

# Actualización sobre el tratamiento con células madre en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Román-Fernández Iris, González-González Yoana, Da Cuña-Carrera Iria

FACULTAD DE FISIOTERAPIA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE VIGO. ESPAÑA

## Artículo de revisión

### Correspondencia

Iria Da Cuña Carrera. Facultad de Fisioterapia. Campus a Xunqueira s/n. CP 36005. Pontevedra. España.

E-mail: [iriadc@uvigo.es](mailto:iriadc@uvigo.es)

2018, Cuña-Carrera. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Recibido	27-julio-2018
Aceptado	19-diciembre-2018
Publicado	15-febrero- 2019

## Resumen

**Introducción:** la esperanza de vida después del diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es de 2 a 5 años, y aproximadamente el 20% de los pacientes viven más de 5 años. Solamente un medicamento, el Riluzol, ha sido aprobado para el tratamiento de la ELA, que extiende la vida útil del paciente por unos meses. La terapia con células madre es una prometedora opción de tratamiento potencial para la ELA, por este motivo el objetivo de esta revisión es investigar sobre los resultados del tratamiento con células madre en pacientes con ELA y abrir así nuevos caminos hacia su efectividad.

**Material y métodos:** durante los meses de marzo y abril del 2017, se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Web of Science y Scopus.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 estudios válidos para la revisión, encontrando diversos procedimientos quirúrgicos para administrar células madre. Entre las variables de estudio medidas más destacadas se encuentran la función bulbar, la función motora, la función respiratoria, la fuerza muscular, el flujo y volumen respiratorio y la espasticidad.

**Conclusiones:** Se obtuvieron resultados beneficiosos, ya que hubo mejorías significativas en las variables medidas y no hubo ninguna progresión aparente de la enfermedad relacionada con el procedimiento quirúrgico. Por tanto, el tratamiento con células madre en pacientes con ELA es seguro y viable, sin embargo; se debe seguir realizando estudios que aporten una mayor fiabilidad en cuanto a la muestra y efectos obtenidos.

**Palabras clave:** Esclerosis lateral amiotrófica, células madre, tratamiento.

## Review article

# Update on stem cell treatment in amyotrophic lateral sclerosis

## Abstract

**Introduction:** Life expectancy after diagnosis Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is 2 to 5 years, and approximately 20% of patients live more than 5 years. Only one drug, Riluzol, has been approved for the treatment of ALS, which extends the patient's lifespan by a few months, therefore, there is a need to develop more effective therapies for this disorder. Stem cell therapy is a promising potential treatment option for ALS, for this reason the objective of this review is to investigate the results of treatment with stem cells in patients with ALS and thus open new paths to its effectiveness.

**Material and methods:** During the months of March and April 2017, a search was made of the Medline, Web of Science and Scopus databases.

**Results:** 13 valid studies have been selected for the review and we found various surgical procedures were used to administer stem cells. Among the study variables, the most important measures are bulbar function, motor function, respiratory function, muscle strength, respiratory volume and flow and spasticity.

**Conclusions:** Beneficial results were obtained, since there were significant improvements in the measured variables and there was no apparent progression of the disease related to the surgical procedure. It can be concluded that treatment with stem cells in patients with ALS is safe and viable, however, studies should continue to be carried out that provide greater reliability in terms of the sample and effects obtained.

*Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, stem cells, treatment.*

## Introducción

La Esclerosis Lateral Amiotrófica, conocida como enfermedad de Lou Gherig o enfermedad de Charcot, es un trastorno neuromuscular rápidamente progresivo caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras. La edad media de inicio de la ELA es de 55 a 65 años con un predominio en hombres de 1.2-1.5, una incidencia de aproximadamente 2-3/100.000 por año, una prevalencia de 3-5/100.000. Esto se traduce en

un riesgo de por vida de 1:350 para los hombres y 1:400 para las mujeres<sup>1</sup>.

Existen dos tipos de ELA: la familiar y la esporádica. Los pacientes de ELA familiar presentan factores hereditarios y representan el 10-20% de todos los casos. La mayoría se transmiten de manera dominante. Hay al menos nueve genes que se sabe que están asociados con la ELA, lo que representa el 68% de todos los casos de ELA familiar.

Aunque los pacientes con ELA esporádica carecen de antecedentes familiares de la enfermedad, esto no supone una falta de implicación genética, de hecho, el 11% de los pacientes tienen mutación en los genes identificados en ELA familiar. Por lo tanto, no está claro que haya una distinción sustantiva que separe ambos tipos<sup>2</sup>.

