

Cirrosis hepática tratada con células madre. Reporte de casos

Cirrhosis treated with stem cells. Case reports

Stalin Tello Vera^{1,a}

RESUMEN

Introducción: La cirrosis constituye la etapa final de una serie de intentos regenerativos por parte del hígado para frenar los daños ocasionados por una serie de noxas como el alcohol, la hepatitis o la toxicidad ocasionada por medicamentos o sustancias existentes en el medio, por lo que contar con alternativas terapéuticas para enfrentarla es de vital importancia dada la escasas posibilidades medicamentosas existentes actualmente. **Reporte:** Se presentan 3 casos de cirrosis hepática de diversa etiología tratados con células madre derivadas de médula ósea que ejemplifican su potencial uso para tratar esta enfermedad. **Interpretación:** Las células madre constituyen una valiosa alternativa terapéutica para los pacientes con cirrosis hepática que puede mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Células madre, terapéutica. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Cirrhosis is the final stage in a series of attempts by regenerative liver to slow the damage caused by a series of insults such as alcohol, hepatitis or toxicity caused by drugs or substances existing in the middle, so therapeutic alternatives have to face is of vital importance given the escasas possibilities currently existing drug. **Report:** 3 cases of liver cirrhosis of diverse etiology treated with stem cells derived from bone marrow that exemplify its potential use to treat this disease are presented. **Interpretation:** Stem cells are a valuable therapeutic option for patients with liver cirrhosis that can improve your quality of life.

Keywords: liver cirrhosis, stem cells, therapeutics. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCION

La cirrosis hepática constituye una de las principales causas de hospitalización en los servicios de Gastroenterología a nivel mundial, ocasionando grandes gastos en la salud pública cuando el paciente inicia la presentación de complicaciones en su evolución, tales como hemorragias digestivas por las varices esofágicas y las infecciones recurrentes asociadas a la pérdida de la fisiología normal del sistema portal¹, es así que la cirrosis constituye la

etapa final de una serie de intentos por parte del hígado de defenderse frente a una agresión como es la exposición crónica al alcohol o la replicación de un virus como el de las hepatitis o la exposición a agentes tóxicos que vulneran la integridad hepática (anestésicos volátiles)^(1,2). Inicialmente el hígado logra utilizar sus mecanismos regenerativos para enfrentar las noxas de diferente índole, sin embargo las lesiones reiteradas terminan por agotar su capacidad regenerativa y termina por utilizar un simple mecanismo de reparación con tejidos fibróticos que vulneran la funcionalidad y arquitectura del hígado, es así que este noble órgano que logra regenerar hasta el 75,0% de su volumen total es vencido por la exposición crónica a agentes tóxicos, favorecido ello muchas veces por una carga genética que predispone al paciente al desarrollo de esta letal enfermedad^(1,2,3).

Las complicaciones de la cirrosis recaen fisiopatológicamente sobre la hipertensión portal que desarrollan estos pacientes, lo cual genera la aparición de ascitis, varices gastroesofágicas, alteraciones renales, cardíacas y pulmonares, es decir todos los pacientes cirróticos terminan desarrollando alguna complicación en mayor o menor grado dependiendo de una serie de factores clínicos, fisiológicos, genéticos y alimenticios lo cual mermará significativamente su calidad de vida y la de su familia⁽⁴⁾.

Por todo ello es imprescindible la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que favorezcan la recuperación de la función hepática y no solo un manejo paliativo de las complicaciones como es el caso

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

de la mayoría de tratamientos ambulatorios y hospitalarios de este tipo de pacientes. En este punto surge la contribución actual de la Medicina Regenerativa que se basa esencialmente en el uso de células madre de diversa fuentes (Médula Ósea, Grasa corporal) y tipo (Mesenquimales, Hematopoyéticas) que favorezcan una real recuperación de los tejidos dañados⁽⁵⁾. En este sentido la Medicina Regenerativa hoy en día ha abierto la posibilidad de favorecer la recuperación funcional y estructural de enfermedades que décadas previas era imposible, tales como Insuficiencia Cardíaca, Parkinson, Diabetes complicada, Alzheimer, Autismo, Artrosis Severa, Secuelas de Accidentes Cerebrovasculares y la cirrosis⁽⁶⁾.

