades y siringomielia^{14,23} (Figura 1).

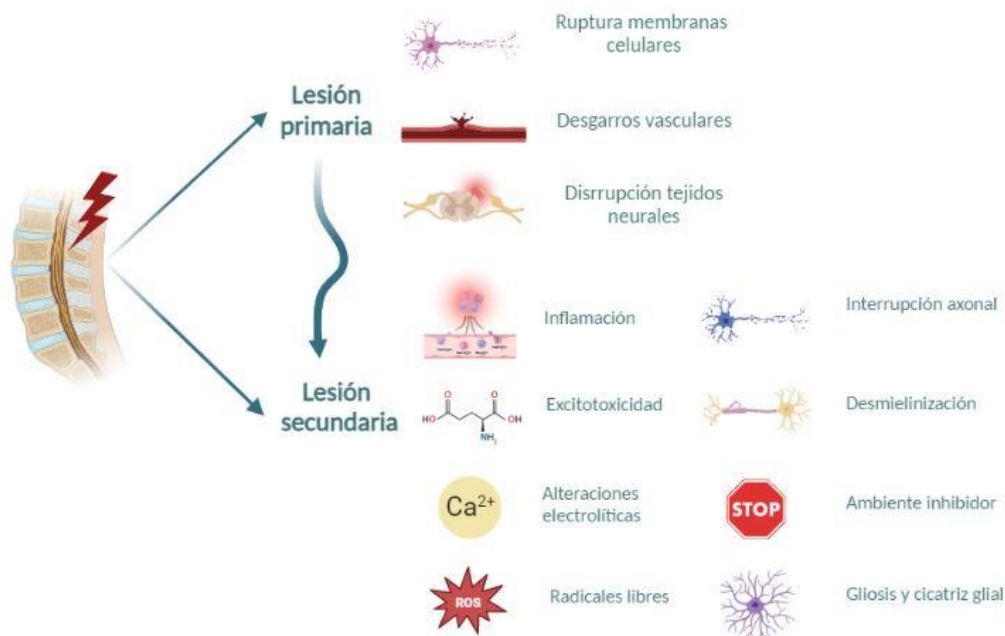


Figura 1. Fisiopatología LME. Elaboración propia creada con BioRender.com

1.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL

A pesar de décadas de investigación y de avances en cirugía, medicina y rehabilitación estas lesiones siguen presentando un pronóstico funcional pobre¹² al no disponer de agentes farmacológicos aprobados que demuestren eficacia para la regeneración y reconstrucción de las vías nerviosas, considerándose en la actualidad lesiones irreversibles^{7,11}, debido en gran parte a la complejidad y desconocimiento de los procesos involucrados en su fisiopatología¹³. Así pues, los tratamientos actuales disminuyen en parte el progreso, pero no promueven directamente la neuroregeneración²⁴. Entre las estrategias aprobadas encontramos la descompresión quirúrgica, la cual alivia la presión mecánica y disminuye la isquemia, pudiendo prevenir la progresión del déficit neurológico y del daño ocasionado por la lesión secundaria al realizarse precozmente, seguida de la estabilización quirúrgica de la fractura que evita daño adicional^{15,21,25}. Otro de los pilares es el tratamiento rehabilitador temprano, que juega un papel fundamental en la recuperación funcional de los afectados mediante el empleo de terapia física, ocupacional y psicológica, aunque se trata de un proceso largo y costoso²¹. Hasta hace unos años, se sugería la administración de corticoides a dosis altas en las primeras 8 horas tras la lesión por detectarse reducción de la inflamación y del daño secundario, sin embargo, existe gran controversia por su elevado riesgo de complicaciones sobre todo infecciosas^{20,26} que superan su beneficio, no recomendándose a día de hoy^{27,28}.

1.4. TRASPLANTE CELULAR

Por tanto, los beneficios del tratamiento convencional son limitados y no consiguen revertir la condición neurológica y funcional del lesionado, debido a ello, cada vez es mayor el interés por nuevos enfoques que consigan mejorar su función neurológica y calidad de vida²⁹. Es así como, en las dos últimas décadas, el trasplante de células provenientes de distintas fuentes ha abierto un prometedor horizonte como tratamiento neuroregenerador, habiéndose probado su eficacia y seguridad en ensayos preclínicos^{14,30}. Tras el éxito de estos ensayos, se ha comenzado a estudiar esta terapia en humanos, emergiendo un número considerable, aunque limitado y en fases tempranas de estudios que investigan la eficacia y seguridad de estas células en la mejora neurológica de pacientes con LME^{31,32}.

La principal cualidad de la terapia celular es su capacidad para abordar la cascada multifactorial derivada de esta lesión, considerándose candidatas ideales para su reparación³³. Entre sus

propiedades se encuentran su capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, antigliótica, neurogénica, así como su capacidad de secretar factores neurotróficos, proangiogénicos y antiapoptóticos¹².

Por un lado, encontramos las células madre, incluyendo células madre neurales (NSC), embrionarias (ESC) y mesenquimales (MSC), pudiendo obtenerse estas últimas de la médula ósea (BM-MSC), cordón umbilical (U-MSC) o tejido adiposo (AD-MSC) (Figura 2). Por otro lado, están las células somáticas maduras que incluyen oligodendrocitos, células de Schwann, células de la envoltura olfatoria, células neurales y astrocitos²¹.

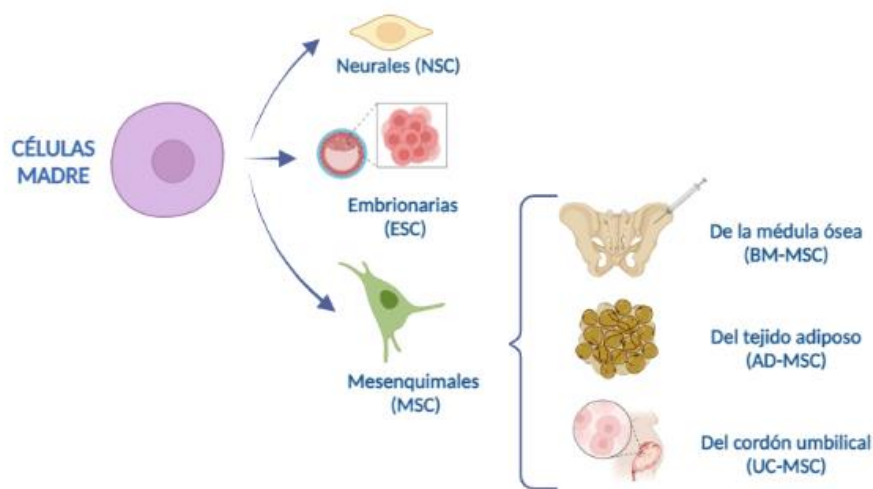


Figura 2. Fuentes de células madre. Elaboración propia creada con BioRender.com

De estas células, las más estudiadas y prometedoras son las BM-MSC: células madre multipotentes ubicadas en el estroma de la médula ósea (MO) que son extraídas mediante aspiración por punción de la MO de la cresta ilíaca del paciente bajo anestesia local y aisladas mediante la detección de marcadores de superficie y por su capacidad de formar capas adherentes en el cultivo^{24,34}.

Pese a que aún no se conoce por completo su mecanismo de acción, se sabe que las BM-MSC tienen capacidad de autorrenovación y de diferenciarse en distintos linajes mesenquimales como osteoblastos, condrocitos, adipocitos o fibroblastos^{24,34}, aunque también en otros linajes como neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, pudiendo reemplazar las células neuronales dañadas^{35,36,37}. Por otro lado, promueven el crecimiento axonal al secretar factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), secretan citoquinas y quimiocinas como factores estimulante de colonias (CSF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF),

etc.³⁸, también poseen capacidad de remielinización^{39,40,41} y de favorecer la neovascularización por su capacidad de diferenciarse en células endoteliales mediante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)^{12,42} y presentan propiedades inmunomoduladoras y antiapoptóticas^{14,34} (Figura 3).

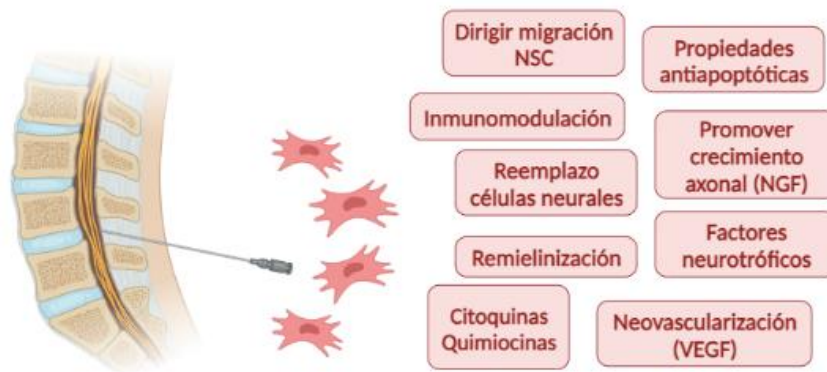


Figura 3. Propiedades BM-MSCs. Elaboración propia creada con BioRender.com

Asimismo, las BM-MSCs son fáciles de obtener, aislar, expandir y criopreservar, su replicación es rápida, sin riesgo de tumorigenicidad, se pueden utilizar de forma autóloga de la médula ósea del propio paciente, poseen un riesgo de inmunogenicidad mínimo permitiendo su uso alogénico y no poseen problemas éticos, todo ello las convierte en un tipo celular ideal para ser trasplantado, siendo ya usadas para reparar tejidos y disminuir la inflamación en otras enfermedades autoinmunitarias o neurodegenerativas^{14,34,43,44}.

En lo que respecta al modo de administración no se ha determinado la vía óptima de entre la vía intravenosa (IV), intratecal en el espacio subaracnoideo mediante punción lumbar (PL) e intralesional mediante cirugía mínimamente invasiva. La dosis óptima tampoco se ha determinado comúnmente, al igual que el periodo de tiempo entre la lesión y el trasplante, no habiéndose resuelto su influencia en la recuperación^{45,46}.

Existen estudios que añaden GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) al trasplante celular, popularmente usado para enfermedades hematológicas, por su capacidad de estimular la producción de diferentes linajes de células en la MO, mejorar la función de células maduras inmunitarias, prevenir la muerte celular, inhibir la gliosis y

estimular la microglía para producir citoquinas como BDNF⁴⁷, lo que podría contribuir en la recuperación.

Pese a que la mayoría de los estudios que avalan estas células han sido realizados mediante experimentación animal y su traslación clínica esté siendo dificultosa, existen ensayos que, a pesar de encontrarse en etapas aún tempranas y muchos de ellos no completados, investigan el uso de estas células en la LME humana^{45,48}.

2. JUSTIFICACIÓN

Ante la falta de una terapia eficaz y generalmente aceptada para su uso en la LME, es de vital importancia el desarrollo de nuevas vías de investigación con el objetivo de encontrar tratamientos que aporten optimismo al sombrío pronóstico al que hoy en día se enfrentan estos pacientes. Es así como nace una estrategia emergente basada en el trasplante de células madre que con sus propiedades intrínsecas logren reparar, regenerar y proporcionar verdaderos beneficios neurológicos y pronósticos a estos pacientes.

A pesar de que la cifra de ensayos utilizando terapia celular en humanos, especialmente terminados y con resultados es todavía reducida y los existentes se encuentran en fases precoces, parece que las BM-MSC se consideran las células más prometedoras, siendo cada vez más estudiadas tanto para comprender mejor su mecanismo de acción como para analizar su seguridad y eficacia en humanos con LME. Sin embargo, aún existen muchos interrogantes en torno a ellas, como el momento ideal para trasplantarlas, la mejor vía de administración, el esquema terapéutico óptimo, las características de la lesión que pueden influir en los resultados, así como su seguridad a nivel local y sistémico.

En esta revisión se pretende analizar la evidencia existente a partir de ensayos clínicos que utilicen este tipo celular para encontrar respuesta a estas cuestiones. Cabe mencionar que en un principio se planteó una revisión sistemática con el objetivo de comparar la eficacia de diferentes tipos de células madre, sin embargo, la gran heterogeneidad entre estudios y la falta de ensayos publicados en humanos que utilicen otros tipos celulares y/o que los comparen, hizo imposible este planteamiento. Por consiguiente, decidimos centrar nuestros esfuerzos en desarrollar una revisión en la que se estudie detenidamente las BM-MSC, el tipo celular más investigado y prometedor hasta la fecha.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente revisión se exponen a continuación:

Objetivo principal:

- Analizar la seguridad y eficacia del uso de las BM-MSK como tratamiento para la mejora neurológica y funcional de la LME en humanos añadido a la terapia convencional en comparación con el uso exclusivo de terapia convencional.

Objetivos secundarios:

- Determinar la vía de administración más adecuada, así como la dosis necesaria para conseguir un resultado adecuado.
- Valorar el momento temporal óptimo para realizar el trasplante.
- Analizar las características de la lesión que mejor responden al trasplante.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de responder a los objetivos planteados se realizó una revisión sistemática en la cual se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva recogiendo la evidencia científica actual publicada sobre el trasplante de BM-MSK como terapia para la LME en humanos, basada en las recomendaciones de la guía PRISMA 2020⁴⁹.

4.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se definieron los siguientes criterios de elegibilidad para la selección de los estudios que mejor se adapten a nuestros objetivos:

Criterios de inclusión:

- **Relacionados con el estudio:**
 - Ensayos clínicos controlados finalizados.
 - Estudios realizados en humanos.
 - Idioma de publicación: español o inglés.
- **Relacionados con el paciente:**
 - Ensayos realizados en pacientes diagnosticados de LME traumática completa o incompleta según los estándares internacionales de ASIA y a cualquier nivel.

- Ensayos con pacientes diagnosticados de LME en fase aguda, subaguda o crónica.
- Indiferencia en cuanto a sexo, raza y edad.
- **Relacionados con la intervención:**
 - Uso de BM-MSC como intervención terapéutica.
 - Indicadores de resultado al menos uno: escala ASIA, escalas de calidad de vida, estudios urodinámicos, electrofisiológicos, resonancia magnética (RM) o eventos adversos.

Criterios de exclusión:

- Ensayos preclínicos realizados en animales.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de opinión, serie de casos, estudios observacionales, opinión de expertos, ensayos sin finalizar, ensayos clínicos no controlados.
- Pacientes con otro tipo de patología preexistente que pueda interferir en el resultado.

4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda con la que se revisó la evidencia científica existente hasta la actualidad mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane Library* y *Scopus*, entre diciembre de 2022 y febrero de 2023.