Sus síntomas principales incluyen la atrofia muscular, la debilidad, fasciculaciones musculares y espasticidad<sup>3</sup>. La insuficiencia respiratoria se produce cuando la enfermedad afecta a las neuronas motoras que inervan el diafragma siendo esta la principal causa de muerte causada por la ELA. La esperanza de vida después del diagnóstico es de 2-5 años, y aproximadamente el 20% de los pacientes viven más de 5 años<sup>2</sup>.

Sólo un medicamento, el Riluzol, ha sido aprobado para el tratamiento de la ELA, y extiende la vida útil por sólo unos meses. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar terapias más eficaces para este trastorno<sup>2</sup>.

La terapia con células madre es una prometedora opción de tratamiento potencial para la ELA, dada la notable plasticidad de las células madre y la capacidad de diferenciarse en múltiples linajes neuronales. Cuando se trasplantan local o sistémicamente, las células madre son capaces de migrar para ejercer el efecto terapéutico deseado. Las terapias celulares actualmente disponibles pueden aprovechar una variedad de células madre para modificar la fisiopatología de la enfermedad, ralentizar o incluso detener la progresión de la enfermedad, posiblemente proporcionando factores protectores a las células circundantes, modulando el ambiente inmune del huésped, inhibiendo la inflamación o incluso sustituyendo las células lesionadas. Se han estudiado varios tipos de células madre como posibilidades para el tratamiento de la ELA, incluyendo células madre neuronales, células madre mesenquimatosas, células progenitoras glial-restringidas, células madre embrionarias y

células madre pluripotentes inducidas<sup>3</sup>. En vista a lo anterior y al desconocimiento en el tratamiento de la ELA, justificamos la realización de la siguiente revisión bibliográfica.

Dado que la terapia con células madre se considera una prometedora alternativa al tratamiento convencional en pacientes con ELA, nos planteamos como pregunta de investigación conocer la seguridad y viabilidad del tratamiento, así como sus posibles beneficios.

Se plantea como hipótesis la heterogeneidad en los tratamientos aplicados debido al desconocimiento y la poca investigación sobre el tema en cuestión.

### Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de marzo y abril del 2017 sobre el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica mediante el uso de células madre utilizando las bases de datos Medline, Web of Science y Scopus.

Como términos MeSH se usaron 'amyotrophic lateral sclerosis' y 'stem cells' y estos mismos se utilizaron como descriptores en la Web of Science y Scopus.

Como criterios de inclusión se establecieron que fuesen ensayos clínicos actuales (últimos 5 años) y que se basaran en el tratamiento de la ELA mediante células madre. Además, para la Web of Science se limitó la búsqueda al área de investigación 'Research experimental medicine' y en Scopus al área de 'Medicine' en humanos y artículos en inglés. En cuanto a criterios de exclusión se descartaron aquellos artículos que no se ajustan al tema en cuestión, los que hablan de otras enfermedades, revisiones, estudios realizados en animales, un idioma diferente al castellano o al inglés, aquellos que utilizan otros fármacos diferentes a las células madre como terapia y estudios con una muestra muy pequeña.

Tras la búsqueda se han descartado aquellos artículos que no cumplían los requisitos

establecidos, mostrándose el proceso de búsqueda en la *figura 1* y seleccionándose 13 artículos para su análisis.



*Figura 1.* Proceso de búsqueda en las bases de datos

## Resultados y discusión

El nivel metodológico de todos los estudios, valorado con la escala Jadad obtiene puntuaciones de 1, considerándose de una calidad baja. Dicha puntuación se obtiene porque todos los estudios proporcionan una descripción detallada de las pérdidas de seguimiento y de abandono. Ningún estudio presenta doble ciego ni aleatorización. Entre los artículos analizados hay dos tipos de ensayos clínicos, el ensayo clínico abierto que no cuenta con grupo control, y el estudio piloto. Al ser aplicaciones a pequeña escala, solamente dos de los estudios piloto<sup>8,9</sup> cuentan con grupo control, lo que significa que tienen mayor fiabilidad a la hora de obtener resultados.

En la (*tabla 1*) se muestran las características sobre el diseño de los estudios encontrados

*Tabla 1.* Tipos de estudio, objetivo y grupo control.

