

Transplante de células madre mesenquimales en pacientes con esclerosis múltiple: un estudio piloto

Bassem Yamout ^a, Roula Hourani ^b, Haytham Salti ^c, Wissam Barada ^{a,1}, Taghrid El-Hajj ^{a,2}, Aghiad Al-Kutoubi ^b, Aline Herlopian ^a, Elizabeth Kfoury Baz ^d, Rami Mahfouz ^d, Rima Khalil-Hamdan ^d, Nabeela M.A. Kreidieh ^d, Marwan El-Sabban ^e, Ali Bazarbachi

^a Departments of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

^b Departments of Radiology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

^c Departments of Ophthalmology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

^d Departments of Pathology and Laboratory Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

^e Departments of Human Morphology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

Resumen

Exploramos la seguridad y beneficio terapéutico de la inyección intratecal de células madre mesenquimales (MSC-BM) derivadas de la médula por expansión ex vivo de hueso autólogo en 10 pacientes con esclerosis múltiple avanzado (MS). Los pacientes fueron evaluados a los 3, 6 y 12 meses. La evaluación a los 3-6 meses, reveló una puntuación en la escala EDSS mejor en 5 / 7 pacientes, la estabilización en 1 / 7, y el empeoramiento en 1 / 7 pacientes. La RM a los 3 meses reveló lesiones nuevas o ampliación en 5 / 7 y con gadolinio (Gd +) mejora de las lesiones en 3 / 7 pacientes. La visión y pruebas de sensibilidad a los 3 meses mostraron una mejoría en 5 / 6 y empeoramiento en 1 / 6 pacientes. Los resultados tempranos muestran indicios de la eficacia clínica, pero no los radiológicos y las pruebas de seguridad se desarrollaron sin graves eventos adversos.

1. Introducción

La EM fue descrita por Charcot en 1868 (Murray, 2009). Incluso entonces, Charcot estaba frustrado por la resistencia de esta enfermedad a todos sus tratamientos, incluyendo la estimulación eléctrica, la estriquina y las inyecciones de oro. Poco sabía que 125 años después de la primera terapia efectiva disponible. Aunque los betainterferones son un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad, sus efectos son todavía limitados (Vosoughi y Freedman, 2010; Grigoriadis, 2002) y no se han demostrado de forma convincente para cambiar el curso natural de la enfermedad.

Las terapias más recientes tales como los inmunosupresores, los antidiabéticos orales y los anticuerpos monoclonales son prometedores, pero se necesitan más datos relativos a su perfil de seguridad a largo plazo (Caroll, 2010; Wiendl y Hohlfeld, 2009). Hay dos factores opuestos que determinan el daño residual final en el sistema nervioso central de pacientes con esclerosis múltiple: los procesos de daño inmunogénico y los mecanismos de reparación intrínsecos (Krampera et al., 2006, Pluchino et al., 2009). El tratamiento ideal sería reducir la anormal respuesta inmune a través de la inmunomodulación, la inmunosupresión u otros mecanismos, y mejorar la reparación mediante un impulso intrínseco de los mecanismos de reparación o reemplazo de la célula (Martino et al., 2010). La mayoría de las terapias actuales se centran en el primer mecanismo, aunque una amplia evidencia muestra que el fracaso de los mecanismos de reparación es un importante factor que contribuye al resultado final de la EM (Pluchino et al. 2009). En

un reciente estudio post-mortem de 51 casos de esclerosis múltiple, sólo el 20% de la los pacientes tenían evidencia de remielinización adecuada (60% - 96% de la totalidad de la lesión remielinizada) (Patrikios et al., 2006). Múltiples factores contribuyen a este fracaso de la remielinización: desgaste o falta de diferenciación de precursores de oligodendrocitos (OPC), la barrera física que forman las células de la astrogliya que evita la migración hacia el área de la OPC desmielinizada, y las moléculas inhibitoras que impiden la migración de las células madre y la remielinización (Payne et al., 2008).

