

## Cellular Transplants in China: Observational Study from the Largest Human Experiment in Chronic Spinal Cord Injury

### Transplantes Celulares en China: Estudio basado en las Observaciones del mayor Experimento sobre Lesiones Medulares Crónicas realizado en Humanos

BRUCE H. DOBKIN, ARMIN CURT Y JAMES GUEST

Traducción: Eduardo Martín López (Instituto Cajal) y Manuel Nieto Díaz (HNP e Instituto Cajal)  
El presente texto pretende ser una traducción lo más fiel y objetiva posible del texto original. Sin embargo, también pretende ser leída y comprendida y, por tanto, algunos párrafos o frases han sido cambiados para simplificar o aclarar conceptos. Esto puede implicar cierta interpretación acerca de lo que quieren decir los autores y por tanto introduce cierta subjetividad. Si consideras que dichas interpretaciones pueden afectar al contenido del texto, busca el texto original o pídenoslo (mcnd153@mncn.csic.es). Consideramos que es fundamental leer las fuentes originales y en parte esa es la razón de esta traducción. Para ayudar a los lectores no especializados hemos incluido breves explicaciones de distintos términos o conceptos fundamentales para comprender el texto (escritos en color azul así como notas de los traductores).

#### Resumen

**Antecedentes.** En China, más de 400 lesionados medulares han recibido transplantes de tejido cerebral fetal. Sin embargo, la seguridad y eficacia de estos tratamientos sólo ha sido objeto de informes anecdóticos.

**Objetivos.** Comparar los informes disponibles con las experiencias y pruebas objetivas de pacientes que fueron estudiados antes y hasta 1 año después del trasplante celular.

**Métodos.** Análisis de las observaciones de 7 pacientes con lesión medular crónica operados por el Doctor Hongyun Huang en Pekín (Beijing, China). Las observaciones realizadas incluyeron: i. la localización de la lesión por resonancia magnética; ii. La discapacidad según el protocolo de la asociación americana de lesión medular (American Spinal Injury Association, ASIA); iii. los cambios en la discapacidad; iv. el historial detallado de la evolución del paciente tras la operación.

**Resultados.** No quedan claros los criterios que se emplearon para elegir los pacientes a tratar, incluyéndose sujetos con **mielopatías** de distinto origen y con grados ASIA desde A hasta D. La situación de los transplantes celulares (mediante inyecciones de células) no siempre están relacionados con el nivel de la lesión llegando incluso a inyectarse células en el lóbulo frontal de un paciente con una lesión cervical alta. Se han producido complicaciones, incluyendo meningitis, en 5 de los 7 pacientes estudiados. Algunos de los cambios observados pueden ser consecuencia de una **hipotonicidad** postoperatoria temporal. No se produjeron mejoras ni en la discapacidad ni en las

funciones sensoriales, motoras o del sistema nervioso autónomo.

**Conclusiones.** Se desconoce qué son o qué hacen las células transplantadas, descritas como **glía envolvente del bulbo olfativo (GEBO)**. Los mayores inconvenientes de este tratamiento son su falta de mejoras funcionales y el riesgo de complicaciones postoperatorias. Los procedimientos empleados en este experimento no alcanzan los estándares internacionales de seguridad y eficacia. En ausencia de un protocolo de ensayo clínico válido, los médicos no deben recomendar este tratamiento a los pacientes.

**Palabras clave:** Lesión medular, transplantes de células neurales, regeneración, rehabilitación, plasticidad neural, ensayos clínicos, células olfativas fetales.

Los transplantes de **células neurales** se han probado en pacientes con Alzheimer, Parkinson o Ictus, en ensayos clínicos rigurosamente diseñados y controlados. Regeneración axonal modesta, remielinización y efectos conductuales no específicos de implantes de diversos tipos celulares en modelos de lesión medular de ratas y ratones, así como otras estrategias biológicas de reparación neural, han disparado las expectativas de pacientes y familiares sobre una inminente cura de las lesiones medulares. Sin embargo, antes de su aplicación clínica, los procedimientos basados en transplantes celulares deben, como cualquier nuevo tratamiento médico, superar ensayos de seguridad muy rigurosos, seguidos de ensayos

controlados, bien diseñados que prueben la eficacia del tratamiento en poblaciones bien definidas de pacientes ([ensayos clínicos](#)).

El Doctor Hongyun Huang, un neurocirujano de Pekín, ha realizado transplantes de células a más de 400 pacientes con lesión medular y 100 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en los hospitales Chaoyang y Sisan en China. En una reciente entrevista publicada en la revista Nature, el Dr. Huang estimaba que cerca de 3000 pacientes chinos y 1000 extranjeros están esperando la inyección de lo que el Dr. Huang describe como glía envolvente del bulbo olfativo procedente de fetos abortados. El Dr. Huang también ha afirmado verbalmente ([aunque no lo ha publicado en un estudio formal, con revisión por colegas expertos](#)) que no surgieron complicaciones médicas tras la operación y que los pacientes frecuentemente mejoraron, fundamentalmente en los 3 primeros días tras la operación. Sin embargo, diversos médicos, científicos y periodistas occidentales que han visitado al Dr. Huang desde el año 2003, no han podido examinar la evolución de los pacientes más allá de lo ocurrido en los primeros días tras la operación y, por tanto, los informes describiendo mejoras modestas tras la operación están sin confirmar.