Artículo	Tipo de estudio	Objetivo	Grupo control
Prabhakar et al. <sup>4</sup>	Estudio piloto abierto.	Evaluar los resultados del tratamiento con células madre derivadas de la médula ósea en pacientes con ELA.	No.
Mazzini et al.(a) <sup>5</sup>	Ensayo clínico abierto de fase I.	Demostrar los efectos del trasplante de células madre en los cuernos anteriores de la médula espinal lumbar.	No
Riley et al.(a) <sup>6</sup>	Ensayo clínico abierto de fase I.	Evaluar la seguridad de una técnica basada en la micro-inyección directa y la toxicidad del trasplante de células madre neurales en el cuerno ventral de la médula espinal cervical y tóracolumbar.	No.
Glass et al. <sup>7</sup>	Ensayo clínico de fase I.	Evaluar la seguridad y tolerabilidad del procedimiento quirúrgico, la introducción de células madre en la médula espinal y el uso de fármacos inmunosupresores en los pacientes.	No
García-Santos et al. <sup>8</sup>	Estudio piloto.	Investigar si las proporciones de metabolitos de la espectroscopia de la RM cambian varían después de la inyección de células madre en la médula espinal, así como su relación con la discapacidad y la supervivencia.	Sí.
Rushkevich et al. <sup>9</sup>	Estudio piloto.	Evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia celular en pacientes con ELA.	Sí
Mazzini (b) et al. <sup>10</sup>	Ensayo clínico abierto de fase I.	Probar la seguridad y viabilidad del trasplante de células madre en la médula espinal en pacientes con ELA.	No.
Martínez et al. <sup>11</sup>	Ensayo clínico abierto.	Probar la seguridad del trasplante de células madre en la corteza motora frontal para mejorar la función de la neurona motora superior en pacientes con ELA.	No.
Ki-Wook et al. <sup>12</sup>	Ensayo clínico abierto de fase I.	Evaluar la seguridad de dos inyecciones intratecales de células madre derivadas de la médula ósea autóloga en pacientes con ELA.	No
Ruiz-López et al. <sup>13</sup>	Estudio piloto en fase I.	Evaluar la viabilidad y seguridad sobre la infusión intraespinal de médula ósea autóloga con células madre en pacientes con ELA.	No
Petrou et al. <sup>14</sup>	Ensayo clínico abierto de fase 1 y 2.	Evaluar la seguridad y la posible eficacia clínica del trasplante autólogo de células madre en pacientes con ELA.	No
Riley et al.(b) <sup>15</sup>	Ensayo clínico abierto de fase I.	Evaluar la seguridad del tratamiento basado en la administración de células madre neurales en los segmentos lumbares superiores de la médula espinal de pacientes con ELA.	No
Feldman et al. <sup>16</sup>	Ensayo clínico de fase I.	Evaluar la seguridad y viabilidad del trasplante de células madre en las regiones de la médula espinal lumbar y/o cervical en sujetos con ELA.	No

y la (tabla 2) las características de la muestra incluyendo el número de participantes, el género y el rango de edad en cada estudio. La (tabla 3) muestra las variables, herramientas de medición, el tiempo de seguimiento y los resultados.

El estudio de García-Santos, et al.<sup>8</sup>, fue uno de los dos estudios que contó con grupo experimental y grupo control. En este caso, 11 pacientes formaron el grupo experimental cuya intervención fue la inyección de células madre mononucleares de médula ósea autóloga y 21 pacientes formaron el grupo control que se les inyectó placebo salino por vía intratecal, quienes no eran conscientes de la naturaleza de la solución inyectada. Sólo el grupo experimental mostró un aumento significativo con el tiempo, de la relación NAA/Cr en el lado dominante tras la inyección de las células madre, lo que implica una mejora de estos indicadores de la enfermedad. Tras años de supervivencia, se correlacionó un aumento de NAA/Cr en el lado no dominante. Todos los parámetros clínicos del grupo experimental a los 12 meses de la intervención, a excepción de la CVF, se correlacionaron con el aumento de NAA/Cr en ambos lados, no siendo el caso del grupo control.