El tratamiento con células madre autólogas (ya sean embrionarias o de adultos en el origen) puede ser eficaz a través de mecanismos múltiples incluyendo la neuroprotección, inmunomodulación y neuroregeneración (Ucelli y Mancardi, 2010). El uso terapéutico de células madre embrionarias en pacientes con EM se ve obstaculizada por cuestiones éticas y el riesgo potencial de formación de teratomas (Karussis y Kassis, 2008b). Las células madre adultas son células progenitoras multipotentes presentes en diferentes tejidos como la médula ósea, el tejido adiposo, el bulbo olfatorio, en el centro sistema nervioso y otros (Pluchino et al., 2009). Son fáciles de obtener de los donantes autólogos, no plantean problemas éticos, y no se ha demostrado que induzcan la formación de tumores en diferentes modelos animales (Karussis y Kassis, 2008b). Las BM-MSc pueden promover la neuroprotección por la inhibición de gliosis, la formación de cicatrices y la apoptosis, y por estimulación de las células progenitoras locales (Yang et al., 2009). También podrían diferenciarse en células neuronales y contribuir al reemplazo de la célula aunque éste sigue siendo un tema controvertido (Pluchino et al., 2009). Además, existe amplia evidencia que muestra un determinado efecto inmunomodulador, principalmente a través de la secreción de diferentes moléculas bioactivas que inhiben la proliferación de células T y B, así como la maduración de las células presentadoras de antígenos (Ucelli et al., 2006). Este efecto podría ser doblemente ideal en la reducción de daños en el sistema nervioso central de la esclerosis múltiple, lo que resulta de un desequilibrio entre la respuesta inmune deletérea y la insuficiencia de los mecanismos remielinizantes (Ucelli et al., 2007). Los experimentos con ratones con encefalomiелitis experimental (EAE) mostró que la inyección intraventricular, intraperitoneal o intravenosa BM-MSc humanas mejora significativamente los resultados clínicos (Zappia et al. 2005, Bai et al., 2009, Gordon et al., 2008, Zhang et al., 2005, Kassis et al., 2008). Un ensayo de fase I se inició para evaluar la seguridad y la viabilidad de la inyección intratecal de BM-MSc autólogas en los pacientes con EM.

2. Métodos

2.1. Clínica

La Junta de Revisión Institucional de la Universidad Americana de Beirut Centro Médico aprobó el protocolo de estudio e informó del consentimiento. Los sujetos fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de EM definida según la versión revisada en los criterios de McDonald (Polman et al., 2005), edad entre 18 y 65 años, el fracaso de la terapia médica define como la progresión a incapacidad avanzada, a pesar de una o más terapias estándar de MS, y la discapacidad, según definición de EDSS de 4,0 a 7,5. Los pacientes fueron excluidos si tenían una recaída clínica dentro de 30 días antes del reclutamiento o si ha

padecido alguna enfermedad de la médula ósea, glaucoma o cualesquiera otras condiciones potenciales que podrían afectar la medición de capa de fibras nerviosas de la retina. Los pacientes reclutados firmaron unos informes de consentimiento para la participación en la prueba y se sometieron a la aspiración de médula ósea (20 ml) de la cresta ilíaca posterior con anestesia local. Las células expandidas ex vivo se inyectaron en 5 ml de solución salina estéril de bajo anestesia local utilizando una aguja espinal de calibre 22 en el espacio subaracnoideo en niveles del espacio C1-C2 y L2 L3-disco bajo por guía fluoroscópica. Los pacientes se sometieron a una evaluación clínica en el momento basal, 3, 6 y 12 meses después de la inyección incluyendo EDSS y puntuaciones de la Multiple Sclerosis Funcional Composite (MSFC).

2.2. Aislamiento y expansión in vitro de las MO-MSC

Las células mononucleares de médula ósea fueron aisladas por centrifugación por la densidad de Ficoll. Las células mononucleares (1×10^6 /ml) se cultivaron en medio Dulbecco modificado Eagles (1000 mg / l de glucosa, L-glutamina y piruvato de sodio) (Sigma Aldrich, EE.UU.), con un 1% penicilina / estreptomina, 10% de suero bovino fetal (Gibco BRL, EE.UU.) a 37 ° C en el 95% aire con dióxido de carbono 5% a 100% de humedad. El aire se repuso cada 2 días. Las BM-MSC que se desarrollaron en colonias dentro de los 10 a 14 días se cosecharon con tripsina 0,25% / ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ampliado (de 3 a 5 semanas) para un total de 4 a 5 pasos para llegar a 3 a 5 $\times 10^7$ células por paciente. En el día de la inyección, BM-MSC se cosecharon con tripsina, se lavaron con solución normosalina, se resuspendieron en 10 ml de solución normosalina normo y se introdujeron al paciente (5 ml por vía intratecal y 5 ml intracisternalmente). La viabilidad celular se determinó mediante la tinción azul tripán al final de la cosecha y antes de la infusión. Los cultivos celulares testados para esterilidad bacteriana y para hongos en el inicio del cultivo de BM-MSC y antes de la infusión. Finalmente, debido a la posible heterogeneidad de BM-CMM, las celdas cerradas se analizaron mediante citometría de flujo en el paso 3, y las células madre se identificaron antes de la infusión a través de un panel de anticuerpos como CD34 y CD14 que dieron negativo, mientras que CD29, CD44 y CD166 fueron positivos. La naturaleza de las células madre también fue probado funcionalmente demostrando capacidad in vitro de diferenciación en osteoblastos y condrocitos.

