



Artículo de Revisión

Aplicaciones terapéuticas para la lesión de médula espinal

Therapeutic applications for spinal cord injury

César Antonio Pérez-Estudillo^{1a*}, Daniel Sánchez Alonso^{+b}, María Leonor López-Meraz^{1a}, Consuelo Morgado-Valle^{1a}, Luis Beltran-Parrazal^{1a}, Genaro Alfonso Coria-Avila^{2a}, María Elena Hernández Aguilar^{3a}, Jorge Manzo Denes^{2a}

¹Cuerpo Académico de Neurofisiología. ²Cuerpo Académico de Neurociencias. ³Cuerpo Académico de Neuroendocrinología. ^aCentro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México. ^{+b}Instituto de Investigaciones Biomédicas y Biotecnológicas Aplicadas a la Medicina Tradicional, A.C. Xalapa, Ver.

Recibido: 28 de agosto de 2018

Aceptado: 14 de noviembre de 2018

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2018/21/21.html

Resumen

En el Sistema Nervioso Central, los mecanismos celulares de auto-protección y regeneración se alteran después de algún tipo de lesión. La lesión completa o incluso parcial de la médula espinal produce un daño neural permanente y, como consecuencia, existe una nula auto-recuperación. La recuperación debida al uso de terapias es muy limitada, porque dichas terapias no son eficaces para la protección y regeneración neuronal. En la búsqueda de una recuperación total del sujeto parapléjico o cuadripléjico, se han desarrollado investigaciones a nivel básico y algunas han sido llevadas a la clínica. Gracias a esas investigaciones se han descubierto los mecanismos responsables de la falta de regeneración espinal y se han diseñado estrategias terapéuticas que proponen limitar la barrera conocida como cicatriz glial del tejido espinal dañado. Dichas estrategias incluyen trasplantes de astrocitos inmaduros, fragmentos de tejido neural embrionario, células madre, entre otros, para aumentar la regeneración neuronal contra el ambiente inhibitorio, y para reemplazar el tejido neuronal dañado. Por otro lado, la fisioterapia juega un papel vital en la rehabilitación de sujetos con lesión espinal. Sin embargo, en distintos modelos animales este tipo de estudios ha sido poco exitoso, y los resultados son todavía polémicos para su aplicación en humanos. Actualmente, los tratamientos farmacológicos en pacientes con lesión espinal son caros. Este artículo de revisión propone que la electro-acupuntura y la fitoterapia podrían funcionar como nuevas estrategias de reparación espinal. Además, con este tipo de tratamiento, la rehabilitación de sujetos con lesión de médula espinal sería menos costosa.

Palabras clave: Lesión de médula espinal, Neuroprotección, Regeneración neuronal, Centella asiática, Ratas Wistar.

Abstract

In the Central Nervous System, the cellular mechanisms of self-protection and regeneration are altered after some type of injury. Complete or even partial injury to the spinal cord causes permanent neural damage and, as a result, there is no self-recovery. The recovery due to the use of therapies is very limited because such therapies are not effective for protection and neural regeneration. In the search for a total recovery of the paraplegic or quadriplegic subject, a lot of researches have been done at the basic level and some have been taken to the clinic. Due to these researches, the mechanisms responsible for the lack of spinal regeneration have been discovered and therapeutic strategies have been designed to limit the barrier known as the glial scar of damaged spinal tissue. Such strategies include grafts of immature astrocytes, fragments of embryonic neural tissue, stem cells, among others, to increase neuronal regeneration against the inhibitory environment, and to replace damaged neuronal tissue. On the other hand, physiotherapy plays a vital role in the rehabilitation of subjects with spinal injury. However, in different animal models this type of studies has been unsuccessful, and the results are still controversial for its application in humans. Currently, pharmacological treatments in patients with spinal injury are expensive. This review article proposes that electro-acupuncture and phytotherapy could work as new spinal repair strategies. Moreover, with this type of treatment, the rehabilitation of subjects with spinal cord injury would be less expensive.

Keywords: Spinal cord injury, Neuroprotection, Neural regeneration, Centella asiática, Wistar rats.

*Correspondencia: Dr. César Antonio Pérez Estudillo. Centro de Investigaciones Cerebrales (CICE), Universidad Veracruzana. Unidad de Ciencias de la Salud, Calle Médicos y odontólogos s/n, Col. Unidad del Bosque, Xalapa, Ver. C.P. 91010. Teléfono: (228) 8418900 Ext. 16304 Correo electrónico: cesperez@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

El sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) están formados por distintos tipos de neuronas que transmiten y procesan toda la información que nos llega desde los órganos de los sentidos, permitiéndonos movernos y a su vez adaptarnos al ambiente externo. Sin embargo, su función no se limita únicamente a eso, también recibe estímulos de todos los órganos internos. Tanto el SNP y el SNC interpretan esos estímulos y actúan en consecuencia; impartiendo órdenes a los músculos y a las glándulas para que cumplan con sus funciones de acuerdo a las necesidades del cuerpo. El sistema nervioso en general también contiene otro tipo de células que se le conocen como glía, las cuales funcionan nutriendo a las neuronas y regulando sus neurotransmisores. En un contexto anatómico, el SNC comprende el cerebro, el tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Todas estas estructuras están protegidas por el cráneo y la columna vertebral.

Existen muchas patologías y traumatismos que pueden afectar el correcto funcionamiento del SNC, como pueden ser accidentes cerebrovasculares, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer, así como distintos tipos de lesión de médula espinal, etc.

La lesión de médula espinal (LME) frecuentemente lleva a la pérdida de control supraespinal de funciones motoras, sensoriales y autonómicas por debajo del sitio de lesión. Los problemas generales que plantea el trauma medular es la formación de la cicatriz glial, la cual es una formación celular-molecular inhibitoria del crecimiento axonal. Además, el daño en la médula espinal genera procesos que consisten en un daño primario y un daño secundario, que pueden extenderse debido a la muerte de neuronas y células gliales ocasionada por la excitotoxicidad, isquemia y disfunción metabólica que se genera minutos después de la lesión. El estrés oxidativo que se genera después de una lesión medular es una de las principales causas del daño secundario, y junto a los radicales libres tóxicos, puede llevar a la muerte celular secundaria de las neuronas en la médula espinal. De esta forma, la LME es la principal discapacidad crónica que afecta millones de personas en todo el mundo. Esta revisión

comprende algunos tratamientos farmacológicos que se han utilizado en pacientes o en modelos animales con lesión de médula espinal. Se debe considerar que muchas terapias actuales son muy costosas y ofrecen una recuperación parcial de la médula espinal dañada. También aborda tratamientos alternativos, que ofrecen recuperaciones funcionales óptimas y menos costosas que podrían usarse en sujetos que padecen esta patología.

