



Caso clínico

Aplicación de células mesenquimales autólogas como adyuvante en el tratamiento de embolia cerebral

Gustavo Adolfo Sánchez Vidrio,^{1,2} Ramón Herrera Lozada^{1,2,3}

¹ Federación Internacional de Medicina Bioregenerativa.

² Comisión Mexicana de Trasplantes Autólogos de Células Progenitoras Mesenquimales.

³ Medicina Preventiva y Regenerativa. Colegio Mexicano de Trasplantes Autólogos de Células Progenitoras Mesenquimales.

Resumen

Los embolismos afectan a una de cada seis personas en el mundo y son una de las principales causas de discapacidad en gente productiva. Este accidente cerebrovascular es considerado un infarto en el cerebro ocasionado después de una lesión vascular. La isquemia cerebral resultante puede producir serias repercusiones en el desempeño y en la relación entorno-paciente de los individuos afectados. En algunos casos existe recuperación espontánea; sin embargo, es limitada y, en ocasiones, tardía. Por su parte, los mecanismos de recuperación no se conocen completamente. La terapia celular se considera un tratamiento prometedor como un medio para promover la reparación del sistema nervioso central, al interactuar con los sitios de lesión, promoviendo la regeneración e inhibiendo los efectos del proceso inflamatorio. Este trabajo reporta el uso de células mesenquimales aisladas de médula ósea como tratamiento para un paciente que presentó isquemia cerebral. Los resultados fueron buenos. Un año después de su tratamiento recuperó gran parte de sus habilidades (fase 6 en el test de Brunnstrom). Presentó secuelas mínimas.

Abstract

Vascular embolisms affecting one in six people worldwide and are a major cause of disability in productive people. This stroke is considered a brain infarction caused after vascular injury. The resultant cerebral ischemia may cause serious impact on the performance and environment-patient ratio of affected individuals. In some cases there is spontaneous recovery; however, is considered in a limited and sometimes delayed. Meanwhile, recovery mechanisms are not fully understood. Cell therapy is a promising treatment is considered as a means to promote central nervous system repair in interaction with the sites of injury, promoting regeneration and inhibiting the effects of the inflammatory process.

Palabras clave: Células mesenquimales, accidente cerebrovascular, embolia, terapia celular.

Key words: Stem cells, stroke, vascular embolism, cell therapy.

Introducción

La embolia cerebral es un padecimiento generado por la obstrucción de un vaso sanguíneo derivada de la formación de coágulos en la sangre. Al ocurrir la obstrucción, las células cerebrales quedan en un estado de hipoxia y pierden su capacidad de función, lo que produce un daño cerebral que compromete a su vez la vida del paciente, dejando en él secuelas permanentes tales como parálisis o trastornos del habla.

La etiología de la embolia se fundamenta en cuadros de arteriosclerosis, en donde la acumulación de las placas de colesterol dentro de las arterias puede propiciar la formación de coágulos; o bien en enfermedades cardíacas, como las arritmias, que producen un cambio en el flujo de sangre en el interior de los vasos sanguíneos, facilitan la formación de coágulos que pueden desprenderse en cualquier momento y llegan a taponar las arterias cerebrales.

El flujo sanguíneo cerebral normal (FSC) es de aproximadamente 50 a 60 mL/100 g/min. Como respuesta a la isquemia, se compensa fisiológicamente la apertura de las arterias colaterales con vasodilatación local, lo que aumenta la extracción de oxígeno y glucosa. Si el flujo sanguíneo cerebral se reduce a menos de 20 mL/100 g/min, se produce interrupción en la actividad sináptica para preservar las reservas de energía. Un flujo sanguíneo cerebral menor a 10 mL/100 g/min resulta en daño neuronal irreversible.

La formación de trombos microscópicos responsables del deterioro de la microcirculación en las arteriolas y capilares cerebrales es un fenómeno complejo. La formación de un microtrombo es disparada por la isquemia, la cual induce la activación de enzimas vasoactivas destructivas que son liberadas por el endotelio, los leucocitos, las plaquetas y otras células neuronales.

