

Fibrosis pulmonar idiopática tratada con células madres mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo. Reporte de caso

Idiopathic pulmonary fibrosis treated with mesenchymal stem cells Allogenic derived from adipose tissue. Case report

Stalin Tello-Vera^{1,a}

RESUMEN

Introducción: La fibrosis pulmonar idiopática representa una patología con pobre pronóstico que cuenta con escasas opciones terapéuticas de alto costo, es por ello que las células madres representan una opción viable que podría mejorar la calidad de vida de estos pacientes **Reporte:** Se presenta el caso de un paciente varón de 75 años con fibrosis pulmonar idiopática y múltiples comorbilidades que logró recuperar la deambulacion y reducir los requerimientos de oxígeno gracias a la aplicación de células madres derivadas del tejido adiposo de uno de sus hijos. **Conclusión:** Las células madre constituyen una valiosa alternativa terapéutica para los pacientes con fibrosis pulmonar al promover la regeneración de los tejidos y reducir las condiciones inflamatorias de su patología mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar idiopática; células madres mesenquimales; tejido adiposo; alogénico (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis represents a pathology with a poor prognosis that has few high-cost therapeutic options, which is why stem cells represent a viable option that could improve the quality of life of these patients. **Report:** The case of a 75-year-old male patient with idiopathic pulmonary fibrosis and multiple comorbidities who managed to recover ambulation and reduce oxygen requirements thanks to the application of stem cells derived from the adipose tissue of one of his son. **Conclusion:** Stem cells are a valuable therapeutic alternative for patients with pulmonary fibrosis to promote the regeneration of tissues and reduce the inflammatory conditions of their pathology improving their quality of life.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis; mesenchymal stem cells; Adipose Tissue; Allogenic (**Source:** DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), representa una patología cuya prevalencia ha incrementado en las

últimas tres décadas, acorde al envejecimiento global, puesto que los pacientes mayores de 60 años son los principalmente afectados^(1,2). El curso de la enfermedad es progresivo y se asocia con una supervivencia media a 5 años del 20%⁽³⁾. Aunque la FPI es una enfermedad de causa desconocida existen factores relacionados a su desarrollo como los antecedentes familiares, la exposición a contaminantes y otros relacionados al envejecimiento como la inestabilidad genómica, el acortamiento de telómeros y el agotamiento de las células madre⁽⁴⁾. Actualmente su tratamiento se basa en medicamentos antifibróticos de alto costo como la pirfenidona y nintedanib, el primero representa una piridona con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, antagonista del factor de crecimiento transformante B1 (TGF B1) in vitro⁽⁴⁾.

El nintedanib es una molécula del grupo de las antitirocininas no selectivo, ya que inhibe tres cinasas del receptor: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), que de acuerdo con la patogénesis conocida de la enfermedad reduce el proceso fibrótico⁽⁴⁾. Por otra parte el trasplante pulmonar constituye una alternativa con sobrevidas estimadas a 1, 3 y 5 años de 84%, 71% y 58% respectivamente; sin embargo el escaso número de centros trasplantadores y

1. Centro Médico San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.
a. Médico Patólogo Clínico.

de donantes, la convierte en poco accesible para los pacientes⁽⁹⁾. Debido a las escasas opciones terapéuticas para tratar la FPI, resulta imperioso contar con nuevos tratamientos para mejorar su calidad de vida. Hoy en día se cuenta con tratamientos a base de células madre de estirpe hematopoyética (derivadas de médula ósea) y mesenquimal (obtenidas principalmente de tejido adiposo) que han demostrado su utilidad terapéutica en patologías respiratorias, gracias a su potencial regenerativo, puesto que son capaces de diferenciarse en diversos tipos de tejidos, y su capacidad de promover la liberación de factores antiinflamatorios, reduciendo la progresión del daño pulmonar^(6,7).