2. Desarrollo

La lesión de médula espinal es una de las discapacidades más graves que puede sufrir una persona, afecta tanto a hombres como a mujeres en edad laboral, y por tanto sus repercusiones rebasan el ámbito familiar. Esto ha ampliado el estudio acerca de la fisiología de la lesión de médula espinal.^{1,2}

La causa principal es por trauma, destacando los accidentes automovilísticos, caídas de altura, heridas por arma de fuego, y prácticas deportivas. A nivel mundial, los accidentes de tráfico son la mayor causa de lesión en médula espinal. En México no existen informes exactos de la incidencia y la prevalencia de la lesión de médula espinal. Sin embargo, se estima que hay una incidencia de 18.1 lesionados por millón de habitantes cada año, sucede más en hombres, entre los 16 y 35 años de edad, etapa primordial de la vida productiva. Estos datos son muy similares a los que se presentan en todo el mundo. Por lo tanto, el gasto para la familia, para el sector salud y para el país respectivo es muy alto.^{1,2}

Hasta el 45% de las LME resultan en anomalías completas (pérdida total de sensación y función debajo del nivel de la lesión) y 55% a incompletas (pérdida parcial de la función). La mejoría en la región local del daño y la falta de recuperación distal al daño sugieren que la capacidad regenerativa de la médula es mejor en los somas neurales con axones de corta longitud que en las vías con axones que recorren largas distancias, que incluyen la propiocepción, táctil y el resto de las funciones sensoriales, además de todas las fibras nerviosas motoras.³ Así, la capacidad intrínseca regenerativa del SNC es insuficiente para una adecuada recuperación funcional, con un pobre pronóstico cuando se

lesionan las vías neurales largas. A diferencia del sistema nervioso periférico, en el que sí hay regeneración axonal, en el SNC se han identificado mecanismos fisiopatológicos que no permiten la reconexión de las vías o fascículos espinales.⁴

Actualmente, la investigación científica ha ayudado a describir algunos mecanismos involucrados en diversos procesos relacionados con la lesión de médula espinal. Las nuevas terapias de rehabilitación, cuyo objetivo es el restablecimiento de los circuitos neuronales mediante el movimiento inducido con aparatos y la estimulación eléctrica de músculos están ayudando a los sujetos lesionados a recuperar algunas funciones motoras. Estas investigaciones están dirigidas en proteger a las células nerviosas sobrevivientes del daño, así como reemplazar a las células nerviosas dañadas y estimular el crecimiento de los axones nuevamente para dirigir sus conexiones y funciones en forma adecuada.

3. Mecanismos bioquímicos involucrados en la lesión de la médula espinal

Se sabe que después de una lesión de médula espinal se produce una pérdida de neuronas y de células gliales, alrededor del sitio de lesión. Se origina en primer lugar una necrosis celular que se traduce morfológicamente por una disrupción de la membrana celular que conlleva a alteraciones metabólicas irreversibles. Después de la lesión de médula espinal se desencadenan una serie de alteraciones histopatológicas, así como una cascada de mecanismos bioquímicos que afectan a la sustancia gris y a la sustancia blanca de la médula espinal y que son los responsables de los daños irreparables que acompañan a la lesión inicial. En las últimas décadas, ha cobrado importancia el conocimiento del daño primario y daño secundario, que se desarrollan en las horas o días siguientes al traumatismo y que aumentan el daño tisular espinal.⁵

Además del choque espinal, que corresponde a una depresión de los procesos sensoriales, motores y autonómicos, se sabe que en el daño primario ocurren distintos procesos bioquímicos inmediatos a la lesión

espinal. Se ha reportado que hay un pico inicial en la acumulación de calcio (Ca^{+2}) intracelular (normalmente a los 15 min, con un aumento a las 4 horas después del daño espinal), lo que estimula una mayor liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato, desembocando en un proceso de excitotoxicidad para las neuronas vecinas que no fueron afectadas por el insulto de la lesión. Por otro lado, el exceso de Ca^{+2} produce la activación de fosfolipasas (C y A2) que son dependientes de calcio y que a su vez llevan a una producción de araquidonato, de cuyo metabolismo se obtienen radicales libres, tromboxanos y leucotrienos. Estos tres promueven el daño tisular y la inflamación ya que destruyen a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos dando lugar a la formación de lipoperóxidos que destruyen las membranas de células no dañadas.⁶

Otro proceso que forma parte del daño primario y que aparece en las primeras horas después de una lesión espinal, es la existencia de un ambiente anaeróbico en el sitio de lesión. Se presenta una muerte celular primaria, y aparece una respuesta inflamatoria aunada al desarrollo de procesos necróticos y degeneración de los axones dañados.^{6,7} Todos estos eventos, aunque se presentan en el sitio de la lesión, llevarían consecuencias, en unas horas o días después, en otras áreas distantes como se ha reportado en el área lumbosacra de la médula espinal,⁸ núcleos hipotalámicos,⁹ núcleos del tallo cerebral¹⁰ y cerebelo.¹¹

4. Distintos tratamientos involucrados en la lesión de la médula espinal

En base a esto, se han realizado estudios de reparación funcional desde principios de los 80's. Así, un grupo de investigadores demostraron que el trasplante de un segmento del nervio ciático en el sitio de lesión espinal permitía a los axones crecer largas distancias.¹² Con este estudio se consiguió el crecimiento de axones dañados. Sin embargo, la formación de sinapsis adecuadas es esencial para la restauración funcional de fibras centrales que emergen de

los implantes del nervio periférico, y en este estudio se observó que las fibras que crecieron fueron incapaces de establecer sinapsis apropiadas. En otro estudio, se mostró que las lesiones cerebrales inducían un aumento significativo en la producción de factores neurotróficos por el tejido lesionado. Estos factores permitían la supervivencia de neuronas trasplantadas y su integración sináptica parcial con el tejido huésped.¹³

Además, existen reportes dentro de esta estrategia de trasplantes de células de glía envolvente del bulbo olfatorio (estas células presentan propiedades intermedias entre los astrocitos y las células de Schwann), donde habían sido trasplantadas en la médula espinal de ratas con lesión dorsal T8, donde ayudaban a que haces aferentes sensoriales penetraran en la médula, cruzando la mielina de la banda de Lissauer y en algunos casos, el asta dorsal contralateral.¹⁴

También existen reportes que han utilizado un hidrogel de polímero conocido como NeuroGel, en donde se mostró que en el sitio de lesión promueve la formación de glía, vasos capilares y axones de médula espinal en el gato.¹⁵ Por ello, esta tecnología es potencial para promover la formación de tejido neuronal y angiogénesis.