EL estudio de Rushkevich, et al.<sup>9,10</sup> los pacientes formaron el grupo experimental, el cual recibió trasplante de células madre autólogas, mientras que 15 pacientes formaron el grupo control, que recibió tratamiento sintomático estándar (anticonvulsivos, antidepresivos, neurometabolitos, etc.). Ambos grupos fueron examinados cada 3 meses a posterior de la intervención. A los 9 meses de la intervención, se observó la implicación de la musculatura bulbar en tres de los pacientes del grupo experimental y en todos los pacientes del grupo control, manifestados en el habla lenta, disartria, disfagia, disfonía, hipotrofia de la lengua, etc. Los resultados finales revelaron diferencias significativas en las variables: la puntuación media de la ALSFRS-R en el grupo experimental fue de 34 y en el grupo control de 16; la puntuación de

Tabla 2. Características de la muestra.

Artículo	Número de pacientes	Género	Rango de edad
Prabhakar et al. <sup>4</sup>	10	3 H 7 M	34 – 64
Mazzini et al.(a) <sup>5</sup>	6	4 H 2 M	30 – 67
Riley et al.(a) <sup>6</sup>	6	4 H 2 M	35 – 56
Glass et al. <sup>7</sup>	12	12 H	37 – 66
García-Santos et al. <sup>8</sup>	32	19 H 13 M	29 – 67
Rushkevich et al. <sup>9</sup>	25		37 – 66
Mazzini et al.(b) <sup>10</sup>	19	11 H 8 M	20 – 75
Martínez et al. <sup>11</sup>	67	45 H 22 M	39 – 60
Ki-Wook et al. <sup>12</sup>	8	3 H 5 M	29 – 62
Ruiz-López et al. <sup>13</sup>	11	5 H 6 M	32 – 61
Petrou et al. <sup>14</sup>	26	16 H 10 M	20 – 75
Riley et al.(b) <sup>15</sup>	12		38 – 66
Feldman et al. <sup>16</sup>	15	13 H 2 M	35 – 66

H: hombres; M: mujeres.

Karnofsky fue del 70% en el grupo experimental y del 20% en el grupo control. El número de muertes en el grupo experimental fue tan sólo de dos pacientes y en el grupo control de 7. Los hallazgos de estos dos estudios<sup>8,9</sup> sugieren que la terapia celular es un tratamiento que ayuda a retrasar la progresión de la enfermedad y retrasar el desarrollo del síndrome bulbar y trastornos respiratorios.

Tabla 3. Variables, herramientas de medición, tiempo de seguimiento y resultados.

Artículo	Variable	Medición	Tiempo del seguimiento	Resultados
Prabhakar et al. <sup>4</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 3 meses durante 1 año.	Disminución en las puntuaciones ALSFRS-R a los 6 y 9 meses.
Mazzini et al.(a) <sup>5</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Mensualmente durante 1 año, después cada 3 meses hasta el fallecimiento.	
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	MRC.		
	Espasticidad.	Ashworth.		
	Estado de ánimo y calidad de vida.			
Riley et al.(a) <sup>6</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.		
	Volumen respiratorio.	CV.		
Glass et al. <sup>7</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	A las 2 y 4 semanas tras la cirugía y luego mensualmente.	Las medidas de ALSFRS-R, CVF, dinamometría manual y RM fueron bastante consistentes.
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	Dinamometría manual.		
	Actividad cerebral y de la médula espinal.	RM.		
García-Santos et al. <sup>8</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 3 meses durante 1 año.	Sólo en el grupo 1 hubo un aumento del NAA/Cr en el lado dominante al año de la intervención.
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	MRC.		
	Relaciones de metabolitos.	RM.		
Rushkevich et al. <sup>9</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 3 meses durante 1 año.	Los síntomas clínicos y el deterioro funcional fue menor en el GE. Afectación musculatura bulbar en 3 pacientes GE y todos del GC.
	Fuerza muscular.	Escala manual de 6 puntos.		
	Estado general	Escala de Karnofsky.		
Mazzini et al.(b) <sup>10</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Casi 9 años.	Fase de meseta en 6 pacientes que declinaron en un promedio de 6 años. Estado de ánimo bajo en 1 paciente. La puntuación SEIQoL-DW fue similar al inicio y al final
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Estado de ánimo.	POMS.		
	Calidad de vida.	SEIQoL-DW.		
Martínez et al. <sup>11</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Hasta 1 año tras la intervención.	No hubo complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento.
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	MRC.		
Ki-Wook et al. <sup>12</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Mensualmente los 4 primeros meses y posteriormente al año.	
	Deterioro cognitivo.	MMSE.		
	Seguridad por aparición de eventos graves adversos.	CTCAE.		

