

Rehabilitación locomotora hipóxica para la injuria de médula espinal incompleta

No se trata de un oxímoron

Ela B. Plow, PhD, PT
Michael G. Fehlings, MD,
PhD, FRCSC, FACS

Dirección para correspondencia
al Dr. Fehlings:
Michael.Fehlings@uhn.ca

Neurology® 2014;82:98-99

La neurorrehabilitación está experimentando un cambio de paradigma hacia tratamientos que sean tanto efectivos como eficientes, debido al aumento de la demanda en la práctica clínica y por el peso de los enormes gastos del sistema de salud. Los esfuerzos están dirigidos a encontrar maneras de maximizar el potencial de recuperación con el enfoque en vías que hayan quedado indemnes. Las vías residuales pueden reorganizarse durante la recuperación, mediante plasticidad o mejoría de la eficiencia a nivel de las sinapsis preexistentes y la colateralización de fibras sobrevivientes para crear nuevos circuitos.¹ La capitalización del potencial para la plasticidad y la utilización de métodos que puedan aumentar este potencial son los 2 temas principales para la actual investigación en rehabilitación. En este número de *Neurology*® Hayes et al.² presentan un estudio que intenta abordar ambos.

Los autores introducen un estrategia única para aprovechar la plasticidad en las vías indemnes en pacientes con injuria de médula espinal (IME) incompleta para colaborar con la rehabilitación locomotora. Este paradigma no convencional involucró la exposición a hipoxia intermitente diaria durante 5 días. Los pacientes con IME incompleta (C2-T2) recibieron 15 períodos de 90 segundos de hipoxia alternando con 60 segundos de oxigenación normal, durante un total de 37.5 minutos cada día. La hipoxia consistió en respirar aire que contenía bajas concentraciones de oxígeno (10%) a través de una máscara de no reinhalación, mientras que el aire normoxémico contenía el usual oxígeno al 21%. Fueron realizados 2 estudios separados, cada uno utilizando un diseño aleatorizado, ciego, cruzado y controlado. Un estudio examinó si la hipoxia aguda intermitente diaria era efectiva para mejorar la velocidad y resistencia de la marcha en comparación a la oxigenación normal; el segundo estudio evaluó si la combinación de hipoxia con marcha, iniciada dentro de los 60 minutos de la hipoxia, era más favorable que la marcha junto con la oxigenación normal. Los pacientes caminaron durante 30 minutos a esfuerzo máximo. El cruzamiento entre la hipoxia y la oxigenación normal ocurrió al menos 2 semanas después de la finalización del primer tratamiento. Con 5 sesiones diarias de hipoxia los pacientes mostraron mejoría en la velocidad, mientras que la combinación de la terapia hipóxica con el posterior entrenamiento de la marcha generó mayores efectos en la resistencia. Globalmente, la combinación de hipoxia con marcha mostró cambios clínicamente significativos en la velocidad en 30% de los pacientes y en la resistencia en > 70%.

La naturaleza única del protocolo hace surgir varios interrogantes. ¿Cómo es que un tratamiento que requiere que los individuos inhalen bajas concentraciones de oxígeno realmente ayuda a la función locomotora, y más aún en aquellos pacientes con capacidad

respiratoria y motora comprometida? Los posibles mecanismos han sido discutidos en trabajos previos.^{3,4} En modelos en rata los episodios de hipoxia aguda mejoran las capacidades respiratorias y motoras de los miembros en asociación con la plasticidad por debajo del nivel de la lesión. Las señales de plasticidad incluyen la mayor expresión de proteínas tróficas en las neuronas motoras frénicas (C4, músculos diafragmáticos) y en aquellas que inervan los músculos de los miembros (C7).³ El gatillo puede ser la liberación espinal de serotonina inducida por la hipoxia,⁵ que desencadena una cascada celular, que aumenta los cambios en proteínas, que favorecen la plasticidad motora y respiratoria. Otros mecanismos no explorados podrían incluir la inducción de la cascada de señalización del factor vascular de crecimiento endotelial inducible por hipoxia (HIF-VEGF), conocido por ser desencadenado por la hipoxia, y que tiene influencia en la reparación neural y en la plasticidad postraumática.⁶ Otra pregunta obvia es si esta técnica es segura y clínicamente realizable. Los autores enfatizan que el uso de hipoxia aguda en vez de crónica no estuvo asociado a signos clínicos de distrés respiratorio o cardíaco o a la aparición de una respuesta autonómica paroxística (disreflexia), que puede ocurrir en pacientes con lesiones por encima de T6.

Como primera evaluación clínica de este tipo, hay varias preguntas clave que falta responder antes de que esta técnica pueda ser trasladada a la práctica. El mecanismo del beneficio todavía no fue examinado en humanos, aunque sí parcialmente en animales. ¿Los beneficios involucran puramente a la plasticidad espinal o están explicados parcialmente por una mejoría en la función cardiorrespiratoria, o tal vez una mayor capacidad de tolerar la fatiga? ¿Son estos mecanismos análogos a los mecanismos de mejoría en el desempeño del ejercicio en atletas competitivos que utilizan entrenamiento hipóxico a mayor altitud? ¿Es la plasticidad espinal lo que lidera o lo que le sigue a una respuesta sistémica cardiovascular, eritropoyética y de adaptación muscular desencadenada por la hipoxia? Los métodos para estudiar el sistema espinal de reorganización y activación voluntaria en la marcha (como alternativa al condicionamiento de la función pulmonar y cardiorrespiratoria) pueden ayudar a disociar los procesos subyacentes. ¿Son los resultados generalizables? Todos salvo 2 pacientes en el estudio eran grado D en el *American Spinal Injury Association* (la IME incompleta más funcional); ¿los efectos beneficiosos son solo posibles en una subpoblación restringida con mínimo daño de los sistemas frénico y somatomotor y la habilidad para alcanzar un máximo esfuerzo en las actividades aeróbicas?⁷ Si el efecto emerge puramente de la plasticidad espinal por debajo del nivel de la lesión, ¿los beneficios serían reproducibles en pacientes con lesiones por debajo de C2-T2, sin compromiso de neuronas respira-