2.3. Pruebas de laboratorio

Un IRM Tesla 1,5 (T) (Philips, Interas Holanda) fue utilizado para obtener imágenes. Las siguientes pruebas se realizaron al inicio del estudio, 3 y 12 meses después de la inyección. Las imágenes del cerebro fueron: T2 transversal doble espinal, imágenes ponderadas (WI) (tiempo de repetición ms / ms echotime, 2900/120 de T2WI y 2900/20 de la densidad de protones WI), axial T2 rápido relleno echo (APE) (483/23), axial T1-WI (598/15) pre-y post-contraste. El grosor de corte fue de 3 mm y el campo de visión (FOV) fue de 25 cm. Una única espectroscopia por resonancia magnética voxel (MRS) se realizó con TE = 136 ms y TR = 2000 ms. El tamaño del voxel fue aproximadamente de 25 \times 25 mm. 2 voxels fueron seleccionados, colocados en el Centrum semi-oval y uno en la línea media incluyendo el cuerpo calloso y la sustancia blanca que rodea. La relación área del pico de N-acetil aspartato (NAA) sobre la creatina (Cr) (NAA / Cr) se calculó. Para el nervio óptico un APE coronal T2 (483/23) y una recuperación de la inversión de

espectro coronal (SPIR) con gadolinio (Gd) (400/11) se llevaron a cabo, en el tramo con espesor de 3 mm y FOV = 2,05 cm. Las imágenes de la columna cervical son: sagital en breve recuperación de la inversión (STIR) (2500/60, IR = 170), T1.WI sagital (400/10), axial T2.FFE (400/16.11), sagital T1-WI post-Di-s (400/10) y axial T1 3D-WI post-Di-s (9.3/4.6).

2.5. Evaluación oftalmológica

Se realizó tomografía de coherencia óptica (OCT) con sensibilidad de contraste Sloan de las pruebas visuales al inicio del estudio, 3 y 12 meses después de la inyección. Tras una primera evaluación oftalmológica completa, los pacientes fueron examinados para otras posibles causas de pérdida de visión y para los cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Mejor agudeza visual corregida se registró con el tratamiento temprano con el estudio de distancia de la retinopatía diabética (ETDRS) en gráficos de 4 m. La baja sensibilidad de contraste se evaluó utilizando las tablas de contraste Sloan con una sensibilidad en el 2,5% y un 10%. Después de la dilatación de la pupila con Mydriacyl 1% y fenilefrina al 10% el espesor de la capa de fibras nerviosas (RNFL) se midió con el Stratus Zeiss OCT, la versión 4.0.1 del software para realizar las pruebas 3 veces y a continuación, tomando el promedio.

3. Resultados

Diez pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en el ensayo (Cuadro 1). Todos ellos mostraron evidencia de progresión de la enfermedad el año anterior a la inscripción. Para tres pacientes (7, 8, 10) no se logró hacer crecer un número adecuado de BM-MSC ($b2 \times 106$), una tasa de fracaso del 30%. En los 3 pacientes, la aspiración de médula ósea se realizó dos veces con el mismo resultado, lo que sugiere un problema inherente a la médula ósea. No había diferencia entre los pacientes y el resto del grupo con respecto a la edad, curso de la enfermedad, el consumo previo de interferón, tratamiento con inmunosupresores, la enfermedad de la médula ósea o duración de la enfermedad.