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente varón de 72 años, con hipertensión arterial desde hace 30 años en tratamiento, cardiomiopatía hipertensiva dilatada; desde hace 10 años aneurisma de aorta torácica y abdominal, insuficiencia cardiaca con fibrilación auricular, anticoagulado; hace 12 años hernia inguinal izquierda; hace 8 años disección de aneurisma aórtico toracoabdominal Tipo B, hipertrofia benigna de próstata, insuficiencia renal crónica grado III; en 2013 insuficiencia respiratoria aguda por neumonía comunitaria; hace 4 años fue diagnosticado de EPID, luego de 2 meses ingresó a UCI (unidad cuidados intensivos) de un hospital nivel III por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) + insuficiencia respiratoria en ventilación mecánica; luego de 3 meses fue transferido a la unidad de cuidados especiales de Medicina Interna del mismo hospital, posteriormente fue internado en un hospital nivel II con diagnóstico de EPID infectado; un mes después fue internado en el mismo hospital con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) infectada; tres meses después ingresó en UCI de un hospital nivel III por ICC más insuficiencia respiratoria. Al cuarto mes fue dado de alta en, con diagnóstico de EPID oxígeno pendiente e ICC NYHA III, permanecía la totalidad del día en cama. Al mes reingresa a un hospital nivel II por EPID infectado, donde permaneció por 2 meses.

Debido a los múltiples ingresos por descompensación de su insuficiencia cardiaca y EPID, dos de ellos en UCI, y la mala calidad de vida, debido a que permanecía postrado en cama, pese a tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) de 52%, se decidió iniciar tratamiento con células madres mesenquimales alogénicas (derivadas de tejido adiposo), donadas por su hijo. La primera en Agosto del 2017, durante su internamiento en el referido hospital nivel II, el paciente saturaba 95% con 3 Litros (L) de oxígeno (O₂)/min. Después del alta, saturaba 97% con 1 L de O₂/min perenne, permaneciendo igual durante el mes de Setiembre.

En Octubre del 2017, el paciente saturaba 98% con ½ L de O₂/min, a tiempo completo, deambulando 20

metros con disnea leve, recalando que desde junio del 2017 no deambulaba. Ecocardiografía: FE del VI, 53% En Noviembre del 2017 se aplicó una segunda dosis de células madre derivadas de tejido adiposo periumbilical. En Diciembre del 2017, el paciente usaba ½ L de O₂/min, durante 12 horas al día, especialmente al dormir y realizar sus necesidades fisiológicas.

En Marzo del 2018 se aplicó una tercera dosis de células madre alogénicas, saturaba 98% con ½ L de O₂/min y sin O₂ de 94 a 95%, usándolo cuando presentaba disnea moderada.

En Abril del 2018, presentó una descompensación por ruptura de bula, generándose neumotórax e insuficiencia respiratoria aguda con hipertensión pulmonar severa; debido a su gravedad ingresa a ventilación mecánica por tres semanas, luego es transferido al servicio de medicina interna de un hospital nivel II, y dado de alta el 21 de Mayo del 2018; permaneció con disnea a pequeños esfuerzos por lo que reingresa el 26 de mayo del 2018; debido a la presencia de edemas, se le realizó una ecocardiografía informándose una FE del VI de 32 %. Se le inicia tratamiento con dobutamina, subiendo ligeramente la FE del VI a 34%. Se inició tratamiento con nitroglicerina, pero no se evidenció mejoría. El paciente falleció el 24 de Junio del 2018.

DISCUSIÓN

La seguridad de las células madre mesenquimales (células estromales con carácter multipotencial, capaces de diferenciarse en múltiples tejidos in vivo) alogénicas, fue demostrada por Glassberg et. al de la Universidad de Miami, quien no describió efectos adversos serios por la infusión endovenosa de células madre mesenquimales obtenidas de la médula ósea de un donante joven no relacionado con los pacientes⁽⁸⁾. Las células madre mesénquima, les han demostrado favorecer la recuperación del daño epitelial pulmonar por procesos inflamatorios⁽⁹⁾. Asimismo, la infusión de células madres mesenquimales derivadas de la fracción vasculoestromal del tejido adiposo del mismo paciente (autólogo) ha demostrado ser segura⁽¹⁰⁾. El caso descrito afirma la seguridad del uso de células madre mesenquimales alogénicas y brinda una nueva opción de obtención y aplicación, al tomar tejido adiposo (60g) de un donante relacionado (hijo); cuando el paciente no esté en condiciones clínicas para brindar su propio tejido adiposo o médula ósea, y luego de un procesamiento con colagenasa, en condiciones de esterilidad, obtener la fracción vasculo estromal, donde se hallan las células madre. En este caso, con características únicas de donación y aplicación (vía endovenosa por medio de un catéter intravenoso en la vena yugular externa), no reportadas en la bibliografía revisada. Se decidió obtener tejido adiposo del hijo donante, ya que las células madres mesenquimales de