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1:

Paciente mujer de 71 años de profesión Anestesióloga, con antecedente de hemorragia digestiva por varice gastroesofágica. Exámenes auxiliares: 07-07-2015, Hemograma: Leucocitos 3620/uL, Plaquetas 68.000/uL, Hb 13.1g/dL, Tiempo Protrombina :15.9 seg, INR:1.38, TTPA:40.9, 27-08-2015: Tomografía: Signos en relación con hepatopatía crónica, Esplenomegalia. 31-08-2015: Proteínas Totales :6.9 g/dL, Alb:4.0 g/dL, Glob:2.9g/dL, FAL 181 U/L, TGO 38 U/L, TGP 33 U/L, GGTP:41 U/L, BT:1,1 mg/dL; BD:0.7 mg/DL; BI:0.4 mg/dL; Hemograma: Plaquetas:71.000/uL, Leucocitos: 4000/uL, Hb:13.8 g/DL, Glucosa:106, Urea:30 mg/dL, Crea:0.8 mg/DL. 05-09-2015: Se infunden a través de arteria hepática 6.0x10⁷ Mononucleares (MN) obtenidos por aspiración de 250 ml de médula ósea de ambas crestas ilíacas posterosuperiores, dichas células se obtuvieron por gradiente de densidad usando Ficoll Hypaque. 13-10-2015: Tiempo Protrombina: 20.12 segundos, Glucosa 138 mg/d, Hemograma: Hb: 12.0 mg/dL, Leucocitos: 2800/uL, Plaquetas: 72000/uL. 29-01-2015: Hb: 12.7 mg/DL, Leucocitos: 3500/uL, Plaquetas: 89.000/uL, TP: 13.9 U/L, TGO: 36 U/L, TGP 26 U/L U/L, Glu 137 mg/dL, Urea: 32 mg/dL.

La paciente refirió que antes de la infusión de células madre, presentaba equimosis reiteradas de aparición espontánea, que 4 meses después del tratamiento desaparecieron.

Caso N° 2:

Paciente varón de 57 años de profesión técnico de enfermería .con presencia de várices gastroesofágicas por endoscopia. 19-08-2015: Tomografía: Signos sugerentes de Cirrosis hepática e hipertensión portal. 10-09-2015: Crea: 0.92 mg/dL, FAL 83 U/L, Glu 87 mg/dL, TGP:22.2 U/L, TGO:28.5 U/L, urea:33 mg/dL, GGTP:176 U/L, BT:0.84 mg/dL, BD:0.23 mg/DL, BI:0.61 mg/dL, Tiempo Protrombina:12.3 segundos, Hb:13.9 mg/dL, Plaquetas:136.000/uL, Leucocitos:6460/uL, Proteínas totales :77.0, Alb:41,18 mg/dL, Glob:35.87 mg/dL.

10-10-2015: Infusión de 6.0x10⁷ MN a través de arteria hepática, obtenidos a partir de 250 ml de médula ósea de ambas crestas ilíacas posterosuperiores, separadas por gradiente de densidad por medio de Ficoll Hypaque. 10-12-2015: Glu 87 mg/dL, BD:0.27 mg/dL, BI:0.49 mg/dL, TGP 21 U/L, TGO 17 mg/dL, Proteínas Totales: 78.2 mg/dL, Alb:38.6mg/dL, Glob:40.0 mg/dL, Crea 0.85 mg/dL, Urea 31,0 mg/dL, Hb13.3 mg/dL, Plaquetas 136.000 /uL, Leucocitos 7800 /uL 13-01-2016: Glob 45 mg/dL, TGP 16 U/L, TGO 22 U/L, FAL 69 U/L, BT 0.8 mg/dL, BD 0.25 mg/dL, BI 0.55 mg/dL, Proteínas Totales 78.5 mg/dL, Alb 33.9 mg/dL, Glu 97 mg/dL, Urea 29 mg/dL, Crea 0.79 mg/dL, Leucocitos 6410/uL, Hb 13.6 mg/dL, Plaquetas 125.000 /UL.

Paciente N° 3: Paciente varón de 54 años, comerciante, con antecedente de varices esofágicas grado I y gastropatía portal hipertensiva por endoscopia.

19-01-2015: Ecografía: Hepatopatía difusa, d/c cirrosis, Signos de Hipertensión portal. 20-01-2015: Antígeno de superficie de Hepatitis B: negativo, IgM e IgG contra VHB core: no reactivos, Acs Hepatitis C: no reactivo. Hb: 14.3, Leucocitos: 6200/uL, Plaquetas: 280000/uL; GGTP: 176 U/L 23-01-2015: BT: 2.1 mg/dL, BD: 1.1 mg/dL, BI: 1.0 mg/dL, Proteínas Totales : 7.1 g/dL, Alb: 4.0 g/dL, Glob: 3.1 g/dL, TGP: 138.5 U/L, TGO: 110.3 U/L, FAL: 140.6 U/L, GGTP: 125.7 U/L. 11-12-2015: BT: 2.5 mg/dL, BD: 1.42 mg/dL, BI: 1.08 mg/dL, GGTP: 118 U/L, TGP: 138 U/L, TGO: 127 U/L, Plaquetas: 87.000/uL, Leucocitos: 7800/uL, Hb: 14.7 mg/DL. 16-12-2015: Infusión de 14.0x10⁷ Células MN, obtenidas de 250 ml de médula ósea por punción de ambas crestas ilíacas posterosuperiores, aisladas por medio de Ficoll Hypaque. En el mismo procedimiento se aplicó 2.0x10⁶ MN intradérmica para rejuvenecimiento facial. 22-01-2016: TGO 87.15 U/L, TGP: 61.95 U/L, BT: 0.55 mg/dL, BD: 0.12 mg/dL, BI: 0.43 mg/dL, GGTP: 105.5 U/L, Plaquetas 82,000/uL, Hb: 14.7 mg/dL. El paciente refirió mejoría en su estado general. Además se apreció reducción de la ictericia (Ver Figuras N°1 y 2).



