



EDITORIAL

Las células madre en el horizonte del tratamiento del infarto arterial cerebral del neonato

Stem cells in the horizon of the treatment of the neonatal arterial ischemic infraction

Alfredo García-Alix^{a,*} y Gemma Arca^b

^a Fundación NeNe, España

^b Departamento de Neonatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

Gracias a estudios preclínicos sabemos que las células madre migran de forma selectiva al área dañada, donde son capaces de estimular los mecanismos de reparación endógena gracias a la liberación de factores (efecto paracrino) con función antiinflamatoria, inmunomoduladora, neurotrófica, antiapoptótica y de promoción de la neurogénesis endógena. Estas propiedades neuroprotectoras y neuroreparadoras, demostradas en modelos animales de lesión cerebral isquémica¹, hacen que la terapia con células madre sea considerada una nueva oportunidad terapéutica para los pacientes neonatales con trastornos neurológicos graves: encefalopatía hipóxico-isquémica, infartos arteriales cerebrales (ICAN), lesión de la sustancia blanca, etc.

Recientemente se ha publicado el primer estudio que muestra la factibilidad y seguridad del tratamiento con una única dosis intranasal (50×10^6 células) de células madre mesenquimales (CMM) en neonatos con ICAN². El estudio, un ensayo abierto (*open label*), incluyó a todos los neonatos con ICAN ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales de Holanda, con una edad media de 6 días de vida cuando se les administró esta terapia.

Para comprender la relevancia del estudio, es preciso situarlo en el contexto de nuestro conocimiento y práctica asistencial. Tanto los profesionales sanitarios como los adultos legos en problemas de salud conocemos que el infarto cerebral arterial (ICA, ictus) es una entidad neurológica mayor frecuente después de los 65 años. Sin embargo, es menos conocido que también es relativamente frecuente en neonatos, antes de los 28 días de vida, en los que acontece en más de un 90% de los casos en el territorio de la arteria cerebral media. El neonato es la población pediátrica con mayor tasa de ICA, con una incidencia estimada de 1 por cada 2.500-5.000 recién nacidos³, lo que se traduce en una incidencia similar a la observada en adultos y 16 veces más alta que la apreciada en la edad pediátrica. A la magnitud del problema se ha de añadir la *carga* que conlleva para la salud, por cuanto un alto porcentaje de niños con infarto arterial presentarán discapacidad a largo plazo (es la primera causa de hemiplejía en la edad pediátrica) y necesidad de intervenciones rehabilitadoras en múltiples dominios del neurodesarrollo. Así para los 7 años, el 50% presenta alteración del lenguaje, el 30% trastorno motor hemipléjico o monopléjico, el 30% pobre rendimiento académico, el 10% epilepsia y el 8% déficit intelectual⁴. El ICA neonatal es muy heterogéneo respecto a las arterias tributarias de la arteria cerebral media involucradas, el volumen y las estructuras

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredoalix@gmail.com (A. García-Alix).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.004>

1695-4033/© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. García-Alix and G. Arca, Las células madre en el horizonte del tratamiento del infarto arterial cerebral del neonato, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.004>

lesionadas, con unos desenlaces peores cuanto mayor es el infarto.

A diferencia del adulto, en quien la trombólisis farmacológica y la endotrombectomía son tratamientos establecidos, en el neonato no existe ningún tratamiento disponible para evitar o reducir esta lesión cerebral y, por tanto, no es posible reducir las consecuencias neurológicas de esta enfermedad vascular cerebral en los bebés. Así el tratamiento clínico del ICAN queda restringido al cuidado de soporte y a tratar las crisis convulsivas. Esta situación de nihilismo terapéutico determina la necesidad urgente de desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas seguras y efectivas que permitan mejorar los resultados de esta entidad neurológica neonatal potencialmente devastadora.

En el estudio de Baak et al.¹ se mostró que es factible diagnosticar, transferir y tratar pacientes con ICAN dentro de los 7 días posteriores al inicio clínico, así como que es posible administrar la dosis de CMM por vía intranasal, en un intervalo temporal máximo de 4 h tras su preparación, y que esta intervención es segura y bien tolerada. No se observaron eventos adversos graves en ningún paciente, ni se apreciaron diferencias en los marcadores de inflamación sanguínea (proteína C reactiva, procalcitonina y recuento de leucocitos) antes y después de la administración de CMM.

