

## Medicina regenerativa, Ã¿Quo vadis?

Medicina regenerativa, Ã¿Quo vadis?

â€œComo no sabÃ-an que era imposible, lo hicieronâ€•  
AnÃ-nimo

Doctor JosÃ© Ernesto Novoa Gregorio Ministerio de Salud PÃblica / ASSE. RepÃblica Oriental del Uruguay  
Doctor Fernando PÃrez ChÃvez Universidad AutÃnoma de Nuevo LeÃn / Monterrey, MÃxico

### INTRODUCCIÃN

En junio del aÃ±o 2003 recibimos la invitaciÃn del profesor Joan Besalduch para integrarnos a un nuevo protocolo de tratamiento de la enfermedad arterial isquÃmica. En el Hospital Sordureta, de Palma de Mallorca, EspaÃa, se estaba iniciando un estudio piloto multicÃntrico, para evitar la amputaciÃn de los miembros inferiores en pacientes con falla circulatoria severa. Este grupo estaba integrado por mÃdicos cirujanos vasculares, internistas y hematÃlogos. A nuestro arribo a Uruguay, lo estudiamos en conjunto con la ComisiÃn de Ãtica del Hospital de San Carlos (Ministerio de Salud PÃblica de Uruguay) bajo la direcciÃn tÃcnica del doctor Ricardo Estela. El estudio recibÃ la aprobaciÃn, y el 3 de julio del aÃ±o 2004 iniciamos su desarrollo pÃblico. Las primeras experiencias no fueron alentadoras; sin embargo, continuamos mejorando la tÃcnica hasta perfeccionarla; y se practicaron los primeros 18 trasplantes de mÃdula Ãsea autÃlogos, con resultados muy favorables, pues se evitÃ la amputaciÃn del miembro afectado en 17 personas.

En junio de 2006 presentamos esta experiencia en el Hospital Universitario de la Universidad AutÃnoma de Nuevo LeÃn, en el Simposium Avances en HematologÃa: con el tema â€œLas CÃlulas Troncales HematopoyÃticas, AngiogÃne Medicina Regenerativaâ€• (12 al 16 de junio de 2006, Facultad de Medicina UANL). En esa oportunidad transmitimos las experiencias pioneras en esta lÃ-nea de trabajo e intercambiamos ideas con los investigadores, ya que en el Departamento de PatologÃa ClÃnica de esta instituciÃn estaba en proceso un trabajo de investigaciÃn, para tratar pacientes con insuficiencia vascular arterial perifÃrica secundaria a diabetes mellitus (pie diabÃtico). Esto motivÃ que se inicia-ran plÃticas para integrar un grupo cooperativo Monterrey-Montevideo.

### CONGRESO MUNDIAL DE HEMATOLOGÃA

En marzo de 2007 se realizÃ en Punta del Este, Uruguay, el Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de HematologÃa, y se presentÃ por vez primera el hallazgo clÃnico en un paciente con problema arterial perifÃrico severo y diabetes, en quien el posterior trasplante de cÃlulas de la mÃdula Ãsea mejorÃ su cuadro circulatorio, y adicionalmente disminuyÃ sus requerimientos de insulina, hasta suspenderla. Esto fue denominado como el â€œEfecto ConziÃ™ por el apellido de este paciente. Posteriormente, otros dos pacientes presentaron efectos similares, y se suspendieron los hipoglucemiantes orales.

El hallazgo nos motivÃ a iniciar un protocolo coope-rativo, para evaluar los efectos de estos trasplantes en pacientes con diabetes mellitus en Servicios MÃdicos de la UANL. Actualmente, este equipo de trabajo ha realizado trasplantes en mÃs de 100 pacientes, con resultados iniciales muy alentadores que mÃs adelante comentamos. Al momento del cierre de esta publicaciÃn, aÃn no se podÃan evaluar los resultados de un grupo importante de dichos pacientes, por el poco tiempo de evoluciÃn posterior al trasplante.

En el grupo de pacientes con diabetes trasplantados, dos de ellos adicionalmente presentaban enfermedad de Parkinson, y, para nuestra sorpresa, los sÃntomas neurolÃgicos de esta ultima enfermedad mejoraron en un periodo aproximado de 30 dÃas. Debido a lo anterior, iniciamos un intercambio de experiencias con grupos de trabajo que investigaban este mismo padecimiento con tratamientos con cÃlulas hematopoyÃticas con diversas tÃcnicas, y que habÃan obtenido buenos resultados.