Ruiz-López et al. <sup>13</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 3 meses durante 1 año.	
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	MRC.		
Petrou et al. <sup>14</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 6 meses	Mejora en la tasa de progresión de la CVF y una tendencia (muy cercana a la significación estadística) de la mejoría en la tasa de progresión de la ALSFRS-R.
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
Riley et al.(b) <sup>15</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.		No hubo déficit motor postoperatorio en comparación al preoperatorio
	Espasticidad.	Ashworth.		
	Fuerza muscular.	Dinamometría manual.		
	Pérdida de masa muscular.	Impedancia eléctrica miográfica.		
Feldman et al. <sup>16</sup>	Función bulbar, función motora, función motora fina y función respiratoria.	ALSFRS-R.	Cada 3 meses.	Un paciente mostró una mejora moderada de la escala ALSFRS-R, en la dinamometría manual y en la impedancia eléctrica.
	Flujo y volumen respiratorio.	CVF.		
	Fuerza muscular.	Dinamometría manual.		
	Pérdida de masa muscular.	Impedancia eléctrica miográfica.		
ALSFRS-R: Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica; CVF: Capacidad vital forzada; MRC: Medical Research Council; CV: Capacidad vital; RM: Resonancia magnética; POMS: Perfil de los Estados de Ánimo; SEIQoL-DW: Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life, Direct Weighting; MMSE: Mini-Mental State Examination; CTCAE: Criterios comunes de Terminología para Eventos Adversos; NAA/Cr: N-acetilaspártato/Creatina; GE: grupo experimental; GC: grupo control.				

Respecto al tamaño muestral, oscila entre los 6 y los 32 participantes, una cifra bastante reducida que se puede relacionar con la baja esperanza de vida que tiene esta enfermedad, pero un estudio<sup>11</sup> muestra la excepción, contando con 67 pacientes<sup>3</sup>. En la introducción de esta revisión se muestra que la edad media de aparición de la ELA está entre los 55 y 65 años<sup>1</sup>, correspondiéndose con prácticamente todas las edades de las muestras, pero también existen pacientes en estos estudios entre los 20 a los 39 y 75 años. Se puede observar que a excepción de 3 estudios<sup>4,12,13</sup>, los hombres superan en número a las mujeres, coincidiendo con los datos epidemiológicos<sup>1</sup>.

En la ELA, los síntomas comienzan en las regiones bulbar, cervical y lumbar con aproximadamente la misma frecuencia, mientras que el inicio generalizado y respiratorio se describe en un pequeño porcentaje de pacientes<sup>1</sup>.

Este dato solamente se refleja en 4 de los estudios: en Prabhakar, et al.<sup>4,3</sup> pacientes tuvieron síntomas de inicio bulbar; en García-Santos, et al.<sup>8,11</sup> pacientes del grupo experimental tuvieron síntomas de inicio espinal; en Martínez, et al.<sup>11,19</sup> pacientes tuvieron inicio bulbar, 47 inicio espinal y solamente 1 paciente tuvo compromiso bulbo-espinal; en Ki-Wook, et al.<sup>12,2</sup> pacientes tuvieron ELA de inicio bulbar y 6 pacientes de inicio espinal. Por tanto, se puede observar que es común el inicio de los síntomas bulbar o espinal, y que rara vez aparece como un inicio general.

Los pacientes de todos los estudios están diagnosticados de ELA mediante los criterios de El Escorial a excepción de un estudio<sup>10</sup> que no cuenta con esta información.

Tras la inyección de células madre, todos los estudios presentaron una variable en común

donde midieron la función bulbar, la función motora, motora fina y la función respiratoria mediante la ALSFRS-R.

En el estudio de Prabhakar, et al.<sup>4</sup>, cuatro pacientes tuvieron 4 o más puntos de disminución en el total de la puntuación de la ALSFRS-R, al contrario que en el estudio de Mazzini, et al.(a)<sup>5</sup>, donde un paciente obtuvo una mejoría transitoria en esta escala que persistió durante 3 meses. En el estudio de Mazzini, et al.(b)<sup>10,6</sup> los pacientes mostraron una fase de meseta, definida por una variación del 10% o menos de la escala ALSFRS-R, cuyos parámetros se mantuvieron estables en tres pacientes durante 2 años y medio, y en dos pacientes durante 6 años. El tiempo de seguimiento de los sujetos tras la intervención es relativamente corto, llegando en la mayoría de los estudios<sup>4,5,8-14,16</sup> al año. Esto puede achacarse a la baja esperanza de vida que presenta esta enfermedad, de 2 a 5 años<sup>2</sup>.

