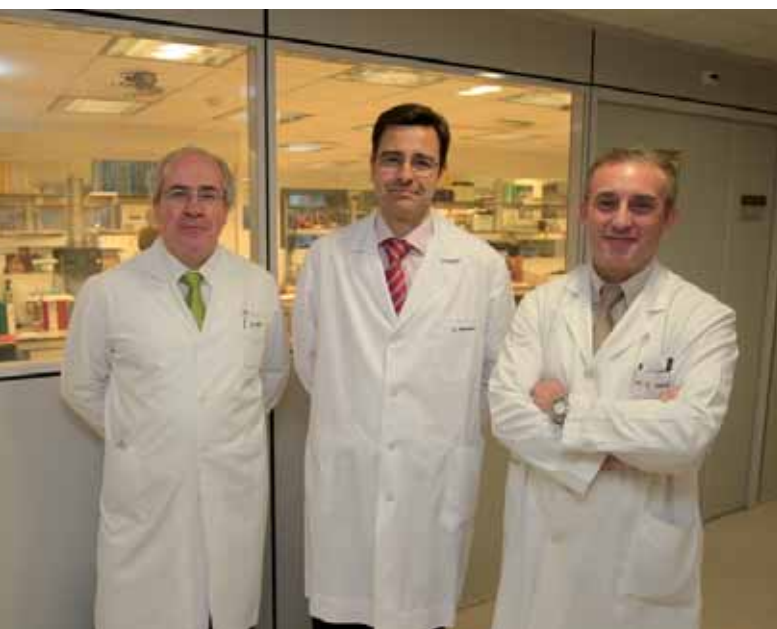


Células madre adultas contra fistulas por enfermedad de Crohn

Un ensayo clínico, liderado por especialistas de la Clínica y del Complejo Hospitalario de Navarra, se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes



Los doctores Ramón Angós, Jorge Baixauli y Enrique J. Andreu.

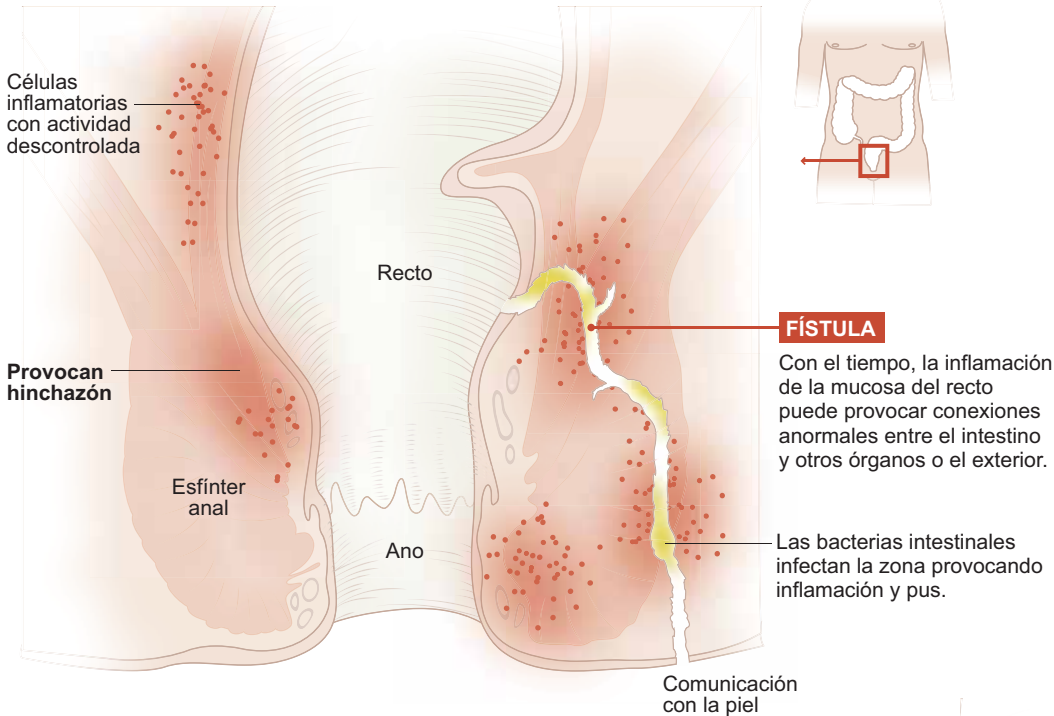
CUN ■ Un tratamiento con células madre adultas mesenquimales, procedentes del tejido adiposo del propio paciente, se ha comenzado a ensayar en pacientes con fistulas perianales y enterocutáneas que surgen como complicación de la enfermedad de Crohn. Se trata de un ensayo clínico fase I-fase II cuyo principal objetivo reside en corroborar la seguridad del tratamiento, a la vez que se valora su eficacia en la curación de este tipo de fistulas. En el estudio participan como investigadores principales especialistas de la Clínica Universidad de Navarra, los doctores Ramón Angós (Aparato Digestivo) y Jorge Baixauli (Cirugía General), y del Complejo Hospitalario de Navarra (red pública) los doctores Antonio Arín y Carlos Jiménez (Aparato Digestivo). La investigación, que se prolongará durante tres años, cuenta con financiación de una beca FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias) del Ministerio de Sanidad.