A nivel molecular, el desarrollo de la lesión neuronal hipóxico-isquémica está fuertemente influenciado. A este desarrollo se le denomina excitotoxicidad, proceso en el que —dado el daño— las reservas de energía celular se ven disminuidas. El calcio intracelular es responsable de la activación de una serie de enzimas destructivas, tales como proteasas, lipasas y endonucleasas, que permiten la liberación de citoquinas y otros mediadores, los cuales resultan en la pérdida de la integridad celular e inflamación del sitio de lesión.

La respuesta inflamatoria a la lesión tisular se inicia mediante la rápida producción de muchos y dife-

rentes mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral, siendo éste uno de los agentes clave. El reclutamiento de leucocitos a las áreas isquémicas se produce tan pronto como 30 minutos después de la isquemia y la reperfusión.

Además de contribuir a la obstrucción mecánica de la microcirculación, los leucocitos también activan sustancias vasoactivas, tales como radicales libres de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico (citoquinas) y ácido nítrico. Los efectos celulares de estos mediadores incluyen vasodilatación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad, agregación plaquetaria, diapédesis y activación de células cebadas, lo cual produce edema y lesión en el tejido funcional que ocasiona daños irreversibles.

Un accidente cerebrovascular es una emergencia médica. El tratamiento inmediato puede salvar la vida y reducir los problemas posteriores. Es muy importante que las personas que están experimentando síntomas de un accidente cerebrovascular lleguen al hospital lo más rápido posible para poder establecer la causa del mismo e iniciar lo más pronto posible el tratamiento. Actualmente, los tratamientos van desde la administración de fármacos trombolíticos y agentes anticoagulantes hasta nutrimentos líquidos. Sin embargo, los tratamientos aplicados, en ocasiones, no son suficientes, dada la severidad del daño o la signología del paciente.

Una alternativa en cuestión es la terapia celular, la cual se ha ido desarrollando desde hace más de 20 años en el mundo. El uso de células mesenquimales se ha documentado en expedientes clínicos, reportes científicos y protocolos clínicos controlados y aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos.

Por otro lado, estudios con modelos animales de accidente cerebrovascular han reportado que, durante la lesión, se registra migración, supervivencia y diferenciación celular, angiogénesis endógena aumentada, neurogénesis y secreción de factores tróficos por las células madre a partir de una variedad de fuentes. Si bien los anteriores han sido estudiados, los mecanismos potenciales de acción sí se conocen por completo.

Asimismo, en modelos animales de accidente cerebrovascular se ha mostrado que las células madre mesenquimales (MSC) y las células madre neurales (NSC) mejoran la recuperación funcional y las MSC reducen el volumen del infarto cuando se administra de forma aguda. El uso de células derivadas de

adultos evita las cuestiones éticas que giran alrededor de las células embrionarias, aunque puede tener un potencial de diferenciación más limitado. El uso de células autólogas evita el riesgo de rechazo, pero las fuentes están restringidas, dado el procedimiento de extracción, que en ocasiones se vuelve complicado y la expansión de cultivo puede ser necesaria para la selección y capacitación de las células; pudiendo estos componentes retrasar el tratamiento. Las células alogénicas ofrecen un número de células controladas y disponibilidad inmediata, pudiendo tener ventajas para el tratamiento agudo. Los primeros ensayos clínicos en los que se han utilizado ambas células están en curso y los datos de seguridad clínica están emergiendo de un número ilimitado de pacientes seleccionados.

Este trabajo reporta el uso de células mesenquimales aisladas de médula ósea como tratamiento para un paciente que presentó isquemia cerebral.

Presentación del caso

Varón de 60 años de edad, originario de Tijuana, Baja California, que desarrolló una súbita debilidad del lado izquierdo con alteraciones del habla una semana antes de presentarse en la clínica. Durante la aparición de dicho episodio, estuvo consciente y orientado.