En <sup>9,4,7-11,14-16</sup> de los 13 estudios se observó cambios significativos, donde un estudio<sup>4</sup> mostró estos cambios como negativos, disminuyendo la puntuación de la escala ALSFRS-R a los 6 y 9 meses de la intervención.

La zona de inyección de las células madre varió, desde la corteza motora hasta diferentes zonas de la columna vertebral, intravenosa e intramuscular. Un dato importante es la muerte de un único paciente por infarto de miocardio con hematoma subdural relacionada con el proceso de intervención, y que coincide con el único estudio<sup>11</sup> que inyectó las células madre en la corteza motora.

En cuanto al número de células madre inyectadas, varían desde 100.000 a 750.000 y entre 3.000.000 hasta los 610.000.000, todas ellas por lugar de inyección. Aun habiendo una gran diferencia entre el número de células inyectadas entre un estudio y otro, sólo se observó un efecto

adverso grave atribuible al procedimiento en el estudio<sup>11</sup> comentado en el párrafo anterior, y la mayoría de los restantes efectos negativos, fueron derivados de la progresión de la enfermedad.

A excepción del estudio de Martínez, et al.<sup>11</sup>, ninguno de los pacientes sufrió efectos adversos severos relacionados con la inyección de células madre. En el caso de Mazzini, et al.(a)<sup>5</sup>, el evento adverso más frecuente fue el dolor postquirúrgico que se limitó a las zonas de inyección y a los dermatomas correspondientes; en el estudio de Glass, et al.<sup>7</sup>, varios pacientes experimentaron dolor de tipo radicular transitorio y/o anomalías sensoriales relacionadas con el procedimiento quirúrgico que se resolvieron al momento del alta hospitalaria; en el estudio de García-Santos, et al.<sup>8</sup>, el 51% de los efectos adversos no graves se resolvieron en menos de dos semanas; en el estudio de Rushkevich, et al.<sup>9</sup>, se observó un caso de fiebre que se normalizó a las 2 horas y dos pacientes sufrieron cefaleas a causa de la punción; el estudio de Ki-Wook, et al.<sup>12</sup>, un paciente falleció de insuficiencia respiratoria días antes de la extracción de las células madre, y en el resto de pacientes, la mayoría de los efectos adversos fueron trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo o trastornos generales.

Las causas de los fallecimientos de la mayoría de los pacientes fueron relacionadas con la progresión de la enfermedad. En el estudio de Riley, et al.(a)<sup>6</sup>, un paciente falleció a los 6 meses del postoperatorio debido a la afección bulbar, otro paciente falleció por insuficiencia respiratoria y neumonía; en el estudio de Glass, et al.<sup>7</sup>, la causa de muerte en dos pacientes fueron una arritmia cardíaca y la insuficiencia respiratoria; en el estudio de Mazzini, et al.(b)<sup>10</sup>, un paciente murió por un accidente cerebrovascular y otro falleció de embolia pulmonar; en relación al estudio de Ruíz-López, et al.<sup>13</sup>, un paciente falleció por embolia

pulmonar y otro por insuficiencia respiratoria. Se observa que la insuficiencia respiratoria está presente en muchos de los estudios como causa de fallecimiento de los pacientes, y es que es ésta la causa en última estancia por la que suelen fallecer los pacientes con ELA<sup>2</sup>.

Salvo en un estudio Ruíz-López, et al.<sup>13</sup>, todos los pacientes que sobrevivieron fueron superiores al número de muertes totales del estudio. En el estudio de Martínez, et al.<sup>11</sup>, la supervivencia del paciente fue del 90% tras 1 año de la intervención y del 52% a los 2 años. En el caso de Mazzini, et al.<sup>5</sup>, fue el mismo número de muertes que de supervivientes (3-3). En siete de los trece estudios<sup>4,6-8,12,14,15</sup> el número de pacientes que sobrevivieron duplicaron el número de muertes. Este es un dato importante a la hora de valorar la viabilidad de este tipo de tratamientos.

## Conclusión

Todos los estudios confirman la seguridad y viabilidad del uso de células madre como tratamiento en pacientes con ELA.

Solamente en uno de los estudios hubo un caso de fallecimiento atribuido al proceso de intervención, en el resto de los casos no se produjeron efectos adversos relacionados con la inyección de las células madre.

