

Rev Mex Neuroci ahora en CONACYT

Vol. 18, núm. 5 (septiembre-octubre de 2017)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia; 18,5 (2017):75-87

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



Revisión

Ángela María Sánchez,¹ Luz Mabel Ávila Portillo,² Eugenia Espinoza.³

¹ Facultad de Medicina Universidad de la Sabana. Colombia

² Hospital Militar Central, Stem Medicina Regenerativa, CryoHoldco de Latinoamérica

³ Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Instituto Roosevelt. Colombia

Palabras clave

parálisis cerebral, células madre, terapéutica, GMFCS, reparación cerebral

Keywords

cerebral palsy, stem cells, therapy, GMFCS cerebral palsy, therapy, GMFCS

Células madre: una nueva alternativa en el manejo de la parálisis cerebral

Stem cells: an alternative for the treatment of cerebral palsy

Resumen

La Parálisis Cerebral (PC) es una patología de alto impacto en la población general, generando grandes gastos en el sistema de salud. Con un aumento de su incidencia en los últimos años por el nacimiento de prematuros de muy bajo peso. Actualmente se está desarrollando investigación en ciencias tanto básicas como clínicas con el fin de evaluar el potencial terapéutico de las células madre en la funcionalidad y calidad de vida de niños con PC. En este estudio se revisaron 13 artículos con el fin de evidenciar la seguridad y eficacia de esta terapia, e implementar en el futuro el uso de células madre en el tratamiento de pacientes con PC.

Abstract

Cerebral palsy it's a high impact pathology in general population, generating big costs for the public health system. With an increase of its prevalence resulting in a high incidence rate of premature low weight newborn. Presently, there has been in an increasing interest in producing basic and clinical research with the aim on therapeutic value from transplant using pluripotent, particularly in children affect by cerebral palsy. This paper describes a comprehensive review from 13 informative papers that covers the mayor attributes on this newly developed technic.

Correspondencia:

Ávila Portillo Luz Mabel.
Hospital Militar central. Tv. 3 #49-00
Bogotá, Colombia

Introducción

La Parálisis Cerebral (PC) afecta a 1 de cada 500 niños en edad escolar, y durante los últimos años se ha definido como un síndrome motor no progresivo, con manifestaciones clínicas que cambian con la edad, causando limitación para la actividad motora. Asociadas a injuria o malformación que ocurre en el desarrollo cerebral fetal o en la infancia.¹⁻¹⁸ La PC afecta los movimientos corporales, control muscular, coordinación muscular, tono, reflejos, movimientos y equilibrio. Además puede afectar la motricidad fina, la motricidad gruesa y la función motora oral.¹⁸

La PC es causada por la injuria o malformación cerebral durante el periodo del desarrollo cerebral; en la etapa prenatal, perinatal o inmediatamente posterior al nacimiento.¹⁻³

Los factores de riesgo y potenciales etiologías de la PC, dependen del momento en el cual ocurre la lesión (prenatales, perinatales y postnatales) y de factores biológicos, temperamentales-psicológicos, familiares y sociales.¹ En relación a los factores intrínsecos fetales se encuentran: la genética fetal, infecciones y factores endócrinos; factores extrínsecos como el estado nutricional materno, edad materna, educación, gestación múltiple, consumo de cigarrillo, alcohol, medicamentos e historia de prematuridad; los factores placentarios como el tamaño de la placenta, anomalías estructurales y funcionales e infecciones y los factores ambientales como situaciones de riesgo que pueden intervenir en las diferentes edades del niño.¹

Actualmente las células madre, son de gran interés en el área de la investigación científica, debido a su potencial terapéutico en múltiples patologías hematopoyéticas, osteoarticulares, cardiovasculares y neurológicas.

Varios estudios clínicos y preclínicos estudian los mecanismos de reparación cerebral, la seguridad y la eficacia de la terapia con células madre en pacientes con parálisis cerebral.⁶

En contexto con la Parálisis Cerebral (PC)

Son múltiples las etiologías de la PC, lo más importante es la detección precoz de problemas del neurodesarrollo. Algunos de los problemas más importantes asociados a la prematuridad son hipoxia e isquemia cerebral, hemorragia Intraventricular, disfunción auditiva y visual. Los postnatales hacen referencia infecciones, trauma craneoencefálico, enfermedad cerebro vascular y displasia broncopulmonar.¹

Existen varias clasificaciones de la PC, como son: la clasificación fisiopatológica (tipo de tensión: distonía, corea, balismo, rigidez, atáxica y los tipos mixtos) y la clasificación topográfica (cuadruplejía, diplejía, hemiplejía y doble hemiplejía).¹

Sin embargo, para aplicaciones prácticas de este artículo es importante conocer la clasificación de la función motora gruesa (GMFCS); este es un sistema de clasificación universal el cual evalúa el grado de funcionalidad o limitación del paciente y se divide en 5 dominios así:⁴