## EL PROBLEMA

Hasta la fecha, apenas existe información disponible, tanto para los pacientes como para los investigadores, acerca de los procedimientos experimentales empleados por el Dr. Huang, a pesar de que el número de pacientes que han participado en los ensayos es muy superior al implicado en cualquier otro ensayo de transplantes celulares en enfermedades neurológicas realizado hasta la fecha. Este informe presenta datos clínicos de 7 sujetos a los que el Dr. Huang y sus colaboradores transplantaron células en el año 2004 para tratar sus lesiones medulares. La información recopilada supone el mayor número de casos monitorizados por médicos occidentales. La información de estos pacientes se ha comparado y contrastado con la limitada información previamente disponible, procedente fundamentalmente de un artículo publicado por Huang y colaboradores (Huang *et al.*, 2003) y de

sus comentarios en conferencias y a los medios de comunicación presentando su trabajo. El presente informe basado en observaciones previas y posteriores a las operaciones quirúrgicas no debe, de ninguna manera, sustituir el preceptivo ensayo debidamente aleatorizado, con criterios de inclusión definidos, con los posibles resultados determinados y usando medidas fiables y relevantes. Nuestro objetivo es estimular una evaluación realista de las anécdotas y los experimentos realizados en Pekín, sin controles o placebos, y proporcionar información a pacientes, investigadores, médicos, grupos de apoyo a pacientes y medios de comunicación sobre como evaluar los posibles riesgos y beneficios para los humanos de transplantes celulares invasivos en enfermedades neurológicas. Los casos estudiados señalan también la dirección en que deberían orientarse futuros estudios del grupo de Pekín para obtener información válida científicamente.

## Informes de casos clínicos

Se examinaron 7 pacientes que habían decidido someterse a la operación del Dr. Huang. Los exámenes se realizaron antes y 1 o más veces durante el año siguiente a los transplantes celulares realizados en Pekín. La fuerza, sensibilidad, nivel y extensión de las lesiones medulares se midieron empleando las herramientas convencionales de la Asociación Americana de Lesión Medular (ASIA). También se midieron los cambios en el grado de independencia funcional, mejora sensorial, motora o autónomas por debajo del nivel de la lesión, así como las mejoras subjetivas observadas por pacientes o familiares. La información sobre los acontecimientos ocurridos durante la convalecencia hospitalaria postoperatoria, procede de los familiares que cuidaron a los pacientes durante su estancia en Pekín. La información para cada uno de los 7 pacientes estudiados se resume en la tabla 1.

**Paciente 1:** Antes de la cirugía, el Paciente 1 (P1) presentaba una tetraplejía alta, con movimiento voluntario únicamente en la flexión del codo derecho y en la elevación bilateral del trapecio. Al paciente se le informó de que las células iban a ser inyectadas en el borde

**Tabla 1.** Pacientes occidentales con Lesión Medular Traumática que recibieron transplantes en el Hospital de Chaoyang, Pekín (China)

Paciente	Edad durante los estudios	Meses desde la lesión al trasplante	Localización de la Mielomalacia	AIS	<sup>(a)</sup> ASIA motor preoperatorio	<sup>(b)</sup> Nivel Pinprick Preoperatorio	Cambio motor	Cambio sensorial	cambio del tono muscular	Cambio funcional	Complicaciones portoperatorias
1	19	9	C3-5	A, C4	3	D, C5-T3;1 I, C5-8;0 T1-T3;1	Ninguno tras 1, 4 y 14 meses	Ninguno	baja 1ª semana, luego igual	Ninguno	Meningitis, antibióticos; 1 mes con pleocitosis en el LCR
2	22	13	C1-2	A, C3	0	D, C3;1 I, C2;1	Ninguno tras 3 meses	Ninguno	baja 1ª semana, luego igual	Ninguno	Meningitis, antibióticos; Sangrado gastrointestinal, neumonía, en casa, neumonía
3	22	40	C4-5	C, C5	36	D, T6;0 I, T7;0	Ninguno tras 3 meses	Ninguno	Marcado descenso 1ª semana, luego igual	Ninguno	Meningitis, Síndrome Stevens-Johnson debido a los antibióticos
4	35	24	C6-7	D	65 (1/5 de flexión dorsal del codo)	Intacto	Tras 6 meses, 2/5 de flexión dorsal del codo	Aumenta 7 puntos en test de tacto	Mejora durante la investigación	Ninguno	Fiebre, dolor de cabeza
5	44	650	Cavidad en C3-T7	A, T7	50	T7 sólo con tacto	Ninguno tras 3 meses	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
6	47	15	T11-12	A, T11	50	D y I, L1;0	Ninguno tras 1'5 y 6 meses	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Malestar febril; antibióticos
7	26	48	C5-6	B, C6	30	D y I, C7;1	Ninguno tras 6 meses	Ninguno	Ninguno	Ninguno	ninguno