### PRINCIPIOS DE LA MEDICINA REGENERATIVA

La medicina regenerativa apela a la capacidad de utilizar los propios componentes del organismo para reparar tejidos u Ãrganos daÃados por diferentes causas y para el tratamiento de enfermedades crÃnico degenerativas. Utiliza la capacidad que tienen las cÃlulas madre del organismo para transformarse en cualquiera de los tejidos enfermos.

Las Ãreas que abarca son innumerables, y las diversas aplicaciones se establecieron mundialmente en la Confe-rencia Internacional del Pacifico Sur, efectuada en Lima, PerÃ, en el mes de septiembre de 2007. Dichas aplicaciones fueron las siguientes:

â€¢ CardiologÃa: (enfermedades arteriales y daÃo cardiaco).

â€¢ TraumatologÃa: (seudoartrosis y osteosÃntesis).

â€¢ NeurologÃa: (esclerosis mÃltiple, accidente cerebral vascular, traumatismos con afectaciÃn del sistema nervioso, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y otras).

â€¢ EndocrinologÃa: (diabetes mellitus, tipos 1 y 2) y otras Ãreas en desarrollo.

Como fuente de cÃlulas regenerativas pueden emplearse diferentes tejidos, entre los cuales destacan: las cÃlulas

embrionarias del cordÃ3n umbilical, mÃ3dula Ã3sea y CD34 de la sangre perifÃ3rica.

El empleo de las cÃ3lulas madre ha generado conflictos de orden Ã3tico, que ya todo mundo conoce. Este problema parece soslayarse mediante la obtenciÃ3n de las llamadas cÃ3lulas madre adultas, las cuales se encuentran en algunos tejidos del organismo humano, como son el corazÃ3n, pÃ3ncreas, mÃ3dula Ã3sea. La mayor experiencia es con las obtenidas en este Ã3ltimo Ã3rgano, el cual se encuentra en el centro de los huesos. La producciÃ3n de estas cÃ3lulas puede estimularse fÃ3cilmente mediante la aplicaciÃ3n de una sustancia llamada Filgastrim, la cual no solamente aumenta el nÃ3mero de ellas, sino ademÃ3s las envÃ3a a circular en la sangre en grandes cantidades. Pueden ser obtenidas mediante un sistema conocido como afÃ3resis.

#### CÃ3LULAS MADRE ADULTAS

Tienen las mismas caracterÃ3sticas que las cÃ3lulas multipotentes, pero en un organismo adulto.

Se trata de cÃ3lulas no diferenciadas, presentes en un tejido adulto diferenciado.

Reparan cÃ3lulas daÃ3adas.

Se renuevan de forma estocÃ3stica.

Han sido encontradas en muchos Ã3rganos y tejidos.

Recientemente estuvimos en contacto con investigadores mÃ3dicos en la ciudad de Houston, Texas, los cuales estÃ3n trabajando para obtener grupos de cÃ3lulas de tejidos de fÃ3cil acceso como la piel y cartÃ3lago, las cuales cultivan, y mediante manipulaciÃ3n genÃ3tica las transforman, para que realicen funciones de cÃ3lulas madre.

El protocolo terapÃ3utico con el cual trabajamos no emplea cÃ3lulas madre embrionarias, sino cÃ3lulas madre adultas de la propia mÃ3dula Ã3sea del paciente. El mismo, mediante su decisiÃ3n, luego de ser detalladamente informado, firma el consentimiento para utilizar sus propias cÃ3lulas.

Nuestro protocolo iniciÃ3 en el aÃ3o 2004, y actualmente estÃ3 diseÃ3ado para los siguientes padecimientos crÃ3nicos:

1 â€“ ArteriopatÃ3a isquÃ3mica de miembros inferiores.

2 â€“ Diabetes mellitus.

3 â€“ Enfermedad de Parkinson.

Desde el 3 de julio de 2004 a octubre de 2007, recibieron tratamiento por alguno de los diagnÃ3sticos anteriores; 141 pacientes. 89 hombres y 52 mujeres. Sus edades oscilaron entre 43 y 89 aÃ3os, con una media de 67. En todos los casos se informÃ3 al paciente en forma detallada sobre el procedimiento a realizar, asumiendo junto con el mÃ3dico firmante, la responsabilidad compartida (riesgos y beneficios) de tal decisiÃ3n.