El único efecto adverso importante fue una encefalopatía transitoria con convulsiones en el paciente 1, que ocurre pocos días después de la inyección de células. Él requiere hospitalización y el valproato intravenoso, pero se recuperó sin secuelas importantes. El Paciente 3 tuvo dolor transitorio cervical y en la zona lumbar durante unos pocos días sin fiebre o signos meníngeos. Ninguno de los 7 pacientes tratados con terapias concurrentes de la EM o recibió esteroides durante el período de prueba. La mayoría de los pacientes reportaron subjetiva mejoría funcional en su estado neurológico 3 - 6 meses después del procedimiento (Fig. 1, Tabla 2). Seguimiento de evaluación a los 3-6 meses se encuentra actualmente disponible en todos los 7 pacientes tratados. La EDSS de los pacientes mejoraron por 0.5-1.0 en 5 / 7, se mantuvo sin cambios en 1 paciente, y empeoró en 0,5 en 1 paciente. Un año después los datos disponibles sobre 6 pacientes mostraron una mejoría en la EDSS por 0,5 y la estabilización en 3 respecto a la basal. Cabe señalar que uno de los pacientes que empeoró tras una mejoría inicial a los 6 meses (paciente 5) lo hizo debido a múltiples fracturas vertebrales osteoporóticas que requirieron dos intervenciones quirúrgicas, lo que afecta significativamente su deambulación. En 6 meses, el tiempo de caminata de 8 m en los 3 pacientes ambulatorios mostró mejora en 2 pacientes (de 100 a 56 y de 8 a 6 s,

respectivamente), mantenido en 1 año, y el empeoramiento en 1 paciente (31 a 55 s). El test PASAT mejoró en 3-6 meses en 6 pacientes y se agravó en uno (de una media de 22 a 28). En los 4 pacientes con un seguimiento esta mejoría inicial se mantuvo en 3 pacientes y volvió a los valores basales en uno. La prueba de 9-peghol dió resultados a los 3-6 meses con observación de mejoría en 5 extremidades, la estabilización en 6 extremidades, y empeoramiento de 2 extremidades. El primer año de datos disponibles en 3 pacientes fue similar. La visión y las pruebas de sensibilidad al contraste, disponible en 3 meses para 6 pacientes, mostró una mejoría en 1-3 líneas en 5 / 6 y el empeoramiento en una línea para 1 paciente. El espesor de CFNR medido mediante OCT, disponible en 4 pacientes, se mantuvo sin cambios en 3 / 4 y disminuyó un 24% en 1 / 4 pacientes. En 4 pacientes con 12 meses de seguimiento, la visión y las pruebas de contraste presentó 2 nuevas mejoras en la estabilización y un ligero empeoramiento en 1 que se ha mejorado aún en comparación con la línea de base. El espesor de CFNR se mantuvo sin cambios en 3 pacientes con 12 meses de seguimiento OCT. Los datos de RM a los 3 meses reveló lesiones nuevas o ampliación en 5 / 7 y Di-s + lesiones en 3 / 7 pacientes. MRS, disponible en 6 pacientes y reveló una disminución en la NAA / Cr en una media de 0,18. En los 4 pacientes, con datos a 1 año, un solo paciente mostró un único Di-s + lesión. Tres pacientes tuvieron MRS disponible en 12 meses: 2 mostraron estabilización y la disminución en la NAA / Cr en los otros.

4. Discusión

Que nosotros sepamos éste es el ensayo clínico de fase I publicado por primera vez usando células autólogas BM-MSCs ex vivo ampliadas para tratar pacientes con esclerosis múltiple avanzada. Para el treinta por ciento de los pacientes no crecieron un número adecuado de BM-MSC ($b2 \times 10^6$) a pesar de realizar aspiraciones de médula ósea repetitivas reflejando una deficiencia inherente de estas células en la médula ósea de estos pacientes. Esta incapacidad para generar células madre no se asoció con la edad, sexo, duración de la enfermedad o los anteriores /actuales tratamientos. El único estudio hasta la fecha de recolección y expansión de BMMSCs en pacientes con EM fue por el grupo Karussis pero no informó sobre el número de células obtenidas de pacientes diferentes (Slavin et al.,2008). Los estudios realizados en sujetos sanos muestran una gran variabilidad en el número de BM-MSC obtenidos de los diferentes donantes y de los mismos donantes en diferentes puntos en el tiempo (Phinney et al., 1999). En el mismo sentido, Mazzini et al. reportó una tasa de fracaso del 20% en la proliferación de BM-MSC en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Mazzini et al., 2010). Debido al número reducido de pacientes en nuestro ensayo , un efecto negativo de las terapias anteriores, como los interferones o inmunosupresores no puede ser descartado. La razón exacta detrás de dicha deficiencia en algunos pacientes con EM no es clara y requiere aún más estudios para dilucidarse.

