

Terapias avanzadas con células madre en lesión medular e ictus

La combinación de tratamientos con células madre regenerativas, biomateriales y estimulación no invasiva, junto con una rehabilitación adecuada, representa una de las líneas de investigación más prometedoras para potenciar la capacidad del sistema nervioso de reorganizarse y recuperar funciones, tanto en pacientes que han padecido un ictus como en personas con una lesión medular.



Íñigo Pérez Estenaga

Doctor en Medicina Aplicada y Biomedicina
Coordinador de ensayos clínicos
Institut Guttmann



Dr. Fernando Martins Braga

Médico rehabilitador, experto en neurorrehabilitación de la lesión medular
Institut Guttmann

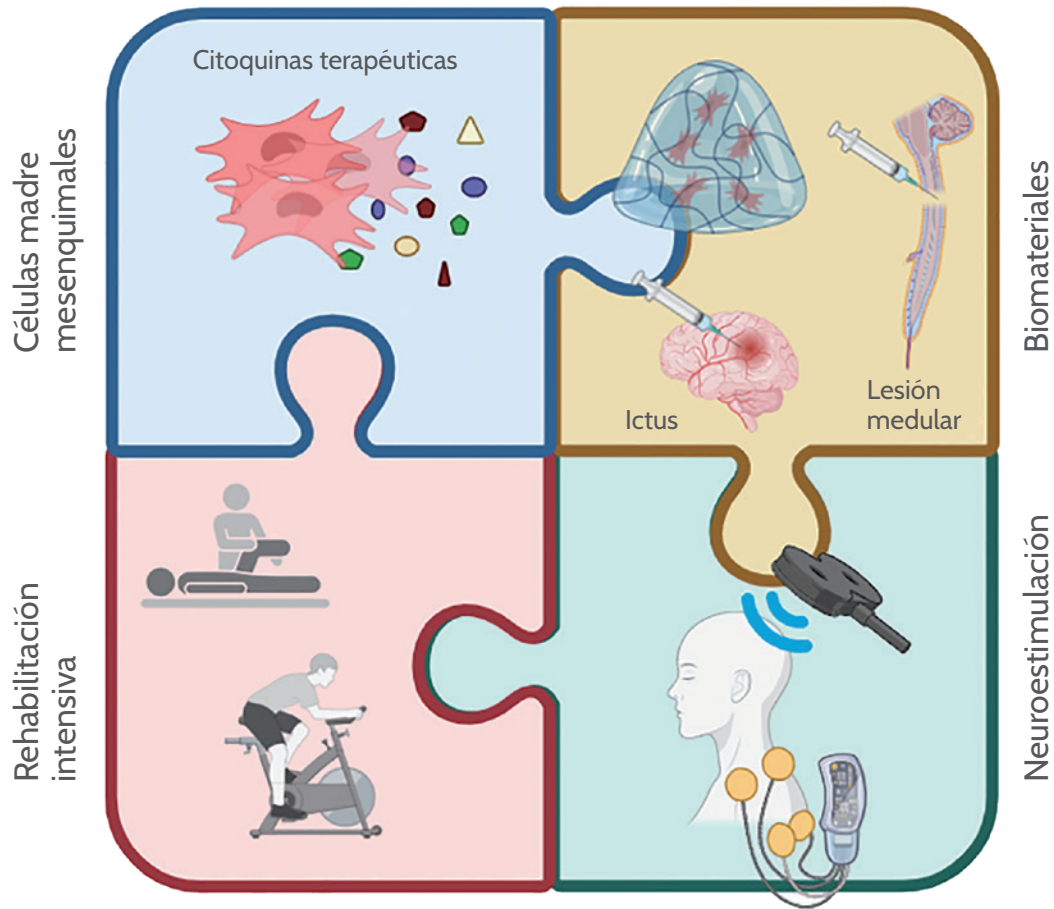
Las enfermedades neurológicas afectan al cerebro, la médula espinal y/o los nervios. Entre las más devastadoras se encuentran el ictus isquémico y la lesión medular traumática. Aunque son muy diferentes entre sí, ambas tienen algo en común: dañan el tejido nervioso, que, a diferencia de otros tejidos, tiene una capacidad limitada para regenerarse por sí mismo.

Pero aquí viene la buena noticia: el sistema nervioso no es completamente rígido. Posee cierta capacidad de adaptación, denominada neuroplasticidad, que le permite reorganizar sus conexiones y crear nuevas vías para recuperar, al menos parcialmente, las funciones perdidas. Esta plasticidad espontánea constituye la base de la recuperación natural tras una lesión y el punto de

partida de muchas estrategias terapéuticas modernas. El gran desafío de la medicina regenerativa consiste en potenciar al máximo esta capacidad innata del cerebro y de la médula espinal.