Aunque existen otros estudios acerca de la factibilidad y seguridad de la terapia con células madre en enfermedad neurológica neonatal (encefalopatía hipóxico-isquémica)^{5,6} y respiratoria (pretérminos con displasia broncopulmonar)⁷, este estudio mostró que es posible concentrar la atención a los pacientes con el principal tipo de ictus neonatal en centros experimentados y superar los problemas logísticos inherentes a la preparación y administración de la terapia. Los investigadores utilizaron CMM y no células autólogas procedentes de la sangre del cordón umbilical o la gelatina de Warton, la estrategia más común utilizada en los neonatos por su disponibilidad inmediata y baja inmunogenicidad, pero, sin duda, una estrategia que conlleva problemas logísticos importantes (recolección, procesamiento, almacenamiento en biobancos y dosificación)⁵. La ruta de administración intranasal permite a las CMM ingresar al cerebro a través de procesos neurales olfativos que atraviesan la lámina cribiforme y ha mostrado ser efectiva en modelos preclínicos⁸. No obstante, es necesario dilucidar aspectos aún muy relevantes: dosis de células, número de dosis y los momentos de infusión. Una alternativa en el horizonte a las CMM puede ser la administración de exosomas, los mediadores de los efectos beneficiosos derivados de CMM, y reducir los problemas logísticos y los riesgos, aunque bajos, de tumorigénesis e inmunogénico, inherentes a las CMM⁹.

Aun cuando queda un gran trecho del camino por andar antes de que pueda incorporarse esta intervención terapéutica al ICAN, con el fin de no demorar en exceso las demostraciones de eficacia de intervenciones terapéuticas ante problemas neurológicos mayores, creemos que los estudios de *prueba de concepto* pueden ser una alternativa en este momento hasta disponer de los ensayos clínicos convencionales. Estos estudios son desarrollados con una décima parte del tamaño poblacional y los resultados no se demoran años, al utilizar como desenlaces biomarcadores de neuroimagen (RM multimodal y espectroscopia de RM) o bioquímicos.

De demostrarse la eficacia de las CMM, el ICAN dejaría de ser una entidad huérfana de terapia y su diagnóstico y tratamiento vendría a ser otra urgencia diagnóstica y terapéutica en la neurología neonatal, como aconteció con la encefalopatía hipóxico-isquémica. Será entonces necesario desarrollar actuaciones operativas rápidas y bien ordenadas que aseguren el acceso de los neonatos con ICAN a la terapia con células madre; es decir, establecer un código ictus para neonatos, como el ofrecido a los adultos con accidente vascular cerebral.

Bibliografía

1. Baak LM, Wagenaar N, van der Aa NE, Groenendaal F, Dudink J, Tataranno ML, et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSION): A first-in-human, open-label intervention study. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21:528–36, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00117-X). PMID: 1.35568047.
2. Van Velthoven CT, Kavelaars A, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2012;71:474–81, <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2011.64>.
3. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR, et al., American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Mar;50:e51–96, doi: 10.1161/STR.000000000000183. PMID: 30686119.
4. Chabrier S, Peyric E, Drutel L, Deron J, Kossorotoff M, Dinomais M, et al., Accident Vasculaire Cérébral du nouveau-né (AVCnn; [Neonatal Stroke]) Study Group. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2016 May;172:156–61, e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.069. Epub 2016 Mar 9; PMID: 26968833.
5. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014 May;164:973–9, e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036. Epub 2013 Dec 31; PMID: 24388332; PMCID: PMC3992180.
6. Tsuji M, Sawada M, Watabe S, Sano H, Kanai M, Tanaka E, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: A pilot study for feasibility and safety. *Sci Rep.* 2020 Mar 12;10:4603, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61311-9>. PMID: 32165664; PMCID: PMC7067794.
7. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: Phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr.* 2014 May;164:966–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.011>, e6.
8. Van den Heuvel LG, Fraser M, Miller SL, Jenkin G, Wallace EM, Davidson JO, et al. Delayed intranasal infusion of human amnion epithelial cells improves white matter maturation after asphyxia in preterm fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Feb;39:223–39, <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X17729954>.
9. Thomi G, Joerger-Messerli M, Haesler V, Muri L, Surbek D, Schoeberlein A. Intranasally administered exosomes from umbilical cord stem cells have preventive neuroprotective effects and contribute to functional recovery after perinatal brain injury. *Cells.* 2019 Aug 8;8:855, <http://dx.doi.org/10.3390/cells8080855>. PMID: 31398924; PMCID: PMC6721675.