GMFCS Nivel I: camina sin limitaciones.⁴

GMFCS Nivel II: camina con limitaciones.⁴

GMFCS Nivel III: camina con la ayuda de equipos de adaptación.⁴

GMFCS Nivel IV: auto-movilidad con el uso de ayuda motorizada. Auto-movilidad limitada. Probabilidad de uso de silla de ruedas.⁴

GMFCS Nivel V: graves limitaciones en la cabeza y el tronco. Requiere el uso extensivo de la tecnología asistida y asistencia física; transportado en una silla de ruedas manual.⁴

Las medidas terapéuticas actuales son la observación y facilitación del neurodesarrollo, alimentación, sueño, desarrollo de habilidades y destrezas manuales, desarrollo de posiciones y

posturas básicas del desarrollo, movilidad general, comunicación y lenguaje, utilización de tiempo libre, aptitudes y actitudes para el desarrollo. Las cuales se desarrollan con fisioterapia, terapia de lenguaje y terapia ocupacional. El manejo médico actual utilizado son antiespásticos orales, Boma de baclofen, rizotomía dorsal selectiva, benzodiazepinas, y toxina botulínica.¹

En contexto con las Células Madre (CM)

Debido a sus características de autorrenovación, indiferenciación y derivación a cualquier célula madura, las CM se dividen según su origen en; embrionarias y adultas y según su potencial de diferenciación en; pluripotentes, multipotentes y totipotentes.⁵

Tipos de Células Madre (CM)

*CM de médula ósea: Las cuales generan células hematopoyéticas, del sistema sanguíneo y mesénquimales.⁵

*CM de sangre de cordón umbilical, placenta y gelatina de wharton: Generan poblaciones heterogéneas con potencial pluripotente.⁵

*CM neurales: Capaces de diferenciarse al glia y astrocitos.⁵

*CM Tejido adiposo: población celular heterogénea que incluye mesenquimales y progenitoras endoteliales.⁵

*CM de la piel: Generan dermis, epidermis y tejido celular subcutáneo.⁵

Potencial restaurativo cerebral de las CM en pacientes con PC

Las CM, debido a su gran potencial de proliferación y restauración de tejidos, han sido estudiadas en múltiples patologías cerebrales como el accidente cerebrovascular, encefalopatía Hipóxico-Isquémica, Autismo, Enfermedades Neurodegenerativas y Parálisis Cerebral.

Aunque el mecanismo exacto de las CM para la reparación de tejido cerebral aún está siendo estudiado, se considera que estas influyen la reparación por medio de efectos parácrinos y tróficos como aumento de la sinaptogénesis, estimulación de mecanismos endógenos de reparación, estimulación de angiogénesis, neovascularización, migración celular y estimulación de la proliferación de células madre endógenas, en un menor impacto estas tienen capacidad de proliferación, diferenciación e integración de las CM al tejido cerebral, lo que nos da como resultado el reemplazo de neuronas y glía y así obtenemos remielinización, con posterior aumento de la plasticidad neuronal y mejoría en la función motora.⁶

Potencial restaurativo cerebral de las CM en pacientes con PC

Las CM debido a su gran potencial de proliferación y restauración de tejidos, han sido estudiadas en múltiples patologías cerebrales como el accidente cerebrovascular, encefalopatía Hipóxico-Isquémica, Autismo, Enfermedades Neurodegenerativas y Parálisis Cerebral.

Aunque el mecanismo exacto de las CM para la reparación de tejido cerebral aún está siendo estudiado, se considera que estas influyen la reparación por medio de efectos parácrinos y tróficos como aumento de la sinaptogénesis, estimulación de mecanismos endógenos de reparación, estimulación de angiogénesis, neovascularización, migración celular y estimulación de la proliferación de células madre endógenas, en un menor impacto estas tienen capacidad de proliferación, diferenciación e integración de las CM al tejido cerebral, lo que nos da como resultado el reemplazo de neuronas y glía y así obtenemos remielinización, con posterior aumento de la plasticidad neuronal y mejoría en la función motora.⁶

Células Madre y Parálisis Cerebral Modelos Animal

La injuria cerebral es causante del déficit del desarrollo motor y cognitivo. Esto ocasiona

grandes costos en el sistema de salud debido a los requerimientos de estos niños. En la actualidad la incidencia de la Parálisis Cerebral es de 8 por 1,000 nacidos vivos y durante los últimos años esta ha ido incrementando debido al aumento de la supervivencia de niños prematuros de peso muy bajo y pacientes con daño cerebral secundario a encefalopatía hipóxica isquémica.⁶ A pesar de esto, las estrategias terapéuticas utilizadas en la PC no han mostrado mejorías significativas en la funcionalidad ni en la reparación cerebral por lo cual se ha investigado el potencial terapéutico de las CM para la regeneración del tejido cerebral y posterior rehabilitación funcional.⁶

Diferentes estudios realizados en modelos animales, obtuvieron resultados exitosos e identificaron algunos de los mecanismos de reparación cerebral. Un estudio realizado por Meier, *et al* en 2006, en 36 ratas, evaluó el potencial terapéutico de las CM derivadas de sangre de cordón umbilical (SCU) posterior a daño cerebral por encefalopatía hipóxica isquémica causado por ligadura de la arteria carótida izquierda a los 7 días de edad, con posterior trasplante intraperitoneal de células derivadas de SCU humana. Los resultados evidencian la presencia de antígenos específicos HLA humanos en la zona de la lesión, sugiriendo migración celular, además se identificó mejoría significativa de la funcionalidad locomotora ($p=0,001$) con disminución significativa de la paresia espástica ($P=0.001$) (Ver tabla 1).⁷ Otro estudio realizado por Sang-Hun Bae, *et al*, en 2012, en 60 ratas en las cuales se ligó la arteria carótida izquierda con posterior injuria cerebral, seguida de trasfusión intravenosa de CM derivadas de SCU en dosis de 1×10^7 células, se evaluó la inmunorreactividad humana, los niveles de deshidrogenasa 3 fosfato, PCR para identificar ARN humano y medición de citoquinas; los resultados evidenciaron la presencia de CM en la región ipsilateral y contralateral a la lesión lo que sugiere neuroprotección de tejido no lesionado, además de inmunomodulación, neovascularización, aumento de proliferación celular y de la microglia.⁸ (Ver tabla 1).

Un estudio de la universidad de Duke por

Drobyshevsky, A., *et al*, en 2015; realizado en conejos a quienes se les indujo isquemia prenatal por medio de la oclusión de la arteria uterina a los 22 días de gestación y posterior reperusión hasta el nacimiento (31.5 días), luego se realizó trasfusión intravenosa de 5×10^6 CM derivadas de SCU, al analizar los resultados se obtuvo a los 5 días mejoría significativa ($p < 0.05$) en la postura, a los 5 y 11 días en locomoción y a los 5 y 11 días en el tono y distonia, lo cual se correlacionó con aumento en la concentración celular. Se evidenció mejoría significativa ($p < 0.05$) en todos los dominios a los 5 y 11 días con bajas dosis.⁹ (Ver tabla 1).

Células Madre y Parálisis Cerebral Ensayos Clínicos

En la página www.clinicaltrials.gov hay inscritos 24 ensayos clínicos de tratamiento con CM en pacientes con PC, de los cuales los siguientes han mostrado resultados:¹⁰

Estudios con CM derivadas de cordón umbilical

Estudio doble ciego, aleatorizado, placebo control reportado en 2013 por Chen, Guojun *et al*, realizado en 105 niños con un seguimiento de 3 a 6 meses, en el cual se evaluó el potencial terapéutico de las células madre derivadas de SCU con eritropoyetina (rhEPO) y rehabilitación, obtuvo como resultado que la infusión de SCU alogénicas potenciada con rhEPO obtenía una respuesta superior que los otros grupos de placebo, en cuanto a la función motora y cognitiva en los niños con PC, la respuesta en pacientes menores de 36 meses fue mejor, reportaron algunos efectos adversos los cuales se relacionaron con el uso de ciclosporina. La falencia de grupo con solo trasplante no permite concluir si la mejoría en la funcionalidad fue debida a las CM o al uso de las células potenciada con rhEPO¹¹ (Ver tabla 2).

Un estudio realizado en 2014 por Cotten, C. Michael *et al*. en 23 pacientes con Encefalopatía Hipóxica-Isquémica, a quienes se les realizó trasfusión intravenosa de análogos de células

Tabla 1. Modelos animales

Autor /Estudio	Año/ País	# pt es	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Vía	Resultados	Referencias
Carola Meier, Johannes Middelanis, Bianca Wasielewski, Sandra Neuhoff, Astrid Roth- Haerer, Markus Gantert, Hubert R. Dinse, Rolf Dermietzel, and Arne Jensen Protocolo experimental modelo animal en ratas	Estados Unidos 2006	36	21 días	Parálisis Cerebral Espástica por Hipoxia- Isquemia perinatal.	-Grupo II: Cloruro de sodio 0.9% 500microL -Grupo III: 107 células mononucleares derivadas de sangre de cordón umbilical.	Peritoneal	-Hubo detección por inmunohis- toquímica de antígenos humanos específicos de superficie HLA-DR –cadenas lo que demuestra que las células mononucleares humanas trasplantadas migran de la cavidad intra-peritoneal a la región del cerebro dañado. -Detectadas a los 3 días. -Las células trasplantadas se encontraban estrictamente confinadas en la zona de microglia activada. -El trasplante de células hUCB no cambió la gravedad de daño morfológico. -Redujo paresia espástica en comparación con controles en 3 días. -Los resultados sugieren un grado inmunitario de tolerancia hacia las células de sangre de cordón, posiblemente mediada por una disminución de respuestas citotóxicas del huésped.	Meier, C, Middela- nis, J, <i>et al.</i> Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats Is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells 2006 <i>International Pediatric Research Foundation, Inc.</i> Vol. 59, No. 2, 2006. ⁷
Long-Lasting Paracrine Effects of Human Cord Blood Cells on Damaged Neocortex in an Animal Model of Cerebral Palsy Protocolo experimental modelo animal en ratas	Estados Unidos 2012		Entre 1 y 10 sema- nas	Parálisis Cerebral por Hipoxia – Isquemia perinatal	HUCBCS 1x10 ⁷ /200microL	IV	-Supervivencia de las ratas 80% -Fácil penetración de células a la barrera Hematoencefalica -Presencia de HUCBCS alrededor del ventrículo ipsilateral a la isquemia -Neuroprotección en neuronas maduras 10ss post (células contra laterales) -Aumento de la actividad de microglia en fase de Enfermedad -Modulación daño cerebral (IL8, 6-CSF, mcp-1) -Mejoría funcional 10semanas posterior a la trasfusión -Secreción factores de angiogénesis, quimiocinas e IL -Aumento comunicación intercelular y migración celular	Sang-Hun Bae, Tae-Ho Kong, <i>et al.</i> Long-Lasting Paracrine Effects of Human Cord Blood Cells on Damaged Neocortex in an Animal Model of Cerebral Palsy College of Life Science, Depart- ment of Applied Bioscience, CHA University, Seoul, South Korea. <i>Cell Transplantation</i> , Vol. 21, pp. 2497–2515, 2012. ⁸

Autor /Estudio	Año/ País	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Vía	Resultados	Referencias
Alexander Drobyshevsky a C. Michael Cotten b Zhongjie Shi a Kehuan Luo a Rugang Jiang a Matthew Derrick a Elizabeth T. Tracy b Tracy Gentry b Ronald N. Goldberg b Joanne Kurtzberg c Sidhartha Tan a Protocolo experimental modelo animal en conejos	Estados Unidos 2015	11 días	Parálisis Cerebral secundaria a Hipoxia Isquemia prenatal	2,5x10 ⁶ HUCB	IV	-Inicialmente no diferencia en déficit control y tratamiento. -Primer día de tratamiento mejoría de: (Locomoción, Tono, Postura, Corrección). -Disminución hipertonia y distonia. -Propagación de células y aumento de vascularización identificada con DNA (PCR) mas en corteza y tálamo. -HUCBC altas dosis disminuye déficit. -Hubo mortalidad por inyección IV por embolia pulmonar relacionada con rápida infusión.	Drobyshevsky, A, Cotton, M, <i>et al</i> , "Human Umbilical Cord Blood Cells Ameliorate Motor Deficits in Rabbits in a Cerebral Palsy Model". a Department of Pediatrics, NorthShore University HealthSystem, Evanston, Ill. , and b Department of Pediatrics and c Robertson Cell and Translational Therapy Program, Duke University, Durham, N.C. , USA. March 17, 2015. ⁹

derivadas de SCU en dosis de 1-5 x 10⁷ células, con posterior seguimiento durante 12 meses. El estudio no evidencia reacciones adversas, se registran 2 muertes no relacionadas con la terapia, el fallecimiento se debió a la gravedad de las comorbilidades y se obtuvo como resultado mejoría de por lo menos 3 de los 6 dominios evaluados (1. Nivel de conciencia, 2. Actividad espontánea, 3. Tono, 4. Postura, 5. Reflejos primitivos, 6. Funciones autonómicas).¹² (Ver tabla 2).

En 2015 el estudio realizado por Feng, Mei *et al*, para evaluar la seguridad de la terapia con CM allogénicas derivadas de cordón umbilical en 47 pacientes con PC, en quienes se trasplantan CM derivadas de cordón umbilical en dosis de 2-3 X 10⁷ en 4 a 8 inyecciones, la primera intravenosa y las restantes intratecales. La medición se efectuó por medio de paraclínicos, signos-síntomas y signos vitales. Y dio como resultado paraclínicos pre y postrafusionales normales (< 0.05), sin

evidencia de efectos adversos (EA) en la infusión IV inicial. Sin embargo, fueron reportados efectos adversos en infusión intratecal, tales como: Fiebre 42.6%; Vómito 21.2%; 3 Convulsiones; 3 Cefalea; 2 Infecciones respiratorias; 2 Dermatitis; 1 Dolor abdominal y constipación) y se identificó como factor de riesgo significativo (= 0,036) para desarrollar EA, la edad de inicio del tratamiento ≤10 años de edad¹³ (Ver tabla 2).

El estudio realizado en 2015 en la Universidad de Duke por t, Y, Tarakonov, O, *et al*, en el cual se incluyeron 80 pacientes que recibieron infusión intravenosa de 3-3.5 x 10⁸ células SCU con seguimiento desde 3 hasta 36 meses, donde no se reportaron efectos adversos y se evidenció mejoría significativa del tono de las extremidades (p = 0.0002 - 0.0004), fuerza de la extremidad superior derecha (p = 0.025), reducción del paroxismo epiléptico, mejoría en esfera mental (memoria, atención, desarrollo intelectual y emocional).

Tabla 2. CM madre derivadas de cordón umbilical

País/año	# ptes	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Estímulo	Vía	Resultados	Referencias
Corea 2013	105	3-6 meses	PC	<p>Grupos:</p> <p>1. UCB + rhEPO + Rehabilitación Grupo pUCB</p> <p>2. rhEPO + placebo de UCB + Rehabilitación Grupo EPO</p> <p>3. Rehabilitación + Placebo UCB + Placebo rhEPO Dosis de UCB 3x10⁷ Kg</p>	Terapias de Rehabilitación	IV	<p>-La infusión de UCB alogénico potenciada con rhEPO mostro mejoría de la función motora y cognitiva en los niños con Cp.</p> <p>-Neumonía e irritabilidad efectos adversos más frecuentes.</p> <p>-Se evidencio una muerte relacionada con la dificultad para la deglución y posible aspiración.</p> <p>-Beneficios superiores en el grupo pUCB en función motora y cognitiva.</p> <p>-Mejoría notable en el periodo de 3 a 6 meses.</p> <p>-Respuesta más favorable en los niños menores de 36 meses.</p> <p>-Prematuros mejores resultados motores.</p> <p>-A termino mejores resultados cognitivos.</p> <p>-Se utilizó ciclosporina la cual pudo ser la causante de algunos EA.</p>	Kyunghoon <i>et al.</i> Umbilical Cord Blood Therapy Potentiated with Erythropoietin for Children with Cerebral Palsy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>Stem Cells</i> . (Dayton, Ohio) 31.3 (2013): 581-591. PMC. Web. 19 Feb. 2016. ¹¹
Estados Unidos 2014	23	12 meses	Encefalopatía hipoxico - isquémica	1-5 x 10 ⁷ células UCB		IV	<p>-No se evidenciaron efectos adversos de la infusión.</p> <p>-No cambio significativos en las dos primeras infusiones (FA, TA ni SATO2).</p> <p>-La SATO2 fue disminuyendo después de la tercera y cuarta infusión.</p> <p>-Un paciente de 35ss de gestación con pH de cordón de 6.72 (stop).</p> <p>-Un paciente con E. coli recibió ampicilina/cefotaxime por 21 días (stop).</p> <p>-Mejoría significativa en por lo menos 3 dominios.</p> <p>-2 murieron, el primero por neumonía por virus sincitial respiratorio a los 14 meses y posteriormente se identificó depleción del cromosoma 17p12, así como síndrome de Wolf-Parkinson-White.</p> <p>Segundo con encefalopatía debido a encefalomalacia cística severa, diagnosticado con CMV 5ss postnatal, murió a los 14 meses por gastroenteritis aguda con shock hipovolémico.</p>	Cotten, C. Michael <i>et al.</i> Feasibility of Autologous Cord Blood Cells for Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. <i>The Journal of pediatrics</i> 164.5 (2014): 973-979.e1. PMC. Web. 20 Feb. 2016. ¹²

País/año	# ptes	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Estímulo	Vía	Resultados	Referencias
China 2015	47		PC	2-3 X 10 ⁷ Células UCB -En 4 a 8 inyecciones		Primera infusión IV -Resto de infusiones intratecales	<ul style="list-style-type: none"> -Paraclínicos pre y postrasfusionales normales. -No EA en infusión IV inicial. -Efectos adversos en infusión intratecal (Fiebre 42.6% Vómito 21.2%, 3 Convulsiones, 3 Cefalea, 2, Infecciones respiratorias, 2 Dermatitis, 1 Dolor abdominal y constipación). Todos mejoraron con tratamiento sintomático a las 72 horas. -Más efectos adversos en menores de 10 años. -Aumento de la función motora. -Menos riesgo de leucemia, tumores e infecciones. -Terapia segura. 	Feng, Mei <i>et al.</i> Safety of Allogeneic Umbilical Cord Blood Stem Cells Therapy in Patients with Severe Cerebral Palsy: A Retrospective Study. <i>StemCells International</i> . 2015 (2015): 325652. PMC. Web. 19 Feb. 2016. ¹³
Rusia 2015	80	-3 a 36 meses	PC y complicaciones asociadas	-3-3.5 x 10 ⁸ células UCB	Terapias de rehabilitación	IV	<ul style="list-style-type: none"> -Mejora neurológica. Disminución patología muscular y tono Mejoría tono de las extremidades Aumento fuerza muscular Reducción paroxismo epiléptico Mejoría en esfera mental (memoria, atención, desarrollo intelectual y emocional) -23 niños: Demostraron progreso en áreas físicas y mentales -17 pacientes : No mejoría -18 pacientes : Significativo progreso en actividades motoras -No efectos adversos -Más efectiva en pacientes de 2-6 años -Otros predictores de éxito de la terapia son la cantidad de infusión de las células y la severidad de la enfermedad -El grupo de pacientes que no respondió a la terapia se relacionadas con el nivel de severidad de su PC y estos pacientes no recibieron más de 2 dosis 	Romanov, Y, Taronov, O, <i>et al.</i> Human allogeneic ABO/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy. <i>Rusia</i> . 2015; 17: 969e978 ¹⁴

Los resultados obtenidos hacían referencia a la capacidad de sentarse sin apoyo (Nivel IV), caminar con apoyo (Nivel III) o caminar sin apoyo (Niveles II). Los autores sugieren que la terapia fue más efectiva en pacientes de 2 - 6 años de edad, con mayor número de infusiones y menor grado de severidad de la enfermedad.¹⁴ (Ver tabla 2).

Estudios con CM derivadas de Médula Ósea:

Un estudio realizado en 2013 por Chen, Guojun *et al*, en el que se evaluó la eficacia de la terapia con células madre derivadas de médula ósea en 60 pacientes con PC con niveles III-V (GMFCS) a quienes se administró una dosis intratecal de $1-2 \times 10^7$ de CM derivadas de médula ósea, con seguimiento durante 6 meses; se obtuvo como resultado mejoría significativa en la puntuación de la escala GMFM ($P=0,011$ y $0,001$) a los 3 y 6 meses posterior al trasplante, en comparación la línea de base y el grupo control. No se evidenció mejoría significativa del lenguaje en ninguno de los grupos al 1 mes, 3 y 6 meses ($p = 0,751$, $0,522$ y $0,304$ respectivamente). No se reportaron efectos adversos.¹⁵ (Ver tabla 3).

Otro estudio realizado en 2015 por Alok Sharma, *et al*. Donde evaluaron la seguridad, viabilidad y eficacia del trasplante intratecal de células madre autólogas derivadas de médula ósea, en 40 pacientes con todo tipo de PC, con una dosis intratecal de 10.23×10^6 células e inmunosupresión con prednisolona IV, con seguimiento durante 6 meses. La evaluación se realizó en diferentes dominios, en los cuales se encontró mejoría significativa en equilibrio sentado ($p=0.00443$),

equilibrio de pie ($p=0.00443$), equilibrio caminando ($p=0.00443$), movimiento de las extremidades ($p=0.02334$) y mejoría no significativa en tono de miembros superiores ($p=0.13361$), tono de miembros inferiores ($p=0.073$), tono de los músculos del tronco ($p=0.13361$) en el grupo de diplejía. En el grupo de cuadriplejía se encontró mejoría significativa en todos los dominios ($p<0.05$) incluyendo funciones motoras orales ($p = 0.0015$), sostén cefálico ($p = 0.00443$) y cognición ($p = 0.0015$). Además por medio de SPECT realizado al inicio del tratamiento y a los 6 meses post tratamiento, se evidenció aumento del metabolismo en el área frontal, temporal, parietal, ganglio basal, tálamo y cerebelo. No se reportaron efectos adversos severos.¹⁶ (Ver tabla 3).

Estudios con CM Embrionarias:

En 2014 un estudio realizado por Geeta Shroff, *et al*, reporta la evaluación de la eficacia de la terapia con CM embrionarias humanas (hESC), en 101 pacientes < 18 años con PC, en 4 fases en las cuales se utilizaron diferentes dosis y se realizaron por vía subcutáneas, intravascular e intratecal; además de la administración de gotas oftálmicas, orales y óticas en niños con depresiones neurosensoriales. Este estudio reporta la mejoría significativa ($p < 0.05$) en todos los niveles de GMFCS así: 42 pacientes iniciaron con un score de V, score IV: #21, III: #15, II: #12 Y I: #1; de los cuales finalizaron así: score V y IV: 0 pacientes, III: 12, II: 50 Y I: 29) además el SPECT demostró mejoría en la perfusión después de recibir terapia de hESC. En los niños con déficit auditivo hubo mejoría de la audición de cerca. Se reportaron efectos adversos no severos solo en las primeras fases del tratamiento.¹⁷ (Ver tabla 4).

Tabla 3. CM derivadas de medula ósea.

País/año	# ptes	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Estímulo	Vía	Resultados	Referencias
China 2013	60	6 meses	PC	1-2 X 10 ⁷ CM derivadas de medula ósea	Terapias de rehabilitación	IV	<ul style="list-style-type: none"> -1,3,6 meses después de la trasfusión fueron evaluados. -Los 2 grupos aumentaron función en 6 meses. -Grupo control no cambios significativos. -Grupo tratamiento si tuvo cambios significativos a los 3 y 6 meses. -No se evidencio ningún efecto adverso. -No mejoría de lenguaje. 	Chen, Guojun <i>et al.</i> "Neural Stem Cell-like Cells Derived from Autologous Bone Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Patients with Cerebral Palsy." <i>Journal of Translational Medicine</i> 11 (2013): 21. PMC. Web. 19 Feb. 2016. ¹⁵
India 2015	40	6 meses	PC	10.23 x10 ⁸ CM derivadas de medula ósea	Terapias de Rehabilitación	Intratecal	<p>Grupo diplegia</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% mejoría en equilibrio sentado. - 90.91% equilibrio de la marcha. - 90% movimiento extremidades superiores. - 83.3% actividades oromotoras. - 80% cognición. - 70% movimiento extremidades inferiores. - 66.6% lenguaje. - 50% deambulacion. - 45.45% tono de miembros inferiores. - 44.44% actividades de elevación. - 40% tono músculos del tronco. - 36.36% tono miembros superiores <p>Grupo cuadripleja</p> <ul style="list-style-type: none"> - 83,33% mostró una mejoría control de cuello. - 78.95% en el equilibrio sentado. - 63.16% en la cognición. - 60% en las habilidades oromotoras. - 54,55% en la deambulacion. - 52,38% tono de las extremidades inferiores. - 50% en el tono miembros superiores. - 45,45% en el habla. - 45% en el tono muscular de tronco. - 36,36% en el equilibrio de pie. - 31,58% equilibrio para marcha <p>Grupo cuadripleja</p> <ul style="list-style-type: none"> - 83.33% mejoría en el habla y el equilibrio de pie. - 66,67% en equilibrio caminar. - 60% en las habilidades oromotoras. - 50% equilibrio sentado y el tono muscular de las extremidades inferiores y el tronco. - 33,33% en el tono muscular de las extremidades superiores. <p>Los pacientes con distonia mejoraron</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7.5% no mejoría. - 17.5% mejoría leve. - 50% mejoría moderada. - 25% mejoría mayor. 	Sharma, Alok <i>et al.</i> "A Clinical Study of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells for Cerebral Palsy Patients: A New Frontier." <i>Stem Cells International</i> . 2015 (2015): 905874. PMC. Web. 29 Feb. 2016. ¹⁶

Tabla 3. CM embrionarias.

País/año	# ptes	Tiempo seguimiento	Patología	Tratamiento	Estímulo	Vía	Resultados	Referencias
India 2014	101	12 meses	PC	hESC	Terapias de rehabilitación	SC IV Intratecal Gotas oftálmicas, otcasy bicales	<ul style="list-style-type: none"> - 69% mejoría cognitiva. - 80,3% reconocimiento/sensibilización. - 78,9% agresividad. - 74,5% seguimiento de comandos. - 29 pacientes terminaron em GMFCS-E & R 1. - 50 pacientes GMFCS-E & R 2. - 12 GMFCS-E & R 3. - ninguno GMFCS-E & R en 4 y 5. <p>El SPECT de los pacientes demostró mejoría en la perfusión después de recibir terapia de células madre.</p>	Shroff, Geeta, Anupama Gupta, and Jitender Kumar Barthakur. "Therapeutic Potential of Human Embryonic Stem Cell Transplantation in Patients with Cerebral Palsy." <i>Journal of Translational Medicine</i> . 12 (2014): 318. PMC. Web. 29 Feb. 2016. ¹⁷

Discusión

Casi a diario muchos niños alrededor del mundo sufren daño cerebral prenatal, perinatal o postnatal, lo que ocasiona muerte o en algunos casos PC, siendo la mayor causa la encefalopatía hipoxico-isquémica. En los últimos años debido a la mejora en las estrategias en el cuidado de la salud, ha disminuido la mortalidad perinatal, pero este aumento de supervivencia a ocasionado elevación de la incidencia de PC. Sin embargo, las estrategias terapéuticas actuales no han logrado mejoría significativa en las funciones motoras ni en la reparación cerebral.

Desde hace aproximadamente 20 años, se ha estudiado el potencial terapéutico de las células madre en múltiples patologías cerebrales como ACV, encefalopatía hipoxico-isquémica, autismo, PC y enfermedades degenerativas.⁶ Sin embargo, los ensayos clínicos actuales en PC son limitados.

Aunque en el momento los estudios acerca de esta terapia se encuentran en fase I y II de investigación científica podemos analizar por

algunos modelos animales y ensayos clínicos que la terapia con células madre análoga o autóloga son una alternativa prometedora para el tratamiento de los niños con PC.⁶

Las células madre son una gran oportunidad en PC ya que por muchos factores paracrinos y tróficos, generan reparación cerebral y posterior rehabilitación funcional.⁶ En los modelos animales se ha evidenciado la mejoría de la funcionalidad motora posterior a la trasfusión de células madre derivadas de cordón umbilical por múltiples mecanismos como la migración celular, del sitio de la inyección hacia el sitio de la lesión, e incluso al sitio contralateral a la lesión lo que relacionan con un efecto neuroprotector. Además otros efectos encontrados en estos estudios es la evidencia de la presencia de estas células madre humanas en el cerebro animal por medio de la identificación por inmunostiquímica de HLA humano.

Los ensayos clínicos analizados en este documento evidencian seguridad y sugieren

eficacia de las células madre para la rehabilitación de niños con PC, los mecanismos por los cuales se desarrolla esta reparación cerebral no son claros, sin embargo en los modelos animales se evidencian cambios como; la migración celular, la formación de neovascularización y producción de células madre endógenas, con posterior remielinización, lo que produce mejoría en la función motora y cognitiva. A pesar de estos hallazgos significativos encontrados en estos estudios, faltan datos para la evaluación exacta

en la mejoría de los pacientes estudiados, por ejemplo el progreso específico de cada nivel de PC según la escala GMFCS. Todos los estudios evidencian seguridad de esta terapia ya que no se reportan efectos adversos severos posteriores a las transfusiones. Todas las investigaciones han realizado la evaluación de los pacientes en un período que comprende desde los 3 meses a un máximo 36 meses, lo que dificulta la apreciación de los efectos adversos y funcionalidad a largo plazo de los individuos estudiados.

Conclusiones

Las células madre tienen un gran potencial de reparación cerebral y rehabilitación funcional, con mínimos efectos adversos, sin embargo es necesario realizar más ensayos clínicos controlados y más específicos direccionados a demostrar la eficacia y seguridad de los pacientes a largo plazo.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

Fuentes de financiamiento

No hay fuentes de financiamiento.

Referencias

1. Eugenia Espinosa. (2007). Parálisis Cerebral. *Neuropediatría*. (175 - 184). Bogotá (Colombia): ASCONI.
2. Definition. (s.f). (Recuperado el 27 febrero de 2016, de <http://www.cerebralpalsy.org/about-cerebral-palsy/definition>)
3. Cause of Cerebral Palsy. (Recuperado el 27 febrero de 2016, de <http://www.cerebralpalsy.org/about-cerebral-palsy/cause>)
4. Types of Cerebral Palsy, (Recuperado el 27 febrero de 2016, de <http://www.cerebralpalsy.org/about-cerebral-palsy/types-and-forms>)
5. LM Ávila Portillo, *et al.* (2012). "Las células madre, piedra angular de rejuvenecimiento". Aclarando conceptos. *MED*, DOI:10.4464/MD.2012.40.1.5002, 8. 22/02/2016
6. Jessica M. Sun & Joanne Kurtzberg. (2015). Cord blood for brain injury. *Cytotherapy*, 17: 775-785, 11. 03/02/2016, De Pubmed Base de datos.
7. Meier, C, Middelani, J, *et al*, "Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells". 2006 *International Pediatric Research Foundation*. Inc.2006;59:
8. Sang-Hun Bae, Tae-Ho Kong, *et al*. "Long-Lasting Paracrine Effects of Human Cord Blood Cells on Damaged Neocortex in an Animal Model of Cerebral Palsy" College of Life Science, Department of Applied Bioscience, CHA University, Seoul, South Korea. *Cell Transplantation*. Vol. 21, pp. 2497-2515, 2012.
9. Drobyshevsky, A, Cotton, M, *et al*, "Human Umbilical Cord Blood Cells Ameliorate Motor Deficits in Rabbits in a Cerebral Palsy Model". a Department of Pediatrics, NorthShore University HealthSystem, Evanston, Ill. , and b Department of Pediatrics and c Robertson Cell and Translational Therapy Program, Duke University, Durham, N.C. , USA. March 17, 2015
10. 24 studies found for: STEM CELL AND CEREBRAL PALSY. (s.f). (Recuperado el 24 febrero de 2016, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=STEM+CELL+AND+CEREBRAL+PALSY>).
11. Min, Kyunghoon *et al*. "Umbilical Cord Blood Therapy Potentiated with Erythropoietin for Children with Cerebral Palsy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Stem Cells*. (Dayton, Ohio) 31.3 (2013): 581-591. PMC. Web. 19 Feb. 2016.
12. Cotten, C. Michael *et al*. "Feasibility of Autologous Cord Blood Cells for Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy." *The Journal of pediatrics*. 164.5 (2014): 973- 979.e1. PMC. Web. 20 Feb. 2016.
13. Feng, Mei *et al*. "Safety of Allogeneic Umbilical Cord Blood Stem Cells Therapy in Patients with Severe Cerebral Palsy: A Retrospective Study." *Stem Cells International*. 2015 (2015): 325652. PMC. Web. 29 Feb. 2016.
14. Romanov, Y, Tarakonov, O, *et al*, Human allogeneic AB0/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy. *Rusia*. 2015; 17: 969e978
15. Chen, Guojun *et al*. "Neural Stem Cell-like Cells Derived from Autologous Bone Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Patients with Cerebral Palsy." *Journal of Translational Medicine*. 11 (2013): 21. PMC. Web. 19 Feb. 2016.
16. Sharma, Alok *et al*. "A Clinical Study of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells for Cerebral Palsy Patients: A New Frontier." *Stem Cells International*. 2015 (2015): 905874. PMC. Web. 29 Feb. 2016.
17. Shroff, Geeta, Anupama Gupta, and Jitender Kumar Barthakur. "Therapeutic Potential of Human Embryonic Stem Cell Transplantation in Patients with Cerebral Palsy." *Journal of Translational Medicine*. 12 (2014): 318. PMC. Web. 29 Feb. 2016.
18. Armstrong, R. W. (2007), Definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49: 166. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00166.x

Revista Mexicana de Neurociencia, 2017; 18(5): 75-87
www.rev_mex_neuroci.com

Diseño por:



**Design
Cortex**
designcortex.mx