El único efecto secundario importante fue la encefalopatía transitoria con convulsiones en el pacientes que fue inyectado con el mayor número de BM-MSC (100×10^6). Los restantes 5 pacientes recibieron $32-52 \times 10^6$ células sin mayores efectos adversos, aunque los mismos métodos, medios de cultivo y procedimiento de inyección se utilizaron en todos los pacientes. Es bien sabido que las células son inestables en el líquido cefalorraquídeo que conduce a la lisis celular y la liberación de productos de

deshecho que pudieran provocar una reacción inflamatoria. Postulamos que la encefalopatía transitoria con convulsiones en el paciente 1 es secundaria a la lisis de un elevado número de células inyectadas en el líquido cefalorraquídeo, especialmente que el 50% de las células se administra a través de una punción cisternal. Karussis informó de un evento similar en 1 / 11 acientes inyectados por vía intravenosa y por vía intratecal con BM-SCs autólogo (Al Karussis et al., 2008). Se atribuyó el problema a la insuficiencia de lavado de reactivo dimetilsulfóxido (DMSO) utilizado en los cultivos de BM-SC en las manos de un nuevo técnico. Aunque se trata de un estudio piloto con un número pequeño destinado principalmente a determinar la viabilidad y seguridad del procedimiento, algunas observaciones se pueden hacer en el potencial de eficacia. Todos los pacientes tenían evidencia de progresión en el año anterior en la inscripción en la prueba, sin embargo, a las 3-6 meses después del tratamiento-6 / 7 pacientes mostraron una mejoría en los diferentes componentes de la EDSS y MSFC. La mejoría clínica se mantuvo en general en un año para 4 pacientes con un seguimiento más largo, excepto para el paciente con fracturas vertebrales, A pesar de la mejora clínica o estabilidad, las resonancias magnética mostraron evidencia de progresión de la enfermedad por un aumento en el número de lesiones o tamaño de la lesión (5/7), las nuevas lesiones realizadas con gadolinio(7/3) y una disminución de NAA / Cr en la mayoría de los pacientes. Este aumento en el número de la lesión, el tamaño o la mejora podría deberse a la falta de tratamiento BM-SC en la prevención del curso inflamatorio relacionado con la actividad de la enfermedad.

Por otra parte, podría estar relacionado con el efecto inmunológico de las células madre o los mecanismos de reparación en el sistema nervioso central o debido a la inflamación reactiva secundaria a la lisis celular de los productos secundarios. La evaluación visual reveló un mejoramiento a principios de las pruebas de contraste visual a los 3 meses en 5 / 6 pacientes que se perdió parcialmente a los 12 meses en 1 / 4 pacientes. La CFNR de espesor en OCT, refleja la pérdida axonal en el nervio óptico se mantuvo estable durante la duración del estudio en 3 / 4 pacientes. Sólo 4 pacientes mostraron un empeoramiento de su visión y CFNR por 3 meses, lo que se correlaciona en su caso con el mayor número de lesiones en la RM, indicativo de la actividad persistente la enfermedad inflamatoria. Karussis y su grupo utiliza BM-SCs para tratar pacientes con esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica (Karussis et al. 2008a, Karussis y Kassis, 2008b). Utilizaron una combinación de inyecciones por vía intravenosa y por vía intratecal lumbar y presentó un perfil de seguridad similar al nuestro, con sólo un evento adverso: meningitis aséptica transitoria. A pesar de las medidas objetivas tales como resonancia magnética y OCT no se utilizaban, informaron de la mejora clínica en la mayoría de sus pacientes. Otra fase I / II de prueba sin manipular células madre de la médula ósea inyectadas por vía intravenosa fue llevado a cabo en Bristol (Regaños et al., 2008). Mazzini et al. trasplantó BM-SC quirúrgicamente en la médula espinal torácica de 10 pacientes con ELA en un ensayo de fase I (Mazzini et al., 2006). Ellos no reportaron acontecimientos adversos importantes, pero el curso de la enfermedad se mantuvo sin cambios. Otra Fase I con una prueba de sangre autóloga BM-SC trasplantadas en pacientes con Parkinson está actualmente reclutando pacientes. Las células madre se esperan hacer crecer con células secretoras de dopamina neural (Shihabuddin y Aubert, 2009). Además, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) ha aprobado recientemente una experiencia piloto de la inyección terapéutica por vía intratecal fetal las células neuronales en pacientes con ALS. La mayor preocupación en estos primeros ensayos de fase I es siempre la seguridad (Talan, 2009). Nuestros resultados