4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se determinaron las palabras clave a partir de las cuales se conforma la búsqueda: “spinal cord injury”, “bone marrow mesenchymal stem cells” y “cell therapy”.

En lo que respecta a *PubMed*, se asignaron términos MeSH (Medical Subject Headings) para lograr una búsqueda más controlada, siendo el único término incluido en el tesoro “spinal cord injuries”, mientras que al resto de palabras se les adjuntó el término “Title/Abstract”. Para combinar los términos se utilizaron operadores booleanos: “OR” para unir términos del mismo bloque y “AND” para combinar distintos bloques (Tabla 1). Por su parte, en las bases de datos *Cochrane* y *Scopus* se utilizó la misma combinación de búsqueda, pero sin utilizar términos MeSH, adjuntando a todos los términos el campo TITLE-ABS-KEY (Tabla 1).

Base de datos	Combinación de búsqueda	Número de resultados
PubMed	(("autologous bone marrow-derived MSCs" [Title/Abstract] OR "autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell" [Title/Abstract] OR "autologous bone marrow-derived cell therapy" [Title/Abstract] OR "autologous bone marrow cells" [Title/Abstract] OR "bone marrow mesenchymal cell" [Title/Abstract] OR "bone marrow mesenchymal stem cells"[Title/Abstract] OR "multipotent bone marrow stromal cells"[Title/Abstract] OR "bone marrow stromal cells"[Title/Abstract] OR "BM-MSC"[Title/Abstract] OR "bone marrow derived stem cells"[Title/Abstract] OR "autologous mesenchymal stromal cells"[Title/Abstract] AND ("spinal cord injuries"[MeSH Terms] OR "SCI"[Title/Abstract]))	312
Cochrane Library	TITLE-ABS-KEY (("autologous bone marrow-derived MSCs" OR "autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell" OR "autologous bone marrow cells" OR "bone marrow mesenchymal cell" OR "bone marrow mesenchymal stem cells" OR "multipotent bone marrow stromal cells" OR "bone marrow stromal stem cells" OR "BM-MSC" OR "bone marrow derived stem cells" OR "autologous mesenchymal stromal cells") AND ("spinal cord injuries" OR "SCI"))	22
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("autologous bone marrow-derived MSCs" OR "autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell" OR "autologous bone marrow cells" OR "bone marrow mesenchymal cell" OR "bone marrow mesenchymal stem cells" OR "multipotent bone marrow stromal cells" OR "bone marrow stromal stem cells" OR "BM-MSC" OR "bone marrow derived stem cells" OR "autologous mesenchymal stromal cells") AND ("spinal cord injuries" OR "SCI"))	404

Tabla 1. Combinaciones de búsqueda en las bases de datos.

Una vez realizada la búsqueda se implementaron como filtros los criterios definidos de inclusión (ensayos clínicos, realizados en humanos) con el objetivo de restringir la búsqueda y seleccionar los estudios más relevantes que cumplieran con los objetivos.

4.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras la búsqueda inicial obtuvimos un conjunto de 738 resultados. En primer lugar, los exportamos al gestor de referencias *Zotero* mediante el que se eliminaron los duplicados de las tres bases utilizadas. Tras ello, se fijaron filtros basados en los criterios de inclusión y exclusión y realizamos una primera lectura del título y abstract eliminando aquellos irrelevantes, que presentaban criterios de exclusión o que no cumplían claramente los de inclusión. Tras ello, realizamos una segunda lectura crítica del texto completo de los artículos restantes descartando aquellos que no cumplían los objetivos y seleccionando los que sí se adaptaban a ellos, seleccionando en total 9 artículos. Tras analizar las referencias incluidas en la bibliografía de estos ensayos se seleccionaron dos más, obteniendo un total de 11 ensayos clínicos que finalmente forman parte de esta revisión (Figura 4).

4.5. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez obtenidos los estudios que forman parte de la revisión, se diseñó una tabla en la cual se extrajo la información más relevante para nuestros objetivos (Tabla 2).

La tabla está compuesta por diversos apartados:

- **Título, autor, año y país:** Título del ensayo, autor principal, año de publicación y país donde se realiza el estudio.
- **Descripción de la muestra:** Tamaño muestral, edad de los participantes y características de la lesión (fase, nivel y grado de la lesión).
- **Descripción de los grupos:** Asignación de los participantes a cada grupo (experimental (si recibe trasplante) o control (si no lo recibe)).
- **Pauta de administración:** Dosis de células administradas y vía.
- **Periodo de seguimiento:** Tiempo y periodicidad de las evaluaciones.
- **Medidas de resultados:** Escalas utilizadas para documentar la respuesta.
- **Resultados:** Descripción de los hallazgos obtenidos en las escalas.
- **Análisis estadístico:** Utilizado para analizar los resultados.
- **Reacciones adversas:** Eventos adversos documentados durante el seguimiento.

4.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se utilizan dos tipos de herramientas según su diseño:

Para los ensayos clínicos controlados aleatorizados nos apoyamos en la herramienta de la colaboración Cochrane del Manual versión 5.1.0.⁵⁰. Se diseña una tabla para cada ensayo y se analiza su riesgo de sesgo al abordar una serie de dominios: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste y sesgo de notificación, asignando una valoración de 'Bajo riesgo', 'Alto riesgo' o 'Riesgo poco claro' (ANEXO 2).

Para el análisis del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos controlados no aleatorizados se utiliza la herramienta ROBINS-I del grupo Cochrane⁵¹, también basada en varios dominios, asignándoles una valoración de riesgo de sesgo bajo, moderado, grave o crítico (ANEXO 3).

5. RESULTADOS

5.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En este apartado se presenta el diagrama de flujo donde se plasma la estrategia de búsqueda usada para la selección de estudios:

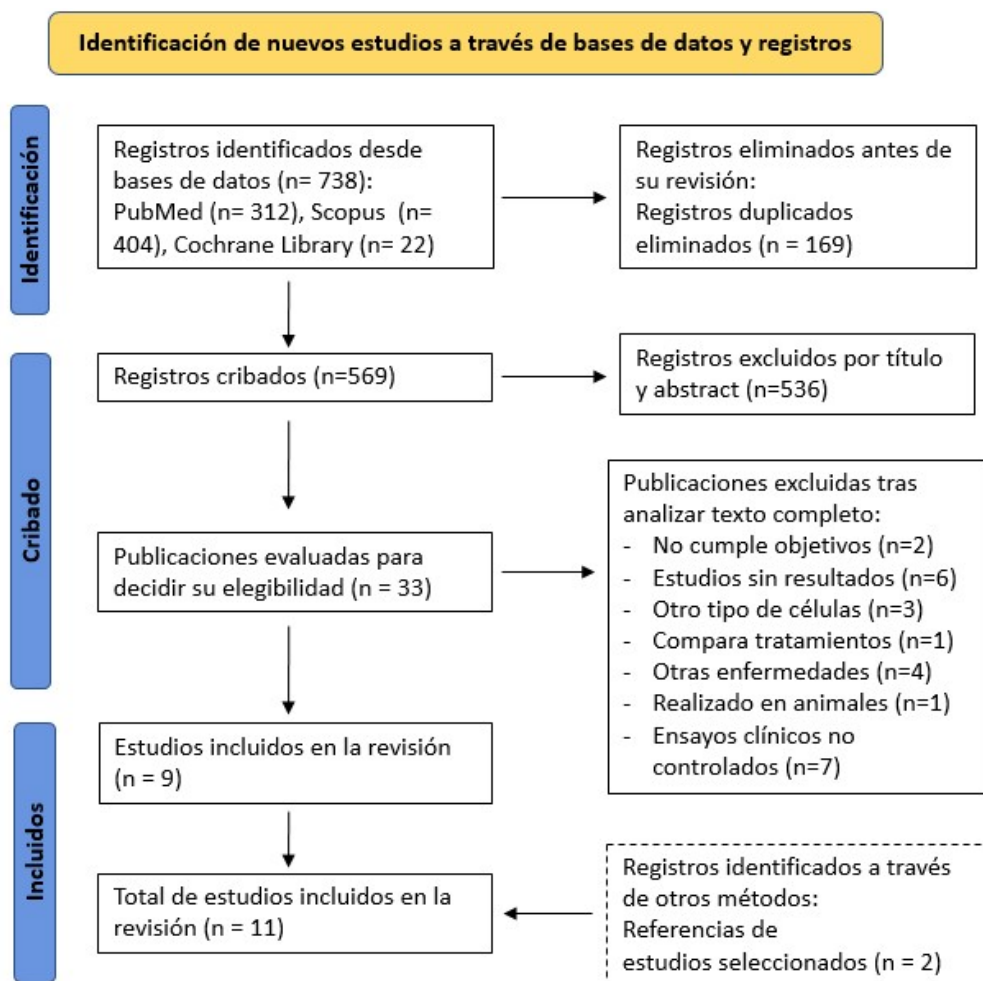


Figura 4: Diagrama de flujo

5.2. TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS

A partir de la revisión metódica de los ensayos seleccionados se construye una tabla en la que se plasma la extracción de la información más relevante de cada estudio:

Título, autor, año y país	Descripción de la muestra	Descripción de los grupos	Pauta de administración celular	Seguimiento	Medidas de resultado	Resultados	Análisis estadístico	Eventos adversos
Application of Autologous Bone Marrow Stem Cells in the Therapy of Spinal Cord Injury Patients Chernykh et al. ⁵² 2007 Rusia	n=36 pacientes Edad:18-53 años Fase: crónica (>33 meses) Nivel:20 C,7 T y 9 L Grado: -	Experimental n= 18 Nivel: 12C, 2T, 4L Sexo:14H, 4M Control n=18 Nivel: 8C, 5T, 5L Sexo:12H, 6M	BMSC autólogas: 1º inyección vía intralesional durante la cirugía y la 2º vía intravenosa	2 años	-Clínica - Escala ASIA -IB -Escala de Ashworth	Grupo experimental Clínica: 12 (66,7%) mejora de la sensibilidad: 9 LME cervical (75%), 1 torácica superior (50%) y 2 lumbar (50%). En 4 de estos (22,2%) mejora función motora y recuperación de nocicepción, sensibilidad superficial y propiocepción. En 2 (11,1%) mejora control vesical. Escala ASIA: LME cervical mejora estadística significativa en sensibilidad total y actividad motora (p<0.05). En otros niveles no hubo cambios significativos por baja muestra. Índice Barthel: mejora más pronunciada que en grupo control en nivel cervical estadísticamente significativa (p<0.05). En otros niveles tendencia a la mejora. Escala de Ashworth: disminución significativa de la espasticidad en LME cervical respecto al inicio (p<0.05).	No menciona el método de análisis estadístico utilizado	Sin EA

						<p>RM: 3 (16,6%) LME cervical disminuye volumen del quiste y foco de degeneración.</p> <p>Grupo control</p> <p>Clínica: 5 (27,8%) mejora tras cirugía en sensibilidad.</p> <p>ASIA: No cambios significativos motores o sensoriales ASIA ($p>0.05$).</p> <p>Ashworth: Insignificante disminución del síndrome espástico respecto al inicio ($p>0.05$).</p> <p>RM: 2 (11,1%) empeoramiento de quiste y cambios degenerativos.</p>		
Complete Spinal Cord Injury Treatment Using Autologous Bone Marrow Cell Transplantation and Bone	<p>n=35 pacientes</p> <p>Edad: media de 41 años</p> <p>Grado: completa</p>	<p>Experimental A</p> <p>n=17</p> <p>Fase: <14 días</p> <p>Sexo: 16H,1M</p> <p>Experimental B</p> <p>n=6</p> <p>Fase: 14 días-8 semanas</p> <p>Sexo: 3H, 3M</p>	<p>BM MSC autólogas vía intralesional a dosis de 2×10^8 células + factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)</p>	10 meses	<p>- Escala ASIA</p> <p>- RM</p>	<p>ASIA</p> <p>Grupo experimental A: 29,5% muestra mejora de grado ASIA A a B o C.</p> <p>Grupo experimental B: 33,3% muestra mejora de grado ASIA A a B o C.</p> <p>Grupo experimental C: Sin cambios</p> <p>Grupo control: 7,7% muestra mejora</p> <p>RM: El 42,9% de los trasplantados muestra un aumento del diámetro de la ME en el sitio</p>	<p>Análisis estadístico de las variables no paramétricas mediante U de Mann-Whitney</p> <p>Análisis estadístico de las variables</p>	<p>Sin EA graves.</p> <p>62,9% casos de fiebre en grupo trasplantado y 23% en control (significativo) ($p=0,022$)</p> <p>Algunos casos de dolor de cabeza o</p>

<p>Marrow Stimulation with Granulocyte Macrophage -Colony Stimulating Factor: Phase I/II Clinical Trial</p> <p>Yoon et al.⁵³</p> <p>2007</p> <p>Corea</p>	<p>Nivel: C-T</p>	<p>Experimental C</p> <p>n=12</p> <p>Fase: >8 semanas</p> <p>Sexo: 10H,2M</p> <p>Control</p> <p>n=13</p> <p>Sexo: 9H,4M</p>				<p>de trasplante y el 33,3% cambios atróficos. Se observa edema, degeneración quística y atrofia de la ME distal a la lesión, aunque no cambios como formaciones ectópicas de tejido.</p> <p>*GM-CSF: en aquellos con mejoras neurológicas se observa un número significativamente mayor de glóbulos blancos en comparación con los que no mejoran.</p>	<p>nominales u ordinales mediante X² o la prueba exacta de Fisher</p> <p>El umbral de significación estadística fue p< 0,05</p>	<p>generalizado, rigidez, espasticidad, parestesias o deterioro neurológico transitorio no significativos (p>0.05)</p> <p>20% de los pacientes trasplantados desarrolla dolor neuropático (33% de los subagudos, 33% de los crónicos y 6% de los agudos) y el 7,7% de los controles</p>
<p>Feasibility, Safety, and Efficacy of</p>	<p>n=30 pacientes</p>	<p>Experimental A</p> <p>n=10</p>	<p>Inyección de BM-MSc autólogas por</p>	<p>1 año</p>	<p>- Escala ASIA</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>ASIA: 3 (30%) ASIA A mejoran (1 a B y 2 a C) y 7 sin cambios. 3 (60%) de los 5 ASIA B</p>	<p>Los análisis estadísticos se realizan</p>	<p>EA por cirugía: 12 cefalea, 3 fiebre y 1 fuga LCR.</p>