superior (C3) e inferior (C5) de la **mielomalacia** de la médula espinal, documentado por imágenes de resonancia magnética (IRM). Durante la primera semana después del implante celular, la familia del paciente informó de una reducción de la **espasticidad** en brazos y piernas. Sin embargo, los 10 primeros días después de la operación se complicaron por la aparición de meningitis y sensación de confusión. En el transcurso de 5 punciones lumbares practicadas en el mes siguiente se detectó una **pleocitosis** en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tres meses después de la cirugía, la extensión del flexor del codo derecho fue de 2 de 5, sin cambios respecto a nuestras valoraciones preoperatorias. Sin embargo, P1 creyó que este movimiento había mejorado. La familia también informó de un cambio de la extensión de la muñeca derecha. Sin embargo, los exámenes preoperatorios y postoperatorios mostraron que P1 tenía un ligero movimiento involuntario en varios de los dedos de cada mano, causados por la fasciculación de músculos de la mano. La familia había interpretado esos movimientos como signos de mejora. El paciente aumentó el rango de flexión del codo, aunque el movimiento fue menor de 5°. La velocidad máxima de la contracción del bíceps en la flexión del codo, realizada durante un movimiento de rango limitado a 30° sin gravedad, se incrementó de 10 flexiones cada 30s a 12 flexiones cada 30s, aunque este movimiento producía fatiga rápidamente si el número de repeticiones era mayor. P1 ha practicado este movimiento diariamente tras la cirugía como parte de un nuevo programa de terapia física. Las imágenes de resonancia magnética funcional tomadas 3 meses después de la cirugía mostraron que este movimiento del codo estaba causado por un reclutamiento más amplio de la actividad bilateral en el cortex primario sensoriomotor, comparada con el estado preoperatorio y compatible con un efecto del entrenamiento. El dolor quemante crónico en la parte alta de la espalda disminuyó gradualmente después de la cirugía. Al P1 se le pudo reducir la dosis diaria de fentanilo de 100µg a 50µg a los tres meses, y eliminar la administración de fentanilo a los 6 meses. A los 10 meses, los exámenes no revelaron cambios en el movimiento del codo ni ganancias sensoriomotoras o funcionales. No se observaron cambios en los períodos ocasionales de **disautonomía**.

*Paciente 2:* El Paciente 2 (P2), presentaba una tetraplejia alta sin ninguna función motora por debajo de C-3. Recibió células a nivel de la mielomalacia quística, además de a través de 2 perforaciones realizadas sobre el lóbulo frontal. P2 necesitaba ventilación asistida con una presión inspiratoria de 12 mm de Hg o mayor antes de la cirugía. Los movimientos espásticos de los brazos y las piernas disminuyeron los primeros de 7 a 10 días tras la cirugía, pero reaparecieron. El postoperatorio se complicó con la aparición de meningitis, delirio, neumonía y sangrado gastrointestinal, hecho que requirió

la administración de medicación múltiple. Volviendo de China, la familia creyó que P2 había mejorado y disminuyó la presión de respiración a 8 mm de Hg. Dos días después, P2 tuvo que ser hospitalizado por neumonía y **atelectasia**. Tras recuperarse, la presión inspiratoria se mantuvo de nuevo entre 12 y 14 mm de Hg. P2 creyó que el estiramiento del cuello y de los músculos del trapecio sobre el nivel de la lesión había mejorado en los meses que siguieron a la cirugía, tiempo durante el cual había estado participando en un nuevo programa de terapia física. La madre pensó que P2 había mejorado al ser capaz de extender un codo, pero el examen realizado mostró que la extensión del codo solo ocurría pasivamente por gravedad cuando la parte distal del brazo se mantenía por debajo del nivel horizontal. Los períodos ocasionales de disautonomía no cambiaron.

*Paciente 3:* El Paciente 3 (P3) presentaba una lesión incompleta en el segmento C-4 de la médula espinal. Las IRM revelaron un área de mielomalacia entre C-4 y C-5 que implicaba aproximadamente el 75% del diámetro de la médula espinal. Con un entrenamiento extenso practicado durante los primeros 2 años después de la lesión medular, P3 consiguió dar pasos asistidos durante 15 m en un período de 20 minutos, pero paró el entrenamiento durante casi dos años antes del implante celular. Durante unos 5 días después de la cirugía en Pekín, P3 encontró que la **hipertonicidad** crónica y los espasmos inducidos al tratar de moverse habían disminuido. El paciente se llevaba más fácilmente la mano a la boca y giraba ligeramente un pie. P3 sufría dolor de cabeza, fiebre y confusión durante el primer día postoperatorio, lo que sugirió la presencia de meningitis, desarrollando posteriormente una erupción en respuesta al tratamiento con Cefobid. Se suspendió la administración del tratamiento, pero posteriormente se reinició por error, causándole una erupción **maculopapular** severa. 4 meses después del retorno desde Pekín, P3 creyó que el entrenamiento diario para caminar había mejorado su capacidad para dar pasos, aunque siguió requiriendo máxima asistencia. Persistía una **paraparesia** espástica marcada y una debilidad del tronco, que impedía distinguir el caminar o los movimientos selectivos de los valorados antes de la operación. P3 dejó todos los intentos de mantener la postura y de caminar 6 meses después y afirmó por teléfono que la función no mejoró o incluso empeoró con la cirugía.

*Paciente 4:* El Paciente 4 (P4) presentaba una tetraplejia incompleta y recuperó la capacidad de movimiento independiente usando bastones. P4 no presentaba incontinencia, pero si una vejiga hiperactiva. P4 solicitó el implante con la esperanza de reducir la espasticidad severa de la extremidad inferior y la consiguiente mejora en la ambulación. Las imágenes de resonancia mostraron mielomalacia en los niveles C6/7. Un día después de la cirugía, P4

pensó que los movimientos de los dedos de la mano derecha habían mejorado. P4 sufrió una reacción febril y dolor de cabeza durante dos días siguientes a la cirugía. En Estados Unidos, P4 realizó regularmente ejercicios con un fisioterapeuta para intentar mejorar la marcha. Cuando se comparó un análisis post-quirúrgico de la forma de andar a las valoraciones recogidas pre-quirúrgicamente, no se apreciaron cambios claros en los rasgos cinemáticos y espaciotemporales. Se notó una pequeña mejora en el tacto. Persistió la espasticidad severa en las piernas.