La cicatriz glial está compuesta principalmente de astrocitos reactivos y el tipo de moléculas inhibitoras del crecimiento axonal producidas por estos astrocitos reactivos después de la lesión de médula espinal son los proteoglicanos (sulfato de condroitina), los cuales son inhibidores del crecimiento de axones in vitro. Estas moléculas están presentes en grandes cantidades en la matriz extracelular y su manipulación puede ser muy útil para el tratamiento de la lesión de médula espinal. La enzima condroitinasa ABC remueve los grupos de glicosaminoglicanos (formadores de proteoglicanos), lo que permite la regeneración de los axones y se establezcan conexiones funcionales en ratas adultas con lesiones de la columna dorsal de la médula espinal.¹⁶

Las neurotrofinas son proteínas reguladoras fundamentales del sistema

nervioso que preparan a las células para producir la maquinaria molecular necesaria para el crecimiento. Algunas previenen la muerte de oligodendrocitos, otras promueven el crecimiento otra vez de los axones y su supervivencia. Desafortunadamente, la producción natural de neurotrofinas en la médula espinal decae en vez de aumentar durante las semanas posteriores a la lesión espinal.¹⁷ Diversas investigaciones han realizado pruebas para determinar si la elevación artificial de estos niveles después de ocurrida la lesión puede aumentar la regeneración. Con ello, las neurotrofinas se han introducido por inyección, infusión continua o por introducción de geles saturados e inclusive por implante intratecal; pero estos medios no alcanzaron concentraciones elevadas en el sitio de lesión. Sin embargo, las neurotrofinas son en efecto sustancias que naturalmente pueden generar acciones poderosas en el desarrollo normal y mejorar la función luego del daño medular. Así como sus acciones fisiológicas pueden aumentar su utilidad en la promoción de recuperación funcional, también pueden conducir a efectos colaterales indeseables (dolor, espasticidad). Por lo tanto, es importante considerar que es necesario comprender claramente su fisiopatología y sus acciones tróficas para conseguir una regeneración exitosa.¹⁸

En otras investigaciones han utilizado factor de crecimiento nervioso (NGF) vía intranasal, de esta manera no cruza la barrera hematoencefálica y tiene influencia sobre las neuronas de la médula espinal, la investigación la realizaron en modelos de lesión de médula espinal con ratas adultas, administrando una dosis intranasal del NGF en ambas fosas nasales durante un día o 3 semanas de manera consecutiva, encontrando un aumento en el contenido de NGF y un aumento de la expresión del receptor del NGF (NGFR).

Tabla I. Estudios de los tratamientos experimentales que se han utilizado para mejorar el desempeño motor después de una lesión de médula espinal en ratas (modificada de²³).

Lesión	Nivel	Animal	Tratamiento	Efecto informado y sistema de evaluación utilizado
STI	T8	Rata adulta	Anticuerpo monoclonal IN-1	Mejora reflejos, locomoción levemente, cinemática
STC-S	T8	Rata adulta	Trasplante de nervios, aFGF	Mejora levemente la locomoción, cinemática
STC-S	T9	Rata adulta	Canales con células de Schwann	Mejora la locomoción, BBB: 8/21 frente a 6/21
STI-S	T8	Rata neonatal	Trasplante de segmento medular embrionario	Mejora la locomoción, reflejos, parámetros cinemáticos
STC-S	T10	Rata neonatal	Trasplante de segmento medular embrionario	Mejora reflejos y coordinación entre extremidades
STC-S	T7	Rata adulta crónica	Segmento medular embrionario+FNT	Mejora la locomoción, cinemática
STC-S	T8	Rata adulta	Infusión de BDNF	Mejora la locomoción, BBB: 6/21 frente a 2/21
SUFL	C3	Rata adulta	Fb-BDNF	Aumenta la frecuencia de uso de la extremidad anterior
LETCE	C1	Rata adulta	Trasplante de glía envolvente	Mejora el alcance con la extremidad anterior
STC	T8	Rata adulta	Trasplante de glía envolvente	Aumenta movimientos de flexo-extensión al trepar
STC-S	T10	Rata adulta	Trasplante de mucosa olfatoria	Mejora la locomoción: BBB: 4/21 frente a 1/21
C-LI	T9	Rata adulta	NeuroGel	Mejora la locomoción: BBB previo 4/21, posterior 5/21
LCD	T7	Rata adulta	Fb-NT3	Menos errores en la locomoción sobre una rejilla
STC	T9	Rata adulta	Trasplante de macrófagos activados	Mejora la locomoción, BBB: 7/21 frente a 1/21
C-LI	T10	Rata adulta	Trasplante de células madre	Mejora la locomoción, BBB: 10/21 frente a 8/21

Abreviaturas

STI: sección transversal incompleta; STI-S: sección transversal incompleta, retirando tejido; STC: sección transversal completa, sin retirar tejido;

STC-S: sección transversal completa, retirando un segmento medular; SUFL: sección unilateral del funículo lateral; LETCE: lesión electrolítica del tracto corticoespinal; C-LI: contusión con lesión incompleta; LCD: lesión de las columnas dorsales; C: compresión; C-LI: compresión con lesión incompleta.

Fb-: fibroblastos secretores de FNT (factores neurotróficos). IN-1; BDNF (factor neurotrópico derivado cerebral); Fb-NT3 (neurotrofina-3); aFGF: factor de crecimiento de fibroblastos ácido; BBB (escala de locomoción Basso, Beattie, Bresnahan).