muestran un buen perfil de seguridad de hasta un año. Sin embargo, nuestros números son pequeños y a largo plazo los efectos secundarios que ocurren más allá de un año no se evaluaron. La inyección intravenosa de células madre de médula ósea se ha utilizado durante años en un gran número de pacientes con diferentes neoplasias hematológicas y ha mostrado un buen perfil de seguridad (regaños et al., 2008), a pesar de que esas células se originaron a partir de médula ósea mínimamente manipulada y no cultivadas en condiciones in vitro como en nuestro ensayo. Más recientemente, la inyección intraarterial de médula ósea de derivados de las progenitoras o células mononucleares se ha utilizado para la reparación cardíaca en los daños del infarto agudo de miocardio sin eventos adversos importantes y significativos (Assmus et al., 2006; Lunde et al., 2006; Schachinger et al., 2006).. También hay acumulación de datos sobre la seguridad de inyecciones de células madre mesenquimales en diversas condiciones como la diabetes mellitus tipo I, enfermedad renal, la osteogénesis imperfecta y leucodistrofias hereditarias (Couri et al., 2006; Watorek y Klinger, 2006; Horwitz et al., 1999; Horwitz et al., 2001, Koc et al., 202). Muchas más preguntas deben ser respondidas antes que BM-MSC sean consideradas para utilización clínica: ¿cuál es la mejor vía de administración? ¿Es por vía intravenosa, lumbar por vía intratecal o cisternal? El único estudio que comparó el tratamiento intravenoso y las rutas de la administración intraventricular de BM-MSC en la EAE mostró que la inyección directa en los ventrículos indujo una marcada reducción en la infiltración de las células y el aumento de la preservación de los axones (Kassis et al., 2008). ¿Cuál es el número de células inyectadas necesarias para lograr nuestros objetivos terapéuticos? Deberíamos utilizarlas en pacientes con discapacidad avanzada, o en casos remitentes recidivantes en una fase anterior, cuando las intervenciones terapéuticas son generalmente más eficaces? ¿Cuál es el mecanismo exacto de acción del BM-MSC en EM? ¿Es una combinación de inmunomodulación, neuroregeneración y la neuroprotección y hay alguna evidencia sólida para el reemplazo? ¿Actúa la inmunomodulación sólo a través de órganos linfoides periféricos como lo demuestra Gerdoni y Zappia, o hay un efecto inmunológico local en el sistema nervioso central (Gerdoni et al., 2007; Mazzini et al., 2010)?

Se consigue una mejor neuroprotección con la inyección intratecal y la inyección directa de las células en el sistema nervioso central, especialmente en el área cisternal? ¿Con qué frecuencia debe esta terapia la posibilidad de mantener su efecto en una enfermedad crónica como la esclerosis múltiple? Nuestra limitación principal en el ensayo es el pequeño número de pacientes y el diseño no ciego y sin controles que impiden cualquier conclusión definitiva sobre la eficacia. Todas las preguntas planteadas más arriba no se pueden responder excepto a través de un esfuerzo internacional concertado, lo que prosiga con un ensayo en fase II, controlado con infusiones falsas y medidas objetivas de mejora, como la IRM, OCT, potenciales evocados y otros. En una reciente reunión de consenso se dirigió a la viabilidad de este enfoque y esperamos allanar el camino para un ensayo en el futuro (Freedman et al. 2010).

En conclusión, hemos demostrado que el trasplante autólogo de BM-MSC en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple a través de punción lumbar y cisternal es un procedimiento seguro. Un gran número de las células pueden causar una encefalopatía transitoria probablemente secundaria a la inflamación reactiva a los subproductos de la lisis celular. Los primeros signos clínicos de mejora se observan en la mayoría de los pacientes a los 3 meses y se mantienen hasta 1 año.

Origen: Journal of Neuroimmunology, doi:10.1016/j.jneuroim.2010.07.013
Versión española: Sandra Martín