*Paciente 5:* El paciente 5 (P5) sufrió una lesión torácica completa en T-7/8, 26 años antes de proceder al implante celular. Las imágenes de resonancia magnética (MRI) mostraron una gran cavidad clínicamente silente que se extendía hasta C-3. P5 había participado previamente en un programa de estimulación eléctrica funcional para andar. P5 recibió el implante a nivel de C-3/4 y presentó dolor de cabeza y fiebre postoperatoria. Después de la cirugía, no hubo cambios ni a nivel sensorial ni funcional.

*Paciente 6:* El Paciente 6 (P6) presentaba una lesión completa en T-11. P6 desarrolló dolor de cabeza y fiebre inmediatamente después de la cirugía y fue tratado con antibióticos. P6 informó que, tras la cirugía, los dedos gordos de ambos pies se movían ocasionalmente. Tests musculares repetidos y registros electromiográficos (EMG) no revelaron diferencias entre los datos preoperatorios y postoperatorios, ni se encontró nueva actividad muscular voluntaria, cambios sensoriales, o mejoras funcionales después de la cirugía, incluso tras 6 meses de rehabilitación. La hipertonicidad no fue un problema clínico para este paciente ni antes ni después de la cirugía.

*Paciente 7:* El Paciente 7 (P7) presentaba una lesión ASIA B incompleta en C-6. No presentó espasmos ni antes ni después de la cirugía. P7 informó que, tras la cirugía, podía provocar la función del músculo extensor de la rodilla cuando estiraba los músculos abdominales al tumbarse de espaldas. Sin embargo, ni los tests musculares ni los registros EMG en cualquier posición, revelaron cambios. El registro de potenciales motores provocados continuó estando ausente, y los potenciales sensoriales provocados siguieron permaneciendo retrasados.

### **Consideraciones metodológicas derivadas de los informes médicos**

Desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, este estudio observacional ([basado en observaciones y no en experimentos](#)) no puede reflejar la experiencia completa del grupo quirúrgico del Dr. Huang o los posibles resultados de un ensayo apropiado con controles aleatorios. Las observaciones muestran, sin embargo, que la metodología es problemática y que existen problemas científicos

en los informes de Pekín, que podrían ser abordados en futuros ensayos de trasplantes celulares en lesiones de médula espinal (LME).

Se hace notar la ausencia de criterios claros para la selección de los participantes, sean requerimientos clínicos y anatómicos para la selección, o criterios de inclusión y exclusión. Se eligieron pacientes con LME incompleta y que conservaban movimientos funcionales por debajo de la lesión, junto con pacientes con lesión medular traumática completa. Aunque el Dr. Huang indicó en sus publicaciones y comunicados que el criterio anatómico de inclusión fue la presencia de una región focal de mielomalacia que permitiera la inyección de los trasplantes en los extremos rostral y caudal de la cavidad, claramente éste no ha sido el único criterio utilizado. Por ejemplo, P5 recibió células en la región rostral de C-3 de una [siringomielia](#) asintomática, aunque la lesión de la médula espinal causó su paraplejía fue en T-7. P2 recibió células bilateralmente en los lóbulos frontales del cerebro.

Las complicaciones médicas afectaron al menos a 5 de los 7 pacientes evaluados. Estas reacciones adversas incluyeron meningitis con dolor de cabeza que precisaron de tratamiento con antibióticos y análisis continuados del líquido cefalorraquídeo, erupciones inducidas por fármacos, hemorragias gastrointestinales y neumonía. La información proporcionada a los pacientes y familiares no permitió determinar otras complicaciones comunes derivadas del proceso quirúrgico, de la anestesia general, de las filtraciones dures o las infecciones por las heridas. El Dr. Guest observó en Pekín un caso de herida sin cerrar, otro con meningitis post-quirúrgica y una reducción en la función de las piernas en 1 de los 12 pacientes que él y sus colegas estudiaron.

Aparentemente, los 7 pacientes estudiados por el grupo del Dr. Huang carecían de un plan exhaustivo para valorar las mejoras y discapacidades preoperatorios y postoperatorios a largo plazo. Las investigaciones no fueron más allá de las primeras 2 a 4 semanas después de la cirugía. Si se quiere determinar los riesgos y beneficios a corto y largo plazo de los implantes celulares, seguidos de un programa de entrenamiento, es necesario desarrollar un sistema de evaluación de las mejoras y discapacidades antes y durante el año posterior a la cirugía más objetivo.

La efectividad funcional de los implantes no es evidente en los 7 pacientes estudiados, dado que sólo el paciente 4 registró un cambio objetivo en la discapacidad. Este paciente tenía una graduación en la escala de ASIA de D antes del trasplante y era capaz de andar. Tras la cirugía desarrolló un cambio muy ligero que fue pasar de una sacudida del músculo tibial anterior a un movimiento parcial del tobillo, aunque el movimiento no era anti-gravitacional. Asimismo registró un pequeño cambio sensorial en el test de tacto. En lo referente a los



síntomas, el paciente 1 mostró menores necesidades farmacológicas para paliar el dolor del área focal de disestesia del tronco posterior, situado varios segmentos por debajo del nivel de lesión, unos meses después del trasplante. Estos cambios pueden ser explicados por fluctuaciones fisiológicas que son comunes en pacientes con LME crónicas o por alguno de los aspectos del procedimiento.