Encontraron estos aumentos 24 horas después de la administración intranasal de factor de crecimiento nervioso en ratas sanas, mientras que el tratamiento diariamente durante 3 semanas en un modelo de lesión de la médula espinal mejoró la deficiencia en el comportamiento locomotor y produjo un aumento del contenido de la médula tanto del NGF como del NGFR. Estos resultados sugieren el posible papel terapéutico de factor de crecimiento nervioso por vía intranasal para la neuroprotección de las neuronas espinales dañadas.¹⁹

Por otro lado, también se han desarrollado tratamientos farmacológicos como la metilprednisolona, un glucocorticoide y el único aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, U.S.A.) para reducir la reacción inflamatoria postraumática después de la lesión de médula espinal.^{20,21} Se ha reportado que la minociclina que es un antibiótico semisintético que inhibe la expresión y actividad de varios mediadores de la lesión de los tejidos, que de manera importante atenúa la activación de la microglia, inhibe a la caspasa-1 y la caspasa-3, que están implicadas en la generación de la interleucina-1 y la apoptosis, respectivamente; el riluzol es un benzotiazol que mediante el bloqueo de receptores de aminoácidos excitatorios en los cuerpos celulares inactiva los canales de sodio dependientes de voltaje en terminaciones y cuerpos neurales e inhibe la liberación de glutamato y reduce la muerte neuronal; otro fármaco es la naloxona, un antagonista de los receptores opioides que ha sido utilizada para reducir el daño secundario, favoreciendo la recuperación funcional; el sulfato de magnesio es otra herramienta farmacológica utilizada como agente neuroprotector sobre la función de los axones y la lipoperoxidación en modelos experimentales de lesión de médula espinal en ratas, en base a lo cual los investigadores afirman que el sulfato de magnesio tiene un efecto neuroprotector sobre la transmisión eléctrica somatosensorial y sobre la lipoperoxidación.²² En la Tabla I se presentan los estudios experimentales de reparación en las lesiones medulares.²³

5. Fisioterapia en la lesión de médula espinal

La fisioterapia es importante para mantener la integridad del sistema neuromuscular debajo del nivel de lesión. Por lo que es importante considerar la fisioterapia en la rehabilitación en sujetos con lesión de médula espinal. Los programas de rehabilitación combinan terapias físicas para la recuperación de la fortaleza de las piernas y de los brazos para evitar la atrofia muscular. Para algunos pacientes con lesión espinal, la movilidad solo es posible con la ayuda de aparatos como caminadores, soporte rígido en las piernas o una silla de ruedas. La terapia física debe incluir programas de ejercicios orientados al fortalecimiento de los músculos. La terapia ocupacional ayuda a reestablecer las actividades motoras finas y aprenden estrategias para sobrellevar los episodios recurrentes de espasticidad, disreflexia autonómica y dolor neurógeno.²⁴

Por otra parte, existen estudios que han demostrado la recuperación motora significativa de las patas traseras en ratas con sección completa de la médula espinal torácica mediante el entrenamiento repetido en cinta ergonómica o caminadora de banda, utilizando solamente estimulación perineal. Esto tiene un valor clínico ya que la reorganización espinal intrínseca inducida por el entrenamiento debe contribuir a mejorar la recuperación locomotora junto con la retroalimentación aferente y las modificaciones supraespinales en pacientes con lesión de médula espinal incompleta.²⁵ Así mismo, se ha reportado que el entrenamiento en caminadora promueve cambios espinales que conducen a la recuperación locomotora después de una lesión parcial de la médula espinal en gatos.²⁶

6. Efecto de la electroacupuntura en ratas con lesión de médula espinal

Estudios recientes han mostrado el uso de herramientas alternativas que podrían servir para tratar lesiones de médula espinal como

es la electroacupuntura. La electroacupuntura es una técnica que se está empezando a utilizar en el tratamiento de enfermedades neurológicas como en el infarto cerebral (el cual es un accidente cerebrovascular causado por un proceso de isquemia, durante el cual muere parte de la masa encefálica debido a la alteración en la irrigación sanguínea). Ésta se basa en la utilización de agujas más estimulación eléctrica sobre acupuntos específicos, logrando una mayor eficacia en la estimulación. Algunos de los efectos encontrados de la EA son que aumenta la expresión de NGF (Factor de crecimiento nervioso), BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) y neurotrofina-3 (NT-3); implicados en la regulación del crecimiento, mantenimiento, proliferación y supervivencia de neuronas. Además de aumentar niveles de neurotransmisores como la dopamina.^{27,28}

En otra investigación se analizó el efecto de la electro-acupuntura (EA) sobre la diferenciación de las células madre mesenquimales (MSCs) y la generación de fibras nerviosas seccionadas completamente de la médula espinal de ratas. La diferenciación de las células neuronales, el número de fibras nerviosas positivas a 5-HT, y de oligodendrocitos, así como el contenido endógeno de neurotrofina-3 (NT-3) en el sitio de la lesión mejoraron en el grupo de ratas lesionadas de la médula espinal con aplicación de EA y tratadas con trasplante de células madre mesenquimales (EA + MSCs). Según la puntuación de Basso, Beattie, Bresnahan de los miembros posteriores paralizados, fue más alta en el grupo de EA + MSCs. Esto demostró que la electroacupuntura puede promover la diferenciación de las MSCs y la regeneración de fibras nerviosas lesionadas de la médula espinal a través de la inducción endógena de NT-3, y la combinación de EA y MSCs trasplantadas puede mejorar la función parcial de extremidades posteriores paralizadas. Sin embargo, la tasa de diferenciación de las MSCs trasplantadas en células de tipo neuronal y células de tipo oligodendrocito en la médula espinal lesionada aún necesita ser mejorado.²⁹

En un estudio reciente, utilizaron el tratamiento de la electroacupuntura con la inyección intravenosa de metilprednisolona (MP, 30 mg/kg) en ratas con lesión de médula espinal. Los resultados demostraron que la electroacupuntura y la MP promueven la regeneración de las fibras nerviosas y la recuperación de la función motora en ratas después de la lesión de la médula espinal. Este estudio indicó que las terapias combinadas podrían convertirse en un tratamiento poderoso para la lesión de médula espinal en ratas.²⁹

De esta forma, los resultados de estos estudios son relevantes ya que demostraron que la electroacupuntura ofrece una alternativa para el tratamiento de la lesión de médula espinal. En la actualidad se continúa buscando tratamientos integrales que ofrezcan una mejor recuperación después de una lesión de médula espinal.

7. Aplicación de la Fitoterapia en el Sistema Nervioso Central

En las últimas décadas ha tenido gran auge el empleo de plantas medicinales con fines curativos, y durante mucho tiempo fueron el principal e incluso el único recurso del que disponían los médicos. Esto despertó el interés de que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliar su experiencia en el empleo de productos que de ellas se extraen.