Al llegar a la clínica, se le realizaron imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro, las cuales evidenciaron un cuadro hemorrágico agudo. El primer día del tratamiento se aplicó una dosis de interferón, somatostatina, filgrastim, ciclofosfamida y clodronato. En el segundo día, le fue administrada una dosis de citicolina, ya que promueve la biosíntesis de los fosfolípidos estructurales de las membranas neuronales, favorece el metabolismo cerebral y actúa a nivel de varios neurotransmisores (noradrenalina y dopamina) como estímulo del sistema nervioso. El tercer día se le administró una dosis de inositol y manitol para preparar al paciente para la implantación de células mesenquimales en el espacio subaracnoideo. Se extrajo un primer mililitro de médula ósea, instalado en agua destilada y heparina; se obtuvieron otros ochenta mililitros de médula ósea, decantada con eritrocitos y se administraron tres mililitros subaracnoideos. Al cuarto día, finalmente se administra una dosis de filgrastim y somatostatina, citicolina y complejo B.

La terapia celular fue seguida por neurorrehabilitación, que incluyó fisioterapia regular, terapia ocu-

pacional y asesoramiento para reducir el deterioro y mejorar la función.

Se aplicó el test de Brunnstrom antes y después de la intervención y en cada seguimiento (*Cuadro I*).

Resultados

Al llegar el paciente a la clínica, inmediatamente fue valorado por el neurólogo cuyo informe fue el siguiente:

Sexo del paciente: Masculino.

Antecedentes e interrogatorio: Hipertensión arterial.

Padecimiento actual: Inició ayer con hemiparesia, hemihipoestesia corporal izquierda y cierta torpeza a movimientos finos.

Exploración física: Frecuencia cardíaca 80 latidos por minuto, presión arterial 130/84 mm Hg.

Examen físico general: Precordial normal; neurovascular: disminución de amplitud de pulsos carotídeos.

Examen neurológico: hipoestesia faciocorporal izquierda y torpeza a movimientos finos de predominio en brazo izquierdo y en menor grado en miembro pélvico ipsilateral.

Exámenes paraclínicos efectuados: Tomografía craneal: infarto isquémico lacunar talámico derecho (*figura 1*).

Cuadro I. Escala de Signe Brunnstrom.

Fase 1:	Flacidez. No se puede iniciar ningún movimiento de las extremidades.
Fase 2:	La espasticidad empieza a desarrollarse. Las sinergias básicas de las extremidades pueden aparecer como reacciones asociadas.
Fase 3:	La espasticidad se ha desarrollado y puede volverse severa. El paciente obtiene control voluntario de las sinergias del movimiento, aunque el alcance completo de todos los componentes sinérgicos no se desarrollan necesariamente.
Fase 4:	La espasticidad empieza a declinar. Se consiguen algunas combinaciones del movimiento que no sigue la trayectoria de ninguna sinergia.
Fase 5:	Continúa disminuyendo la espasticidad. Se aprenden combinaciones de movimientos más difíciles, mientras las sinergias básicas de las extremidades pierden su dominio sobre los actos motores.
Fase 6:	Desaparición de la espasticidad. Se hacen posibles movimientos articulares individuales y la coordinación se acerca a la normal.

Diagnóstico: Infarto capsular talámico derecho.

Pronóstico: Diferido.

Tratamiento: Plavix 75 mg 1 x 1; aspirina protect 100 mg 1 x 1; onquvit cada 24 horas por cinco días y crestor 10 mg 1 x 1. Se solicita Doppler carotídeo y valoración cardiológica integral.

Posteriormente, el paciente fue evaluado para poder determinar el grado de mejoría pensando en un tratamiento por medio de células mesenquimales. Con base en la escala de Brunnstrom de discapacidad, fue catalogado en fase 2, dado que se determinó disminución de la fuerza muscular del lado izquierdo en forma tan importante que necesitó bastón para caminar. También mostró dificultad para subir escalones por sí mismo, mareos constantes y entumecimiento del lado izquierdo y presentó incontinencia y pérdida del control de esfínter vesical. El paciente informó que sentía ganas de orinar pero no alcanzaba a ir al baño.