#### ARTERIOPATÃ3A ISQUÃ3MICA DE MIEMBROS INFERIORES

En los pacientes que presentaban insuficiencia vascular perifÃ3rica se evaluÃ3 el grupo de pacientes trasplantados, y en forma retrospectiva, una poblaciÃ3n de individuos que sÃ3lo recibieron tratamiento mÃ3dico, principalmente antiplaquetarios y anticoagulantes.

En un seguimiento de 30 meses, se obtuvieron los siguientes resultados:

DisminuciÃ3n del dolor de reposo en miembros inferiores: 89 por ciento.

ReparaciÃ3n de las Ã3lceras arteriales de los miembros: 97 por ciento.

Amputaciones evitadas: 97 por ciento.

En la poblaciÃ3n control de pacientes en los que no se efectuÃ3 angiogÃ3nesis terapÃ3utica, el 100 por ciento de los pacientes fueron amputados antes de los 18 meses de evoluciÃ3n. No se registrÃ3 mortalidad por el tratamiento angiogÃ3nico. La Ã3nica complicaciÃ3n observada fue el hematoma en el Ã3rea de implante celular (menor al cuatro por ciento). En la grÃ3fica que mostramos a continuaciÃ3n, se pueden observar los resultados obtenidos en ambas poblaciones de pacientes (grupo angiogÃ3nesis versus grupo control).

Las diferencias entre estas dos poblaciones fueron altamente significativas a favor del grupo angiogÃ3nesis ( $p < 0,05$ , log rank test).

#### â€“ DIABETES MELLITUS

El protocolo para tratamiento de la diabetes mellitus se aplicÃ3 en 121 pacientes hasta el mes de octubre de 2007. Ã3ste se basa en la observaciÃ3n del â€œEfecto Conziâ€™ El mismo consiste en la administraciÃ3n de cÃ3lulas autÃ3logas de mÃ3dula Ã3sea en el miembro inferior del paciente, produciÃ3ndose a posteriori la estabilizaciÃ3n metabÃ3lica y luego la disminuciÃ3n de la hemoglobina glicosilada. En un nÃ3mero importante de pacientes, se requiriÃ3 una disminuciÃ3n en la dosis de hipoglucemiantes orales e insulina.

Los resultados en este grupo de pacientes con diabetes con trasplante de clulas madre fueron los siguientes:

80 por ciento de los pacientes diabéticos trasplantados lograron un adecuado control metabólico (normalización de la glucosa y la hemoglobina glicosilada) comparado con el grupo de pacientes con tratamiento convencional, que solamente presentaron un buen control en un 40 por ciento.

Disminución en las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales en algunos pacientes, y tres de ellos han suspendido el tratamiento.

No se registr mortalidad por el procedimiento.

Hematoma de pantorrilla: 4 por ciento.

Hiperhemsis y artralgias 2 por ciento.

En la gráfica número 2 pueden observarse los resultados iniciales de este grupo de pacientes:

En el grupo de pacientes con tratamiento convencional, aun con un buen control de su diabetes (en el 40 por ciento) ninguno de estos casos suspendió el tratamiento.

Efectos favorables adicionales observados luego del Trasplante Autólogo de Mdula sea.

Llamó la atención en algunos pacientes el relato referente al cambio en su calidad de vida en áreas no previstas por el presente protocolo. Algunos pacientes relataron mejoría de la visión, así como de la disfunción eréctil masculina. En el caso de los pacientes diabéticos con enfermedad de Parkinson, se observó mejoría clnica neurológica con franca disminución del temblor distal intencional, la rigidez corporal y la aquinesia. Estos hallazgos nos motivaron a iniciar un protocolo para este padecimiento.

 ENFERMEDAD DE PARKINSON

Desde el mes de octubre de 2007, hemos iniciado un nuevo protocolo para el intento de mejorar la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. El mismo se nutre de pacientes enviados por los Servicios de Medicina, Neurologa y Medicina Interna. Hasta la fecha, se han trasplantado 12 pacientes; aún no se puede realizar una evaluación objetiva de los casos, por el poco tiempo transcurrido desde su trasplante de clulas hematopoyticas, aunque los resultados iniciales son muy alentadores.