<p>Directly Transplanting Autologous Adult Bone Marrow Stem Cells in Patients With Chronic Traumatic Dorsal Cord Injury</p> <p>Abdelaziz et al.⁵⁴</p> <p>2010</p> <p>Egipto</p>	<p>Edad: 6-64 años</p> <p>Fase: crónica (>6m)</p> <p>Nivel: T</p> <p>Grado: completa o incompleta.</p>	<p>Grado: completa (ASIA A)</p> <p>Sexo: 9H, 1M</p> <p>Experimental B</p> <p>n=10</p> <p>Grado: incompleta (ASIA B, C, D) Sexo: 9H, 1M</p> <p>Control</p> <p>n=10</p>	<p>cirugía abierta intralesional seguida de inyecciones intratecales mensuales vía lumbar hasta alcanzar dosis de 5x10⁶ células/kg</p>	<p>ASIA control mensual</p> <p>Estudios electrofisiológicos y RM control cada 3 meses</p>	<p>-</p> <p>Electrofisiología (EMG, SSEP)</p> <p>- RM</p>	<p>mejoran a C y los otros 2 (40%) sin cambios y 5 (100%) ASIA C sin mejora.</p> <p>Mejoría clínica global en el 30% (6).</p> <p>Los que mejoran en ASIA también obtienen mejoría del nivel sensorial y en la intensidad de las sensaciones y los que experimentan mejoría de la potencia motora y de la sensibilidad también mejoran el control intestinal, la contracción voluntaria del esfínter anal y recuperan la sensibilidad vesical.</p> <p>Electrofisiología: 3 de los 6 con mejoría clínica muestran signos electrofisiológicos de reinervación al año.</p> <p>RM: Sin cambios</p> <p>Correlación significativa (p<0.05) entre la mejora clínica y la duración de la lesión y la longitud craneocaudal de la lesión en la RM.</p> <p>Sin correlación significativa entre la mejora clínica y la edad, nivel de lesión y grado de lesión (p>0.05).</p> <p>Grupo control</p> <p>ASIA: 0 mejora.</p> <p>Electrofisiología: sin cambios</p>	<p>mediante la prueba X²</p> <p>El umbral de significación estadística fue p< 0,05</p>	<p>EA de 120 inyecciones intratecales: 21 cefalea (13,7%), 8 fiebre (5%).</p>
---	---	--	---	---	---	---	--	---

<p>Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients</p> <p>Karamouzia et al.⁵⁵</p> <p>2012</p> <p>Irán</p>	<p>n=31 pacientes</p> <p>Edad:23-48 años</p> <p>Grado: completa</p> <p>Nivel: T1-L1</p> <p>Fase: subaguda (2-6 semanas)</p>	<p>Experimental</p> <p>n=11</p> <p>Sexo: 7H, 4M</p> <p>Control</p> <p>n=20</p> <p>Sexo:17H, 3M</p>	<p>Inyección lumbar intratecal de 7 x 10⁵ a 1,2 x 10⁶ BMC autólogas</p>	<p>Controles cada 3 meses</p> <p>Grupo experimental: media de 20 meses</p> <p>Grupo control: media de 23 meses</p>	<p>- Escala ASIA</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>Notable recuperación en 5 pacientes (45.5%) que pasan de ASIA A a C (mejoría clínicamente significativa, pero sin diferencia estadística entre grupos (p=0.095)).</p> <p>Grupo control</p> <p>Notable recuperación en 3 pacientes (15%) que pasan de ASIA A a C.</p>	<p>Para comparar los resultados entre grupos se usó la prueba exacta de Fisher.</p>	<p>Sin EA graves</p> <p>Grupo experimental: 8 dolor neuropático (72,7%)</p> <p>Grupo control: 13 dolor neuropático (65%)</p> <p>Diferencia no estadísticamente significativa (p=1)</p>
---	---	--	--	--	----------------------	---	---	--

<p>Transplantati on of autologous bone marrow mesenchym al stem cells in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury</p> <p>Dai et al.⁵⁶</p> <p>2013</p> <p>China</p>	<p>n=40 pacientes</p> <p>Edad:22-54 años</p> <p>Nivel: C3-C7</p> <p>Fase: crónica (18-74 meses)</p> <p>Grado: completa ASIA A.</p>	<p>Experimental n= 20 Sexo:14H, 6M</p> <p>Control n=20 Sexo: 14H, 6M</p>	<p>Inyección intralesional de BM-MS células autólogas guiada con TC o por cirugía abierta a dosis de 25 µl de 8 x 10⁶ células/µl</p>	<p>6 meses</p>	<p>-Clínica</p> <p>-Escala ASIA</p> <p>-EMG</p> <p>- SSEP</p> <p>-Volumen residual de orina</p> <p>- RM</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>Clínica: 10 (50%) mejoran (1 en función motora, 2 motora y sensorial, 1 sensorial y urinaria y 6 motora, sensorial y urinaria).</p> <p>ASIA: 9 (45%) mejora de A a B. Mejora significativa motora, dolor, tacto ligero y ASIA total respecto inicio y control (p<0.01)</p> <p>Volumen residual de orina: Cambio significativo (p<0.01).</p> <p>EMG:5% ligera onda postrasplante, 40% contracción con patrón de ondas mejorado y potencial aumentado, 55% sin cambios.</p> <p>SSEP: 9 (45%) baja el nivel sensorial, 11 (55%) algún cambio, pero no baja.</p> <p>RM: Sin cambios.</p> <p>Grupo control</p> <p>Clínica: sin cambios</p> <p>ASIA: Sin cambios (p>0.05)</p> <p>Volumen residual de orina: Cambio no significativo (p=0.94)</p> <p>EMG: Sin cambios</p> <p>SSEP: Sin cambios</p>	<p>Los resultados pre y post se analizaron con la prueba t de muestras independientes.</p> <p>El umbral de significación estadística fue p< 0,05</p>	<p>Sin EA graves.</p> <p>2 (10%) fiebre transitoria en las primeras 24h</p> <p>1 (5%) dolor de cabeza y mareo sin signos de irritación meníngea</p> <p>2 (10%) dolor transitorio en el área de punción.</p>
---	--	--	--	----------------	---	--	---	---

<p>Autologous Bone Marrow-Derived Cell Therapy Combined With Physical Therapy Induces Functional Improvement in Chronic Spinal Cord Injury Patients</p> <p>El-Kheir et al.⁵⁷</p> <p>2014</p> <p>Egipto</p>	<p>n=70 pacientes</p> <p>Edad:16-45 años</p> <p>Fase: crónica (12-36 meses)</p> <p>Grado: 25 ASIA A y 45 B</p> <p>Nivel: C3-T12</p> <p>61H, 9M</p>	<p>Experimental</p> <p>n=50</p> <p>Grado: 15 A y 35 B</p> <p>Control</p> <p>n=20</p> <p>Grado: 10 A y 10 B</p>	<p>Inyección BMC autólogas vía intratecal</p> <p>Dosis: 2x10⁶/kg</p>	<p>18 meses</p> <p>Controles neurológicos cada mes y RM cada 6 meses</p>	<p>-Clínica</p> <p>-RM</p> <p>-Escala ASIA</p> <p>-FRS</p> <p>-Cuestionario control vesical e intestinal</p> <p>-SSEP</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>Clínica: 23 (46%) seguridad a largo plazo, mejora funcional y mejora de más de 10 puntos motora y de dermatomas. 50% LME C y 45% LME T con signos de mejora neurológica.</p> <p>ASIA: 26 mejora de puntuación motora ASIA >10 puntos (beneficio terapéutico): 12/15 ASIA A (significativo respecto control (p=0.001)) y 14/35 ASIA B (no significativo respecto control (p=0.09)).</p> <p>Tanto ASIA A como ASIA B mejora significativa (p<0,05) respecto a controles en puntuación ASIA motora, sensorial y FRS.</p> <p>17 de 50 mejoran de grado ASIA (significativo con respecto al grupo control (p=0.009)): 14/40 LME T y 3/10 LME C.</p> <p>ASIA A (8 de 15): 2 a ASIA C, 6 a ASIA B y 7 igual</p> <p>ASIA B (9 de 35): 9 a ASIA C, 14 mejora, pero se mantienen y 12 igual.</p> <p>Vesical e intestinal: Modestas mejoras neurológicas a las 4-6 semanas asociadas con aumento del dolor en 15/50, luego</p>	<p>Las variables cuantitativas entre grupos se compararon mediante la prueba t de Student.</p> <p>Las variables entre subgrupos de pacientes y controles se compararon mediante Test de o el test exacto de Fisher</p> <p>El umbral de significación estadística fue p< 0,05</p>	<p>Algunos de grupo experimental con EA leves por PL: cefalea y dolor leve en el sitio de punción, transitorios</p> <p>Dolor neuropático en 15/50 (30%).</p> <p>Sin EA a largo plazo tras 18 meses.</p>
---	--	--	---	--	---	--	---	---

					<p>disminuye y aumenta la fuerza muscular con mejora de la potencia sexual y control vesical e intestinal que permite la vida sin catéteres. Pacientes sin mejoría motora o sensorial no tienen mejora urológica.</p> <p>SSEP: 65% reaparición de impulso cortical a los 6-12 meses con mejora de la conducción nerviosa.</p> <p>Correlación entre la mejora clínica y el periodo más corto de lesión (<2 años), lesiones torácicas altas y/o menor longitud craneocaudal de la lesión en la RM.</p> <p>Sin correlación mejora clínica y edad, nivel de la lesión o grado de la lesión.</p> <p>RM: recuperación de la compresión medular y del edema.</p> <p>Grupo control</p> <p>ASIA: Las puntuaciones motoras aumentan algo con respecto al inicio, lo que puede atribuirse a la rhb pero ninguno alcanza el objetivo motor de >10 puntos.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

						Sin cambios significativos en ASIA A y B en la puntuación motora, sensorial con respecto al inicio ni cambios de grado ASIA ($p < 0,05$). SSEP: ningún cambio		
Autologous bone marrow cell transplantation in acute spinal cord injury—an Indian pilot study Chhabra et al. ⁵⁸ 2015 India	n=21 pacientes Edad: 18-50 años Fase: subaguda (10-14d) Grado: completa (ASIA A) Nivel: T1-T12 17H, 4M	Experimental A n=7 Experimental B n=7 Control n=7	Experimental A: Intralesional por durotomía a dosis de 2×10^8 cels/ml Experimental B: Intratecal por PL a dosis de 2×10^8 cels/ml	Controles a los 6 y 12 meses	-Escala ASIA -WISCI -Escala de Ashworth -SCIM -EMG, SSEP y MEP -Urodinámica	ASIA -motora: ninguna mejora significativa de la puntuación motora ($p < 0,05$). -sensorial: ninguna mejora significativa ($p < 0,05$). WISCI: 1 (7%) del grupo experimental mejora 6 puntos y 3 (1 control (14%) y 2 (14%) experimental) mejoran 5 puntos. Ashworth: en 3 (21,4%) disminuye 2 grados la espasticidad y en 2 (14%) 1 grado, incrementa 1 grado en 2 (14%). Sin significancia estadística entre grupos ($p > 0,05$). SCIM: mejora respecto al inicio en todos los grupos ($p < 0,05$). ISCIS: mejora significativa ($p < 0,05$) en todos los grupos respecto al inicio en urodinámica, función intestinal, dolor, calidad de vida.	Las diferencias en las puntuaciones medias entre los grupos se compararon con la prueba t pareada. El umbral de significación estadística fue $p < 0,05$	Sin EA graves. Grupo experimental "A": 1 dehiscencia de sutura el 2º día postquirúrgico. Grupo experimental "B": 1 absceso hepático tras trasplante que fue resuelto no relacionado con trasplante.

						<p>Función sexual no analizada por falta de muestra.</p> <p>EMG, SSEP o MEP: Sin cambios en todos los grupos.</p> <p>Urodinámica: Sin cambios significativos ($p>0,05$) en todos los grupos, excepto en 5 (36%) reducción de la complianza.</p> <p>RM: Sin signos de infección, hemorragia, tejido tumoral ni aumento del diámetro.</p>		
<p>Therapeutic effect of mesenchymal stem cell in spinal cord injury</p> <p>Yang et al.⁵⁹</p> <p>2020</p> <p>China</p>	<p>n=68 pacientes</p> <p>Edad: <60 años</p> <p>Nivel: C y T</p> <p>Grado: 44</p> <p>ASIA A, 16</p> <p>ASIA B, 10</p> <p>ASIA C</p>	<p>Experimental</p> <p>n=34</p> <p>Nivel: 23C,11T</p> <p>Sexo: 27H, 7M</p> <p>Control</p> <p>n=34</p> <p>Nivel:21C, 13T</p> <p>Sexo: 26H, 8M</p>	<p>2 inyecciones intratecales subaracnoideas de BM-MSCs $8 \times 10^6 / \mu\text{L}$ separadas 10 días</p>	<p>6 meses</p>	<p>-Tasa de eficacia</p> <p>-Escala ASIA</p> <p>-SAS y SDS</p> <p>-SF-36</p>	<p>Grupo experimental</p> <p>Tasa de eficacia: 94,12% (significativamente mayor que control ($P<0.05$)).</p> <p>ASIA: Mejora significativa en puntuación motora, táctil y dolor y significativamente mejor que control ($P<0.05$).</p> <p>SAS y SDS: mejora significativa que antes de trasplante y que el grupo control ($P<0.05$).</p> <p>SF-36: significativamente mejor que control ($P<0.05$).</p> <p>Grupo control</p> <p>Tasa de eficacia: 70,59%</p>	<p>Comparación de resultados entre grupos: T-test para muestras independientes</p> <p>Comparación pre y post del mismo grupo: T-test pareado</p> <p>El umbral de significación</p>	<p>Sin EA graves.</p> <p>1 dolor espalda</p> <p>2 fiebre</p> <p>1 dolor de cabeza</p> <p>Todos ellos transitorios.</p>

	Fase: crónica (>1 mes)					ASIA: mejora significativa respecto a inicio (P<0.05). SAS y SDS: mejora significativa respecto a inicio (P<0.05).	estadística fue p< 0,05.	
Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Acute Spinal Cord Injury Song et al. ⁶⁰ 2020 China	n=36 pacientes Edad: 19-59 años Nivel: 19C, 9T, 5L, 2CT, 1TL Fase: Aguda Grado: -	Experimental n=18 Sexo: 12H, 6M Control n=18 Sexo:10H, 8M	2 inyecciones intratecales BM MSC autólogas separadas 5 días Dosis: 2x 10 ⁷ autólogas	12 meses	-Tasa efectiva total (%) -SCIM -ASIA -Escala Botsford	Grupo experimental Tasa efectiva total: 94,4%, significativamente mayor que control (p=0.045) SCIM, ASIA, Botsford: Significativamente mayor que antes de trasplante y grupo control (P<0.05). Grupo control Tasa efectiva total: 61,1% SCIM, ASIA, Botsford: Significativamente mayor que al inicio (p<0.05).	Comparación de resultados entre grupos: T-test para muestras independientes Comparación pre y post: T-test apareado El umbral de significación estadística fue p< 0,05.	Eventos adversos: - trasplante:11,1%, -control:16,7% 1 gastrointestinal en cada 1 dolor de cabeza en cada 1 ITU en grupo control.
Efficacy and outcome of bone marrow	n=27 pacientes	Experimental n=14 → 7 Sexo:12H, 2M	Infusión intralesional de BM MSC autólogas,	Controles a los 3 y 6 meses.	- Escala ASIA -SSEP	Grupo experimental ASIA: 6 (86,7%) mejora en ASIA total (1 mejora 3°, 4 mejoran 2° y 1 mejora 1°) (p=0.01).	Comparación entre grupos: prueba Chi-	No se estudian.