El ictus isquémico ocurre cuando se interrumpe el flujo sanguíneo al cerebro, generalmente debido a la obstrucción de una arteria. Sin oxígeno, las neuronas mueren en cuestión de minutos, provocando pérdida de movimiento, dificultades en el habla o alteraciones de memoria. Aunque los tratamientos actuales pueden restaurar la circulación o limitar el daño, muchas personas quedan con secuelas que afectan a su autonomía y calidad de vida.

En la misma línea, la lesión medular traumática interrumpe la comunicación



entre el cerebro y el resto del cuerpo: las órdenes motoras no llegan a los músculos y las sensaciones no retornan al cerebro. Además, esta lesión no solo afecta a la movilidad y la sensibilidad, sino también a otras funciones, como el control de esfínteres, la presión arterial, la función sexual e incluso la respiración. Tras el impacto inicial, el organismo desencadena una respuesta inflamatoria intensa. Posteriormente, se genera una barrera de tejido cicatricial que, aunque protege la zona dañada limitando la inflamación, también bloquea el crecimiento de nuevas conexiones nerviosas. Es como si el cuerpo levantara un muro que, al intentar proteger, termina impidiendo la reparación.

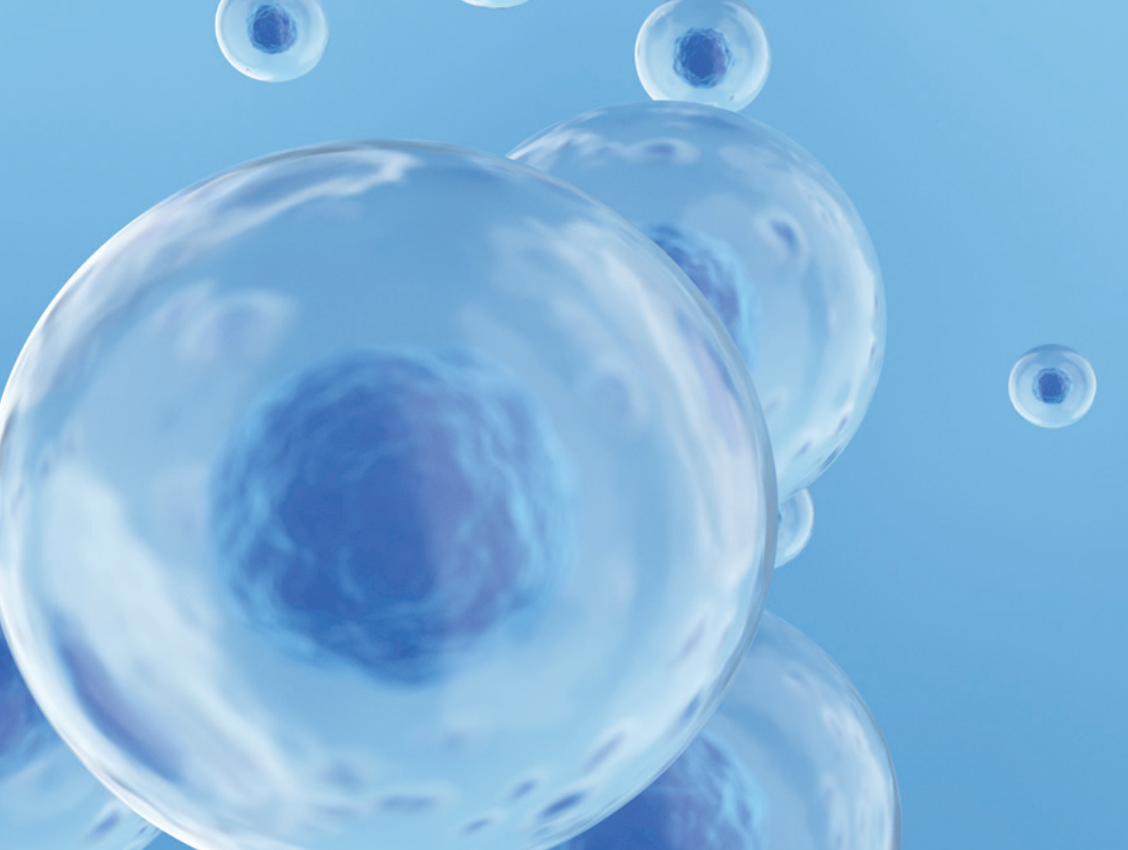
En los últimos años, la investigación en medicina regenerativa ha explorado el



“Los ensayos clínicos con terapias avanzadas no han reportado complicaciones significativas y han documentado mejoras parciales en la función sensitiva, motora o vesical en ciertas personas con lesión medular crónica”.

uso de terapias celulares, que consisten en administrar células vivas con capacidad de favorecer la reparación del tejido dañado. Estas células, conocidas como células madre, pueden dividirse y transformarse en distintos tipos celulares del organismo, además de liberar moléculas que reducen la inflamación y estimulan los procesos naturales de regeneración. Las células utilizadas con este fin se cultivan en laboratorios especializados que siguen normas internacionales de seguridad y calidad, lo que garantiza que se produzcan correctamente y estén libres de contaminantes antes de su uso en pacientes.