Así nació la fitoterapia, para aplicar el uso medicinal de las plantas. A principios de este siglo, el desarrollo de la química y el descubrimiento de procesos de síntesis orgánica pusieron en marcha a la industria farmacéutica para la producción de medicamentos. Para lo cual, se utilizaron los principios activos de determinadas plantas medicinales, creyendo que las acciones de dichas sustancias se verían incrementadas, al poder realizar terapias donde la cantidad de principio activo es superior al que posee la planta. Posteriormente se observó que las propiedades de dichas sustancias eran mucho menos eficaces y existía peligro de producir

intoxicaciones e intolerancias, aspecto que no ocurría con la utilización de la planta entera.³⁰

En las plantas los principios activos se hallan siempre biológicamente equilibrados por la presencia de sustancias complementarias, que van a potenciarse entre sí. Sin embargo, a pesar de que han aumentado las investigaciones y estudios científicos de las plantas medicinales, todavía falta mucho por conocer de los principios activos a los que deben las plantas sus extraordinarias propiedades curativas.³⁰

La aplicación de la fitoterapia en el Sistema Nervioso Central, ha rendido buenos frutos, varios estudios de investigación al respecto, han logrado grandes avances patológicamente hablando. La lesión de médula espinal no ha quedado fuera de la aplicación de la fitoterapia, como ya se ha mencionado es una discapacidad que afecta la calidad de vida de las personas, y desde tiempos inmemoriales se ha tratado de reducir sus efectos. De esta manera se han desarrollado estudios científicos para tratar de revertir las alteraciones moleculares, celulares y motoras después una lesión de médula espinal. La ventaja de la fitoterapia que podría tener sobre los medicamentos de patente es que no tiene efectos secundarios, además de que los tratamientos alternativos son menos costosos. A continuación, se citan algunos de estos estudios, donde la fitoterapia ha mostrado efectos significativos en la reparación de la médula espinal lesionada.

8. Extracto de *Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum es una especie de planta medicinal que contiene muchos compuestos polifenólicos, flavonoides y ácidos fenólicos. Los compuestos polifenólicos tienen un alto potencial antioxidante. Se ha encontrado neuroprotección y mejora de recuperación de ratones después de una lesión de médula espinal tratados con extracto de *Hypericum perforatum*. Una considerable evidencia sugiere que el estrés oxidativo y la producción exagerada de especies reactivas de oxígeno juegan un papel importante en varios aspectos

de la inflamación. En un estudio se evaluó el efecto de *H. perforatum* (30 mg/kg) en un modelo animal experimental de lesión de la médula espinal, la cual fue inducida por la aplicación vascular de clips a la duramadre en una laminectomía través de cuatro niveles, de T5 a T8. Los resultados mostraron que el grado de la inflamación de la médula espinal, la lesión de los tejidos, la nitrotirosina (marcador de estrés oxidativo), la poli adenosina difosfato-ribosa (proteína implicada en muerte celular), la infiltración de neutrófilos, y la activación del transductor de señal y activador-3 de la transcripción, se redujeron notablemente en el tejido de la médula espinal obtenido a partir de ratones tratados con extracto de *H. perforatum*. Este estudio demostró que el extracto de *H. perforatum* mejoró significativamente la recuperación de la función de los miembros.³¹

9. Extracto de *Syringa vulgaris*

En otro estudio se evaluó la eficacia del tratamiento con verbascósido, producido por cultivos de células vegetales de *Syringa vulgaris* (planta vulgarmente conocida como lila común) en un modelo experimental de ratones con traumatismo de la médula espinal. Así, se evaluó el efecto del fenilpropanoide glicosilado del olivo (verbascósido ó VB), aislado a partir de células cultivadas de la planta medicinal *Syringa vulgaris* (Oleaceae) en un modelo experimental animal de lesión de la médula espinal (LME). La LME se indujo por la aplicación de clips vasculares a la duramadre a través de una laminectomía de cuatro niveles en T5- T8. La LME en ratones dió como resultado un trauma grave, caracterizado por el edema, daño tisular y la apoptosis. En 1 y 6 h después de la lesión, los ratones fueron tratados con el extracto de VB, administrado a la dosis de 2 mg/kg con administración intraperitoneal. El examen inmunohistoquímico demostró un marcado aumento en la expresión de nitrotirosina, óxido nítrico sintasa inducible, poli (ADP-ribosa), y eventos de apoptosis (aumento de Bax y expresión Bcl-2) en el tejido de la médula espinal. Además, se demuestra que

estos eventos inflamatorios se asocian con la expresión de citoquinas (TNF- α e IL-1 β), la infiltración de neutrófilos (mieloperoxidasa) y la activación de NF-Kb. En contraste, todos estos parámetros de la inflamación fueron atenuados por el tratamiento con VB. En un conjunto separado de experimentos, demostraron claramente que el tratamiento con VB mejoró significativamente la recuperación de la función de recuperación motora. Los resultados demostraron claramente que el tratamiento con extracto de VB reduce el desarrollo de eventos de lesiones y la inflamación de tejido asociados con el trauma de la médula espinal.³²

10. Extracto de Centella asiática: una nueva terapia para el tratamiento de la lesión de médula espinal

La Centella asiática (CeA) (L.) Urban, es una planta de la familia Apiaceae (Umbelliferae), originaria de la zona tropical del océano Índico (India, China, Indonesia, Australia, Sri Lanka, Madagascar, África del Sur), hay una variedad que crece en América central, algunas zonas del sur de Estados Unidos y América del Sur. Su hábitat natural son las zonas húmedas y umbrías (zonas pantanosas, orillas de lagunas, etc.) propias de los climas tropicales, subtropicales, donde crecen espontáneamente a unos 600 m de altitud, aunque pueden encontrarse hasta los 2000 m. Se trata de una planta perenne, herbácea y polimorfa, de aproximadamente 20 cm de altura, con largos estolones y tallo. Las inflorescencias compuestas de tres a seis flores sésiles, tienen color rojizo, aunque algunas variedades pueden ser blanquecinas. El fruto es un diaquenio, liso y comprimido, con aspecto discoide.^{33,34}

Se ha reportado que tres triterpenos de CeA han sido purificados: ácido asiático 30%, ácido madecásico 30% y asiaticósido 40%. Esta fórmula química es muy complicada para sintetizar y el producto existe sólo como extracto de la planta.³⁵

Los principales constituyentes químicos son los triterpenos pentacíclicos y sus geninas (o agliconas), como son el ácido asiático, ácido

madecásico y heterósidos (asiaticósido, medacasósido y terminolósido), la droga vegetal debe contener no menos del 6% de derivados triterpénicos expresados como asiaticósido (calculados respecto a la planta seca).³⁶