### **La publicación del Dr. Huang**

El Dr. Huang y sus colegas describieron sus trasplantes de GEBO en 171 pacientes (114 con lesiones cervicales) con LME en la revista *Chinese Medical Journal*. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 2 y los 64 años, con una media de 35 años. Estos pacientes presentaban lesiones traumáticas o hematomas epidurales de 6 a 18 meses de duración, con una región quística focal residual de mielomalacia. El estudio no proporciona información sobre las medidas de ASIA antes de la operación, ni sobre la estabilidad de los déficits neurológicos y discapacidades funcionales. El artículo afirma que antes del trasplante, los pacientes habían recibido **factor neurotrófico**, el factor de crecimiento nervioso, o descompresión de la médula espinal. No se dan detalles sobre el origen de los factores de crecimiento, del momento de su administración, la dosis, efectos o complicaciones. El artículo describe que se implantaron 500.000 células fetales cultivadas a partir de las capas glomerulares del bulbo olfativo, después de una **laminectomía** dorsal, en los extremos rostral y caudal del quiste. Entre 2 y 8 semanas después de la cirugía se encontraron puntuaciones más altas en la escala ASIA para los déficits motores, los test de tacto y pinchazos, independientemente de la edad del paciente. Las puntuaciones motoras de los pacientes con edades entre los 20 y los 50 años cambiaron en promedio  $8 \pm 8$  puntos. La media es la única información incluida en el estudio aunque sin precisar su fiabilidad. Tampoco se describen los resultados relacionados con la discapacidad o la función de la vejiga. Tenemos que llegar a la conclusión de que en los ensayos clínicos no fueron utilizados los protocolos ampliamente aceptados ni para seleccionar los pacientes ni para valorar objetivamente los cambios y complicaciones en la discapacidad.

### **Comunicaciones Orales del Dr. Huang**

En febrero de 2004, el Dr. Huang dio una conferencia en una reunión de un consorcio de investigación nacional y grupos de apoyo llamado Campaña Internacional para Curar la Parálisis en las Lesiones de Médula Espinal (ICCP, siglas en inglés), celebrado en Vancouver. Expuso que cada paciente recibió células de bulbo olfativo obtenidas a partir de 2 fetos abortados a las 14 o 16 semanas de gestación. No se realizaron pruebas de compatibilidad ni del tipo sanguíneo entre los fetos y los pacientes. Tras hacer crecer las

células en cultivo, éstas se transplantaron inyectándose en los bordes rostral y caudal de la región de mielomalacia, como se confirmó por MRI. El Dr. Huang informó de que no existieron reacciones adversas en más de 500 implantes realizados. Mostró unos breves vídeos de 5 de los pacientes que creyó que habían sufrido mejoras muy modestas varios días después de la cirugía. El Dr. Huang no fue capaz de explicar un mecanismo por el cual los trasplantes habrían tenido unos efectos beneficiosos tan rápidos. Dos pacientes mejoraron al segundo día tras la inyección. Antes de la cirugía, estos pacientes fueron examinados en posición supina e intentaron flexionar el codo por arrastre del brazo sobre su pecho. Después de la cirugía, se les sentó con el brazo sujeto por un examinador y aparentemente eran capaces de flexionarlo parcialmente en contra de la gravedad. Otro paciente presentaba, antes de la operación, una marcada hipertonicidad, **clonus** y necesitaba la ayuda de dos personas para mantenerse en pie. Dos días después de la cirugía, la rigidez muscular parecía haberse reducido, permitiendo que el paciente diera varios pasos asistidos por dos ayudantes. Debido a las diferencias entre las valoraciones pre y postoperatorias, cualquier interpretación del grado o tipo de mejoras es difícil de interpretar.

### **Otras observaciones y noticias de los medios de comunicación**

Respecto a las complicaciones médicas, el Dr. Huang dijo: "No hay problemas con las células; puede que tengamos complicaciones en la cirugía—infecciones del área, escapes del líquido cefaloraquídeo. Las complicaciones generales en otros procesos quirúrgicos." El Dr. Guest observó al Dr. Huang mientras éste realizaba cirugía estándar en la médula espinal e inyectaba células utilizando una jeringa de tuberculina, una aguja pediátrica, y tubos intra-vasculares en 4 pacientes, y comentó que las técnicas quirúrgicas y la administración de la anestesia eran correctas. Como se comentó, sin embargo, observó una amplia variedad de complicaciones postoperatorias. Además, encontró que se administraron altas dosis de **metilprednisolona** a algunos de los pacientes en el momento de la cirugía. El uso de este fármaco es controvertido y está ligado a complicaciones médicas. El Dr. Wise Young dijo a la revista *Detroit Free Press* que creía que habían muerto por el tratamiento celular 3 lesionados medulares y 10 con esclerosis lateral amiotrófica. Esta información debe ser verificada para estimar el riesgo real de mortalidad. Los informes sobre las complicaciones médicas están disponibles para los médicos en la República Popular China, donde datos de morbilidad y mortalidad para las intervenciones médicas y quirúrgicas han sido ya publicados por otros médicos chinos.

La naturaleza de las células implantadas no está clara ni en la publicación ni en las

comunicaciones orales de Huang y sus colegas. En el artículo publicado en *Technology Review*, el Dr. Huang dijo, "Nosotros sacamos los bulbos olfatorios. Por supuesto, una mezcla. A continuación las cultivamos y las purificamos.... 90% de células de glía envolvente de bulbo olfatorio". Los datos obtenidos con respecto al material de trasplante son más complejos. Guest y otros investigadores publicaron recientemente los resultados de [inmunomarcajes](#) de 2 cultivos celulares del Dr. Huang. Las células parecían viables y fueron positivas para los [marcadores nestina](#) y [GFAP](#) pero negativas para [S-100](#). Claramente las células no eran GEBO, sino que parecían [astrocitos](#) y células inmaduras. Al Dr. Guest no se le permitió visitar las instalaciones de cultivos celulares de Pekín para verificar los procedimientos de las preparaciones celulares. Los detalles de las preparaciones celulares no han sido revelados.