<p>derived stem cells transplanted via intramedullary route in acute complete spinal cord injury – A randomized placebo controlled trial</p> <p>Saini et al. ⁶¹</p> <p>2022</p> <p>India</p>	<p>Edad:18-50 años</p> <p>Grado: completa ASIA A</p> <p>Fase: subaguda (7-17 días)</p> <p>Nivel:15 cervical, 11 torácico, 1 lumbar</p>	<p>Control</p> <p>n=14 → 6</p> <p>Sexo:12H, 2M</p>	<p>dosis de 2 x 10⁸ células en 300µl</p>		<p>-SCIM</p> <p>-RM</p>	<p>-Motor: mejora estadísticamente significativa respecto al inicio y al control (p<0.05). El 100% mejora en puntuación motora ASIA.</p> <p>-Sensibilidad: mejora significativa, en tacto ligero y pinchazo (p=0.002).</p> <p>SSEP: Mejora de onda ausente (A) a anormal (B) en 3 de 4 pacientes (75%).</p> <p>SCIM: Mejora significativa respecto al inicio en todas las áreas (p=0.001), pero no entre grupos (p=0,15).</p> <p>RM: Disminución del diámetro de la ME en todos. La degeneración quística, siringomielia y edema desaparece a los 6 meses.</p> <p>Grupo control</p> <p>ASIA:1(16,5%) paciente mejora en ASIA total</p> <p>- Motor: mejora estad. significativa respecto al inicio (p<0.05). El 50% mejora en puntuación motora ASIA.</p> <p>- Sensibilidad: no mejora significativa en ningún área (p>0.05).</p>	<p>cuadrado / test exacto de Fisher</p> <p>Los datos continuos se compararon con: prueba t de Student/prueba de Mann Whitney.</p> <p>El umbral de significación estadística fue p< 0,05.</p>	
---	--	---	---	--	-------------------------	--	---	--

						<p>SSEP: Mejora de onda ausente (A) a anormal (B) en 1 de 6 pacientes (16,7%).</p> <p>SCIM: No mejora significativa en ningún área (p=0,05)</p> <p>-RM: Disminución del diámetro de la ME en todos. No realce, edema ni atrofia distal de la ME.</p> <p>1 degeneración quística persistente a los 6 meses.</p>		
Case Control Series of Intrathecal Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Therapy for Chronic Spinal Cord Injury	<p>n=64</p> <p>Edad: 18-60 años</p> <p>Grado: 59A, 1B, 3C</p> <p>Fase: crónica (>1 año)</p> <p>Nivel: 8C, 55T</p>	<p>Experimental: n=44 Sexo: 7M, 36H</p> <p>Control: n=20 Sexo: 5M, 15H</p>	<p>Infusión intratecal vía PL de BM-MSC autólogas a dosis de 5×10^6 a 10×10^6 /kg cada mes durante 6 meses.</p>	12 meses	<p>-Escala ASIA</p> <p>-FAC</p> <p>-Escala Ashworth</p> <p>-Cuestionario función vesical e intestinal</p> <p>-SSEP</p>	<p>Experimental</p> <p>ASIA: 1 cambio de A a C, 11 de A a B (p=0,001) pero sin diferencia significativa entre grupos (p=0,07).</p> <p>-Motor: mejora puntuación motora sobre el inicio (p<0,001) en 18 de 44 y sobre el grupo control (p=0,02) con correlación positiva con la LME incompleta.</p> <p>-Sensibilidad: sin mejora significativa en sensibilidad táctil y de pinchazo respecto inicio (p>0,05), sin diferencias entre grupos.</p> <p>FAC: En el 25% mejora de no poder andar a ser dependientes de apoyo continuo (nivel 2). Sin diferencias significativas entre grupos.</p>	<p>Diferencias entre variables cualitativas de grupos: Chi-cuadrado, test exacto de Fisher y Wilcoxon signed-rank test.</p> <p>Comparación de variables cuantitativas entre grupos: t-test</p>	<p>EA: 24/43 tratados (55,8%; p<0,001) desarrollaron dolor neuropático por debajo del nivel de lesión, 1-2 días después de cada inyección.</p> <p>0 del grupo de control desarrolló dolor neuropático</p>

<p>Kishk et al.⁶²</p> <p>2010</p> <p>Egipto</p>						<p>Ashworth: Aumento significativo en la espasticidad ($p < 0,001$), sin diferencias entre grupos ($p = 0.3$).</p> <p>Vesical: mejora respecto al inicio ($p > 0,001$), sin diferencias entre grupos. En la mayoría se pasó de incontinencia total al vaciado reflejo sin sensación o con sensación parcial. Ningún grupo recupera por completo el control vesical.</p> <p>Intestinal: mejora del control intestinal ($p = 0,003$) pero sin diferencias entre grupos. La mayoría de las mejoras se produjeron de la incontinencia total al control parcial con o sin sensación parcial.</p> <p>SSEP: algunos con ausencia inicial desarrollan potencial cortical.</p> <p>Control</p> <p>ASIA: 2 cambio de A a B.</p> <p>Motor: 10% mejora puntuación motora</p> <p>Ambulación: 20% cambia de no andar a nivel 2.</p>	<p>Comparación de variables cuantitativas pre y post: t-test apareada</p> <p>Variables dicotómicas de cada grupo: Test de McNemar</p>	<p>3 casos de sudoración excesiva por debajo del nivel de la lesión después de la cuarta inyección, y continuó durante todo el seguimiento.</p> <p>3 casos de hipertensión transitoria durante 2 días después de la inyección de MSC.</p> <p>Aumento significativo de la espasticidad según la</p>
---	--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>Sensibilidad: sin mejora significativa en sensibilidad táctil y de pinchazo respecto al inicio ($p>0,05$)</p> <p>Ashworth: No aumento significativo de la espasticidad ($p=0,06$).</p> <p>Vesical: mejora respecto al inicio ($p=0,05$)</p> <p>Intestinal: no mejora del control intestinal ($p=0,16$)</p> <p>SSEP: ninguno mejora</p>		puntuación de Ashworth en el grupo tratado ($p<0,001$), pero no en el grupo control.
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Tabla 2. Extracción de datos

Abreviaturas: ASIA, American Spinal Injury Association; FAC, Functional Ambulation Categories; SCIM, Spinal cord independence measure; IB, Índice de Barthel; FRS, Functional rating score; SF-36: Health Status Survey; WISCI, Walking Index of Spinal Cord Injury; FAC, Functional ambulation categories; EMG, electromiografía; MEP, potenciales evocados motores; SSEP, potenciales evocados somatosensoriales; SAS, Self-Rating Anxiety Scale; SDS, Self-Rating Depression Scale; RM, Resonancia magnética; EA, eventos adversos.

5.3. CARACTERÍSTICAS Y SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Todos los estudios seleccionados en la presente revisión son ensayos clínicos controlados realizados en humanos, llevados a cabo entre los años 2007 y 2022. En cuanto al país donde se efectuaron, dos de los estudios se realizaron en India^{58,61}, tres en China^{56,59,60}, otros tres en Egipto^{54,57,62}, uno en Rusia⁵², uno en Irán⁵⁵ y otro en Corea⁵³.

Respecto a la muestra recogida, esta varía entre ensayos, siendo la mínima de 21 pacientes⁵⁸ y la máxima de 70⁵⁷, sumando un total de 458 pacientes con LME incluidos en los 11 estudios. Por otra parte, respecto al periodo de tiempo desde la lesión, se incluyeron en total 320 pacientes con LME en fase crónica, 85 en subaguda y 53 en aguda, aunque los periodos entre estudios no fueron estandarizados, incluyendo también lesiones a cualquier nivel vertebral. Por otro lado, se incorporaron 264 pacientes con lesión completa (ASIA A) antes del tratamiento, y 107 con lesión incompleta (75 ASIA B, 30 C y 2 D), aunque faltan datos de dos ensayos que no informaron del grado de la lesión^{52,60}. Por último, la edad de los participantes incluidos varió desde los 6 a los 64 años, comprendiendo mayoritariamente hombres, con una relación 4:1 respecto a las mujeres.

En lo referente a la distribución de los pacientes en el grupo control y experimental, 194 fueron incluidos como controles, recibiendo el tratamiento convencional de cirugía de descompresión y estabilización, rehabilitación y en algunos casos corticoides, mientras que los 264 restantes recibieron además de este, el trasplante con BM-MSC de forma autóloga.

En relación con el periodo de seguimiento en el que se llevaron a cabo las evaluaciones, tuvo una variación de un mínimo de 6 meses^{56,59} y un máximo de 2 años⁵². Por otra parte, en cuanto a los parámetros de evaluación de resultados, el más utilizado fue la escala ASIA, integrada por la evaluación de la función motora y sensitiva, aunque también se emplearon estudios electrofisiológicos (electromiografía (EMG), potenciales evocados motores (MEP) y potenciales evocados somatosensoriales (SEEP)), estudios urodinámicos y de función intestinal como la escala de Botsford, imágenes de RM, evaluaciones sobre la independencia y calidad de vida mediante el uso de la escala *Spinal Cord Independence Measure* (SCIM) o el Índice de Barthel (IB), la funcionalidad por medio de la escala *Functional Rating Score* (FRS), *Health Status Survey* (SF-36), *Walking Index of Spinal Cord Injury* (WISCI) y *Functional Ambulation*

Categories (FAC), la espasticidad con la Escala de Ashworth y la evaluación psicológica a través de las escalas *Self-Rating Anxiety Scale* (SAS) y *Self-Rating Depression Scale* (SDS).

A continuación, nos centramos en el análisis de los resultados concernientes a los objetivos planteados. En primer lugar, con el fin de evaluar la eficacia de la terapia basada en el trasplante de BM-MSC en pacientes humanos con lesión medular, revisamos los datos obtenidos tras la evaluación de los resultados adquiridos a partir de los parámetros nombrados anteriormente:

Respecto al estudio de la función neurológica, los ensayos utilizan de forma unánime la escala ASIA, mediante la cual, a partir de la evaluación de la exploración motora y sensorial, determina el grado de recuperación de la función neurológica. De esta manera, encontramos que la mayoría de los estudios incluidos^{52-54,56,57,59-61} coincidieron en la obtención de mejoras estadísticamente significativas en el grupo que recibió el trasplante celular con respecto a antes del trasplante y al grupo control, beneficiándose de mejoras significativas en las funciones sensoriales tanto táctiles como algésicas así como en las motoras, además de mejoras en el grado de la escala ASIA. Por ejemplo, en el estudio de Dai et al.⁵⁶, el 45% de pacientes del grupo trasplantado cambiaron su grado de ASIA A a ASIA B con mejoras motoras y sensitivas estadísticas respecto al grupo control, en el que ninguno presentó cambios, lo mismo ocurrió en alrededor del 35% de los trasplantados en los estudios de Abdelaziz et al.⁵⁴ y de El-Kheir et al.⁵⁷, en cuyos grupos controles no se reportaron cambios, así como en el 86% del grupo experimental de Saini et al.⁶¹, con obtención de mejoras significativas motoras, sensoriales y del grado ASIA respecto al grupo control. Por su parte, en los estudios de Karamouzian et al.⁵⁵ y Kishk et al.⁶², un 45% y 27% de los trasplantados mejoraron su grado ASIA A en comparación con el 15% y 10% de los grupos controles respectivamente, sin embargo, las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas entre grupos, aunque en el último, sí hubo mejora motora significativa por parte del grupo experimental. Adicionalmente, Yang et al.⁵⁹ y Song et al.⁶⁰ informaron de la tasa de eficacia del tratamiento, siendo en ambos casos significativamente mayor en el grupo trasplantado. Por su parte, el grupo que recibió el tratamiento convencional únicamente, tan solo logró mejoras estadísticamente significativas respecto al inicio en tres ensayos⁵⁹⁻⁶¹, sin conseguir en uno de ellos⁶¹ mejoras significativas en la sensibilidad, y siendo en todos el progreso con respecto al grupo experimental significativamente menor, lo que apoya la teoría de que la

terapia rehabilitadora aporta algún beneficio pero la adición de la terapia celular favorece aún más la recuperación neurológica³³. Solo se incluye un ensayo que no informó mejoras significativas en ninguno de los dos grupos durante el seguimiento, pudiendo deberse a la escasa muestra incluida⁵⁸.

Otra de las evaluaciones funcionales que analiza la eficacia de esta terapia es el estudio urodinámico, reportado en 6 de los estudios. Por una parte, en el trabajo de Dai et al.⁵⁶ se informó de mejoras en el volumen residual de orina respecto al inicio y grupo control y otros dos ensayos resaltaron la presencia de un mayor control urinario en algunos pacientes con fuerza muscular mejorada^{51,55}. Además, Saini et al.⁶¹ observaron incremento de la sensación vesical tras el trasplante⁵⁰, y en el estudio de Kishk et al.⁶² se informó de mejoras estadísticas en ambos grupos con aumento del deseo/conciencia de plenitud tanto para la micción como para la defecación, aunque sin recuperación completa del control vesical. De la misma manera, Song et al.⁶⁰ encontró mejoras vesicales en los dos grupos mediante el uso de la escala Botsford en la que se evalúa la función vesical, rectal y sensorial, siendo la puntuación significativamente superior en el grupo trasplantado. Sin embargo, el mismo estudio que no obtuvo cambios en la escala ASIA, tampoco informó de cambios urodinámicos en ningún grupo⁵⁸. Con todo, los datos reportados muestran en general ciertos beneficios en la función urinaria por parte de esta terapia.