Al momento de cerrar esta edición estamos completando cerca de 200 casos con trasplante. Recientemente se practicó una angiografía en un paciente con infarto cerebral, y se le practicó un implante de clulas CD34 y CD133 de sangre perifrica en el sitio de la lesión. Estamos esperando la evolucin de este caso, en el cual intervinieron los doctores Fernando Prez Chvez, Ricardo Rangel G, Alberto García de la Fuente, Andrés J. Ortega.

 HACIA DÓNDE VAMOS?

En América Latina, desde hace varios años se realiza en diversos países la aplicación de tratamientos basados en el manejo de las clulas madre, con excelentes resultados.

Destacan los mdicos:

 Doctor Roberto Fernández Viña, cardiollogo argentino, quien ha sido uno de los pioneros en el área de cardiologa y diabetes.

 Doctor Julio Voltareli, investigador brasileño, quien se ha destacado en el manejo de la diabetes tipo 1 (JAMA abril 2007) y recientemente comentado en un artículo en esta revista, en su edición 68, del mes de diciembre del presente año por el doctor José R. Borbolla.

 Doctor Augusto Brazzini, de Lima, Perú, con sus brillantes aportaciones en la remisión de la enfermedad de Parkinson en 40 pacientes.

OBJETIVO CUMPLIDO

La función de las Universidades es la creación, enseñanza y difusión del conocimiento, y que éste beneficie a la sociedad. De esta manera, la UANL cumple con este objetivo íntegramente, y además se consolida en el liderazgo en esta terapia innovadora. Continuamos trabajando con el Grupo Cooperativo Uruguay Mxico, estimulados por los resultados obtenidos. Muchas son las preguntas que quedan por responder. Sin embargo, creemos estar frente a un fenómeno progresivo en el que se observa un cambio favorable en el paradigma básico de la medicina: primus non nocere. Los pacientes son nuestra principal motivación para continuar en el desarrollo de esta promisorio área de la ciencia moderna: la Medicina Regenerativa con Clulas Madre Autólogas de Mdula sea.

Por último deseamos mencionar a todos los integrantes del Grupo Cooperativo Mxico/Uruguay en el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de Mdula sea Autólogo en la Diabetes Mellitus: El Efecto Conzi, por su valio

aportaci3n y su apoyo en forma incondicional para la realizaci3n de este innovador tratamiento con clulas madre.

Jos Ernesto Novoa Gregorio, Fernando Prez Chvez, Miguel Soto Valdez, J. Andrés Ortega Vázquez, María Aurora Medina Prez, Rogelio Czarez Tamez, Antonio Pérez Chvez.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Novoa JE, Prez Chvez F, Soto M, Medina MA, et al. Autologous Bone Marrow Transplant in Human Diabetes Mellitus. Congreso Grupo CLAHT Abril 24 al 28, 2008. Bueno Aires, Argentina (en prensa).
2. Novoa JE, Medina MA, Gordillo F et al. Autologous Bone Marrow Transplant for Human Diabetes Mellitus. Blood 2007; 110(11) part 2, abstr 4060.
3. Novoa JE, Medina MA, Gordillo F et al. The Conzi™s Effect in Human Diabetes Mellitus. Archivos de Medicina Interna. March 2007. ISH Congress, Uruguay.
4. Novoa JE, Medina MA, Gordillo F et al. Therapeutic Angiogenesis by Autologous Bone Marrow Transplant for Arterial Ischaemic Limb Disease. Blood, 2006, abstr 5425. Vol 108, N 11.
5. Besalduch J, Lara R, Sampol A et al. Therapeutic angiogenesis in critical ischaemia by implantation of autologous hematopoyetic cells. Blood 106, abstr 4222, November 2005.
6. Stadkute L, Oyama and Burt R. Hematopoyetic AC133+ stem cell therapy for patients with severe peripheral vascular disease. Bone Marrow Transplant Meetings. Honolulu, Hawaii, USA. February 2006.
7. Hernández P, Cortina L, Artaza H et al. Autologous Bone Marrow mono nuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia. Atherosclerosis 2006; 8:25-30.
8. Novoa JE y Medina MA. Primeros Casos de Trasplante de Mdula sea Autloga en el Tratamiento de la Arteriopatía Perifrica Severa. Simposium: Las Clulas Troncales Hematopoyticas, Angiogénesis y Medicina Regenerativa. Consorcio de Universidades Mexicanas, Facultad de Medicina de la UANL. Monterrey, Mxico. 12 al 16 de junio de 2006.