Según estudios epidemiológicos, la prevalencia de la enfermedad de Crohn en España es de unos 50-100 afectados por cada 100.000 habitantes, de los que entre un 20-y un 60% presentará aparición de enfermedad fistulosa. Pese a que la incidencia de esta

TRATAMIENTO DE FÍSTULAS PERIANALES

ENFERMEDAD DE CROHN

Es una enfermedad en la que el sistema inmunológico del paciente ataca a las células del intestino, produciendo inflamación en sus capas internas.



TRATAMIENTOS

Las fístulas se tratan principalmente con:

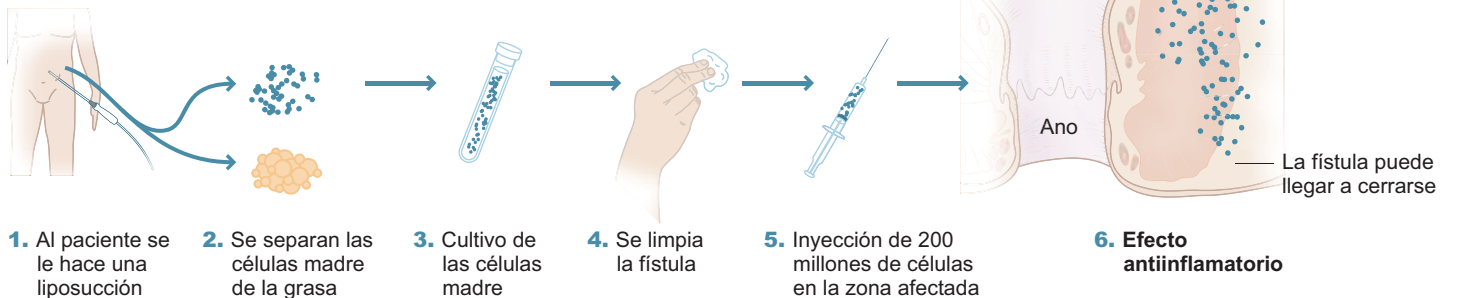
Antibióticos e inmunosupresores
Suele ser el primer paso en el tratamiento.

Medicamentos biológicos
Tiene efectos secundarios, a veces, graves.

Cirugía
Se realiza si los tratamientos anteriores no funcionan. Es muy invasiva.

ENSAYO CON CÉLULAS MADRE

Se ha iniciado en la Clínica Universidad de Navarra. Se espera conseguir mejores resultados que con los tratamientos biológicos con menores efectos secundarios. Es menos invasivo que la cirugía.



complicación es muy elevada, el tratamiento convencional de curación de las fístulas mediante cirugía puede tener, en algunos casos, efectos adversos, especialmente en fístulas perianales (próximas al ano), o un abordaje quirúrgico muy agresivo. De ahí la importancia de buscar alternativas terapéuticas mínimamente invasivas.

LA ENFERMEDAD Y LAS FÍSTULAS. La enfermedad de Crohn es una patología crónica que provoca la inflamación del intestino. Aunque de causa desconocida, existen factores genéticos, ambientales, autoinmunes y de la flora intestinal