La preocupación sobre el tipo de células implantadas se han planteado en conferencias donde el Dr. Huang ha presentado sus vídeos. La identificación de estructuras pequeñas como los bulbos olfatorios en tejidos fetales obtenidos de abortos terapéuticos tempranos se considera difícil, y la edad más temprana a partir de la cual los bulbos olfatorios humanos comienzan a poblarse de GEBO es incierta. La capa glomerular más externa que Huang y sus colegas han descrito como el origen de las células no se ha demostrado que sea un origen fetal de GEBO, y contiene muchos otros tipos celulares, mayoritariamente astrocitos. Además, el bulbo olfatorio fetal contiene casi únicamente células con capacidad progenitora. Así, en ausencia de evidencias convincentes, las células transplantadas en Pekín deberían identificarse como células fetales humanas, posiblemente provenientes del bulbo olfativo.

La naturaleza de las células implantadas es un aspecto crítico para las investigaciones de futuros trasplantes. El Dr. Huang ha recurrido a los limitados éxitos de inyecciones de GEBO derivadas de adultos en modelos animales de lesión medular. Sin embargo, no existen datos publicados que permitan afirmar que las GEBO fetales mejoren estos resultados en modelos experimentales animales de lesión medular. La única noticia del uso de GEBO fetal purificada en contusiones de médula espinal indicó que las células transplantadas no se asociaron con los axones. Tampoco existen estudios de trasplantes de células GEBO en el cerebro dirigidas a reparar lesiones medulares. Si se han realizado autotrasplantes de células de GEBO adultas en médulas espinales de pacientes en un ensayo de seguridad.

El criterio de entrada y el objetivo clínico para el procedimiento no está claro en los 7 casos y en las observaciones del Dr. Guest. Otros pacientes recibieron implantes para otras enfermedades tales como la [mielitis](#) transversa, a pesar de haber sido previamente intervenidos

quirúrgicamente con, por ejemplo, trasplantes del [omentum](#) en la médula espinal, y también para el tratamiento de síntomas del dolor, de la espasticidad o de objetivos subjetivos seleccionados por el paciente.

## SOLUCIONES

### *Razones de los éxitos anecdóticos*

Los pequeños éxitos observados o percibidos por los pacientes pueden tener varias explicaciones alternativas. 4 de los pacientes de este estudio mostraron hipotonicidad inmediatamente después de la operación. Todos estos pacientes tenían un historial de espasticidad sintomática. Asimismo, diversos videos del Dr. Huang muestran evidencias de una disminución de los espasmos y los [clonus](#), que han sido confirmados por el Dr Huang en varias comunicados de prensa. La espasticidad tras la operación pudo verse alterada por las manipulaciones sufridas por la médula espinal, particularmente por la laminectomía, las incisiones en la duramadre o las inyecciones de células así como por los efectos de la inducción de la respuesta inmune o la meningitis. De cualquier forma, en todos los pacientes, la hipertonicidad reapareció en los 10 primeros días tras la operación. No es esperable que ningún cambio en los movimientos supere la vuelta de la hipertonicidad. Es interesante hacer notar que Reier (2004) también ha informado acerca de descensos de la espasticidad y la excitabilidad de forma temprana tras implantes quirúrgicos en la médula espinal o tras rellenar cavidades de la médula con tejido embrionario.

Tras su vuelta de China, la mejoría de algunos pacientes puede deberse a su participación en terapias de rehabilitación. Los 7 pacientes estudiados no recibían terapias físicas antes de la operación pero tras su vuelta de Pekín siguieron un programa de rehabilitación diario con rehabilitadores y con sus familiares. La práctica progresiva es clave para la rehabilitación y la [plasticidad neural](#) fisiológica. Los pacientes que mantienen cierto control motor suelen mostrar mejoras moderadas independientemente de la duración de su lesión medular o cerebral.

Los factores culturales y psicológicos tienen un papel fundamental en la percepción de los beneficios de un nuevo tratamiento para pacientes con enfermedades neurológicas crónicas. Los ensayos aleatorizados que incluyen controles tratan de minimizar este efecto. Muchos pacientes se sienten frustrados porque ciertas terapias experimentales que se llevan a cabo en el extranjero están prohibidas en su país debido a regulaciones muy cautelosas o por el uso de tejidos o células madre procedentes de fetos abortados. Las esperanzas de los pacientes en una intervención y la influencia de un médico y todo el entorno esperando mejoras por el tratamiento pueden sesgar las percepciones personales de

los resultados. El hecho de que los pacientes paguen 20.000 dolares (aprox. 16.750€) por la operación, hace que sesguen su evaluación de los resultados de la misma. Los gastos totales de la familia de una de los 7 pacientes ascendió a los 50.000 dolares (41.900 €) incluyendo la operación, el contrato de una enfermera y los gastos de viaje. Esta fuerte apuesta económica por unos resultados también puede sesgar la sensación de satisfacción del paciente, que se aferra a cualquier posible mejora, independientemente del resultado final.