En relación con las variaciones electrofisiológicas, se observaron mejoras generales en los ensayos en los que se analiza este parámetro, reflejando las propiedades neuroregenerativas de estas células. Es el caso, por ejemplo, del estudio de Dai et al.⁵⁶, en el que un 40% de los pacientes del grupo experimental obtuvo patrones de onda mejorados y aumentos del potencial motor de los músculos afectados mediante el EMG, así como disminución del umbral sensorial al analizar el SSEP en el 45%, con algunas modificaciones en el resto de pacientes, pero sin mostrar este tipo de cambios los del grupo control. Por su parte, Saini et al.⁶¹ objetivaron en el 75% de los trasplantados, mediante el uso de SSEP, la aparición de ondas anormales (cambios en la forma, sincronización, amplitudes reducidas y latencias prolongadas) que estaban ausentes antes del trasplante. Otros hallazgos prometedores son los de Abdelaziz et al.⁵⁴, en el que el 50% de los pacientes con mejoría clínica mostraron signos de reinervación al año, sin observarse cambios electrofisiológicos en ningún control, así como

los de El-Kheir et al.⁵⁷ que informaron de reaparición del impulso cortical a los 6-12 meses con mejora de la conducción nerviosa en el 65% de los trasplantados y ninguno de los controles, lo que también ocurrió en el trabajo de Kishk et al.⁶² con desarrollo de potencia cortical en varios de los trasplantados pero en ninguno de los controles. El estudio de Chhabra et al.⁵⁸ es el único que informó de los hallazgos electrofisiológicos sin reportar cambios en ningún grupo.

Al valorar la calidad de vida e independencia, tres trabajos^{58,60,61} que usaron la escala SCIM, en la que se valora la capacidad para realizar actividades funcionales incluyendo el autocuidado, movilidad y manejo respiratorio y esfinteriano, obtuvieron mejoría significativa en el grupo trasplantado respecto al inicio, aunque sin diferencias respecto al control en uno de ellos⁶¹. El IB, la escala FRS así como la escala SF-36 que evalúan la capacidad de realizar actividades básicas muestran también mayor puntuación en el grupo experimental en los ensayos que las utilizaron^{52,57,59}. La evaluación de la marcha fue estudiada por Chhabra et al.⁵⁸ que reportó escasa mejoría usando la escala WISCI y por Kishk et al.⁶² el cual, usando la escala FAC, obtuvo mejoras en el 25% de los pacientes trasplantados que pasaron de ser incapaces de andar a poder hacerlo dependientes de asistencia física continua, aunque no se encontraron diferencias entre grupos. Además, la salud mental, evaluada mediante el grado de depresión y ansiedad de los pacientes fue valorada en un ensayo⁵⁹ usando las escalas SAS y SDS, con las que se obtuvieron mejoras en ambos grupos, pero con diferencia significativa en favor del experimental. Lo anterior indica que la mejora clínica y de autocuidado subsecuente, puede traducirse en mejoras del estado de ánimo y de la calidad de vida.

La espasticidad fue evaluada mediante la escala Ashworth en tres estudios. Por una parte, Chernykh et al.⁵², informó de su disminución en los pacientes trasplantados con LME cervical, no así en el grupo control, mientras que Kishk et al.⁶² encontraron un aumento significativo en el grupo experimental, pero sin diferencias entre grupos. Chhabra et al.⁵⁸, por su parte, mostró tanto aumentos como disminuciones sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

En segundo lugar, con el fin de evaluar la seguridad de esta terapia en humanos, revisamos los datos extraídos tras la evaluación de los cambios a nivel medular obtenidos mediante el uso de RM, así como a partir del reporte de los eventos adversos derivados de la administración de estas células. De esta forma, en general, no se observaron cambios patológicos a nivel de

la morfología medular y ningún estudio reportó desarrollo de tejido ectópico o tumoral tras la infusión celular, lo que respalda la seguridad a nivel local del trasplante. Entre los cambios informados, Saini et al.⁶¹ notificó desaparición de la degeneración quística y del edema medular, así como disminución del diámetro lesional en los pacientes trasplantados que también se observaron en el grupo control. Del mismo modo, en varios pacientes del estudio de Chernykh et al.⁵² hubo disminución del volumen del quiste y del foco de degeneración, en cambio, en algunos de los controles se vio empeoramiento del quiste y cambios degenerativos. Por contra, el trabajo de Yoon et al.⁵³ fue el único en el que se detectaron cambios patológicos, como cambios atróficos y persistencia del edema, así como aumento del diámetro en el área de trasplante, si bien un 28% de los trasplantados mostraron mejoras en los estudios de RM y no se informó de la formación de tejidos ectópicos. Por su parte, El-Kheir et al.⁵⁷ asoció la disminución del edema y de la compresión obtenida en sus pacientes trasplantados con mejoras en su calidad de vida.

Por otro lado, en lo que respecta a los eventos adversos, no se informa de ninguno grave relacionado con el trasplante y, en general, estos fueron leves, lo que a falta de seguimientos a más largo plazo apoya su seguridad. Los eventos más comunes fueron fiebre leve transitoria y cefalea sin signos meníngeos^{53,54,56,58}, pudiendo deberse a la salida de LCR por apertura de la duramadre en la inyección intralesional, pudiendo evitarse al realizarla guiada mediante TAC⁵⁶. En el caso de la vía intratecal, el evento adverso más frecuente fue el dolor transitorio en la zona de punción, siendo reportado por todos los estudios que utilizaron esta vía^{54,55,57,60}, además, cuatro estudios^{53,55,57,62} que usaron la vía intratecal y otro que utilizó la intralesional⁵³ informaron de dolor neuropático, sobre todo en fase crónica.

Eventos adversos más inusuales fueron los reportados en el estudio de Kishk et al.⁶², los cuales informaron de unos pocos casos de hipertensión transitoria y de sudoración excesiva por debajo del nivel de la lesión tras el trasplante, así como un aumento significativo de la espasticidad que no se vio en el grupo control.

Por su parte, Yoon et al.⁵³, el cual además infundió GM-CSF, informó de casos de cefalea y dolor generalizado, rigidez, espasticidad o parestesias transitorias, así como fiebre en el 63% de los trasplantados y 23% de los controles que resulta significativo y que podría ser secundario al efecto sistémico de GM-CSF, además, se advirtió un aumento de la cifra de glóbulos blancos en los pacientes con mejora en la función neurológica.

Por otro lado, con el objetivo secundario de determinar la vía de administración preferible para realizar el trasplante, se analiza el tipo de vía utilizada en los ensayos. De este modo, resulta que las vías de administración mayoritariamente utilizadas fueron la inyección intratecal mediante punción lumbar siendo empleada en seis estudios^{55,57,58,59,60,62} y la intralesional que fue aplicada en cuatro^{53,56,58,61}, además se incluye un ensayo que combina estas dos vías⁵⁴ y otro que combina la vía intralesional y la intravenosa⁵². Como se comentó anteriormente, no se informa de eventos adversos graves en ninguna de las vías de trasplante utilizadas, a excepción de dolor en el lugar de punción en la intratecal y de fiebre, cefalea y dolor neuropático con ambas vías.

En relación con la dosis administrada, los ensayos variaron de forma notable en cuanto al número de células transfundidas desde 10^5 a 10^8 células, todas ellas obtenidas de forma autóloga de la médula ósea del propio paciente. Además, existen estudios que realizaron varias infusiones separadas temporalmente como es el caso de los ensayos de Song et al.⁶⁰, Yang et al.⁵⁹, Abdelaziz et al.⁵⁴ o Kishk et al.⁶².

Otro de los objetivos secundarios es el de determinar el momento temporal óptimo para llevar a cabo el trasplante celular con el fin de conseguir la mejor respuesta a este. De esta manera, dentro de los estudios seleccionados, fueron ^{62,54,56,57,59,62} los que realizaron el trasplante durante la fase crónica, al menos 1 mes tras la lesión. Por su parte, Karamouzian et al.⁵⁵, incluyó pacientes con lesión desde hacía 2-6 semanas, correspondiendo al periodo subagudo, así como Chhabra et al.⁵⁸ y Saini et al.⁶¹ que incorporaron lesionados de hacía 10-14 y 7-17 días, respectivamente. Mientras que Song et al.⁶⁰ incluyó pacientes con LME en fase aguda. Por su parte, Yoon et al.⁵³, abarcó pacientes en cualquier fase, a los que dividió en 3 grupos en función de esta.

Como comentamos en el apartado de eficacia neurológica, prácticamente en todos los estudios se obtuvieron mejoras al margen de la fase en la que se realizó el trasplante, salvo el de Chhabra et al.⁵⁸, aunque posiblemente, el mejor estudio donde se valora la influencia de este parámetros fue el de Yoon et al.⁵³ por incluir pacientes en todas las fases de lesión, en el que alrededor de un 30% tanto del grupo agudo como subagudo mejoraron su grado ASIA en contraste con ninguno del grupo en fase crónica. Adicionalmente, existen dos estudios^{54,57},

que informaron de correlación significativa entre la mejoría clínica y una fase más temprana de la lesión.

El último de los objetivos secundarios es el de analizar las características de la lesión que mejor responden al tratamiento estudiado, es decir, si el grado de la lesión y el nivel de esta influyen en una mejor respuesta neurológica tras el trasplante de células madre. De esta manera, de los estudios que indican el grado de lesión de los pacientes seleccionados, 5^{53,55,56,58,61} incluyeron solo pacientes con lesión completa ASIA A, mientras que 4^{54,57,59,62} incorporaron pacientes con lesión de cualquier grado. Tras la evaluación de los resultados, no encontramos conclusiones concisas en relación a este parámetro, aunque es destacable resaltar que ninguno de los ensayos estudió directamente la influencia de esta variable entre los pacientes trasplantados, si bien, uno de ellos⁶² informó de una correlación positiva entre la mejora en la puntuación motora y la LME incompleta, mientras que otro⁵⁷, por contra, no reportó diferencias significativas entre los pacientes con lesión ASIA A y B del grupo experimental, aunque el porcentaje de pacientes ASIA A con mejoras en la puntuación motora y cambios de grado fue mayor. Por otra parte, son dos los estudios que indicaron falta de correlación entre la mejora clínica y el grado de la lesión, añadiendo también la edad y el nivel de la lesión, aunque sí que observaron cierta correlación con una menor longitud de esta^{54,57}.

5.4. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS

Con el fin de evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos incluidos se utilizan dos herramientas según el diseño de los estudios:

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados se hace servir la herramienta de la colaboración Cochrane versión 5.1.0. para revisiones sistemáticas de intervenciones⁵⁰. A partir de ella, se realiza un análisis detallado de los ensayos evaluando el riesgo de sesgo para cada dominio (ANEXO 2), a partir de los cuales se realiza una tabla resumen (Tabla 3).

	Generación de secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de evaluadores	Datos incompletos	Notificación selectiva	Otras fuentes de sesgo
Dai et al. ⁵⁶	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Saini et al. ⁶¹	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Yang et al. ⁵⁹	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Abdelaziz et al. ⁵⁴	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Song et al. ⁶⁰	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
El-Kheir et al. ⁵⁷	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Chhabra et al. ⁵⁸	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Tabla 3. Resumen del riesgo de sesgo usando la herramienta Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados

Como se observa, todos los ensayos obtienen bajo riesgo en el sesgo de selección, al describir una generación de secuencia aleatorizada para obtener grupos comparables, sin embargo, tres de ellos^{54,56,59} presentaron riesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación al no detallarse el método utilizado para ocultarla, no pudiendo determinar si cabe la posibilidad de que las asignaciones se puedan predecir antes o durante el reclutamiento. En cuanto al cegamiento de los participantes y personal, tres estudios^{54,59,60} presentan riesgo poco claro al no mencionarse la presencia de este, a otros tres^{56,57,58} se les asigna un riesgo bajo, a pesar de ser simple ciego, por ser poco probable que el resultado esté influido por este cegamiento incompleto y el restante⁶¹ también se clasifica como bajo riesgo por ser un estudio doble ciego con baja probabilidad de que se haya roto el cegamiento. Respecto al sesgo de detección que aborda el cegamiento de los evaluadores, sólo en uno⁵⁸ se detecta un riesgo bajo, ya que en el resto o no existe suficiente información^{54,59,60} o se trata de estudios simple o doble ciegos en los que los evaluadores conocen la asignación^{56,57,61}. Por otra parte, todos presentan riesgo bajo en la evaluación del sesgo de desgaste al no existir datos de resultados incompletos, y en

caso de pérdida de participantes^{58,61} se describen los motivos, siendo poco probable que se haya introducido sesgo. Tampoco se reporta riesgo de sesgo de notificación selectiva de los resultados ya que todos disponen de protocolo y se describen los resultados preespecificados, y en caso de no disponer de protocolo es evidente que se incluyen todos los resultados esperados. Por último, es poco probable que los ensayos posean otro tipo de sesgos.

Por otra parte, contamos con cuatro ensayos clínicos controlados no aleatorizados para los que utilizamos la herramienta Cochrane para ensayos clínicos no aleatorizados (ROBINS-I⁵¹) con el fin de realizar un análisis detallado del riesgo de sesgo de cada dominio (ANEXO 3), a partir de los cuales se realiza una tabla resumen (Tabla 4).

	Sesgo de confusión	Sesgo de selección de participantes	Sesgo de información	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Sesgo de desgaste y selección	Sesgo de información	Sesgo de reporte selectivo
Chernykh et al.⁵²	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Karamouzian et al.⁵⁵	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Yoon et al.⁵³	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Kishk et al.⁶²	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Tabla 4. Resumen del riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane para ensayos clínicos no aleatorizados (ROBINS-I)

Como se observa, todos los ensayos clínicos controlados no aleatorizados presentan un bajo riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I, siendo comparables a los ensayos clínicos aleatorizados bien realizados.

6. DISCUSIÓN

A pesar de la existencia de una extensa investigación preliminar, existiendo cientos de ensayos preclínicos publicados que estudian esta terapia celular en animales con resultados prometedores, su traslación a la clínica aún se encuentra en una etapa muy inicial, con escasos ensayos clínicos publicados⁶³ debido posiblemente a que los resultados que se van obteniendo no concuerdan con los beneficios alcanzados en animales y con las grandes expectativas creadas a su alrededor. La falta de éxito en la clínica puede ser el resultado de diversas limitaciones prácticas como diferencias anatómicas entre especies, el trauma medular inducido experimentalmente y estandarizado en animales que dista de la gran heterogeneidad de la LME en humanos que dificulta la interpretación de la eficacia, los escasos ensayos realizados en animales no roedores más similares a los humanos, la ausencia de medidas de resultado estandarizadas, así como el diseño deficiente de muchos de los ensayos, todo lo cual dificulta la aplicación y evaluación apropiada de su eficacia^{64,65}.

Así pues, en esta revisión, tratamos de determinar, a partir del análisis de los resultados de ensayos clínicos controlados realizados en humanos, si la terapia con BM-MSC ofrece realmente los beneficios obtenidos en los ensayos preclínicos con el objetivo primario de evaluar su eficacia y seguridad en nuestra especie.