Entre las diferentes clases de células madre, las mesenquimales han despertado un especial interés. Se encuentran en varios tejidos del cuerpo,



“Las células utilizadas con este fin se cultivan en laboratorios especializados que siguen normas internacionales de seguridad y calidad, lo que garantiza que se produzcan correctamente y estén libres de contaminantes antes de su uso en pacientes”.

como la médula ósea, el tejido adiposo o el cordón umbilical, concretamente, en la llamada gelatina de Wharton. Estas células destacan por su capacidad para modular la respuesta inmunitaria y favorecer la reparación de tejidos lesionados. Las células derivadas de la gelatina de Wharton resultan especialmente atractivas, pues provienen de un tejido del cordón umbilical que normalmente se descarta tras el nacimiento. Se obtienen fácilmente, sin la problemática ética de usar células embrionarias, y muestran una actividad biológica excepcional. Su objetivo principal es despertar y potenciar la capacidad innata del sistema nervioso para reorganizarse y recuperar funciones.

¿Dónde estamos ahora?

Los estudios realizados hasta el momento, tanto en animales como en humanos, confirman un perfil de seguridad favorable y muestran resultados prometedores. Sin embargo, la eficacia clínica aún no está claramente demostrada. Los beneficios funcionales observados son modestos y los resultados varían entre los distintos estudios. Se necesitan investigaciones más amplias y prolongadas para confirmar qué funciona, en quién funciona y cuándo debe aplicarse.

Durante las últimas dos décadas, investigadores de diversos países han probado diferentes tipos de células, en distintos

momentos tras el ictus y mediante varias vías de administración. Los datos acumulados indican ausencia de efectos adversos graves. Sin embargo, aún no se ha demostrado de forma concluyente que estas terapias mejoren la recuperación más allá de los tratamientos convencionales. Algunos ensayos pequeños han mostrado beneficios funcionales, pero los resultados varían y necesitan confirmarse con más pacientes y seguimientos más prolongados.

Un ejemplo destacado es el ensayo MASTERS-2, desarrollado por una compañía estadounidense con células madre mesenquimales de médula ósea provenientes de donantes sanos. Se trata de un ensayo clínico en fase III, es decir, un ensayo internacional realizado en muchos hospitales y con un gran número de pacientes que han sufrido ictus isquémico agudo. Los participantes reciben una infusión intravenosa de estas células durante las primeras 36 horas tras el ictus, junto con la atención médica estándar. Los resultados preliminares son prometedores, ya que el tratamiento mostró buena tolerabilidad clínica y algunos pacientes presentaron mejor recuperación funcional y menor incidencia de infecciones o complicaciones hospitalarias. Aunque todavía no cuenta con autorización comercial, los datos sugieren que esta terapia podría reducir la discapacidad y acelerar la rehabilitación tras un ictus.

En el ámbito de la lesión medular, los tratamientos estándar iniciales se centran en estabilizar la columna y limi-

tar el daño secundario. Sin embargo, la investigación ha dado un giro hacia un objetivo más ambicioso: regenerar el tejido dañado. Los ensayos clínicos con terapias avanzadas no han reportado complicaciones significativas y han documentado mejoras parciales en la función sensitiva, motora o vesical en algunas personas con lesión medular crónica..

Estudios realizados en el Institut Guttmann

El Institut Guttmann, referente europeo en neurorrehabilitación, ha liderado varios estudios pioneros con células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton. En un primer ensayo clínico, se administró una única dosis de estas células directamente en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con lesión medular crónica completa. El estudio, diseñado con los máximos estándares científicos (aleatorizado, doble ciego, cruzado), verificó la viabilidad del procedimiento sin incidencias relevantes. Además, algunos pacientes recuperaron parcialmente la sensibilidad. Sin embargo, a los seis meses, el efecto se había desvanecido, lo que sugiere que el beneficio es real, pero transitorio.

¿Por qué se pierde el efecto? La respuesta llegó de los estudios en animales. Cuando se administraron estas células a ratas con lesión medular inducida en el laboratorio, se descubrió que las células desaparecían de la zona de aplicación en menos de dos

semanas, sin ser detectadas en otras localizaciones. Esto significa que las células madre mesenquimales no se quedan en el cuerpo reemplazando tejido de manera permanente, sino que actúan como mensajeras de corta duración, liberando moléculas beneficiosas antes de desaparecer. Este mecanismo de acción explica por qué el efecto es temporal. Sin embargo, también surgió una nueva pregunta: ¿y si se repite la dosis? Al administrar dosis repetidas en ratas, en lugar de una sola, el resultado fue revelador: se observaron mejoras locomotoras significativas y una mayor preservación del tejido medular. Repetir las infusiones en intervalos cortos potenciaba el efecto reparador.

