

Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba

Stem cell therapy in cuba: highlights and perspectives

Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez.

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Al Director:

La Medicina Regenerativa es una disciplina que se ha desarrollado vertiginosamente desde inicios de este siglo, principalmente con la aplicación de células madre y de proteínas solubles bioactivas que constituyen dos pilares fundamentales de esta rama de la medicina, junto con la ingeniería de tejidos y la terapia génica. Esto ha facilitado la obtención de nuevos conocimientos sobre los elementos que la sustentan, particularmente los relacionados con las células madre, sus características y posibles aplicaciones terapéuticas.

En Cuba, la terapéutica con células madre adultas autólogas provenientes de la médula ósea se inició el 24 de febrero de 2004. A partir de ese momento, la terapia celular regenerativa se ha ido usando en diferentes enfermedades y lesiones. El objetivo de esta comunicación es mostrar los principales resultados obtenidos en la década transcurrida desde su introducción, que se pueden calificar como hitos de la Medicina Regenerativa en Cuba:

1. *Desarrollo e introducción de un método simplificado para la obtención de células mononucleares de médula ósea (CMN-MO) o de sangre periférica (CMN-SP), como fuente de un conjunto de células madre adultas.*

La experiencia con este método en el Instituto de Hematología e Inmunología facilitó la extensión a otros hospitales del país donde no sería posible iniciar la aplicación de la terapia celular regenerativa, por no contar con el

equipamiento y técnicas más complejas para la obtención de células madre por los métodos convencionales.^{1,2}

2. *Primer caso realizado con éxito en nuestra región geográfica, en un paciente con isquemia crítica en un miembro inferior.*

Este paciente, de 72 años, fue hospitalizado por dolor de reposo intenso en la extremidad inferior derecha, con necrosis isquémica del tercer y cuarto dedos del pie, que tendía a extenderse al quinto y al dorso del pie; con criterios de amputación mayor. En esta extremidad se realizó implantación intramuscular de CMN-MO autólogas. Setenta y dos horas después hubo una marcada mejoría que se incrementó progresivamente y se evitó la amputación.³

3. *Resultados favorables en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad arterial periférica.*

En el 73 % de los pacientes con isquemia crítica y criterio de amputación mayor se logró evitar esta intervención. En los enfermos con claudicación intermitente se obtuvieron resultados favorables en alrededor del 85 % de los casos, lo que evidenció los beneficios de la aplicación precoz de la terapia celular regenerativa en los estadios isquémicos menos avanzados.²

4. *Tratamiento favorable del linfedema crónico de miembros inferiores.*

Hasta donde conocemos, nuestros casos tratados con terapia celular han sido los primeros comunicados en la literatura. En estos enfermos se ha observado una notable mejoría, con reducción del linfedema e incremento de la circulación linfática.^{2,4}

5. *Creación del sitio web de la Medicina Regenerativa en Cuba*

<http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa>, que mantiene actualizada a la comunidad científica y a todos los interesados en el tema, sobre su desarrollo en Cuba y el mundo.

6. *Tratamiento favorable de la periodontitis.*

Se evidenció una mejoría total mantenida en el tiempo en más del 75 % de los enfermos a los que se inyectaron CMN-SP autólogas movilizadas con Filgrastim en los sitios afectados de la encía; a diferencia de un grupo tratado de forma convencional, en quienes no se alcanzó este resultado.^{2,5}

7. *Buenos resultados en el tratamiento de quistes óseos, pseudoartrosis, necrosis aséptica de la cadera y artrosis de la rodilla.*

En los pacientes con estas afectaciones, la terapia celular regenerativa ha resultado muy prometedora y segura. En la necrosis aséptica de la cadera hubo una notable recuperación clínica, fundamentalmente en las etapas menos avanzadas de la lesión.^{2,6,7} Por otra parte, el implante intrarticular de CMN-SP autólogas en 69 pacientes con lesiones degenerativas articulares produjo en todos mejoría clínica al mes de tratados, la que en el 60 % de ellos se mantenía a los 12 meses.⁸

8. *Factibilidad y seguridad en pacientes con infarto del miocardio.*

Se trataron con CMN-SP 7 pacientes con un primer infarto de 1 a 7 días de evolución; y con CMN-MO 9 que presentaron infarto del miocardio previo e insuficiencia cardíaca. No se presentaron efectos adversos y se apreció ligera mejoría de la función ventricular.²

9. *Factibilidad y seguridad en pacientes con secuelas de accidentes cerebro-vasculares.*

En 5 pacientes con secuelas crónicas de infarto o hematoma cerebral se implantaron, mediante cirugía estereotáctica, CMN-MO autólogas en las regiones cerebrales perilesionales seleccionadas. Durante el período de seguimiento evolutivo no se observaron eventos adversos importantes derivados de la cirugía o trasplante. Se produjeron algunas mejorías de las condiciones clínicas que manifestaban los enfermos. Estos resultados abren nuevas perspectivas para el tratamiento de pacientes con este tipo de afección neurológica crónica.²