Conforme a la bibliografía existente, las BM-MSC poseen numerosas ventajas con gran potencial terapéutico en la mejora neurológica de la LME, al ser células madre con capacidad de diferenciación en varios linajes, entre ellos, células neurales y gliales³⁵, con propiedades inmunomoduladoras y antiapoptóticas^{14,34}, capaces de secretar citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento^{12,38,66}, resultando todo ello en regeneración neuronal y mejora del ambiente lesional que se traduce en una mayor recuperación funcional añadido al tratamiento convencional⁶⁷, tal y como muestran en general los resultados que se obtuvieron a partir de los ensayos seleccionados, en los que observamos una tendencia positiva hacia una mejora estadísticamente significativa en la función neurológica de los pacientes tratados a partir de los resultados de la escala ASIA, urodinámicos, electrofisiológicos y de calidad de vida, respecto a antes de realizar el trasplante y respecto a los pacientes que solo reciben tratamiento convencional. Sin embargo, este tratamiento no logró en ningún caso la curación completa de esta dolencia, el control esfinteriano total o la capacidad de andar independientemente, por

lo que, a pesar de los resultados favorables, es probable que no sean capaces de cumplir con las grandes expectativas creadas durante las últimas décadas.

Asimismo, en relación con el análisis de su seguridad, nuestros resultados no hallaron alteraciones medulares patológicas ni desarrollo de tejidos ectópicos utilizando imágenes de RM, lo que concuerda con estudios realizados en modelos caninos y de primates^{68,69}. Tampoco se informaron eventos adversos graves, siendo los más comunes fiebre, dolor en el área de punción, cefalea y dolor neuropático, sobre todo en fase crónica, probablemente atribuible al restablecimiento de la sensación algésica, aunque observando los cambios en imágenes de RM, podría asociarse a una regeneración aberrante neuronal⁵³, siendo necesarias futuras investigaciones que estudien esta correlación usando imágenes de RM.

A pesar de los resultados optimistas de los ensayos seleccionados, se cree que esta terapia podría lograr su máximo potencial terapéutico una vez aclarada y estandarizada la estrategia óptima de trasplante, considerándose la dosis, vía de administración y periodo en el que se realiza el trasplante factores clave para su éxito^{68,70}:

En cuanto a la vía de administración, todos los ensayos utilizaron la vía intralesional e intratecal. Hoy en día no hay suficientes datos que demuestren la superioridad de una determinada vía⁷¹⁻⁷³. Según la evidencia actual, la vía intralesional tiene la ventaja de permitir la inyección celular directamente en la médula dañada aumentando su eficiencia, sin embargo, es una técnica invasiva que puede provocar daños secundarios durante su realización, lo que dificulta su repetibilidad^{70,74}. Por otra parte, la vía intratecal es menos invasiva y más segura, siendo las células capaces de migrar a la lesión gracias a factores quimiotácticos como el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1)⁷¹ e inflamatorios⁷⁵, con la desventaja de causar dolor en el área de punción. En contraste, mediante el uso de la vía intravenosa sólo una modesta fracción celular migra a la lesión por la existencia de la barrera hematoencefálica y por quedar atrapadas en otros órganos, impidiendo desempeñar su papel y precisando mayores dosis^{63,66,74}, además, las células madre tienen en su superficie factores protrombóticos que pueden favorecer eventos trombóticos, tratándose de una opción menos recomendable⁷⁰.

Por otra parte, no existe acuerdo sobre el esquema terapéutico óptimo, no pudiendo relacionar en la presente revisión la dosis administrada con las mejoras alcanzadas debido a la

significativa heterogeneidad entre estudios y a la influencia de múltiples variables (vía de administración, grado de la lesión, periodo, etc.). Generalmente, se piensa que a mayor número de células trasplantadas mayor es su supervivencia, aunque algunos estudios preclínicos demostraron que mayores dosis favorecían la creación de masas celulares dificultando su papel⁷⁶, y desencadenarían una gran respuesta inflamatoria⁷⁷. Si bien existe un metaanálisis de estudios en animales⁷⁰ que muestra que el trasplante a dosis altas ($>1 \times 10^6$) es superior al de dosis más bajas ($<1 \times 10^6$), sin embargo, la dosis efectiva en animales puede no ser aplicable en humanos⁶³. Se necesitan más ensayos que utilicen dosis escaladas para determinar la cantidad óptima que asocie mayores beneficios con tal de establecer el esquema terapéutico ideal.

En la actualidad tampoco hay consenso con relación al momento óptimo de trasplante. A diferencia de los estudios en animales, en los que la lesión se ejecuta artificialmente y por tanto suelen realizarse en fase aguda, en nuestros ensayos la mayoría de las lesiones se encontraban en fase crónica por ser las más comunes, lo que puede contribuir a que los resultados no sean tan favorables^{64,73}. Dentro de nuestros estudios, existen dos^{54,57} que relacionan directamente la mejoría clínica con un periodo más temprano de trasplante, lo que se confirma claramente en los resultados del estudio de Yoon et al.⁵³ De la misma manera, estudios en animales coinciden en que el periodo subagudo (2-8 semanas) es el ideal para el trasplante, al evitar el ambiente inflamatorio e isquémico de la fase aguda, perjudicial para las células trasplantadas, y porque aún no se ha formado la cicatriz glial y gliosis característica de la fase crónica, obstáculos para la regeneración axonal^{78,79}. Además, el trasplante celular no puede ser inmediato tras la LME ya que los lesionados deben recibir atención inicial y la obtención celular necesita tiempo para su expansión, dificultando la realización del trasplante durante la fase aguda⁶³.

Entre los ensayos seleccionados, se incluye uno⁵³ que combina las BM-MSC con la citoquina GM-CSF, un factor estimulante de granulocitos y monocitos que ha demostrado en estudios preclínicos ser capaz de estimular células microgliales para producir BDNF, disminuir la apoptosis neuronal así como la gliosis, entre otras funciones^{47,53}. De hecho, en este estudio en aquellos pacientes con mejora neurológica, se observa un número significativamente mayor de glóbulos blancos en comparación con los que no presentan mejoras, lo que refleja

el beneficio de la asociación de esta citoquina. Y es que la complejidad de esta lesión hace necesario un enfoque multifactorial, por lo que conviene estudiar la eficacia de la combinación de diferentes estrategias como la asociación con factores de crecimiento, exosomas o de varios tipos de células madre⁸⁰, sin embargo, a causa de la falta de certidumbre sobre la eficacia y seguridad de los distintos tipos celulares en humanos, todavía no es posible determinar las combinaciones óptimas, siendo conveniente la apuesta por ensayos que analicen los beneficios de la terapia combinada.

Por otra parte, una de las limitaciones de la terapia celular es su extravasación y escasa supervivencia⁸⁰, por lo que, con el fin de mejorar su efecto terapéutico se idea una nueva estrategia basada en la ingeniería tisular que consiste en la combinación del trasplante celular con geles y andamios de biomateriales^{64,67}, los cuales facilitan la adhesión celular y evitan su extravasación, permitiendo liberar las células en el lugar de la lesión de forma lenta y continua disminuyendo así el número de punciones necesarias⁸⁰. Adicionalmente, permiten mejorar el microambiente inhibitorio local, lo que aumenta la supervivencia celular y promueve la regeneración axonal, además de proporcionar soporte para el crecimiento y apoyo direccional a las nuevas neuronas^{24,80}. Actualmente, esta estrategia se encuentra en proceso de estudio en modelos animales con resultados muy prometedores⁸¹, aunque ya hay publicado un ensayo realizado en humanos que ha demostrado seguridad y eficacia en la mejora sensorial y motora del trasplante de andamios de colágeno combinados con MSC⁸².

Cabe destacar que existen numerosos ensayos clínicos realizados en humanos abiertos no controlados que no han sido incluidos en la presente revisión por su reducida evidencia científica ante la ausencia de un grupo control que permita comparar los resultados, lo que dificulta su interpretación e imposibilita atribuir los beneficios obtenidos a la terapia celular, pudiendo contribuir el tratamiento convencional o tratarse de recuperación natural⁶⁵.

Por tanto, pese a que es prematuro indicar este tratamiento en pacientes lesionados hasta disponer de más estudios que corroboren su beneficio clínico y establezcan un esquema terapéutico óptimo, los resultados obtenidos son prometedores, demostrando por lo general una tendencia hacia la mejoría a nivel clínico, neurológico, urodinámico y de la calidad de vida, además de seguridad a corto-medio plazo comparado con el empleo único del tratamiento convencional. Sin embargo, es imprescindible un mayor número de ensayos clínicos

controlados aleatorizados, multicéntricos, cegados, con diseños validados, de calidad y exentos de sesgos, en fase más avanzada y con características más homogéneas, mayor número de participantes y con un seguimiento más largo que evalúe los eventos adversos a largo plazo así como la continuidad de las ganancias, con tal de esclarecer si esta terapia es lo suficientemente efectiva como para recomendarla en la práctica clínica, evitando la instauración de un negocio basado en células madre con escasa evidencia que se beneficie de la desesperación de estos pacientes.

6.1. LIMITACIONES Y SESGO DEL ESTUDIO

En lo que respecta a las limitaciones de la presente revisión, una de ellas es el posible sesgo de publicación, debido a la publicación selectiva de estudios con tendencia a no publicar aquellos que no alcanzan los resultados esperados, de hecho, son muchos los ensayos registrados en bases de datos cuyos resultados no han sido publicados en las fechas previstas, lo que hace pensar que no se obtuvieron los resultados esperados. Esto lleva a una sobreestimación de los efectos repercutiendo en la confiabilidad de las conclusiones.

Es importante destacar el reducido número de estudios obtenidos por tratarse de un tema específico y novedoso, a lo que se suma la búsqueda en tres de las bases de datos existentes, lo que puede haber limitado la búsqueda. Además, la restricción idiomática a castellano e inglés puede haber descartado estudios relevantes escritos en otros idiomas.

Por otra parte, la búsqueda, selección y el análisis de los resultados ha sido realizado por un solo investigador, no llevándose a cabo revisión por pares.

En relación con las limitaciones de los estudios incluidos, una de ellas es la gran heterogeneidad entre estudios en cuanto a esquemas terapéuticos utilizados, el grado, nivel y fase de la lesión incluidos y los parámetros de evaluación de los resultados, lo que dificulta la comparabilidad entre ellos e imposibilita la realización de un análisis cuantitativo a partir de los estudios seleccionados. Sin embargo, esta heterogeneidad también permite considerar un mayor abanico de variables que pueden influir en la respuesta.

Otra de las limitaciones es la presencia en muchos de los estudios de un alto riesgo de sesgo de detección o sesgo poco claro a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas, que puede influir en la medida de los resultados.

Por último, destacar la escasa muestra femenina en comparación con el número de pacientes de género masculino, lo que concuerda con la incidencia por género de LME en la población.

7. CONCLUSIONES

En base a los estudios revisados, se concluye que:

- El trasplante de BM-MSC añadido al tratamiento convencional en pacientes con LME ha demostrado eficacia en términos de mejoría clínica, motora y sensitiva, parámetros electrofisiológicos, avances parciales en la función vesical, así como mejoras en la calidad de vida comparado con el tratamiento convencional únicamente.
- Ante la falta de eventos adversos graves y alteraciones patológicas a nivel medular se confirma su seguridad a corto y medio plazo.
- Las vías de administración intratecal e intralesional son las más utilizadas, habiendo demostrado seguridad y eficacia, sin embargo, la dosis óptima no ha podido determinarse, precisando estudios orientados a determinar la mejor estrategia terapéutica.
- Se muestra correlación entre la mejoría clínica y la realización del trasplante en una fase temprana, resultando el periodo subagudo el ideal para realizar el trasplante. Sin embargo, no se ha demostrado correlación entre la mejoría y la edad del paciente, el nivel y grado de la lesión.
- Ante la falta de artículos publicados en humanos, es recomendable la realización de más ensayos clínicos controlados aleatorizados multicéntricos, con mayor muestra, más homogéneos y con seguimientos más largos que aporten mayor evidencia científica antes de indicar su recomendación como tratamiento de la LME en humanos.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fan B, Wei Z, Yao X, Shi G, Cheng X, Zhou X, et al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury. *Cell Transplant*. 2018 Jun;27(6):853-66.
2. Ruz AE de. Lesión medular traumática. Valoración y manejo integral. *Medicine*. 2019 Apr 1;12(75):4387-400.
3. Flack JA, Sharma KD, Xie JY. Delving into the recent advancements of spinal cord injury treatment: a review of recent progress. *Neural Regen Res*. 2021 Jul 8;17(2):283-91.
4. Munce SEP, Straus SE, Fehlings MG, Voth J, Nugaeva N, Jang E, et al. Impact of psychological characteristics in self-management in individuals with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016 Jan;54(1):29-33.
5. Strassburguer Lona K, Hernández Porrás Y, Barquín Santos E. Lesión Medular: Guía para el manejo integral del paciente con LM crónica. Madrid: ASPAYM Madrid;2013.
6. Bustamante Bozzo R. Traumatismo raquimedular. *Rev Chil Anest*. 2021; 50: 126-158
7. Yilmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthop*. 2015 Jan 18;6(1):42-55.
8. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):120-33.
9. Golestani A, Shobeiri P, Sadeghi-Naini M, Jazayeri SB, Maroufi SF, Ghodsi Z, et al. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Developing Countries from 2009 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2022;56(4):219-39.
10. Sweis R, Biller J. Systemic Complications of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Feb 10;17(1):8.
11. Torres Alaminos MA. Aspectos epidemiológicos de la lesión medular en el Hospital Nacional de Paraplégicos. 2018 Jan;12(2).
12. Vawda R, Fehlings MG. Mesenchymal cells in the treatment of spinal cord injury: current & future perspectives. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013 Jan;8(1):25-38.
13. Sandra Yasbeth Lara-Aparicio SY, Laureani-Fierro AJ, García-Hernández LI, Ortiz-Pulido R. Mecanismos bioquímicos desencadenados después de la lesión de médula espinal. *eNeurobiología*. 2020;11(28):051220
14. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):120-33.

15. Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med.* 2017 Nov;40(6):665-75.
16. Rowland JW, Hawryluk GWJ, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus.* 2008;25(5):E2.
17. Zhang Y, Al Mamun A, Yuan Y, Lu Q, Xiong J, Yang S, et al. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention. *Mol Med Rep.* 2021 Jun;23(6):417.
18. Padilla-Zambrano H, Ramos-Villegas YC, Alvis Miranda HR, Andrei F. Joaquin. MD, Moscote Salazar LR. Fisiopatología del trauma raquimedular. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2017 Sep-Oct; 18(5):46-53
19. Moscote-Salazar L, Padilla-Zambrano H. Neuroprotección en lesión medular traumática. *Neuroeje.* 2020 May 8;1:27-32
20. Ballesteros-Plaza V, Marré-Pacheco B, Martínez-Aguilar C, Fleiderman-Valenzuela JF, Zamorano-Pérez JJ. Lesión de la médula espinal. Actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. *Columna.* 2012;11(1):73-6
21. Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, Manivasagam G, Sen D. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. *Cell Tissue Res.* 2019 Aug;377(2):125-51.
22. Caballero Chacón S, Nieto-Sampedro, M. Fisiopatología de la lesión medular. Revisión de literatura. *Vet. Méx.* 2005;36(1):75-86
23. Li J, Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2013 Jan;2013:786475.
24. Xia Y, Zhu J, Yang R, Wang H, Li Y, Fu C. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury: Mechanisms, current advances and future challenges. *Front Immunol.* 2013 Feb 24;14:1141601.
25. Arriagada G, Macchiavello N. TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR (TRM). REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. *Rev Med Clin Condes.* 2020 Sep 1;31(5):423-9.
26. de Almeida FM, Marques SA, dos Santos ACR, Prins CA, dos Santos Cardoso FS, dos Santos Heringer L, et al. Molecular approaches for spinal cord injury treatment. *Neural Regen Res.* 2022 Apr 25;18(1):23-30.

27. Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2016 Mar 1;33(5):468-81.
28. Sultan I, Lamba N, Liew A, Doung P, Tewarie I, Amamoo JJ, et al. The safety and efficacy of steroid treatment for acute spinal cord injury: A Systematic Review and meta-analysis. *Heliyon*. 2020 Feb 1;6(2):e03414.
29. Vismara I, Papa S, Rossi F, Forloni G, Veglianesi P. Current Options for Cell Therapy in Spinal Cord Injury. *Trends in Molecular Medicine*. 2017 Sep 1;23(9):831-49.
30. Barnabé-Heider F, Frisé J. Stem Cells for Spinal Cord Repair. *Cell Stem Cell*. 2008 Jul 3;3(1):16-24.
31. Satti HS, Waheed A, Ahmed P, Ahmed K, Akram Z, Aziz T, et al. Autologous mesenchymal stromal cell transplantation for spinal cord injury: A Phase I pilot study. *Cytotherapy*. 2016 Apr;18(4):518-22.
32. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci*. 2017 Apr 25;20(5):637-47.
33. Vawda R, Wilcox J, Fehlings M. Current stem cell treatments for spinal cord injury. *Indian J Orthop*. 2012;46(1):10-8.
34. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med*. 2010 Sep 7;3(4):248-69.
35. Bossolasco P, Cova L, Calzarossa C, Rimoldi SG, Borsotti C, Deliliers GL, et al. Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells in vitro. *Exp Neurol*. 2005 Jun;193(2):312-25.
36. Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T, Miyao S, Watanabe M, Nakamura M, et al. Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res*. 2002 Sep 15;69(6):925-33.
37. Syková E, Jendelová P, Urdzíková L, Lesný P, Hejčl A. Bone Marrow Stem Cells and Polymer Hydrogels—Two Strategies for Spinal Cord Injury Repair. *Cell Mol Neurobiol*. 2006 Nov 1;26(7):1111-27.
38. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006 Aug 1;98(5):1076-84.

39. Sasaki M, Li B, Lankford KL, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the injured spinal cord. *Prog Brain Res.* 2007;161:419-33.
40. Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, Salazar DL, Hooshmand M, Summers R, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Sep 27;102(39):14069-74.
41. Peru RL, Mandrycky N, Nait-Oumesmar B, Lu QR. Paving the Axonal Highway: From Stem Cells to Myelin Repair. *Stem Cell Rev.* 2008 Dec 1;4(4):304-18.
42. Hess DC, Borlongan CV. Stem cells and neurological diseases. *Cell Proliferation.* 2008;41(S1):94-114.
43. Costa C, Comabella M, Montalban X. Tratamiento de enfermedades neurológicas basado en células madre. *Med Clin (Barc).* 2012 Jul 21;139(5):208-14.
44. Kanekiyo K, Nakano N, Homma T, Yamada Y, Tamachi M, Suzuki Y, et al. Effects of Multiple Injection of Bone Marrow Mononuclear Cells on Spinal Cord Injury of Rats. *J Neurotrauma.* 2017 Nov 1;34(21):3003-11.
45. Yamazaki K, Kawabori M, Seki T, Houkin K. Clinical Trials of Stem Cell Treatment for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 2;21(11):3994.
46. Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, Hill CE, Sparling JS, Plemel JR, et al. A Systematic Review of Cellular Transplantation Therapies for Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2011 Aug;28(8):1611-82.
47. Bouhy D, Malgrange B, Multon S et al. Delayed GM-CSF treatment stimulates axonal regeneration and functional recovery in paraplegic rats via an increased BDNF expression by endogenous macrophages. *FASEB J.* 2006;20:1239–1241.
48. Bartlett RD, Burley S, Ip M, Phillips JB, Choi D. Cell Therapies for Spinal Cord Injury: Trends and Challenges of Current Clinical Trials. *Neurosurgery.* 2020 Sep 15;87(4):E456-72.
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol.* 2021;74(9):790–9.
50. Sobre I, Manual EL, Manual S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. 2011;(March):1–639.
51. Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC HJ. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T,

Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022).


52. Chernykh ER, Stupak VV, Muradov GM, Sizikov MY, Shevela EY, Leplina OY, et al. Application of autologous bone marrow stem cells in the therapy of spinal cord injury patients. *Bull Exp Biol Med.* 2007 Apr;143(4):543-7.
53. 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 Aug;25(8):2066-73.
54. Abdelaziz OS, Marie A, Abbas M, Ibrahim M, Gabr H. Feasibility, safety, and efficacy of directly transplanting autologous adult bone marrow stem cells in patients with chronic traumatic dorsal cord injury: A pilot clinical study. *Neurosurg Q.* 2010;20(3):216-26.
55. Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, Eskandary H. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Sep;114(7):935-9.
56. Dai G, Liu X, Zhang Z, Yang Z, Dai Y, Xu R. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury. *Brain Res.* 2013 Oct 2;1533:73-9.
57. El-Kheir WA, Gabr H, Awad MR, Ghannam O, Barakat Y, Farghali HAMA, et al. Autologous bone marrow-derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transplant.* 2014 Apr;23(6):729-45.
58. Chhabra HS, Sarda K, Arora M, Sharawat R, Singh V, Nanda A, et al. Autologous bone marrow cell transplantation in acute spinal cord injury--an Indian pilot study. *Spinal Cord.* 2016 Jan;54(1):57-64.
59. Yang Y, Zhang L, Sun W, Li W, Wang K. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell in spinal cord injury. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2020;13(3):1979-1986.
60. Song H, Suo S, Ning C, Zhang Y, Mu W, Chen S. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on acute spinal cord injury. *J Hard Tissue Biol.* 2020;29(2):91-8.
61. Saini R, Pahwa B, Agrawal D, Singh PK, Gujjar H, Mishra S, et al. Efficacy and outcome of bone marrow derived stem cells transplanted via intramedullary route in acute

- complete spinal cord injury - A randomized placebo controlled trial. *J Clin Neurosci*. 2022 Jun;100:7-14.
62. Kishk NA, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmoud H, et al. Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Oct;24(8):702-8.
63. Shang Z, Wang R, Li D, Chen J, Zhang B, Wang M, et al. Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Therapeutic Strategies Based on 15 Types of Stem Cells in Animal Models. *Front Pharmacol*. 2022;13:819861.
64. Chhabra HS, Sarda K. Clinical translation of stem cell based interventions for spinal cord injury - Are we there yet? *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Oct 1;120:41-9.
65. Shang Z, Wang M, Zhang B, Wang X, Wanyan P. Clinical translation of stem cell therapy for spinal cord injury still premature: results from a single-arm meta-analysis based on 62 clinical trials. *BMC Medicine*. 2022 Sep 5;20(1):284.
66. Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal Stem Cell-Based Immunomodulation: Properties and Clinical Application. *Stem Cells Int*. 14 de junio de 2018;2018:3057624.
67. Vismara I, Papa S, Rossi F, Forloni G, Veglianesi P. Current options for Cell Therapy in Spinal Cord Injury: Trends in Molecular Medicine. *Cell Press*. 2017 Aug 12;23(9):831-849.
68. Gabel BC, Curtis EI, Marsala M, Ciacci JD. A Review of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: Large Animal Models and the Frontier in Humans. *World Neurosurgery*. 2017 Feb 1;98:438-43.
69. Jung DI, Ha J, Kang BT, Kim JW, Quan FS, Lee JH, et al. A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Oct 15;285(1):67-77.
70. Shang Z, Wang M, Zhang B, Wang X, Wanyan P. Subacute traumatic spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis of therapeutic strategies based on bone marrow mesenchymal stromal cells in animal models. *Cytotherapy*. 2022 Dec 1;24(12):1181-9.
71. Xie JL, Wang XR, Li MM, Tao ZH, Teng WW, Saijilafu. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Spinal Cord Injury: Mechanisms and Prospects. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 3;16:862673.


72. Zholudeva LV, Lane MA. Transplanting Cells for Spinal Cord Repair: Who, What, When, Where and Why? *Cell Transplant.* 2019 Apr;28(4):388-99.
73. Fehlings MG, Vawda R. Cellular Treatments for Spinal Cord Injury: The Time is Right for Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2011 Oct;8(4):704-20.
74. Chen W can, Liu W feng, Bai Y yan, Zhou Y ying, Zhang Y, Wang C mei, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med.* 2021 Apr 28;19:178.
75. Zachar L, Bačenková D, Rosocha J. Activación, localización y función de las células madre mesenquimales en el entorno inflamatorio. *J. Inflamm. Res.* 2016; 9:231–240.
76. Won JS, Yeon JY, Pyeon HJ, Noh YJ, Hwang JY, Kim CK, et al. Optimal Preclinical Conditions for Using Adult Human Multipotent Neural Cells in the Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021 Jan;22(5):2579.
77. Kumamaru H, Ohkawa Y, Saiwai H, Yamada H, Kubota K. Direct isolation and RNA-seq reveal environment-dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells. *Nature Commun.* 2012 Oct 16;3(1140):1-13
78. Mothe AJ, Tator CH. Advances in stem cell therapy for spinal cord injury. *J Clin Invest.* 2012 Nov;122(11):3824-34.
79. Shang Z, Wang R, Li D, Chen J, Zhang B, Wang M, et al. Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Therapeutic Strategies Based on 15 Types of Stem Cells in Animal Models. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 14;13:819861.
80. Liu T, Zhu W, Zhang X, He C, Liu X, Xin Q, et al. Recent Advances in Cell and Functional Biomaterial Treatment for Spinal Cord Injury. *Biomed Res Int.* 2022 Aug 8;2022:5079153.
81. Yousefifard M, Nasser Maleki S, Askarian-Amiri S, Vaccaro AR, Chapman JR, Fehlings MG, et al. A combination of mesenchymal stem cells and scaffolds promotes motor functional recovery in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine.* 2019 Nov 1;32(2):269-84.
82. Xiao Z, Tang F, Zhao Y, Han G, Yin N, Li X, et al. Significant Improvement of Acute Complete Spinal Cord Injury Patients Diagnosed by a Combined Criteria Implanted with NeuroRegen Scaffolds and Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplant.* 2018 Jun;27(6):907-15.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación estándar de la lesión medular publicada por la American Spinal Injury Association (ASIA).



NORMAS INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LESIÓN DE LA MÚDULA ESPINAL (ISNCSCI)



Nombre del Paciente: _____ Fecha/Hora del Examen: _____

Nombre Examinador: _____ Firma: _____

DERECHO

MOTOR	MÚSCULOS CLAVE	SENSITIVO	PUNTOS SENSITIVOS CLAVE
		Tacto Fino (TFD)	Pinchazo (PPD)
C2			
C3			
C4			
C5	Flexores del codo		
C6	Extensores de muñeca		
C7	Extensores de codo		
C8	Flexores de los dedos de la mano		
T1	Abductores del dedo meñique		
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
L2	Flexores de cadera		
L3	Flexores de rodilla		
L4	Dorsiflexores de tobillo		
L5	Extensores del dedo gordo del pie		
S1	Plantiflexores de tobillo		
S2			
S3			
S4-5			

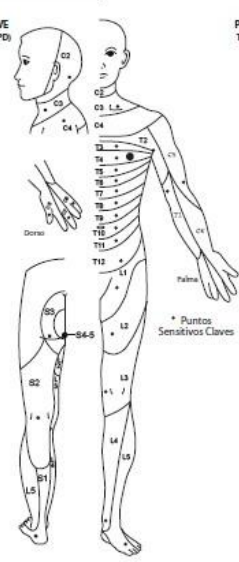
TOTALES DERECHA (MAXIMO)

ESD + ESI = RMES TOTAL (MAX (25))

EID + EII = RMEI TOTAL (MAX (25))

TFD + TFI = TF TOTAL (MAX (56))

PPD + PPI = PP TOTAL (MAX (56))



* Puntos Sensitivos Claves

IZQUIERDO

MOTOR	MÚSCULOS CLAVE	SENSITIVO	PUNTOS SENSITIVOS CLAVE
		Tacto Fino (TFI)	Pinchazo (PPI)
C2			
C3			
C4			
C5	Flexores del codo		
C6	Extensores de muñeca		
C7	Extensores de codo		
C8	Flexores de los dedos de la mano		
T1	Abductores del dedo meñique		
T2			
T3			
T4			
T5			
T6			
T7			
T8			
T9			
T10			
T11			
T12			
L1			
L2	Flexores de cadera		
L3	Extensores de rodilla		
L4	Dorsiflexores de tobillo		
L5	Extensores del dedo gordo del pie		
S1	Plantiflexores de tobillo		
S2			
S3			
S4-5			

TOTALES IZQUIERDA (MAXIMO)

ESD + ESI = RMES TOTAL (MAX (25))

EID + EII = RMEI TOTAL (MAX (25))

TFD + TFI = TF TOTAL (MAX (56))

PPD + PPI = PP TOTAL (MAX (56))

PARCIALES MOTORES

ESD + ESI = RMES TOTAL (MAX (25))

EID + EII = RMEI TOTAL (MAX (25))

PARCIALES SENSITIVOS

TFD + TFI = TF TOTAL (MAX (56))

PPD + PPI = PP TOTAL (MAX (56))