Después de la terapia celular, los síntomas se mantuvieron por aproximadamente un mes. Al térmi-

no de este periodo inició mejoría en todas las esferas, recuperándose casi en su totalidad; la evaluación con el test de Brunnstrom lo catalogó en fase 5. El paciente se presentó muy animado y feliz por su independencia y mejora en la calidad de vida.

Un año después de su tratamiento ya recuperó gran parte de sus habilidades; conduce su automóvil, juega fútbol (con algunas limitaciones) y se ha reintegrado a su vida laboral (el test de Brunnstrom indica fase 6). Quedaron secuelas mínimas como discreta disfagia ocasional y dificultad para algunos movimientos finos con sus miembros del lado izquierdo. Continúa con tratamiento médico para la hipertensión, metformina para el síndrome de resistencia a la insulina, aspirina como agregante plaquetario, así como control de triglicéridos y colesterol con base en dieta y estatinas.

Discusión

Actualmente, hay más de 200 ensayos clínicos relacionados con las células madre como tratamiento

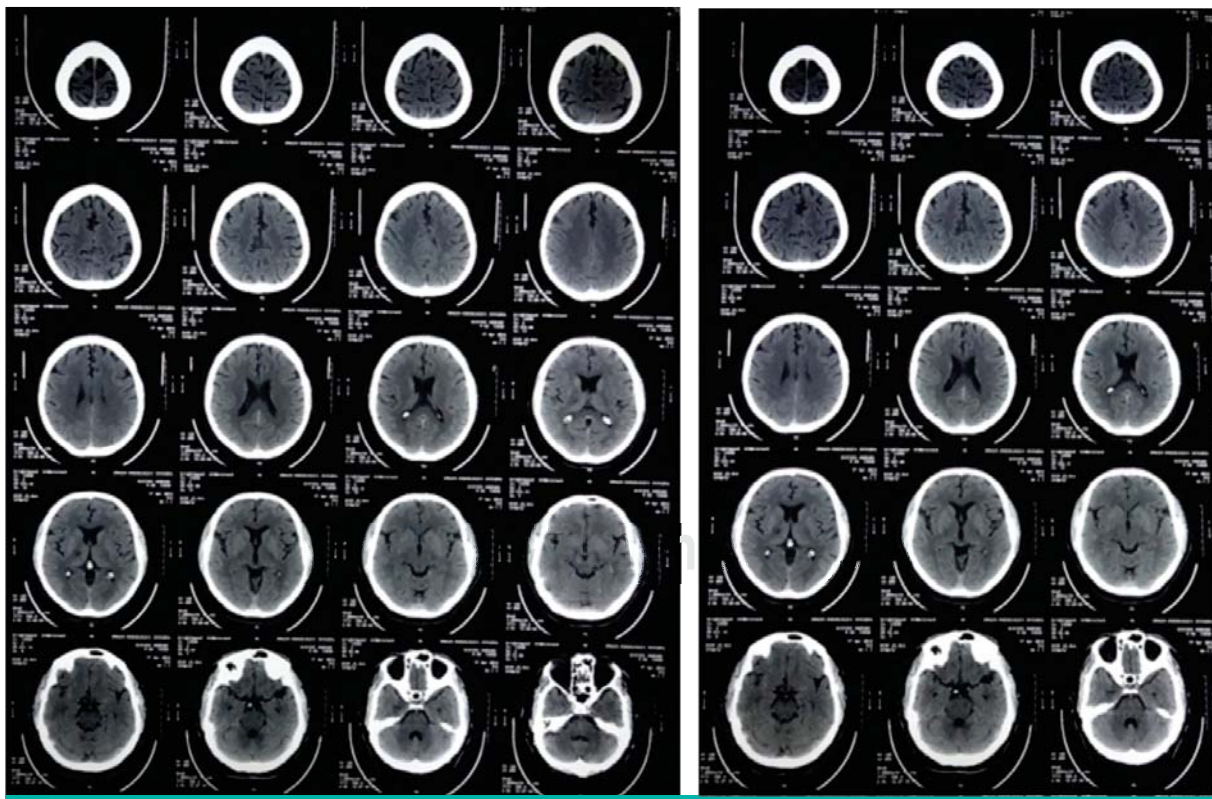


Figura 1. Imágenes tomográficas antes del tratamiento. Las zonas de infarto son evidentes.