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

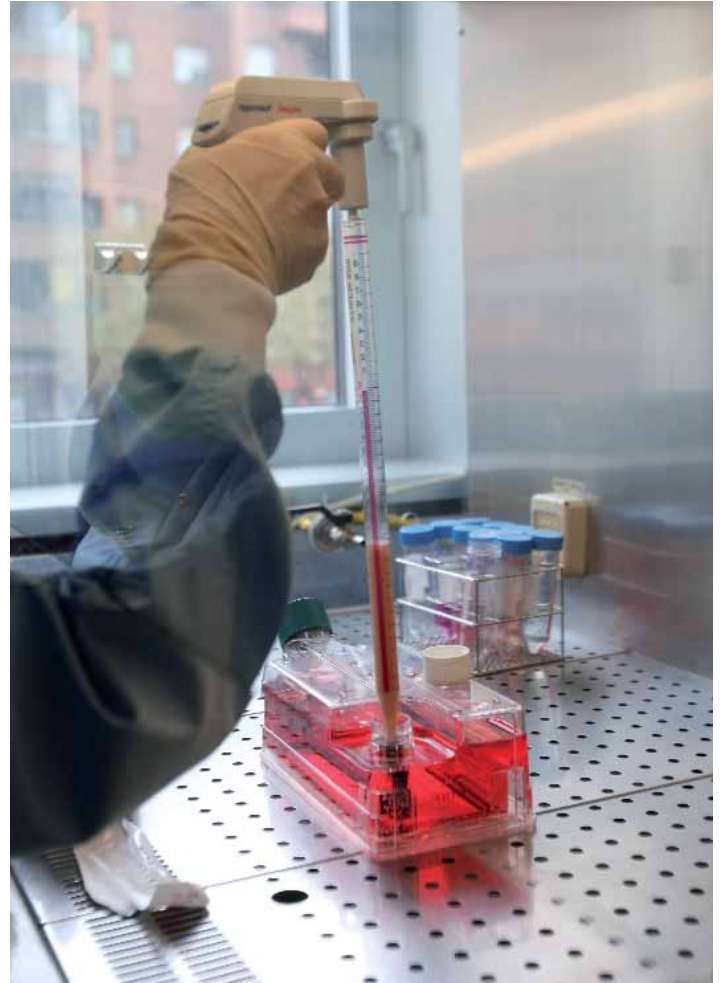
En la selección de los pacientes candidatos para este ensayo clínico figuran, como principales criterios de inclusión, padecer enfermedad de Crohn con afectación fistulosa, bien fístulas perianales complejas, recto-vaginales o enterocutáneas. Además, en el momento de su selección el paciente no deberá estar sometido a tratamiento inmunosupresor -a excepción del Imurel, único permitido para este estudio-, o biológico. El resto de criterios quedan definidos en el protocolo.

que influyen en su aparición y desarrollo. Entre sus principales síntomas destacan el dolor abdominal, la pérdida de peso, las diarreas, la fiebre y a veces la hemorragia rectal. No obstante, cada paciente puede manifestar una clínica diferente con presencia de unos u otros síntomas de forma continua o intermitente. En resumen, “se trata de una enfermedad intestinal inflamatoria crónica, como lo es también la colitis ulcerosa”, describe el doctor Angós, especialista del Departamento de Digestivo de la Clínica. Sin embargo, “en el caso de la enfermedad de Crohn una característica específica que

presenta respecto a la colitis ulcerosa es que afecta a todas las capas del intestino. De hecho, la evolución hacia la aparición de fístulas es debido a esta particularidad”, añade el facultativo.

Como se sabe, una fístula consiste en la aparición de un trayecto o conexión anormal entre órganos, que en el caso de la enfermedad de Crohn se origina en el tubo digestivo. Suele asociarse a inflamación y propensión a infecciones y secreciones purulentas. “Las fístulas en la enfermedad de Crohn son trayectos que comunican de forma anormal un asa del intestino

PASA A LA PÁG. 22 >>



Diversas imágenes, en el Laboratorio GMP, de la preparación de las células madre adultas que se implantarán en el paciente.

<<VIENE DE LA PÁG.21 con otros órganos”, precisa el doctor Jorge Baixauli, especialista en Cirugía General de la Clínica.

“La localización más frecuente de éstas fístulas es la zona perianal, incluyendo la afectación vaginal. También puede formarse una fístula entre el intestino y la piel, lo que se conoce como fístula enterocutánea, bien como una evolución de la enfermedad o bien como complicación de una intervención en la que se reseca (extirpa) un tramo de intestino. En todos los casos se produce una importante alteración de la calidad de vida de estos pacientes y, si bien existe posibilidad de curación mediante cirugía, los efectos adversos del tratamiento quirúrgico pue-

den ser importantes”, describe el especialista.

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES. El primero de los tratamientos que se indica habitualmente para la enfermedad de Crohn con evolución fistulosa, tanto perianal como enterocutánea, son los antibióticos y fármacos inmunosupresores.

Cuando este primer abordaje no ofrece un buen resultado, los especialistas prescriben otros tratamientos. “Desde hace una década se comercializan los fármacos biológicos, el infliximab y, más recientemente, el adalimumab, medicamentos efectivos pero con efectos secundarios”, detalla el doctor Angós. El mecanismo de estos fármacos consiste en bloquear una sus-

Las células que se implantan se extraen del tejido adiposo de los propios pacientes

El tratamiento se administra mediante cirugía ambulatoria mínimamente invasiva

tancia sanguínea, el TNF (de sus siglas en inglés, Factor de Necrosis Tumoral), que actúa activando diversos factores que influyen en la inmunidad. Por ello, antes de administrarlos es necesario descartar la presencia de enfermedades infecciosas como hepatitis, VIH y tuberculosis, entre

las más importantes, apunta el doctor Angós.