10. *Tratamiento prometedor en traumatismos raquimedulares.*

Se evaluaron 25 pacientes adultos con lesiones traumáticas raquimedulares crónicas a quienes se les implantaron, a cielo abierto, CMN-SP autólogas en el sitio de la lesión, combinadas con citocinas hematopoyéticas con actividad neuromoduladora. En 11 hubo mejoría de la sensibilidad y en 4 de la motilidad. Solo 7 pacientes tuvieron eventos adversos ligeros.⁹

11. *Resultado satisfactorio en un niño con fibrosis pulmonar idiopática e indicación de trasplante de pulmón.*

Se trató un niño de 9 años con una fibrosis pulmonar idiopática que no había respondido a ninguno de los tratamientos convencionales y tenía indicación de un trasplante de pulmón. Previo consentimiento informado de los padres, se le administraron CMN-MO autólogas mediante intubación orotraqueal. Hubo una mejoría progresiva y se evitó el trasplante indicado. Después de dos nuevos implantes en un periodo de 2 años, el paciente se mantiene bien e incorporado sin limitaciones a su vida cotidiana.¹⁰

12. *Resultados favorables en la osteogénesis imperfecta.*

En seis niños con fracturas secundarias a osteogénesis imperfecta se realizó movilización de células madre con Filgrastim subcutáneo durante cinco días, para inducir la circulación de estas células en el organismo. Con esto se logró la consolidación ósea en menor tiempo, disminuyó el número de fracturas y mejoró la calidad ósea de los pacientes.¹¹ Estos resultados abren una nueva posibilidad para el tratamiento de esta enfermedad.

13. *Aplicación intrarticular satisfactoria en la artropatía hemofílica.*

En 2 pacientes hemofílicos A, con artropatía de las rodillas y mala respuesta al tratamiento convencional, previa una preparación hematológica apropiada, se obtuvo una notable mejoría después de la implantación intrarticular de CMN-SP autólogas. Estos resultados también ofrecen una nueva posibilidad terapéutica para estos enfermos.¹²

14. *Resultados favorables en niños con distrofia muscular de Duchenne.*

La implantación sistémica de CMN-MO autólogas en niños con enfermedad de Duchenne ha proporcionado notables mejorías en las funciones y actividades de estos niños, varios de los cuales se encontraban imposibilitados de caminar. Después del tratamiento, la mayor parte puede deambular y ha mejorado su calidad de vida. Estos son, hasta el momento, los mejores resultados terapéuticos a nivel internacional obtenidos en este tipo de paciente.¹³

15. *Extensión del tratamiento a 13 de las 15 provincias cubanas.*

En la actualidad, el 86,7 % de las provincias participa en la aplicación de la terapia celular, y a finales de 2013 se habían hecho un total de 5 246 implantes en todo el país, la mayor proporción en las especialidades de angiología, ortopedia y traumatología (Fig.). A esto puede sumarse la aplicación de algo más de 1 000 componentes plaquetarios como aporte de proteínas bioactivas. Como reconocimiento a esta actividad se ha señalado que Cuba es una de las pocas naciones en desarrollo que están introduciendo terapias regenerativas adecuadas a las necesidades y la capacidad de sus sistemas de atención a la salud.¹⁴

16. *Ubicación entre los países con una mayor tasa de aplicación de la terapia celular por 10 millones de habitantes.*

El desarrollo alcanzado que nos sitúa junto a los países de avanzada en la aplicación de esta novedosa conducta,¹⁴ crea perspectivas de extender la terapia celular a toda la nación, ampliar el número de enfermedades que podrían beneficiarse del tratamiento, así como optimizar el cultivo y conservación de células madre mesenquimales y trabajar en la obtención y conservación de células madre provenientes del cordón umbilical para su rápida introducción como terapia celular.

RECONOCIMIENTOS

Un especial reconocimiento a los compañeros: Dr. H Artaza,¹ Dr. P Goicoechea,¹ Dra. E Dorticós,² Dra. A Baganet,² Dr. A Obregón,³ Dra. A Peix,⁴ Dr. C Suárez-Monteagudo,⁵ Dr. A Benítez,¹ Dra. A Pérez,⁶ Dr. O López,⁶ Dra. N Fernández,² Lic. Al González,² Dra. Y Peña,⁷ Lic. LO del Valle,² en representación de todas las otras personas que de una u otra manera han participado en la obtención de estos resultados.

¹ Hospital General Docente "Enrique Cabrera".

² Instituto de Hematología e Inmunología.

³ Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas.

⁴ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

⁵ Centro Internacional de Restauración Neurológica.

⁶ Hospital Pediátrico Docente "William Soler".