Figura N°01: 1 mes antes del Procedimiento con Células. Nótese la ictericia en labios y piel



Figura N°2: 1 mes después del Procedimiento. Nótese la disminución de la ictericia en mucosa labial.

DISCUSIÓN

Hasta hace unas pocas décadas las patologías crónicas degenerativas solo podían ser tratadas sintomáticamente y era impensable brindarle al paciente una alternativa que promoviera la regeneración funcional y estructural del órgano afectado, esto hoy es posible gracias a una rama nueva de la Medicina, la Medicina Regenerativa, que mediante el uso esencialmente de células madre promueve la regeneración de los tejidos afectados, esto se puede evidenciar en el Caso N° 1, donde podemos apreciar que el Tiempo de Protrombina de la paciente se logra normalizar aproximadamente 4 meses después de la infusión de células madre, asociado además al incremento discreto, pero progresivo de las plaquetas, siendo relevante anotar que la paciente se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad con antecedente de hemorragia digestiva. Estos Hallazgos se correlacionan con la desaparición de las equimosis espontáneas que la paciente solía presentar. Los cambios en mención pueden ser explicadas por las ya demostradas virtudes de las células madre de diversa fuente, sea médula ósea o grasa corporal, para transformarse en células del tejido afectado promoviendo la recuperación de sus funciones, siendo importante anotar que en la grasa corporal se encuentran esencialmente células madre de tipo mesenquimal, mientras que en la médula ósea encontramos además de este tipo de células madre, células progenitoras hematopoyéticas, capaces también de transformarse en células del órgano afectado^(6,7). La forma en que las células madre logran convertirse en hepatocitos aun es tema de debate

,siendo probable que se transformen directamente en ellas(transdiferenciación),se unan a los hepatocitos afectados para facilitar su función o simplemente cumplan un papel paracrino que promueva la activación de células madre hepáticas residentes para transformarse en nuevas células funcionales⁽⁸⁾.

En el caso número 2, no se hallaron mayores cambios en las pruebas de laboratorio, salvo una esporádico incremento en los valores de plaquetas a 152.000/ul (no detalle en la descripción), pero el tiempo de seguimiento es aun corto para hacer conclusiones definitivas.

EL caso N° 3 represento uno de los pacientes cuyos cambios tan precoces en la Bioquímica motivo gratamente al equipo médico, normalizándose las bilirrubinas al mes de haberse aplicado las células madre. Además pudimos apreciar que congruente a este cambio se redujo la ictericia en piel y mucosas. En el mismo paciente es relevante mencionar que llego a la consulta con ascitis y signos clínicos y radiológicos de derrame pleural, que tuvieron una respuesta moderada a la administración de diuréticos (Furosemida x 40 mg, 1/2 tab 8 :00 h y 16:00) ,pero logró controlarse de forma completa luego de la infusión de células madre. Todos los cambios evaluados en los pacientes descritos, pese al reducido número nos motivan a proponer la administración de células madre autólogas derivadas de médula ósea en pacientes con cirrosis, dado su potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, que años anteriores, solo podían esperar la evolución inexorable de la enfermedad con todas las complicaciones asociadas.

Conflictos de interés: El autor, niega conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Diéguez M, Mulet Pérez A, Miranda Moles Z, Pérez Berlanga AM, Pullés Labadié M, Menéndez García E. Valor del examen físico en el diagnóstico de la ascitis, hepatomegalia e ictericia en pacientes con cirrosis hepática. *Correo Científico Médico*. 2014;18(4):686-699.
2. Giraldo Montoya AM, Barraza Amador M, Villa Velásquez H, Martínez JW, García Castro G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Revista Médica de Risaralda*. 2014;20(2):86-94.
3. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la*

- Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2013;105(7):409-420.
4. Calzadilla Bertot L, Vilar Gómez E, Lincheta Enriquez L. Modelos pronósticos para la cirrosis hepática. Revista Cubana de Medicina. 2011;50(2):190-201.
 5. Londoño Agudelo JM, Niño Pulido CD, Hoyos Vanegas NA, Restrepo Gutiérrez JC. Terapia con células madre en cirrosis. Iatreia. 2011;24(4):378-388..
 6. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2009;25(1):0-0.
 7. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Revista Cubana de Medicina. 2011;50(4):338-340.
 8. Toro PAA, Márquez MMC. Células madre: generalidades, eventos biológicos y moleculares. Iatreia. 2012;21(3):292-306.

Correspondencia

Dr. Stalin Tello Vera

Correo: unprg2008@gmail.com**Revisión de pares****Recibido:** 15/03/2016**Aceptado:** 20/05/2016