La CeA se utiliza en medicina popular para tratar una amplia gama de indicaciones. Sin embargo, a diferencia de otras plantas medicinales, Centella asiática ha sido objeto de investigaciones experimentales y clínicas bastante extensas. Los estudios realizados de acuerdo con criterios científicos estandarizados han demostrado que tiene un efecto positivo en el tratamiento de la insuficiencia venosa y las estrías gravídicas. Centella asiática también parece ser eficaz en el tratamiento de trastornos de cicatrización de heridas. En la actualidad, todavía faltan estudios clínicos dirigidos a investigar los efectos sedantes, analgésicos, antidepresivos, antimicrobianos, antivirales e inmunomoduladores que se han demostrado experimentalmente. Sin embargo, el potencial terapéutico de esta planta en términos de su eficacia merece realizar más investigaciones al respecto.³⁷

11. Efectos de la Centella Asiática (CeA) en Sistema Nervioso Central: Un posible papel potencial neuroprotector

Actualmente, se conocen los efectos positivos de CeA sobre el envejecimiento del cerebro, se han atribuido a sus dos saponósidos triterpénicos importantes; ácido asiático y ácido madecásico así como sus heterósidos, asiaticósido y madecasosido. En estudios in vivo, se ha estudiado el efecto neuroprotector de CeA y sus saponinas triterpénicas principales ha sido ampliamente estudiado a través de diferentes modelos experimentales en animales tales como la evitación pasiva y de las pruebas de laberinto elevado por efecto de aumentar la memoria.³⁸

En otro estudio analizaron el efecto del extracto de CeA en el aprendizaje y la memoria, se examinó durante 15 días a 200, 500, 700 y 1000 mg/kg (peso corporal) por

administración oral a ratones; en área abierta, comportamiento de luz/oscuridad y pruebas de laberinto radial se aplicaron como modelos experimentales, mientras que la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y el desarrollo de arborización dendrítica se tuvieron en cuenta como marcadores bioquímicos. Según los resultados, el extracto muestra efecto de mejora en la prueba de laberinto armado-radial, mientras que no causó ningún cambio en la actividad locomotora. Por otro lado, la administración de extracto de CeA resultó en un incremento en la actividad de AChE y en la arborización dendrítica en las neuronas CA3 situadas en el hipocampo. Por lo tanto, los autores concluyeron que los extractos de plantas con propiedades medicinales como el CeA pueden influir positivamente en la morfología neuronal, especialmente en los ratones adultos jóvenes.³⁹ En un estudio similar, el extracto de hojas frescas de CeA fue dada a ratones adultos a dosis de 2, 4, y 6 ml/kg durante 2, 4, y 6 semanas, respectivamente. Después de este periodo, los cerebros extraídos de los ratones mostraron la evidencia de que el extracto dado a 6ml/kg durante 6 semanas causó un aumento significativo en arborización dendrítica en las neuronas.⁴⁰ Otra investigación hecha en ratones, reportó que dosis de 5,0 mg/kg de extracto de CeA reduce las placas amiloides, además funciona como un antioxidante in vitro, eliminando los radicales libres, reduciendo la peroxidación lipídica y protegiendo contra el daño del ADN.⁴¹

Por otro lado, se ha aplicado un estudio para investigar los efectos de neuroprotección de CeA mediante la diferenciación neuronal en células PC12. Éstas pertenecen a una línea celular derivada a partir de un Feocromocitoma de la médula suprarrenal de la rata, que bajo ciertas condiciones detienen su división. Así, unos investigadores realizaron un estudio en donde aislaron 45 fracciones de CeA y evaluaron sus capacidades para inducir diferenciación neuronal en células PC12. Las fracciones más efectivas mostraron una fuerte inducción en el crecimiento de neuritas y expresión de neurofilamentos. Utilizando la cromatografía

líquida y la espectrometría de masa se identificó que el ácido asiático y el ácido madecásico fueron los componentes más predominantes. Estos dos componentes indicaron que la combinación de ambos promovió la diferenciación nerviosa in vitro. Los resultados de este estudio concluyen que el uso combinado de los componentes ácido asiático y ácido madecásico podría ser un medio eficaz para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que está involucrada la deficiencia de neurotrofinas.⁴²

Como se observó en estos estudios previos, el extracto de CeA ha sido utilizado por su efecto neuroprotector y ha atraído las miradas de los grupos de investigación para utilizarlo en el tratamiento de patologías o enfermedades neurológicas. De esta forma, en un estudio reciente se propuso que el extracto acuoso de CeA podría revertir las alteraciones en el patrón motor inducidas por la contusión de médula espinal en ratas. El objetivo de este estudio fue evaluar la locomoción y coordinación motriz en ratas: intactas; sham, con lesión espinal sin tratamiento, y con contusión de médula espinal tratadas con el extracto de Centella asiática en tres diferentes concentraciones de extracto acuoso de CeA (20, 50 y 100 mg/kg). Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar adultas. A los grupos de lesión se le realizó una contusión a nivel torácica 8 de la médula espinal. A todos los grupos se les realizaron una prueba de campo abierto, una prueba de rotarod y se analizó la escala de locomoción Basso, Beattie y Bresnahanm (BBB) durante 28 días. En este estudio se observó que el grupo de ratas con lesión espinal tratadas con 20 mg/kg de CeA mostró una recuperación funcional motora tanto en campo abierto como en el rotarod, de tal manera que los valores alcanzaron a los de ratas intactas y sham a partir de dos semanas de tratamiento. Además, se observó un aumento significativo en la escala BBB a partir del día 14 hasta el día 28, con valores casi similares a las intactas y sham. Por lo que estos resultados obtenidos mostraron que el extracto acuoso de CeA restauró significativamente los movimientos

gruesos y finos en ratas macho con lesión de médula espinal.⁴³

12. Conclusiones

Uno de los grandes retos en las Neurociencias es poder descifrar los mecanismos celulares y moleculares que tienen lugar en la médula espinal lesionada que podrían señalar el camino para la aplicación de terapias adecuadas que puedan prevenir o disminuir los efectos de los procesos bioquímicos implicados en el daño primario y secundario, además de propiciar que los axones crezcan más allá de las áreas lesionadas y reconectar circuitos neuronales importantes dentro de la médula espinal. Además, las terapias físicas ayudan a prevenir el deterioro muscular, la formación de trombos en las piernas y las lesiones de la piel que ocurren cuando los pacientes están sentados por periodos largos. Aunque algunos pacientes han logrado avances gracias a algunos tratamientos farmacológicos, junto con la terapia física, no obstante, éstos no son suficientes o adecuados. Por eso es necesario realizar investigaciones dirigidas hacia nuevos tratamientos farmacológicos o alternativos que prometan mejores resultados ante las lesiones medulares y que no sean tratamientos costosos para los pacientes. Por otro lado, la electroacupuntura es una técnica alternativa que se está empezando a utilizar en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Puesto que la electroacupuntura aumenta la expresión de factores neurotróficos implicados en la regulación del crecimiento, mantenimiento, proliferación y supervivencia de neuronas.