Véase pág. 5

De los Departments of Biomedical Engineering and Physical Medicine and Rehabilitation, and the Center for Neurological Restoration (E.B.P.), Cleveland Clinic, Cleveland, OH; the Department of Genetics and Development (M.G.F.), Toronto Western Research Institute, University Health Network; the Krembil Neuroscience Centre (M.G.F.), Spinal Program, Toronto Western Hospital, University Health Network y el Department of Surgery (M.G.F.), Division of Neurosurgery and Spinal Program, University of Toronto, Canada.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final de la editorial.

rias? ¿Es factible el tratamiento propuesto? ¿La hipoxia intermitente es mejor implementada como “*plasticity-promoting primers*” (promotores de la plasticidad según palabras de los autores) en escenarios clínicos, o podrá ser alguna vez trasladada a programas comunitarios o en domicilio? Como reportan los autores, los beneficios de las sesiones diarias durante 5 días solo se mantienen por un par de semanas; la dosis luego se convierte en relevante clínicamente, ya que es importante encontrar un balance entre maximizar y mantener los beneficios, especialmente si hay potenciales riesgos de seguridad.

Hayes et al.² presentan evidencia de alta calidad en apoyo a un novedoso tratamiento potencial, prometedor en comparación con otros tratamientos contemporáneos de rehabilitación de la marcha. El efecto fue observado utilizando un diseño aleatorizado, controlado y cruzado, lo cual es un desafío para la investigación en rehabilitación. Requiere un período de descanso adecuado, equivalencia basal y estabilidad en las mediciones. Para acelerar la aceptación clínica de nuevos enfoques prometedores como el presentado aquí, sería significativa una evaluación exhaustiva de la evidencia, que incluya estudios de casos, grupos focales y evaluaciones programadas.⁸ Debido a que la utilidad de la rehabilitación locomotora contemporánea prometedora que promueve plasticidad espinal, como el entrenamiento con marcha en cinta, está siendo cuestionada debido a sus restricciones de costo y su naturaleza de recurso intensivo,⁸ la iniciativa de Hayes et al. para maximizar los resultados de la rehabilitación estándar ayudándola con estrategias para promover la plasticidad, está en línea con las demandas de mejorar la eficiencia. Para futura aplicación clínica se necesitan estudios para investigar otras medidas de resultado (*outcome measures*), el balance entre dosis y seguridad, la factibilidad de su aplicación y los mecanismos de acción propuestos en humanos. El trabajo de Hayes et al.² es un excelente paso desde una perspectiva clínica.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Ela Plow: borrador/visión del manuscrito, concepto y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos. Michael G. Fehlings: borrador/visión del manuscrito, concepto y diseño del estudio, supervisión del estudio, obtención de fondos.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

No se reportan aportes de fondos.

DECLARACIÓN DE INTERESES

E.B. Plow está apoyado por el Department of Defense/US Army's Medical Research and Materiel Command, American Heart Association y NIH K01HD069504. M.G. Fehlings está apoyado por el Gerald and Tootsie Halbert Chair in Neural repair and Regeneration y recibe apoyo de una beca de los Canadian Institutes of Health Research, Christopher and Dana Reeve Foundation, AOSpine y Wings for Life Foundation. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 2001;2: 263–273.
2. Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, Mitchell GS, Rymer WZ, Trumbower RD. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial. *Neurology* 2014;82:104–113.
3. Lovett-Barr MR, Satriotomo I, Muir GD, et al. Repetitive intermittent hypoxia induces respiratory and somatic motor recovery after chronic cervical spinal injury. *J Neurosci* 2012;32:3591–3600.
4. Baker-Herman TL, Fuller DD, Bavis RW, et al. BDNF is necessary and sufficient for spinal respiratory plasticity following intermittent hypoxia. *Nat Neurosci* 2004;7:48–55.
5. Baker-Herman TL, Mitchell GS. Phrenic long-term facilitation requires spinal serotonin receptor activation and protein synthesis. *J Neurosci* 2002;22:6239–6246.
6. Liu Y, Figley S, Spratt SK, et al. An engineered transcription factor which activates VEGF-A enhances recovery after spinal cord injury. *Neurobiol Dis* 2010;37:384–393.
7. Furlan JC, Noonan V, Singh A, Fehlings MG. Assessment of impairment in patients with acute traumatic spinal cord injury: a systematic review of the literature. *J Neurotrauma* 2011;28:1445–1477.
8. Harkema SJ, Hillyer J, Schmidt-Read M, Ardolino E, Sisto SA, Behrman AL. Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1588–1597.