En caso de que fallen todas las terapias descritas es cuando se hace preciso un abordaje quirúrgico. La necesidad de acudir a la cirugía “es la que introduce la posibilidad de este nuevo tratamiento con células madre adultas autólogas (obtenidas del organismo del propio paciente) para intentar curar estas fístulas de un modo menos invasivo”, indica.

Investigaciones precedentes comprobaron que la aplicación de este tipo de preparados celulares autólogos “no desarrollan tumores, no degeneran, ni producen efectos de rechazo ya que se obtienen del organismo del propio paciente al que se le implantan”, explica el doctor Angós.



El doctor Baixauli prepara en quirófano la inyección.

CÉLULAS MADRE ADULTAS, UN NUEVO HORIZONTE

El tratamiento con células madre “abre un nuevo horizonte a los pacientes con fístulas complejas derivadas de la enfermedad de Crohn (perianales, recto-vaginales y enterocutáneas) al proponer un tratamiento relativamente fácil de aplicar, seguro y sin reducción de la función inmunitaria, al contrario que en el caso de las terapias inmunosupresoras o biológicas”, confirma el doctor Baixauli.

Una de las características diferenciadoras de este nuevo estudio es la dosis de células que se implanta, entre 5 y 10 veces superior a las hasta ahora probadas en ensayos

previos. “Con esta nueva dosis sería esperable un mayor efecto terapéutico sobre la fístula, sin modificar el perfil de seguridad que ya conocemos que ofrecen las células madres autólogas derivadas de tejido adiposo, pudiendo incluso observarse, hipotéticamente, una acción sobre la enfermedad no sólo a nivel local sino también sistémico, disminuyendo la actividad inflamatoria en todas las zonas afectadas por la enfermedad de Crohn”, comenta el especialista. Una cuestión que podría resultar importante en el tratamiento general de la enfermedad.

Regenerar y reparar

Estas **células madre** tienen propiedades inmunomoduladoras que pueden regular la inflamación y favorecer la cicatrización.

Según recuerda el doctor Baixauli, la idea inicial del tratamiento con células madre adultas surge del “intento de evitar la lesión inherente a todo procedimiento quirúrgico, sobre todo en el contexto de la enfermedad de Crohn, en la que los mecanismos de cicatrización suelen estar alterados y las posibilidades de reparación y por tanto de curación se ven disminuidas”. Este hecho es de especial importancia en el caso de las fístulas perianales y rectovaginales, en las que la posible lesión del músculo esfínter del ano puede asociarse a un empeoramiento de la continencia fecal. De los estudios precedentes, se intuye que con el implante de los preparados celulares “se podría conseguir crear un ambiente propicio para la regeneración del propio tejido. Es decir, estaríamos hablando de un tratamiento quirúrgico más regenerador que reparador, que también lo sería”, describe el cirujano.

SELECCIÓN DE PACIENTES. El ensayo como tal comienza con la selección del paciente para su inclusión en el estudio. A las dos semanas, el cirujano plástico le realiza una liposucción con el objeto de obtener células madre del tejido adiposo que después se cultivarán en el Laboratorio de Terapia Celular de la Clí-

nica. Según describe el responsable técnico del laboratorio, el doctor Enrique J. Andreu, las células madre mesenquimales “presentan unas propiedades inmunomoduladoras que nos interesan para regular la inflamación alrededor de la fístula en la enfermedad de Crohn, favoreciendo su cicatrización y el cierre del trayecto fistuloso”.

Una vez procesado el tejido graso, al cabo de 2-3 semanas de cultivo se obtiene la cantidad necesaria de células mesenquimales. Es entonces cuando se procederá su administración en dosis inyectables de 200 millones de células, muy superiores a las implantadas en estudios anteriores.

IMPLANTE QUIRÚRGICO DE LAS CÉLULAS. La administración del tratamiento se practica en el quirófano. En el caso más frecuente, el de las fístulas perianales, el protocolo descrito consiste en “localizar el trayecto de la fístula y su comunicación en el interior del ano, limpiar o desbridar su contenido y cerrar dicha comunicación mediante un punto de sutura. A continuación, a través del ano se inyectarán, en la comunicación ya cerrada, la mitad de la dosis celular. La otra mitad se inyectará, a través de la fístula, en el conducto para conseguir un efecto antiinflamatorio. Se trata de una técnica quirúrgica realmente sencilla”, apunta el doctor Jorge Baixauli.

Tanto la liposucción como el implante quirúrgico de las células madre adultas se realizan de forma ambulatoria con sedación profunda.