⁷ Centro de Investigaciones Clínicas, La Habana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortina L, Hernández P, López De Roux MR, Artaza HM, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2008 Dic [citado 14 Abr 2014];24(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es

2. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez J L, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz A, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la

Internet]. 2011 Mar [citado 14 Abr 2014];27(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es

3. Hernández-Ramírez P, Dorticós-Balea E, Hernández-Padrón C, Cortina-Rosales L, Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, et al. Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 14 Abr 2014];21(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100007&lng=es

4. Peña-Quián Y, Hernández-Ramírez P, Rodríguez- Villalonga LE, Goicoechea-Díaz P, Perera-Pintado A. Linfogramagrafía isotópica para evaluar la implantación de células madre autólogas en pacientes con linfedema crónico. Congreso Internacional "Hematología 2013", III Simposio Internacional de Medicina Regenerativa, IX Jornada Latinoamericana de Hematología Inmunología y Medicina Transfusional, IV Taller Internacional de Hemofilia, III Conferencia del Caribe sobre Drepanocitosis, VII Congreso Cubano de Hematología. Palacio de Convenciones, 20-24 de mayo de 2013, La Habana, Cuba.

5. Pérez-Borrego A. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis crónica. [Tesis doctoral]. La Habana: Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera"; 2013.

6. Tarragona R, González A. Tratamiento de pseudoartrosis con células madre y fijación externa, en el Hospital Frank País. Simposio Medicina Regenerativa 2014. X Aniversario de la Introducción de la Medicina Regenerativa en Cuba. Instituto de Hematología e Inmunología, 28 de febrero del 2014, La Habana. Cuba.

7. Ceballos-Mesa A, Wilford-de León M, Balmaceda-Manent R, Figueredo-Peguero I, Pedroso-Canto M, Rivero-Hernández JF, et al. Células madre en osteonecrosis de cabeza femoral. Congreso Internacional "Hematología 2013", III Simposio Internacional de Medicina Regenerativa, IX Jornada Latinoamericana de Hematología Inmunología y Medicina Transfusional, IV Taller Internacional de Hemofilia, III Conferencia del Caribe sobre Drepanocitosis, VII Congreso Cubano de Hematología. Palacio de Convenciones, 20-24 de mayo de 2013, La Habana, Cuba.

8. Baganet-Cobas A. Terapia celular en lesiones degenerativas articulares. Congreso Internacional "Hematología 2013", III Simposio Internacional de Medicina Regenerativa, IX Jornada Latinoamericana de Hematología Inmunología y Medicina Transfusional, IV Taller Internacional de Hemofilia, III Conferencia del Caribe sobre Drepanocitosis, VII Congreso Cubano de Hematología. Palacio de Convenciones, 20-24 de mayo de 2013, La Habana, Cuba.

9. Benítez- Herrera A, Baganet - Cobas A, Garcés -Yero R, Hernández- Ramírez P. Medicina Regenerativa en lesiones traumáticas raquimedulares crónicas. Congreso Internacional "Hematología 2013", III Simposio Internacional de Medicina Regenerativa, IX Jornada Latinoamericana de Hematología Inmunología y Medicina Transfusional, IV Taller Internacional de Hemofilia, III Conferencia del Caribe sobre Drepanocitosis, VII Congreso Cubano de Hematología. Palacio de Convenciones, 20-24 de mayo de 2013, La Habana, Cuba.

10. López-Medina O, Sánchez-Infante C, Hernández-Ramírez P, Machín-García S, del Valle-Pérez L, Socarras-Ferrer BB, et al. Implantación de células madre hematopoyéticas adultas en un niño con fibrosis pulmonar idiopática. Primer caso

reportado en la literatura. Jornada por el Día de la Ciencia Cubana. Instituto de Hematología e Inmunología, 14 de enero del 2011, La Habana.

11. Baganet A, García A. Tratamiento regenerativo en niños con osteogénesis imperfecta. Simposio Medicina Regenerativa 2014. X Aniversario de la Introducción de la Medicina Regenerativa en Cuba. Instituto de Hematología e Inmunología, 28 de febrero del 2014, La Habana.

12. Baganet- Cobas A, Hernández-Ramírez P, Fernández Delgado N, Castillo-González D, Forrellat-Barrios M, González-Iglesias AI, et al. Uso de la terapia celular en la artropatía hemofílica de la rodilla. Primeros casos comunicados en la literatura. Congreso Internacional "Hematología 2013", III Simposio Internacional de Medicina Regenerativa, IX Jornada Latinoamericana de Hematología Inmunología y Medicina Transfusional, IV Taller Internacional de Hemofilia, III Conferencia del Caribe sobre Drepanocitosis, VII Congreso Cubano de Hematología. Palacio de Convenciones, 20-24 de mayo de 2013, La Habana, Cuba.

13. López Medina O. Uso de CMN autólogas procedentes de médula ósea en el tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne. Simposio Medicina Regenerativa 2014. X Aniversario de la Introducción de la Medicina Regenerativa en Cuba. Instituto de Hematología e Inmunología, 28 de febrero del 2014, La Habana. Cuba

14. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013 Sep;29(3):304-6.

Recibido: 26 de marzo de 2014.

Aprobado: 16 de abril de 2014.

Prof. DrC. *Porfirio Hernández Ramírez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rhematologia@infomed.sld.cu