

Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba

Tenth anniversary of the fruitful application of regenerative medicine in Cuba

El inicio de las investigaciones clínicas con el uso de células madre adultas cumplió ya 10 años a partir del 24 de febrero del 2004, fecha en que se trató en nuestro país el primer paciente con células mononucleares (CMN) extraídas directamente de su propia médula ósea (MO). Este enfermo fue hospitalizado por insuficiencia arterial crítica en la extremidad inferior derecha con criterios de amputación mayor. Se realizó implantación intramuscular de CMN-MO autólogas en los músculos gemelos de esta extremidad. Setenta y dos horas después de la implantación celular hubo una marcada mejoría que se incrementó progresivamente y se logró evitar la amputación mayor.¹ Hasta donde tenemos conocimiento, este fue el primer caso tratado con éxito mediante la terapia celular regenerativa comunicado en nuestro continente.

Tomando en consideración este positivo resultado, concordante con lo comunicado previamente por autores japoneses,² se procedió a ampliar la investigación con la inclusión de 12 nuevos casos con isquemia crítica de un miembro inferior con criterio de amputación, que también fueron tratados con la implantación de CMN-MO autólogas. En 5 (42 %) de ellos se logró evitar también la amputación mayor del miembro inferior afectado.³

Con posterioridad, se trataron con CMN implantadas también por vía intramuscular, 30 nuevos pacientes con isquemia crítica de un miembro inferior, en los que no existía ninguna posibilidad de revascularización por métodos tradicionales. En 13 se implantaron CMN-MO autólogas en el miembro isquémico y en 17 se utilizaron CMN derivadas de la MO y extraídas de la sangre periférica (CMN-SP), previa movilización con factor movilizador de colonias de granulocitos (FEC-G) (filgrastim). Veintiuno de estos pacientes: 6 en el grupo en que se implantaron CMN-MO y en 15 de los que recibieron CMN-SP, tenían indicación de una amputación mayor que se logró evitar en 5 (83 %) de los 6 pacientes en que se implantaron CMN-MO, y en 9 (60 %) de los 15 que recibieron CMN-SP.

En los enfermos que recibieron CMN-SP, el estudio evolutivo practicado al año evidenció que todos aquellos que a las 24 semanas habían alcanzado resultados satisfactorios mantenían la respuesta positiva, significativamente superior a la obtenida a las 4 semanas, hecho que no sucedió en los tratados con CMN-MO.⁴

Tomando como base estos promisorios resultados preliminares se desarrolló en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) un método simplificado para la obtención de CMN-SP como fuente de un conjunto de células madre adultas.⁵ Además, se caracterizaron inmunofenotípicamente las CMN, tanto de MO como de SP, que se estaban aplicando como terapia celular y se observó una mayor población de células CD90+ en las CMN procedentes de sangre periférica, con una elevada expresión de las moléculas CD44 y CD62L, lo que indica mayor presencia de células madre mesenquimales (CMM). Los valores más elevados de células CD34+ en las células madre procedentes de sangre periférica con baja expresión de las moléculas CD117- y DR-, sugieren la presencia de células madre hematopoyéticas, hemangioblastos y células progenitoras endoteliales movilizadas a la circulación periférica.⁶ Estos resultados apoyaron el criterio de que el uso de las CMN-SP en su conjunto incluye todas las subpoblaciones de células madre/progenitoras derivadas de la MO, de cuya interrelación, balance, estrecha colaboración y coadministración puede depender una respuesta funcional más fisiológica e integral.

Todos estos elementos apoyaron la alternativa de aplicar el conjunto de CMN-SP como un método simple y práctico para la regeneración de tejidos dañados y que se pudo ir generalizando en Cuba con resultados muy prometedores, sin necesidad de la inmunofenotipaje de las células madre aportadas y controlando su uso mediante el número de células movilizadas y el número absoluto de CMN presentes en el concentrado final que sería utilizado.⁷ Por otra parte, la obtención de las CMN-SP resulta un método menos agresivo para el enfermo, ya que no requiere llevarlo a un salón quirúrgico ni de anestesia como ocurre en la extracción de médula ósea, pues las CMN-SP se extraen de la sangre de una vena periférica del paciente.

También últimamente se ha simplificado la administración celular usando la vía intrarterial mediante punción de la arteria femoral, pues estudios previos no mostraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos cuando se usó la vía intramuscular o la intrarterial.⁸

Todo lo antes mencionado permitió facilitar la extensión de este proceder a otros centros asistenciales 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.

El balance de la aplicación de la terapia celular en Cuba realizado al finalizar el 2014, evidenció que hasta ese momento ya se habían tratado 7 512 pacientes en 14 (94 %) de nuestras 15 provincias: 3 535 (47,1 %) de la especialidad de ortopedia y traumatología; 3 357 (44,7 %) de la especialidad de angiología; y los 620 restantes (8,2 %) de otras especialidades. Solo en el 2014 fueron atendidos 2 266 nuevos casos, cifra superior a los tratados en años anteriores y que representa una tasa de 1 888 pacientes por 10 millones de habitantes.