este tejido, no expresan HLA-DR y tienen baja expresión de HLA clase I, brindando escasas posibilidades de rechazo, más aún, cuando proviene de un donante directamente relacionado⁽¹¹⁻¹³⁾. Así brinda una alentadora opción para tratar una patología de mal pronóstico como la FPI, que no requiere de alta tecnología, puesto que obtener células madres mesenquimales de médula ósea, requiere un procesamiento de aislamiento con posterior cultivo, que incrementan los costos, al no ser posible una donación directa de esta fuente, debido a que contiene no solo células madre mesenquimales, sino hematopoyéticas, que pueden generar rechazo inmunológico. Por las “nobles” características inmunológicas de las células madre mesenquimales obtenidas de tejido adiposo, que evitan el riesgo de rechazo, la fácil obtención a partir de un donante relacionado y el bajo costo, hacen de este innovador caso un precedente para muchos pacientes con múltiples comorbilidades, que no se encuentren en condiciones clínicas para un aspirado de médula ósea o de tejido adiposo, que como fue descrita podría mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo sus requerimientos de oxígeno y la fatiga, permitiéndole recuperar en parte su independencia.

Este reporte evidencia que el tratamiento con las características descritas, a pesar del fallecimiento del paciente por ruptura de una bula, pero mantenido estable sin internamiento por 8 meses, representa una esperanza para estos pacientes con múltiples comorbilidades.

Conflictos de interés: El autor niega conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldi BG. Idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil: challenges for epidemiological characterization and management. *J bras pneumol*. 2017;43(6):401-2.
- Chahuán S JM, Fuenzalida L MJ, Cataldo V P, Lagos C M, De La Fuente M I, Pereira R G, et al. Caracterización clínica, serológica y patrón radiológico de una cohorte unicéntrica de pacientes con enfermedad pulmonar difusa. *Rev chil enferm respir*. 2017;33(1):31-6.
- Tabaj GC, Sívori M, Cornejo L, Plotquin M. Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo con nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Revista americana de medicina respiratoria*. 2017;17(2).
- Mejía M, Buendía-Roldán I, Mateos-Toledo H, Estrada A, Espinoza-Hernández M, Juárez-Hernández F, et al. Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Neumología y cirugía de tórax*. 2016;75(1):32-51.
- Parada C MT, Melo T J, Sepúlveda L C, Lazo P D, Linacre S V, Villalabeitia R E, et al. Trasplante pulmonar en pacientes portadores de fibrosis pulmonar: caracterización de una cohorte de 87 pacientes. *Rev chil enferm respir*. 2015;31(4):189-94.
- Maron-Gutierrez T, Araujo I, Morales MM, García CSNB, Rocco PRM. Terapia con células-tronco na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Rev bras ter intensiva*. 2009;21(1):51-7.
- Abreu SC, Maron-Gutierrez T, Garcia CSNB, Morales MM, Rocco PRM. Stem cells and respiratory diseases. *Braz arch biol technol*. 2008;51(spe):23-30.
- Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, DiFede D, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest*. 2017;151(5):971-81.
- Chambers DC, Enever D, Ilic N, Sparks L, Whitelaw K, Ayres J, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19(7):1013-8.
- Tzouveleakis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntoliou P, Bouros E, Oikonomou A, et al. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase 1b clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Transl Med*. 2013;15:11:171.
- Udalaththa VL, Jayasinghe CD, Udagama PV. Potential role of herbal remedies in stem cell therapy: proliferation and differentiation of human mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):110.
- Kupcova Skalnikova H. Proteomic techniques for characterisation of mesenchymal stem cell secretome. *Biochimie*. 2013; 95(12): 2196-2211.
- Lavoie JR, Rosu-Myles M. Uncovering the secretomes of mesenchymal stem cells. *Biochimie*. 2013; 95(12):2212-21.

Correspondencia

Stalin Tello Vera.

Teléfono: +5192082019

Correo: unprg2008@gmail.com

Revisión de pares

Recibido: 20/02/2018

Aceptado: 15/05/2018