NIVELES NEUROLOGICOS

1. SENSITIVO D I

2. MOTOR D I

3. NIVEL NEUROLOGICO DE LA LESION (NLI)

4. COMPLETA O INCOMPLETA?

5. ESCALA DEFICIENCIA DE ASIA (AIS)

6. ZONA DE PRESERVACION PARCIAL

Graduación Función Motora

- 0 = Parálisis total
 - 1 = Contracción visible o palpable
 - 2 = Movimiento activo, rango de movimiento (ROM) completo con eliminación de gravedad
 - 3 = Movimiento activo, ROM completo contra la gravedad
 - 4 = Movimiento activo, ROM contra resistencia moderada en una posición muscular específica
 - 5 = (Normal) movimiento activo, ROM completo contra resistencia total en una posición muscular específica esperada en una persona sin deficiencia alguna
- NE** = No examinable (por inmovilización, dolor intenso tal que impide calificar al paciente, amputación de una extremidad, o contractura de más del 50% del ROM)
- 0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT*** = Condición no relacionada con una LME presente*

Graduación Sensitiva

- 0 = Ausente
 - 1 = Alterada, sea sensación disminuida o deficiente o hipersensibilidad.
 - 2 = Normal o intacta
- NE** = No Examinable
- 0*, 1*, NT*** = Presencia de una condición no relacionada a LME*
- Nota: Resultados motores o sensitivos anómalos deben ser relacionados con un "*" para indicar una deficiencia debido a una condición que no está relacionada a LME. La condición no relacionada a LME debería explicarse en el recuadro de comentarios junto con la información de cómo se determina el puntaje con fines de clasificación (al menos normal / no normal para clasificación).*

Cuándo Examinar Músculos No-Clave:

En un paciente con una clasificación de un aparente AIS B, la función de músculos no clave en más de 3 niveles por debajo del nivel motor en cada lado deben ser examinados, para clasificar la lesión con más veracidad (diferenciar entre AIS B y C)

Movimiento	Nivel de raíz
Hombro: Flexión, extensión, abducción, aducción, rotación interna y externa	C5
Codo: Supinación	
Codo: Pronación	
Muñeca: Flexión	C6
Dedos: Flexión interfalángica proximal, extensión	C7
Pulgar: Flexión, extensión y abducción en el plano del pulgar	
Dedos: Flexión en articulación metacarpofalángica	C8
Pulgar: Oposición, aducción y abducción perpendicular a la palma	
Dedos: Abducción del índice	T1
Cadera: Aducción	L2
Cadera: Rotación externa	L3
Cadera: Extensión, abducción, rotación interna	L4
Rodilla: Flexión	
Tobillo: Inversión y evasión	
Dedos del pie: Extensión metacarpofalángica e interfalángica proximal y distal	L5
Hallux o dedo gordo del pie: Flexión y abducción interfalángica proximal y distal	
Hallux: Aducción	S1

Escala de Deficiencia de ASIA (AIS)

- A = Completa.** No hay preservación de función motora ni sensitiva en los segmentos sacros S4-S5.
 - B = Sensitiva Incompleta.** Hay preservación de la función sensitiva pero no de la motora en los segmentos sacros más distales S4-5 (tacto fino o pinchazo en S4-5 o presión anal profunda), y no hay preservación de función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en uno u otro lado del cuerpo.
 - C = Motora Incompleta.** Se preserva la función motora en los segmentos sacros más caudales durante la contracción anal voluntaria (CAV) o el paciente cumple con los criterios de lesión sensitiva incompleta (función sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-S5 al examinar TF, PP o PAPI, con presencia de función motora en más de tres segmentos por debajo del nivel motor ipsilateral en cualquiera de los lados del cuerpo. (Esto incluye funciones de músculos clave o no-clave en más de tres segmentos por debajo del nivel motor para determinar el estado motor incompleto). Para AIS C - menos de la mitad de las funciones de músculo clave por debajo del NNL único tienen una clasificación de \geq mayor o igual que 3.
 - D = Motora Incompleta.** El estado motor incompleto tal y como fue definido arriba, con al menos la mitad (la mitad o más) de la función de los músculos clave por debajo del NNL con una clasificación de músculo mayor o igual a \geq 3.
 - E = Normal.** Si la sensibilidad y la función motora que se examinan con el ISNCSCI se clasifican como normales en todos los segmentos, y el paciente tenía déficits previos, entonces la clasificación AIS es E. Alguien sin LME Inicial no recibe grado AIS.
- Usando NE:** Para documentar los niveles sensitivo, motor, y el NNL, el grado de Escala de Deficiencia de ASIA (AIS), y la zona de preservación parcial (ZPP) cuando resulta imposible determinarlos basados en los resultados del examen.

Pasos en la Clasificación

El siguiente orden es el recomendado para determinar la clasificación en individuos con LME

1. **Determinar el nivel sensitivo para el lado derecho e izquierdo**
El nivel sensitivo es el dermatoma intacto más caudal, tanto para sensación de pinchazo como para tacto fino.
 2. **Determinar el nivel motor para el lado derecho e izquierdo.**
Definido como el músculo más bajo que tiene al menos grado 3 (examinado en posición supina), siempre y cuando las funciones de los músculos clave representados en segmentos arriba de ese nivel se juzgan como intactos (grado 5).
- Nota:** en regiones en donde no hay dermatoma para examinar, el nivel motor se presume que sea el mismo que el nivel sensitivo, si la función motora por arriba de ese nivel es también normal.
3. **Determinar el nivel neurológico de la lesión (NNL).**
Esto se refiere al nivel más caudal de la médula con sensibilidad intacta y fuerza en músculos antigravitatorios (3 o más) siempre y cuando la función sensitiva y motora rostralmente es normal (intacta) respectivamente. El NNL es el más caudal de los niveles motor y sensitivo determinados en pasos 1 y 2.
 4. **Determinar si la lesión es Completa o Incompleta.**
(i.e. ausencia o presencia de preservación sacra)
Si la contracción anal voluntaria = No Y todos los resultados sensitivos S4-5 = 0
Y presión anal profunda = No, entonces la lesión es Completa. De otra forma, la lesión es Incompleta.
 5. **Determinar el Grado de la Escala de Deficiencia de ASIA (AIS).**
Es la lesión **Completa*** si Sí, AIS-A
- No ↓
- Es la lesión **Motora Completa*** si Sí, AIS-B
- No ↓
- (No-contracción anal voluntaria O función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en cualquier lado, si el paciente tiene una clasificación sensitiva incompleta)
- Al menos la mitad (la mitad o más) de los músculos clave por debajo del nivel neurológico de la lesión están en grado 3 o mejor?
- No ↓ Sí ↓
- AIS=C AIS=D
- Si la sensibilidad y la función motora son normales en todos los segmentos, AIS = E
- Nota:** AIS E se usa en exámenes de seguimiento cuando una persona con una LME documentada ha recuperado función normal. Si durante el examen inicial no se encuentra deficiencia, la persona está neurológicamente intacta y la Escala de Deficiencia de ASIA no aplica.
6. **Determina la zona de preservación parcial (ZPP).**
La ZPP se usa solo en lesiones con ausente función motora (no CAV) O función sensitiva (no SAP) no sensibilidad al TF y Pinchazo) en los segmentos sacros más distales S4-5, y se refiere a aquellos dermatomas y miofascias distales a los niveles sensitivo y motor que permanecen parcialmente inervados. Con preservación sacra o función sensitiva, la ZPP sensitiva no es aplicable y por lo tanto "NA" se registra en la casilla de la hoja de trabajo. De igual manera, si CAV está presente, la ZPP no es aplicable y registrada como "NA"



ANEXO 2. Herramienta Cochrane: Check-list del análisis de riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados.

Dai et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado “14 pacientes con LME completa y crónica cervical son seleccionados y asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos experimentales”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación de la asignación
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	“Todos los procedimientos de evaluación e inspección fueron simple ciego” Comentario: no es probable que el resultado esté influido por el cegamiento incompleto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	“Todos los procedimientos de evaluación e inspección fueron simple ciego”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Saini et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado: “27 pacientes con lesión medular aguda completa fueron asignados aleatoriamente a recibir BMSC o placebo (vía intramedular) intraoperatoriamente.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	“Los números aleatorios se generaron con un programa informático. Para ello se utilizaron bloques permutados de longitud variable. En el centro de investigación clínica se guardaron sobres cerrados opacos, numerados secuencialmente, que contenían las asignaciones. “
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	“Se trataba de un ECA doble ciego en el que tanto el paciente como el neurocirujano desconocían la asignación del tratamiento también después de la aleatorización.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	No hay cegamiento de la evaluación de resultados “Se trataba de un ECA doble ciego”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes. 5 pacientes del grupo control y 3 del grupo de células madre fallecen durante el seguimiento por neumonía asociada a ventilación, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa 1(p = 0.31)
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Yang et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado "Se seleccionaron 68 pacientes con LME ingresados en nuestro hospital y se dividieron aleatoriamente en los grupos A y B."
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Abdelaziz et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado “Este estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado incluyó a 30 pacientes consecutivos con LME dorsal traumática crónica.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	El método de ocultación no se describe
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Song et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado “Un total de 36 pacientes con lesión medular aguda fueron divididos aleatoriamente en grupo de control y grupo experimental”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	“Estos pacientes se dividieron en el grupo experimental y el grupo de control (ambos n=18) según el método de tabla de números aleatorios.”
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No se menciona la presencia de cegamiento
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

El-Kheir et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado “ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	“Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos en función de los números de codificación.”
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	“Ensayo clínico controlado en fase I/II con observador simple ciego” Comentario: no es probable que el resultado esté influido por el cegamiento incompleto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	“Ensayo clínico controlado en fase I/II con observador simple ciego”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos o faltantes.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Chhabra et al.		
Dominio	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Ensayo clínico aleatorizado “Los sujetos inscritos (n=21) fueron aleatorizados y divididos en tres grupos”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	“La aleatorización se realizó mediante una caja de aleatorización preestablecida antes del inicio del estudio”
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	“Simple ciego”, “Los investigadores que administraron la intervención no estaban cegados al programa de aleatorización.” Comentario: no es probable que el resultado esté influido por el cegamiento incompleto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	“Todas las evaluaciones fueron realizadas por un evaluador ciego”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	“Se dispone de datos de seguimiento a los 6 y 12 meses de todos los sujetos, excepto de tres que no acudieron al seguimiento a los 6 meses y de dos a los 12 meses de la intervención” aunque es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados de interés se describieron de una manera preespecificada
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

ANEXO 3. Herramienta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies): Check-list del análisis de riesgo de sesgo de los ensayos clínicos no aleatorizados

Karamouzian et al.			
	DOMINIO	RIESGO	APOYO
Previo a la intervención	Sesgo de confusión	Bajo riesgo	Las variables no influyen sobre la probabilidad de que suceda la intervención o en la probabilidad del desenlace
	Sesgo de selección	Bajo riesgo	No se detectan factores relacionados con el resultado y la intervención
Al momento de la intervención	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Bajo riesgo	No se detecta clasificación errónea del estado de la intervención
Posterior a la intervención	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Bajo riesgo	No hay diferencias sistemáticas en el cuidado previsto entre los grupos de intervención y control
	Sesgo por datos perdidos	Bajo riesgo	No hay pérdidas de seguimiento de los sujetos incluidos
	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Bajo riesgo	Los métodos de evaluación son los mismos en ambos grupos: escala ASIA
	Sesgo de reporte selectivo de resultados	Bajo riesgo	No parece existir reporte selectivo de los resultados que dependa de los hallazgos.

Chernykh et al.			
	DOMINIO	RIESGO	APOYO
Previo a la intervención	Sesgo de confusión	Bajo riesgo	Las variables no influyen sobre la probabilidad de que suceda la intervención o en la probabilidad del desenlace
	Sesgo de selección	Bajo riesgo	No se detectan factores relacionados con la intervención y con el desenlace
Al momento de la intervención	Sesgo en la clasificación errónea de las intervenciones	Bajo riesgo	No se detecta clasificación errónea del estado de la intervención
Posterior a la intervención	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Bajo riesgo	No hay diferencias sistemáticas en el cuidado previsto entre los grupos de intervención y control
	Sesgo por datos perdidos	Bajo riesgo	No se reporta pérdidas de seguimiento de los sujetos incluidos
	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Bajo riesgo	Los métodos de evaluación de los resultados son los mismos en ambos grupos: escala ASIA, Barthel y Ashworth
	Sesgo de reporte selectivo de resultados	Bajo riesgo	No se observa reporte selectivo de los resultados que dependa de los hallazgos

Yoon et al.			
	DOMINIO	RIESGO	APOYO
Previo a la intervención	Sesgo de confusión	Bajo riesgo	Las variables no influyen sobre la probabilidad de que suceda la intervención o en la probabilidad del desenlace
	Sesgo de selección	Bajo riesgo	No se detectan factores relacionados con la intervención y con el desenlace
Al momento de la intervención	Sesgo en la clasificación errónea de las intervenciones	Bajo riesgo	No se detecta clasificación errónea del estado de la intervención
Posterior a la intervención	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Bajo riesgo	No hay diferencias sistemáticas en el cuidado previsto entre los grupos de intervención y control
	Sesgo por datos perdidos	Bajo riesgo	Hay pérdidas de seguimiento, pero es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero
	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Bajo riesgo	Los métodos de evaluación de los resultados son los mismos en ambos grupos: escala ASIA, dolor neuropático y RM
	Sesgo de reporte selectivo de resultados	Bajo riesgo	No parece existir reporte selectivo de los resultados que dependa de los hallazgos

Kishk et al.			
	DOMINIO	RIESGO	APOYO
Previo a la intervención	Sesgo de confusión	Bajo riesgo	No existen variables que influyen sobre la probabilidad de que suceda la intervención o en la probabilidad del desenlace
	Sesgo de selección	Bajo riesgo	No se detectan factores relacionados tanto con la intervención como con el desenlace
Al momento de la intervención	Sesgo de información	Bajo riesgo	No se detecta clasificación errónea del estado de la intervención
Posterior a la intervención	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Bajo riesgo	No hay diferencias sistemáticas en el cuidado previsto entre los grupos de intervención y control
	Sesgo por datos perdidos	Bajo riesgo	No se reporta pérdidas de seguimiento de los sujetos incluidos
	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Bajo riesgo	Los métodos de evaluación de los resultados son los mismos en ambos grupos: escala ASIA, escala Ashworth, FAC, cuestionarios de control vesical e intestinal
	Sesgo de reporte selectivo de resultados	Bajo riesgo	No parece existir reporte selectivo de los resultados que dependa de los hallazgos