### **Llegar a los Pacientes y Médicos**

Los ensayos realizados en Pekín no alcanzan las condiciones básicas que se establecen para los ensayos clínicos según los estándares internacionales comúnmente aceptados. Tal y como se han realizado, los ensayos no responden ninguna de las preguntas clínicas o científicas acerca de los trasplantes en lesiones medulares crónicas. La comunidad académica, los grupos de abogados especializados y los medios de comunicación deben ayudar a implantar la utilización de estándares aceptados internacionalmente cuando se ensayan nuevas intervenciones biológicas.

### **Medicina Académica**

La comunidad de neurocientíficos, médicos, biomédicos y rehabilitadores tienen que asumir una mayor responsabilidad a la hora de divulgar aplicaciones problemáticas de investigaciones básicas. La necesaria precaución y el respeto con el esfuerzo y el dinero que se dedican en estas intervenciones no debe interferir con la discusión y el análisis crítico cuando existen claras dificultades metodológicas. La comunidad académica debe insistir en la necesidad de que los experimentos de reparación neural de pacientes discapacitados sean seguros y efectivos de acuerdo con los estándares de excelencia más exigentes. Es necesario discutir de forma abierta las distintas alternativas metodológicas y sus implicaciones éticas para determinar su validez y utilidad. Según el Dr. Huang, el uso de placebos o de [cirugía sham](#) en estos tratamientos podría no ser ética. "Incluso si fuera [legal] –dijo– yo no lo haría. Los ensayos de doble ciego sólo dañan al paciente". En contra de estas opiniones, diversos ensayos aleatorizados, controlados con placebos desarrollados en China han sido publicados en revistas occidentales. De hecho, en cualquier experimento con seres humanos se deberían seguir las directrices para ensayos clínicos, como las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) o las específicas para lesiones medulares. La comunidad científica y médica internacional debería ayudar a los pacientes así como a sus abogados a comprender que estas directrices y las revisiones entre colegas ([peer review](#)) son fundamentales para salvaguardar el bienestar de los pacientes.

### **Grupos de Abogados**

Los grupos que representan a los investigadores y médicos así como las asociaciones sin ánimo de lucro que financian y educan pacientes con lesión medular u otras enfermedades neurológicas deben encontrar formas de informar y aconsejar mejor a los pacientes y sus familiares ante terapias controvertidas. Los grupos de abogados deben aclarar a sus clientes que la participación en intervenciones quirúrgicas invasivas para tratar la lesión medular puede implicar que los pacientes no puedan participar en futuros ensayos clínicos de terapias biológicas. Los médicos y las asociaciones deben ofrecer el contrapunto lógico al entusiasmo sin escepticismo que se encuentra a menudo en chats y páginas de internet, explicando por qué métodos como los usados en Pekín fallan científica y éticamente. Sin embargo, puede ser contraproducente rechazar una terapia o desanimar agresivamente a los pacientes sin ofrecerles una información razonada. El atractivo inmediato de un nuevo tratamiento para discapacidades como el trasplante celular debe compaginarse con asesoramiento objetivo y accesible acerca de detalles específicos de los riesgos y posibles beneficios de los tratamientos. Si la seguridad y eficacia del tratamiento no se evalúa con una metodología que cumpla los estándares internacionales aceptados, se debería desaconsejar claramente la participación en sus ensayos.

### **Medios de comunicación**

Los informes de periódicos, televisiones o páginas web acerca de nuevos hallazgos científicos o tratamientos para enfermedades pueden tener un profundo impacto sobre los pacientes que desean encontrar una cura. Los testimonios recogidos en los medios de comunicación occidental han tenido un papel fundamental a la hora de acercar los experimentos del Dr. Huang a pacientes con lesión medular. Los medios de comunicación deben procurar mirar críticamente aquellos informes sin confirmar o exagerados. Valga de ejemplo que revistas tan prestigiosas como *Science* o *Nature* han publicado en varias ocasiones que el Dr. Huang está transplantando Glia Envoltante del Bulbo Olfativo aunque no existen datos objetivos que permitan asegurar que son éstas las células que está transplantando. Estas historias suelen rellenarse con descripciones de cambios sensorimotores sutiles y transitorios (como dedos del pie que se mueven más) que en ganancias funcionales beneficiosas. Demasiado a menudo hay frases inspiradas como "China lidera al mundo en el campo de los trasplantes de células madre" o "procedimientos médicos pioneros" que sesgan la información acerca de los pacientes que han viajado a China para recibir tratamiento. Por ejemplo, en un reportaje de la CBS ([una cadena de televisión estadounidense](#)) de Julio del 2004 referido al uso de trasplantes para la lesión

medular o la esclerosis lateral amiotrófica que se están realizando en China, se afirmaba sin ningún de fundamento que “expertos neurólogos americanos dicen que se trata de buena ciencia”. Cuando se cubren noticias referidas al paso desde investigación a aplicación médica, los reporteros deberían dirigir su preocupación a saber si se están cumpliendo las directrices internacionales para la protección de los sujetos humanos, incluyendo el uso apropiado de pacientes para determinar la seguridad y eficacia de cada nuevo medicamento o procedimiento biológico.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con las observaciones realizadas sobre la presente serie de 7 pacientes, no resulta clara la seguridad y eficacia de los trasplantes del Dr. Huang. Los pacientes han sufrido serias complicaciones médicas y ninguna mejora permanente en sus funciones sensorimotoras o habilidades funcionales.

## GLOSARIO

**ASIA (American Spinal Injury Association):** Asociación americana de lesión medular. Normalmente se refiere a una clasificación de discapacidad asociada a la lesión que va desde el grado A (completa, no hay función sensorial o motora) al E (funciones motoras y sensoriales normales).