Las investigaciones practicadas hasta el momento aportan resultados muy prometedores, fundamentalmente en las especialidades de angiología y de ortopedia y traumatología, que incluyen el mayor número de enfermos tratados.^{8, 9}

Así, se pueden mostrar algunos ejemplos de resultados favorables en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad arterial periférica evaluados en una

muestra que incluye enfermos tratados en provincias, pues en un promedio del 73 % de los pacientes con isquemia crítica y criterio de amputación mayor, se logró evitar esta intervención; y en los enfermos con claudicación intermitente se obtuvieron resultados favorables en alrededor del 85 %, lo que evidenció los beneficios de la aplicación precoz de la terapia celular regenerativa en los estadios isquémicos menos avanzados.

Otro resultado importante ha sido el tratamiento favorable del linfedema crónico de miembros inferiores y, además, hasta donde conocemos, nuestros casos han sido los primeros comunicados en la literatura tratados con terapia celular. En estos enfermos se ha observado una notable mejoría con reducción progresiva del diámetro de la extremidad inyectada con incremento de la circulación linfática, demostrada mediante linfogammagrafía isotópica.

En el campo de la ortopedia y traumatología también hay resultados prometedores en quistes óseos, fracturas óseas complejas, pseudoartrosis, necrosis aséptica de la cadera y en las lesiones articulares degenerativas, particularmente de la rodilla, en las cuales se logró una mejoría mantenida en alrededor del 60 - 80 % de los pacientes tratados.

También pueden incluirse como aportes promisorios los alcanzados en pacientes con periodontitis, con paraplejía por traumatismos de la columna vertebral con lesión de la médula espinal, y en un niño con fibrosis pulmonar idiopática e indicación de trasplante de pulmón en quien, después de la aplicación celular, hubo una mejoría progresiva y se evitó el trasplante.⁹

Durante los últimos años se ha introducido a nivel internacional el empleo de plaquetas y sus componentes a la medicina regenerativa, teniendo en cuenta que constituyen verdaderas bolsas biológicas repletas de múltiples factores con capacidad regenerativa.

En Cuba también se ha incursionado en dicha línea de trabajo y al finalizar 2014, se habían aplicado 5 533 unidades de componentes plaquetarios, principalmente en casos de ortopedia y de angiología; pero también en otras indicaciones, como son: quemaduras, cicatrización de úlceras cutáneas y en forma de colirio para el tratamiento de lesiones de la córnea y del ojo seco por poca producción de lágrimas, en sustitución de las lágrimas artificiales.¹⁰⁻¹²

Si analizamos en conjunto las variantes de terapia regenerativa, hasta el cierre del pasado año, la cifra de unidades suministradas, ya sea de células madre, plaquetas, o de ambos combinados, alcanza la cifra de 13 045, lo cual sitúa a nuestro país entre las naciones con más aplicación extendida de la Medicina Regenerativa.

Como evidencias de los resultados referidos se han publicado hasta el momento 74 artículos científicos: 9 en revistas extranjeras, 63 en revistas nacionales y 2 capítulos, uno en un libro extranjero y otro nacional.

Sin dudas, el desarrollo alcanzado nos sitúa entre los países con una mayor tasa de aplicación de la terapia celular por 10 millones de habitantes y, crea perspectivas de extender la terapia celular a toda la nación, de ampliar el número de enfermedades que podrían incluirse en el tratamiento, así como para optimizar el cultivo y conservación de CMM y trabajar en la obtención y conservación de células madre provenientes del cordón umbilical para su rápida introducción como terapia celular.⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 ocliterante crítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 2014 Abr 14]; 21(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100007&lng=es
2. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda V, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomized controlled trial. Lancet. 2002;360:427-35.
3. Hernández P, Cortina L, Artaza H, Pol N, Lam RM, Dorticós E, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischemia: a comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. Atherosclerosis. 2007 Oct;194(2):e52-6.
4. Hernández P, Artaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. Rev Esp Invest Quirur. 2007;10:204-11.
5. 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 2014 Abr 14];24(3):. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es
6. Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Baganet-Cobas A, Dorticós-Balea E, Jaime-Fagundo JC, Lam-Díaz RM, et al. Caracterización fenotípica de las células madre de médula ósea utilizadas en la terapia celular regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2015 Abr 01]; 27(2): 233-243. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000200007&lng=es
7. Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2013 Dic [citado 2015 Abr 01];29(4): 407-412. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400010&lng=es.
8. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez J L, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á et al . Experiencia Cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2015 Abr 01]; 27(1):. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es
9. Hernández Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(3): Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300012&lng=es

10. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta CA, López-González E, González-Cordero F, Rodríguez-Rodríguez EE. Ventajas de las plaquetas alogénicas conservadas en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2013 Mar [citado 2015 Abr 01]; 29(1):104-107. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100012&lng=es

11. Cruz-Sánchez PM, Gámez Pérez A, Rodríguez Orta CÁ, González-Portales Y, Pérez Blanco M, Arteaga Báez JM, et al. Lisado plaquetario alogénico en la necrosis del colgajo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2014 Sep [citado 2015 Abr 01]; 30(3): 288-293. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300012&lng=es

12. González-Iglesias AI, Fernández-Delgado N, González-Suárez T. Colirio de lisado plaquetario en el tratamiento de lesiones oculares refractarias. Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2015 [citado 2015 Abr 4]; 31(2): Disponible en:

<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/279>

PROF. DRC. PORFIRIO HERNÁNDEZ RAMÍREZ

Instituto de Hematología e Inmunología
Coordinador Nacional de Medicina Regenerativa

Recibido: 7 de abril de 2015.

Aceptado: 10 de abril de 2015.

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