Armados con esta evidencia, el Institut Guttmann lanzó un segundo ensayo clínico, esta vez en pacientes con lesión medular cervical incompleta. La estrategia consistió en administrar dos dosis con intervalos de cuatro semanas, ajustadas al peso corporal del paciente y al período de mayor actividad biológica de las células. Los resultados están aún en análisis, pero la evidencia acumulada sugiere que repetir la dosis antes de tres meses tras la primera infusión podría ser la clave para mantener los beneficios a largo plazo.

Este hallazgo representa un cambio de paradigma, pues es un tratamiento que hay que controlar. Es similar a las dosis periódicas de los medicamentos, que hay que mantener para que perdure su efecto.

Perspectiva futura: combinación multimodal de terapias

Las lesiones medulares y cerebrales son complejas y, por lo tanto, su tratamiento, probablemente, requerirá combinar distintas terapias. En el Institut Guttmann, de la misma manera que en otros centros de neurorrehabilitación de referencia, creemos que esa integración será fundamental en el desarrollo de la medicina regenerativa.

Las terapias celulares podrían alternarse con técnicas de neuromodulación y programas de rehabilitación intensiva para potenciar su efecto terapéutico. De este modo, las células ayudarían a crear un entorno biológico más favorable, la estimulación eléctrica podría reactivar los circuitos neuronales y la fisioterapia entrenaría al cuerpo para aprovechar esas nuevas conexiones. Paralelamente, se investiga el uso de biomateriales inyectables como coadyuvante de las terapias celulares, como es el caso de hidrogeles o andamios poliméricos, que se administran mediante inyecciones precisas y actúan como estructuras de soporte donde las células pueden ser suspendidas o adheridas, potenciando su supervivencia y su efecto terapéutico. Estos materiales, flexibles y biocompatibles, imitan parcialmente el entorno natural del sistema nervioso y facilitan que las células implantadas se integren en el tejido lesionado, con el objetivo de aumentar su eficacia.

Guttmann NeuroRecovery: un paso adelante en la investigación sobre la recuperación de lesiones medulares

En el Institut Guttmann, la innovación en neurociencia aplicada se materializa mediante el programa Guttmann NeuroRecovery, que agrupa diferentes líneas de investigación clínica centradas en la biología regenerativa, la neuromodulación y la neurorrehabilitación avanzada.

El próximo ensayo clínico del programa evalúa la seguridad, la viabilidad y los posibles beneficios de un tratamiento que combina tres enfoques innovadores:

- 1** Terapia celular con células madre mesenquimales obtenidas del cordón umbilical humano (gelatina de Wharton), con propiedades regenerativas y antiinflamatorias. Estas se administran por vía intratecal, es decir, en el líquido que rodea la médula espinal.
- 2** Estimulación eléctrica transcutánea de la médula espinal (tSCS), una técnica no invasiva que activa los circuitos neuronales relacionados con el movimiento y la sensibilidad, favoreciendo la plasticidad del sistema nervioso.
- 3** Un programa intensivo de rehabilitación de doce semanas en las instalaciones del Institut Guttmann, diseñado para potenciar los efectos de las terapias aplicadas.

Los objetivos principales del ensayo son evaluar la viabilidad y tolerabilidad de la terapia combinada, y explorar su capacidad para mejorar las funciones motoras, sensoriales y autónomas en personas con lesiones medulares crónicas.

Este estudio, liderado por el Dr. Joan Vidal y bajo la dirección científica del Dr. Javier Solana, tendrá el respaldo de un equipo multidisciplinar altamente especializado en lesión medular en los centros de Badalona y Barcelona.

El ensayo incluirá a pacientes de entre 16 y 70 años con lesión medular traumática de más de un año de evolución. Cada participante recibirá tres infusiones de células madre (una cada cuatro semanas) mediante punción lumbar, combinadas con un programa intensivo de neurorrehabilitación y sesiones de estimulación eléctrica transcutánea. El seguimiento médico se extenderá durante doce meses, con un año adicional de control para monitorizar la evolución a largo plazo. Durante todo el proceso se realizarán evaluaciones médicas, analíticas y neurofisiológicas, así como cuestionarios de funcionalidad, movilidad, dolor y calidad de vida.

Con este proyecto, el Institut Guttmann consolida su liderazgo en terapias avanzadas, refuerza su apuesta por la innovación y reafirma su papel como referente internacional en neurorrehabilitación desde Catalunya. Las personas interesadas en participar pueden contactar con el equipo investigador a través de neurorecovery@guttmann.com.



neurorecovery@guttmann.com