**Astroцитos:** células gliales encargadas del mantenimiento de las neuronas. Relacionados con la Glía Envoltente, carecen de su capacidad de inducir regeneración axonal.

**Atelectasia:** Colapso pulmonar.

**Células neurales:** células propias del sistema nervioso. Incluye a las neuronas y diversos tipo acompañantes agrupados bajo el nombre de glía.

**Cirugía Sham:** Placebo con cirugía simulada sin aplicar el tratamiento. Por ejemplo, en trasplantes celulares, la cirugía sham consistiría en seguir el mismo tratamiento pero inyectando sólo el vehículo, sin células. Permiten evaluar los efectos del procedimiento no debidos por las células transplantadas.

**Clonus:** Contracción y relajación muscular alternadas en una sucesión rápida. || Reflejo profundo con respuesta repetitiva (contracciones y relajaciones musculares), que aparece en un grupo muscular al efectuar una extensión brusca y pasiva de los tendones; es característico de las lesiones de la vía piramidal. Se diferencia del reflejo policinético simple en que de este se obtiene una respuesta repetitiva aplicando una sola vez el estímulo, mientras que el clonus requiere que se mantenga el estímulo.

El riesgo de intervenciones médicas controvertidas pueden parecer razonable para pacientes con discapacidades serias derivadas de las lesiones medulares que afrontan perspectivas limitadas en sus sistemas de salud. Algunos pacientes encuentran valor en el ambiente de esperanza que se respira cuando un medico con confianza ofrece nuevas posibilidades. Sin embargo, el riesgo potencial sin beneficios de una práctica clínica sin ninguna base no supera los beneficios de unos buenos cuidados y asistencia. La metodología del programa clínico de Pekín ha impedido determinar la seguridad y eficacia de su tratamientos celulares. Los médicos están obligados a advertir a sus pacientes en contra de los procedimientos del Dr. Huang hasta que incorporen una metodología científica en sus ensayos que cumpla los estándares internacionales.

**Disautonomía:** Trastorno que afecta de forma primaria o secundaria al sistema nervioso autónomo o vegetativo. La sintomatología general comprende: hipotensión ortostática, anhidrosis, trastornos esfinterianos, impotencia, etc.

**Ensayos clínicos:** Experimentos que se realizan con pacientes humanos para determinar si un medicamento o tratamiento es seguro y eficaz antes de su aplicación médica. Normalmente se desarrolla en tres fases: análisis de seguridad (Fase I), establecimiento de protocolo de aplicación (Fase II) y análisis de eficacia y efectos secundarios (Fase III).

**Espasticidad:** alteración caracterizada por una perdida del equilibrio entre la contracción y relajación de los músculos que lleva a un estado de rigidez y espasmos musculares involuntarios.

**Factor neurotrófico:** moléculas que posibilitan la supervivencia y crecimiento de las neuronas.

**Glia Envoltente del Bulbo Olfativo (GEBO):** traducción del termino ingles Olfatory Ensheathing Cells (OEC). Células gliales del bulbo olfativo con capacidad de promover la regeneración de los axones de las neuronas olfativos. Existen evidencias contradictorias sobre su capacidad para promover la regeneración axonal en otras área del sistema nervioso central.

**Hipertonidad e Hipotonidad:** Estados del tono muscular (grado de tensión del músculo). La hipotonidad supone un bajo tono mientras que la hipertonidad implica un alto tono muscular. La hipertonidad está asociada a la espasticidad.

**Inmunomarcaje (Marcadores):** técnica que permite caracterizar células según presenten unas moléculas (proteinas fundamentalmente) u



otras. Nestina, GFAP, S-100 son tres marcadores (tres proteínas características) de la glía envolvente.

Laminectomía: resección de una o más láminas vertebrales para descomprimir o exponer la médula .

Maculopapular: Se dice de la lesión dermatológica que se caracteriza morfológicamente por la aparición de una pápula (elevación de la piel de contenido sólido) sobre una mancha.

Metilprednisolona:

Mielitis: Inflamación de la médula espinal de cualquier causa.

Mielomalacia: Lesión isquémica (falta absoluta o déficit del fluido sanguíneo) de la médula espinal.

Mielopatías: disfunción de la medula espinal como consecuencia de una enfermedad o un traumatismo.

Omentum: pliegue del peritoneo que soporta las vísceras.

Paraparesia: disminución de la fuerza de los miembros inferiores (más frecuentemente) o los superiores.

Peer Review (revisión entre colegas): evaluación de las investigaciones por otros

científicos previa a su comunicación a la comunidad científica general. Los estudios antes de publicarse en revistas especializadas pasan por este proceso.

Plasticidad neural: capacidad de un sistema neural para modificarse. Permite, entre otros aspectos, aprender y memorizar y asimismo reparar diversas lesiones neurológicas.

Pleocitosis: aumento del número de células en un fluido corporal.

Siringomielia: Cavitación central degenerativa de la médula espinal, situada habitualmente en los segmentos cervicales y que, en ocasiones, se extiende al bulbo raquídeo, generando una siringobulbia. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por un síndrome centromedular.

Syrinx: cavidad anormal en el cerebro o médula espinal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Huang, H.; Chen, L.; Wang, H. y colaboradores. 2003. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord injury (Influencia de la edad de los pacientes sobre su recuperación funcional tras trasplante de glía envolvente del bulbo olfativo en lesiones de médula espinal). *Chinese Medicine Journal* **116**: 1488-1491. (artículo en inglés).