Se obtuvieron resultados beneficiosos, ya que hubo mejorías significativas en las variables medidas y no hubo ninguna progresión aparente de la enfermedad relacionada con el procedimiento quirúrgico.

Los resultados son relativos, ya que se necesita disponer de un mayor tamaño muestral, establecer doble ciego y aleatorización e integrar la presencia de grupo control en los estudios posteriores para obtener resultados más fiables y revelar otros posibles efectos adversos tras la intervención.

Es necesario seguir realizando estudios e investigaciones sobre este tratamiento, ya que es un método que todavía es reciente y se está implantando de manera novedosa, siendo un motivo de rechazo en muchos de los pacientes que desconocen su procedimiento.

## Bibliografía

1. Ratti E, Berry JD. Amyotrophic Lateral Sclerosis 1 and Many Diseases. In: Lehner T, Miller BL, State MW, editors. Genomics, circuits and pathways in clinical Neuropsychiatry. London: Academic Press; 2016, 685-712.
2. Donsante A, Urquia LN, Boulis NM. Stem cells for Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Tuszynski MH, editor. Translational Neuroscience 2016; 227-258.
3. Mao Z, Zhang S, Chen H. Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. BioMed Central. 2015; 4(11).
4. Prabhakar S, Marwaha N, Lal V, Sharma R.R, Rajan R, Khandelwal N. Autologous bone marrow-derived stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. Neurology India 2012; 60(5).
5. Mazzini L, Gelati M, Profico D.C, Sgaravizzi G, Pensi M.P, Muzi G, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial. J Transl Med 2015; 13(17).
6. Riley J, Glass J.D, Feldman E.L, Polak M, Bordeau J, Federici T, et al. Intraspinial Stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a phase I trial, cervical microinjection, and final surgical safety outcomes. Neurosurgery 2014; 74(1): 77-87.

7. Glass J.D, Boulis N.M, Johe K, Rutkove S.B, Federici T, Polak M, et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells* 2012; 30(6): 1144-1151.
8. García-Santos J.M, Inuggi A, Gómez-Espuch J, Vázquez C, Iniesta F, Blanquer M, et al. Spinal cord infusion of stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: magnetic resonance spectroscopy shows metabolite improvement in the precentral gyrus. *Stem Cells* 2016; 18(6): 785-96.
9. Rushkevich Y.N, Kosmacheva S.M, Zabrodets G.V, Ignatenko S.I, Goncharova N.V, Severin I.N, et al. The use of autologous mesenchymal stem cells for cell therapy of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in Belarus. *Exp Biol Med.* 2015; 159(4): 576-581.
10. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Miglioretti M, Stecco A, Servo S, et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Elsevier* 2012; 14(1): 56-60.
11. Martínez H.R, Molina-López J.F, González-Garza M.T, Moreno-Cuevas J.E, Caro-Osorio E, Gil-Valadez A, et al. Stem Cell Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: methodological approach, safety, and feasibility. *Cell Transplantation*, 21(9), 1899-907. <https://doi.org/10.3727/096368911X582769>
12. Ki-Wook O, Chanil M, Young K.H, Sung-il O, Jinseok P, Ho L.J, et al. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Stem Cells Transl Med.* 2015; 4(6): 590-597.
13. Ruiz-López F.J, Guardiola J, Izura V, Gómez-Espuch J, Iniesta F, Blanquer M, et al. Breathing pattern in a phase I clinical trial of intraspinal injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Elsevier.* 2016; 221: 54-58.
14. Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, Gotkine M, Levy Y.S, Kassis I, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: results of phase 1/2 and 2ª clinical trials. *JAMA Neurol.* 2016; 73(3): 337-344.
15. Riley J, Federici T, Polak M, Kelly C, Glass J, Raore B, et al. Intraspinal Stem Cell Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a phase I safety trial, technical note, and lumbar safety outcomes. *Neurosurgery* 2012; 71(2): 405-416.
16. Feldman E.L, Boulis N.M, Hur J, Johe K, Rutkove S.B, Federici T, et al. Intraspinal neural stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: Phase 1 trial outcomes. *Annals of Neurology.* 2014; 75(3): 363-373.
17. Leigh N, Sreedharan J, Wijesekera L. Motor Neuron Disease: Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Pfaff D.W, Volkow N.D, editors. *Neuroscience in the 21st Century.* 2ª ed. New York. Springer; 2016. p. 3799-3841.

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias