

Tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática con células madre adultas autólogas de médula ósea

Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with autologous adult bone marrow stem cells

Stalin Tello Vera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3687-8072>

¹Centro médico “San Martín de Porres.” Chiclayo, Perú.

*Autor para la correspondencia: unprg2008@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática representa una enfermedad degenerativa con pronóstico nefasto, cuyas opciones terapéuticas son muy limitadas, por lo que es necesario evaluar alternativas asequibles a la población.

Objetivo: Evaluar el tratamiento con células madre adultas autólogas de médula ósea de paciente de 68 años con diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar y disnea en reposo.

Presentación del caso: La paciente acudió a consulta con disnea en reposo y saturación digital de 74 %, la cual después de su primer tratamiento endovenoso con células madre adultas de médula ósea, logró una mejoría significativa con saturaciones que oscilaron entre 85 y 90 % a los 4 meses de la primera terapia. A los 8 meses de la primera sesión recibió una segunda dosis, con la cual subió la saturación a valores entre 94 y 97 % a las tres semanas de ésta última.

Conclusión: El tratamiento con células madre adultas autólogas de médula ósea podría mejorar los signos y síntomas de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática; células madre adultas; médula ósea.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis represents a degenerative disease with a dire prognosis, whose therapeutic options are very limited, so it is necessary to evaluate alternatives available to the population.

Objective: To evaluate treatment with autologous adult bone marrow (BM) stem cells in a 68-year-old patient with a radiological diagnosis of pulmonary fibrosis and dyspnea at rest.

Case presentation: The patient attended the consultation with dyspnea at rest, and digital saturation of 74%, which after her first intravenous treatment with adult bone marrow stem cells, achieved significant improvement, with saturations ranging between 85 and 90% at 4 months after the first therapy. Eight months after the first session, she received a second dose, with which she increased the saturation to values between 94 and 97%, three weeks after the latter.

Conclusion: Conclusion: Treatment with autologous adult bone marrow stem cells could improve the signs and symptoms of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; adult stem cells; bone marrow.

Recibido: 23/12/2021

Aceptado: 26/04/2022

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la neumonía intersticial más común, sin causa aparente. Esta enfermedad se asocia a un mal pronóstico. Sus exacerbaciones agudas presentan una mortalidad a los 90 días del evento de hasta el 70 % .⁽¹⁾ La búsqueda de alternativas terapéuticas que reduzcan su mortalidad o mejoren la calidad de vida de los pacientes es de alta prioridad en la actualidad, siendo la terapia celular con células madre adultas autólogas, entre las que destacan las células madres mesenquimales (CMM) uno de los actores destacados a la luz del avance científico contemporáneo.^(2,3,4)

Existen alentadores hallazgos de estudios preclínicos, en los cuales las CMM pueden mejorar significativamente la fibrosis pulmonar (FP) inducida por bleomicina, lo que sugiere que las CMM pueden servir como un tratamiento potencial para la FP, incluida la FPI y la FP inducida por virus.^(5,6)

Estudios preclínicos sugieren que las CMM tienen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y potencialmente antifibróticas, por lo que podrían ser eficaces en el tratamiento de la FPI. Los primeros ensayos clínicos han demostrado que las CMM pueden administrarse de forma segura a pacientes con FPI.⁽⁷⁾

A pesar de los indicios del potencial beneficio que podrían tener las terapias con células madres para el tratamiento de la FPI, existen aún preguntas por responder como la seguridad sobre una base longitudinal, óptima duración del tratamiento, vía de administración y dosis,⁽⁸⁾ sobre todo porque muchos estudios han basado sus resultados en modelos preclínicos y clínicos de formas incipientes de FPI; sin embargo en la práctica médica cotidiana se atiende pacientes con FPI avanzada, cuyas alternativas terapéuticas son escasas, por ello es importante destacar casos tratados con células madre adultas autólogas en este grupo de pacientes.

El objetivo del presente caso fue evaluar el tratamiento con células madre adultas autólogas de médula ósea (MO) de paciente de 68 años con diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar y disnea en reposo.

Presentación de caso

Paciente de 68 años con diagnóstico hace 4 años de fibrosis pulmonar, sin antecedentes de exposición a contaminantes ambientales, enfermedades reumatológicas, tuberculosis u otra enfermedad relacionada con afectación pulmonar; que presentó disnea en reposo, con saturación de 74 %, medida por pulsioximetría. Como único tratamiento, recibió 25 µg de salmeterol más 250 µg de fluticasona de forma irregular.

Hallazgos clínicos

La paciente presentó una ligera palidez y marcada acropaquia; el examen cardiovascular no detectó alteraciones funcionales.

Línea de tiempo

Desde su diagnóstico hace cuatro años, la disnea progresó hasta manifestarse en reposo.

Evaluación diagnóstica

Dos semanas antes de la consulta, se realizó tomografía espiral multicorte, en la que se concluye enfermedad pulmonar intersticial difusa, a considerar fibrosis pulmonar; tractos fibróticos secuenciales, asociadas a bronquiectasias de tracción bilateral, adenopatías mediastínicas de hasta 9 mm y aortosclerosis leve.

Al día siguiente de la consulta: tiempo de protrombina, 10,5 s; examen de orina completo, sin alteraciones; hemograma: hemoglobina, 10,7 g/dL, 7.220 leucocitos/µL, 42 % segmentados, 47 %

linfocitos; grupo sanguíneo, O positivo; glucosa, 84 mg/dL; creatinina, 0,8 mg/dL; urea, 33 mg/dL; antígeno de superficie de la hepatitis B, negativo; prueba rápida de VIH, negativa; IgM e IgG para SARS COV2, negativo; electrocardiograma, sin alteraciones.

Dos meses después de la consulta y del tratamiento con células autólogas de la médula ósea: Colesterol total, 189 mg/dL; triglicéridos, 94 mg/dL; transaminasa oxaloacética, 52 mg/dL; Proteína total, 10,2 mg/dL; albúmina, 3,1 mg/dL; hemoglobina, 15,4 mg/dL; creatinina, 0,82 mg/dL; urea, 39 mg/dL; tiempo de protrombina, 10,4 s.

Tres meses después del procedimiento: electroforesis de proteínas, que concluyó hiperproteinemia marcada, disproteinemia marcada, hallazgos sugestivos de proceso inflamatorio crónico.

Cuatro meses después del procedimiento: hemoglobina, 14,9 g/dL; inmunofijación de proteínas séricas, sin detección de bandas monoclonales.

Intervención terapéutica

Tras evaluación pertinente, a la semana siguiente de la consulta se programó a la paciente en quirófano. Se le aplicó en cada cresta ilíaca posterosuperior 20 mL de anestésico local, compuesto por xilocaína al 1 % combinada con 0,01 ml de epinefrina al 1/1000 y 1 mL de bicarbonato al 8,4 %. Luego de 5 min de espera, se extrajeron 45 mL de médula ósea de cada cresta, mediante 3 punciones, en diferentes áreas de cada una de ellas, utilizando una aguja espinal número 18 con bisel tipo quincke, en cada punción, y jeringas de 20 mL, conteniendo 0,5 mL de heparina sódica de 5000 UI/mL diluída en 1 mL de cloruro sódico al 0,9 %, obteniendo un total aproximado de 90 mL de médula ósea.

Luego se centrifugó la MO en tubos cónicos de 50 mL, a 2000 rpm, durante 5 min, utilizando una centrífuga de ángulo fijo. Posteriormente, dentro de una cabina de flujo laminar clase II tipo A2, se eliminó la mitad superior (aproximadamente 25 mL) del plasma obtenido. Luego se aspiró el plasma restante, con una pipeta descartable estéril de 3 mL junto con la capa leucocitaria y la mitad superior del paquete globular, obteniendo un volumen final de 50 mL (Fig).

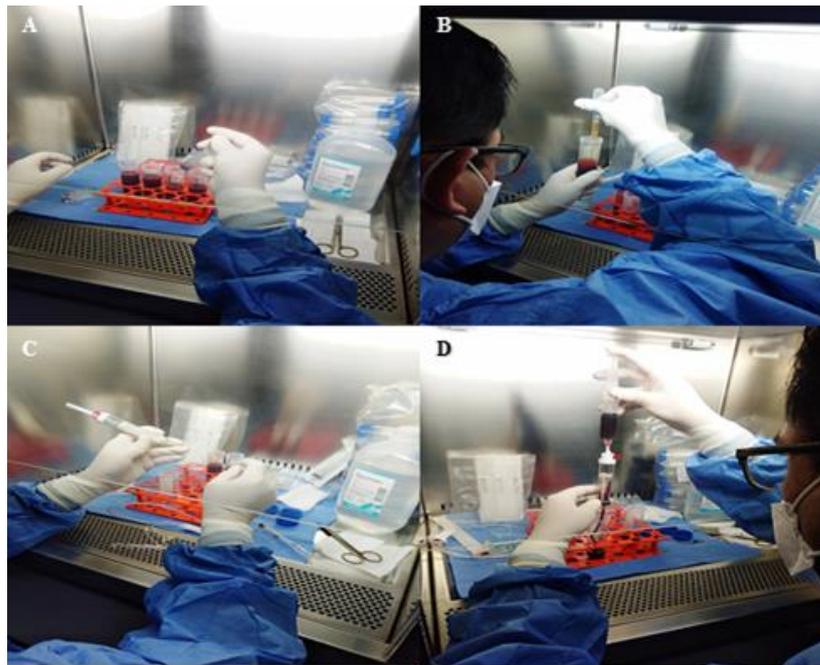


Fig. – Procesamiento de médula ósea. A.- La médula ósea se vertió en tubos cónicos estériles de 50 mL, con una aguja N° 21 x 1 ½, para retener pequeños coágulos, y se centrifugó a 2000 rpm por 5 min. B.- Se eliminó la mitad superior del plasma obtenido, con una pipeta estéril descartable; se aspiró luego el plasma restante junto con la capa leucocitaria y la mitad superior de la capa de eritrocitos y se depositó en un tubo de 50 mL estéril. C.- Se eliminó el extremo proximal del transfusor para la filtración y se reemplazó con una aguja N°18 x 1 ½, se cortó el extremo distal, dejando unos 5 cm. D.- La médula ósea se filtró por el transfusor, vertiéndola en otro tubo cónico de 50 mL. La médula filtrada se aspiró con jeringuilla de 20 mL y se diluyó en cloruro de sodio al 0,9 % en un volumen final de 100 a 200 mL para aplicarla por vía venosa periférica.

En seguida se calculó el número de células nucleadas totales (CNT)/ μL , utilizando una cámara de Neubauer y solución de Türk, mediante una dilución 1/20 de una muestra de médula, se obtuvo 23,750 CNT/ μL , con un total de 1 187 500 000 CNT en los 50 mL de MO finales. Luego se utilizó azul de tripán, mediante una mezcla de 10 μL de médula con 10 μL de dicho reactivo, se estimó una viabilidad del 98 % de las CNT. El volumen final de MO se filtró, mediante un filtro de transfusión, y se diluyó en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 %, y se aplicó al paciente por vía intravenosa, en una vena periférica, por medio de otro equipo de transfusión, en un período de tiempo aproximado de 10 min. No se observaron efectos secundarios importantes después del procedimiento, excepto dolor moderado en los sitios de aspiración, que se controló con la administración de 50 mg de tramadol por vía intravenosa.

Seguimiento y resultados

A los 4 meses del procedimiento, la saturación en reposo fluctuó de 85 a 90 %.

A los 7 meses, de 90 a 93 %. En dicho mes la paciente toleraba caminar 10 pasos sin disnea, actividad que no realizaba antes del tratamiento.

A los 8 meses del procedimiento se aplicó una segunda dosis de células autólogas de MO, obteniéndose 75 mL de cada cresta iliaca posterosuperior (Fig), la cual fue procesada con el mismo protocolo inicial, con un volumen final de 67,5 mL, una concentración de CNT de 21 650/ μ L y 1, 461, 375 000 CNT en dicho volumen, así mismo una viabilidad de 99.0 %. El producto final se aplicó diluido en 200 mL de cloruro de sodio al 0.9 %, por vía endovenosa periférica en 20 min aproximadamente.

A las tres semanas de este último procedimiento, la paciente presentó saturaciones por oximetría de pulso de 94 a 97 %. Además hubo una reducción marcada de la acropaquia.

Al momento de este reporte, han transcurrido 5 meses del segundo procedimiento y 13 meses del primero permaneciendo estable con saturaciones de 95 a 97 % en reposo.

Discusión

El tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática es complejo, dado que se desconoce su causa, es improbable establecer un tratamiento específico, por lo que su manejo en las últimas décadas ha sido fundamentalmente sintomático; aunque existe alguna evidencia incipiente de su naturaleza autoinmune, sospechada por la presencia de autoanticuerpos, no cumple criterios para considerarla como neumonía intersticial con características autoinmunes.⁽⁹⁾ Sin embargo, podría explicar el efecto beneficioso de las células madre adultas autólogas de la médula ósea, incluidas las células madre mesenquimales, gracias a su efecto inmunomodulador.⁽³⁾

Por otro lado, es probable que el efecto principal se deba a la inhibición del depósito de colágeno pulmonar, de la expresión del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) y de interleucina-6, esta última conocida por su efecto inflamatorio.^(10,11)

Así mismo estudios in vitro han evidenciado la capacidad de las CMM para inhibir la proliferación de fibroblastos y promover la regeneración epitelial.⁽¹²⁾ Si bien es notoria la capacidad de las CMM de promover la regeneración, también es conocido que el ambiente pernicioso intrapulmonar de los pacientes afectados con FPI induce en ellas la expresión de genes proinflamatorios y ralentiza la proliferación celular de las mismas, así como de los fibroblastos pulmonares aumentando la senescencia celular, lo que explica el incremento de material

extracelular en estos pacientes, debido a que adquieren un patrón proinflamatorio secretor.⁽¹³⁾ Esto explicaría la necesidad de repetir las terapias con células autólogas, debido a que las CMM infundidas en el paciente y que probablemente se alojan en el pulmón podrían verse afectadas por la influencia de las células locales y adquirir finalmente un fenotipo patológico con el transcurrir de los meses.⁽¹³⁾

Podemos concluir que el tratamiento con células madre adultas autólogas de la médula ósea podría mejorar los signos y síntomas de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Consentimiento informado

Este caso ha sido descrito con el consentimiento de la paciente, quien espera que pueda servir de ejemplo para mejorar la calidad de vida de otros pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Kamiya H, Panlaqui OM. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open*. 2020 Jun 15;10(6):e035420. DOI: <https://10.1136/bmjopen-2019-035420>
2. Akram KM, Patel N, Spiteri MA, Forsyth NR. Lung Regeneration: Endogenous and Exogenous Stem Cell Mediated Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):128. DOI: <https://10.3390/ijms17010128>
3. Antoniou KM, Papadaki HA, Soufla G, Kastrinaki MC, Damianaki A, Koutala H, et al. Investigation of bone marrow mesenchymal stem cells (BM MSCs) involvement in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Med*. 2010;104(10):1535-42. DOI: <https://10.1016/j.rmed.2010.04.015>
4. Gazdhar A, Susuri N, Hostettler K, Gugger M, Knudsen L, Roth M, et al. HGF Expressing Stem Cells in Usual Interstitial Pneumonia Originate from the Bone Marrow and Are Antifibrotic. *PLoS One*. 2013;8(6):e65453. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0065453>
5. Zhao Y, Yan Z, Liu Y, Zhang Y, Shi J, Li J, et al. Effectivity of mesenchymal stem cells for bleomycin-induced pulmonary fibrosis: a systematic review and implication for clinical application. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Aug 23;12(1):470. DOI: <https://10.1186/s13287-021-02551-y>
6. Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(60):102600-16. DOI: <https://10.18632/oncotarget.18126>

7. Tzouveleakis A, Toonkel R, Karampitsakos T, Medapalli K, Ninou I, Aidinis V, *et al.* Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:142. DOI: <https://10.3389/fmed.2018.00142>
8. Ntoliou P, Steiropoulos P, Karpathiou G, Anevlavis S, Karampitsakos T, Bouros E, *et al.* Cell Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Rationale and Progress to Date. *BioDrugs*. 2020;34(5):543-556. DOI: <https://10.1007/s40259-020-00437-8>
9. Kamiya H, Panloui OM. Systematic review and meta-analysis of clinical significance of autoantibodies for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027849. DOI: <https://10.1136/bmjopen-2018-027849>
10. Ali KM, Fattah FHR, Omar SH, Gubari MIM, Yousefifard M, Hosseini M. Mesenchymal Stromal Cells Derived Conditioned Medium in Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Iran Med*. 2020;23(12):870–9. DOI: <https://10.34172/aim.2020.116>
11. Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, Bunnell BA. Concise Review: Using Fat to Fight Disease: A Systematic Review of Nonhomologous Adipose-Derived Stromal/Stem Cell Therapies. *Stem Cells*. 2018;36(9):1311–28 DOI: <https://10.1002/stem.2847>
12. Hostettler KE, Gazdhar A, Khan P, Savic S, Tamo L, Lardinois D, *et al.* Multipotent mesenchymal stem cells in lung fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181946. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0181946>
13. Bonifazi M, Di Vincenzo M, Caffarini M, Mei F, Salati M, Zuccatosta L, *et al.* How the Pathological Microenvironment Affects the Behavior of Mesenchymal Stem Cells in the Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8140. DOI: <https://10.3390/ijms21218140>

Conflicto de intereses

El autor declara no presentar conflicto de intereses por la presentación del caso.