En el caso de la aplicación de la fitoterapia, como un método alternativo, debe hacerse de manera adecuada, responsable y siguiendo la dosis recomendada dependiendo la edad, el peso y el tipo de lesión espinal del sujeto. La ventaja del uso de la fitoterapia y la electroacupuntura es que no tiene efectos secundarios y sería menos costoso. De esta forma, ambas podrían aplicarse en humanos con lesiones de médula espinal (Fig. 1). Finalmente, se debe considerar que las futuras terapias deben ofrecer tratamientos integrales y de forma personalizada, ya que la lesión de médula espinal no solamente implica un daño motor-sensorial-autonómico, también produce afectaciones en aspectos psicológicos y socioeconómicos de la vida de los pacientes.



Figura 1. Mecanismos de terapias para la cura de la lesión de médula espinal. La combinación de diversas técnicas podría tener éxito en la restauración funcional de la médula espinal lesionada. De tal forma, que para suprimir la lesión por sí misma, células permisivas tendrían que ser trasplantadas en el sitio de lesión para la regeneración axonal, y la regeneración se facilitaría con células permisivas emigradas en el sitio de lesión en la médula. Entre los trasplantes se encuentran los astrocitos inmaduros y microglía, los trasplantes de fibroblastos meníngeos, macrófagos, fragmentos de tejido neural embrionario, células madre, etc. Por otro lado, alrededor del sitio de lesión existen un ambiente inhibitorio dado por los astrocitos reactivos, degeneración de la mielina, células inflamatorias, proteoglicanos inhibidores y moléculas inhibitorias de mielina. Estos tendrían que ser neutralizados por factores neurotróficos, antagonistas de citocinas proinflamatorias, así como por promotores de migración de células injertada. Los proteoglicanos inhibidores de la regeneración neuronal tendrían que ser removidos del sitio de lesión (tal como se observa en la parte superior). Las moléculas inhibitorias de mielina podrían ser tratadas con bloqueadores, la secreción de las moléculas inhibitorias de los astrocitos podría ser reducida por citosinas apropiadas, o su acción estaría modificada por moléculas activas sobre los proteoglicanos. Además, algunos pocos axones se regeneran ya que hay moléculas tróficas apropiadas que tendrían acceso hacia los mismos axones o en los somas (tal como se observa en la parte inferior). En este aspecto, una propuesta es la protección neural o regeneración en la zona de la lesión y de otros sitios distales mediante la administración de oxitocina y otros péptidos que reactiven a las neuronas dañadas de la médula espinal y áreas supraespinales. Por otra parte, la fitoterapia y la electroacupuntura, junto con la fisioterapia, podrían considerarse una nueva estrategia de reparación espinal como un tratamiento integral alternativo y de esta manera obtener resultados más prometedores en sujetos parapléjicos.

13. Conflicto de intereses

Los autores que aparecen en este artículo de revisión han contribuido en su contenido y en la elaboración del formato de este escrito. Todos los autores declaran que no tienen conflicto de interés alguno en el reporte de este artículo.

14. Fuentes de financiamiento

Los autores declaran que no hay fuente alguna de financiamiento para este reporte científico.

15. Referencias

1. Giménez R M, Gaviria M, Menet V, Privat A. Strategies for regeneration and repair in spinal cord traumatic injury. *Prog Brain Res.* 2002; 137:191-212.
2. Estrada MS, Carreón RA, Parra CMC, Ibarra PLC, Velasquillo MC, Vacanti CA, Belkind GJ. Lesión de médula espinal y medicina regenerativa. *Salud Públ. Méx.* 2007; 49: 437-444.
3. Fisher CG, Noonan VK, Smith DE, Wing PC, Dvorak MF, Kwon BK. Motor recovery, functional status, and health-related quality of life in patients with complete spinal cord injuries. *Spine.* 2005; 30: 2200-2207.
4. Belkas, JS, Shoichet MS, Midha R. Peripheral nerve regeneration through guidance tubes. *Neurol Res.* 2004; 26: 151-160.
5. Vaquero J, Oya S, Zurita M. Estudio de la apoptosis oligodendroglial tras un traumatismo de la médula espinal y su modificación mediante la administración de metilprednisolona. *Mapfre Med.* 2004; 15: 91-100.
6. Caballero, S, Nieto-Sampedro M. Fisiopatología de la lesión medular. *Vet. Méx.* 2005; 200: 74-86.
7. González V. Fisiopatología de Médula Espinal: Daño Primario y Daño Secundario. Tesis de licenciatura en Q.F.B. Universidad Veracruzana. 2011; 80 Pp.
8. Pérez, CA; Concha, A; Hernández, ME, Manzo J. Influence of the paraventricular nucleus and oxytocin on the retrograde stain of pubococcygeus muscle motoneurons in male rats. *Brain Res.* 2005; 1041: 11-18.
9. Xu Y, Zheng Z, Ho KP, Qian Z. Effects of spinal cord injury on c-fos expression in hypothalamic paraventricular nucleus and supraoptic nucleus in rats. *Brain Res* 2006; 1087:175-179.
10. Del-Bel, E. A.; Borges, G. A. C.; Defino, H. L. A. y Guimarães, F. S. (2000) Induction of Fos protein immunoreactivity by spinal cord contusion. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33: 521-528.
11. Pérez CA, Chang E, López ML, Morgado C, Beltrán L, Martínez A, Coria G, Manzo J. Effect of spinal cord injury on the expression of c-Fos in the cerebellum of male rats. 2015; Annual Meeting Society for Neuroscience. Chicago, IL. USA. Abstract.
12. Aguayo AJ, Benfey M, David S. A potential for axonal regeneration in neurons of the adult mammalian nervous system. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1983; 19:327-340.
13. Nieto-Sampedro M, Lewis ER, Cotman CW, Manthorpe M, Skaper SD, Barbin G, Longo FM, Varon S. Brain injury causes a time-dependent increase in neurotrophic activity at the lesion site. *Science.* 1982; 217:860-861.
14. Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Regeneration into the spinal cord of

- transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol.* 1994; 127:232-244.
15. Woerly S, Doan VD, Sosa N, de Vellis J, Espinosa A. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19:63-83.
 16. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature.* 2002; 416:636-640.
 17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Spinal Cord Injury: Hope Through Research. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Spinal-Cord-Injury-Hope-Through-Research.2018>.
 18. Rodríguez Vélez A. Plasticidad de la Médula Espinal. Regeneración Luego de la Lesión, Boletín del Departamento de Docencia e Investigación IREP. 2004; 8:43-50.
 19. Aloe L, Bianchi P, De Bellis A, Soligo M, Rocco ML. Intranasal nerve growth factor bypasses the bloodbrain barrier and affects spinal cord neurons in spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2014; 9: 1025-1030.
 20. Ballesteros V, Marré B, Martínez C, Fleiderman J, Zamorano J. Lesión de la médula espinal: actualización bibliográfica: fisiopatología y tratamiento inicial. *Coluna/Columna.* 2012; 11: 75, 76
 21. Li S, Wanga P, Tanga Y, Huang L, Wub Y, Shena H. Analysis of methylprednisolone-induced inhibition on the proliferation of neural progenitor cells in vitro by gene expression profiling. *Neurosci Lett.* 2012; 526: 154– 159.
 22. Díaz RA, Guízar SG, Ríos CC. Estrategias neuroprotectoras después de una lesión traumática de la médula espinal. *Rev Med IMSS.* 2002; 5: 437-455.
 23. Nieto-Sampedro M, Collazos-Castro JE, Taylor JS, Gudiño-Cabrera G, Verdú-Navarro E, Pascual-Piédrola JI, Insausti-Serrano R. Trauma en el sistema nervioso central y su reparación. *Rev Neurol.* 2002; 35: 534-552.
 24. Zbogar D, Eng JJ, Miller WC, Krassioukov AV, Verrier MC. Movement repetitions in physical and occupational therapy during spinal cord injury rehabilitation. *J Spinal Cord Med.* 2017; 55:172-179.
 25. Alluin, O, Delivet-Mongrain, H, Rossignol S. Inducing hindlimb locomotor recovery in adult rat after complete thoracic spinal cord section using repeated treadmill training with perineal stimulation only. *J Neurophysiol.* 2015; 114, 1931-1946.
 26. Martínez M, Delivet-Mongrain H, Rossignol S. Treadmill training promotes spinal changes leading to locomotor recovery after partial spinal cord injury in cats. *J Neurophysiol.* 2013; 109:2909-22.
 27. Chin-Min Ch, Ching-Liang H, Tsai-Chung L, Jaung-Geng L. Acupuncture Stimulation at Baihui Acupoint Reduced Cerebral Infarct and Increased Dopamine Levels in Chronic Cerebral Hypoperfusion and Ischemia-Reperfusion Injured Sprague-Dawley Rats. *Am J Chin Med* 2007; 35:779–791.
 28. Yan Q, Ruan JW, Ding Y, Li W, Li Y, Zeng Y. Electro-acupuncture promotes differentiation of mesenchymal stem cells, regeneration of nerve fibers and partial functional recovery after spinal cord injury. *Exp and Toxicol Pathol.* 2011; 63: 151– 156.
 29. Yi-Fan Li, Tie Li, Da-Wei Zhang, Hui Xue, Dong Chen, Chen Li, and Fu-Chun Wang.

- The Comprehensive Therapy of Electroacupuncture Promotes Regeneration of Nerve Fibers and Motor Function Recovery in Rats after Spinal Cord Injury. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018:7568697.
30. Vidal-Casero MC. El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico español: su problemática. *Derecho y Salud.* 2003; 11, 1: Enero-Junio.
 31. Genovese T, Mazzon E, Menegazzi M, Di Paola R, Muià C, Crisafulli C, Bramanti P, Suzuki H, Cuzzocrea S. Neuroprotection and enhanced recovery with *Hypericum perforatum* extract after experimental spinal cord injury in mice. *SHOCK.* 2006; 25:608-17.
 32. Genovese T, Paterniti I, Mazzon E, Esposito E, Di Paola R, Galuppo M, Bramanti P, Cuzzocrea S. Efficacy of treatment with verbascoside, biotechnologically produced by *Syringa vulgaris* plant cell cultures in an experimental mice model of spinal cord trauma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010; 4:331-45.
 33. Matsuda H, Morikawa T, Ueda H, Yosikawa M. Medicinal foodstuffs XXVII. Saponin constituents of gotu kola(2): structures of new ursane- and oleanane type triterpene oligglycosides, centellasaponins B,C, and D, from *Centella asiatica* cultivated in Sri Lanka. *Chem Pharm Bull;* 2001, 49:1368-1371.
 34. Alonso MJ. *Centella asiatica*: una planta con historia e interesantes propiedades. 2009; *Offarm* 28: 98-104.
 35. Maquart FX, Chastang F, Simeon A, Birembaut P, Gillery P, Wegrowski Y. Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur J Dermatol.* 1999; 9:289-96.
 36. Sampson JH, Raman A, Karlsen G, Navsaria H, Leigh IM. In Vitro keratinocyte antiproliferant effects of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedic.* 2001; 8: 230-235.
 37. Brinkhaus B, Lindner M, Shuppan D, Han EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedic.* 2000; 7: 427-448.
 38. Howes MJR, Houghton PJ. Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharmacol Biochem and Behav.* 2003; 75: 513-527.
 39. Rao KGM, Rao SM, Rao S. Enhancement of amygdaloid neuronal dendritic arborization by fresh leaf juice of *Centella asiatica* (Linn) during growth spurt period in rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009; 2:203-210.
 40. Gadahad MR, Rao M, Rao G. Enhancement of hippocampal CA3 neuronal dendritic arborization by *Centella asiatica* (Linn) fresh leaf extract treatment in adult rats. *J Chin Med Assoc.* 2008; 1: 6-13.
 41. Dhanasekaran MLA, Holcomb AR. Hitt et al., *Centella asiatica* extract selectively decreases amyloid β levels in hippocampus of alzheimer's disease animal model. *Phytotherapy Res* 2009 1:4-19.
 42. Jiang H, Zheng G, Lv J, Chen H, Lin J, Li Y, Fan G, Ding X. Identification of *Centella asiatica*'s Effective Ingredients for Inducing the Neuronal Differentiation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016:9634750.
 43. Pérez CA, López ML, Beltrán L, Sánchez D, Manzo J, Morgado C. El extracto acuoso de *Centella asiatica* promueve la

recuperación funcional después de la contusión de médula espinal en ratas. LIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Campeche, Camp. México. 2016. Cartel.