para enfermedades neurológicas registrados en los Institutos Nacionales de Salud de EUA. De ellos, más de 100 cumplen con los criterios de ensayo clínico adecuado para el uso de células madre como la modalidad de tratamiento; de éstos, 22 protocolos son para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares. En un estudio llevado a cabo por el doctor Sushmita Bose y colaboradores en el 2013, se reportó que el uso de células autólogas como tratamiento para embolismos cerebrales representa una alternativa muy prometedora. Los autores mencionan que las células madre pueden no haber reemplazado las neuronas dañadas, pero pueden actuar a través de otros mecanismos endógenos/neurotróficos. En ese estudio, se documenta el porqué es útil el uso de células mesenquimales para el tratamiento de lesiones cerebrales; establecen que su empleo se fundamenta en los factores de crecimiento que producen y la capacidad

que tienen estas células para diferenciarse de un linaje funcional que ayudará a la regeneración de los tejidos lesionados. También se ha documentado el caso clínico de un paciente que recibió tratamiento con células mesenquimales autólogas y logró una recuperación funcional casi en su totalidad, lo que permitió que recuperara el ritmo de vida que llevaba antes de la embolia.

Conclusiones

Con base en los resultados reportados, se puede fundamentar que es necesario aplicar la terapia celular en la fase temprana del desarrollo del cuadro isquémico dado que el desenlace del paciente fue favorable. En los casos crónicos es necesario llevar a cabo la evaluación del daño y posiblemente cambiar el procedimiento del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. The Lancet. 2008; 371 (9624): 1612-1623.
2. Adams Jr HP, Brott TG, Furlan AJ et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation. 1996; 94 (5): 1167-1174.
3. Bhasina A, Srivastava MV, Mohanty S, Bhatia R, Kumar SS, Bose S. Stem cell therapy: A clinical trial of stroke. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2013; 115: 1003-1008.
4. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. Restorative Neurology and Neuroscience. 2004; 22: 281-299.
5. Friedrich MAG, Martins MP, Araujo MD et al. Intraarterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with moderate to severe middle cerebral artery acute ischemic stroke. Cell Transplantation. 2012; 21(1): S13-S21.
6. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology. 2010; 17 (3): 197-218.
7. Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. Science. 2007; 315: 1243-1249.
8. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 1995: 35-71.
9. Brennemann M, Sharma S, Harting M, Strong R, Cox CS. Autologous bone marrow mononuclear cells enhance recovery after acute ischemic stroke in young and middle aged rats. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2010; 30: 140-149.
10. Buhnenmann C, Scholz A, Bernreuther C, Malik CY, Braun H, Schachner M et al. Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats. Brain. 2006; 129: 3238-3248.
11. Fan Y, Shen F, Frenzel T, Zhu W, Ye J, Liu J et al. Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice. Ann Neurol. 2010; 67: 488-497.
12. Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, Mizrahi-Kol R, Ben-Hur T, Slavin S et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Arch Neurol. 2008; 65: 753-761.
13. Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, Xu YX et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. Neurology. 2002; 59: 514-523.
14. Abrahams JM, Gokhan S, Flamm ES, Mehler MF. De novo neurogenesis and acute stroke: are exogenous stem cells really necessary? Neurosurgery. 2004; 54: 150-156.
15. Andsberg G, Kokaia Z, Björklund A, Lindvall O, Martínez-Serrano A. Amelioration of ischaemia-induced neuronal death in the rat striatum by NGF-secreting neural stem cells. European Journal of Neuroscience. 1998; 10: 2026-2036.
16. Bao X, Wei J, Feng M, Lu S, Li G, W Dou, Ma W et al. Wang, Transplantation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and endogenous neurogenesis after cerebral ischemia in rats. Brain Research. 2011; 1367: 103-113.

Correspondencia:

Gustavo A. Sánchez Vidrio

E-mail: drvidrio@gmail.com