

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

"TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON"

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico / Revisión Bibliográfica

Autor: Pérez Cedeño Jonathan Josué

Tutora: Md. Mg. Marizande Lozada, María Fernanda

Ambato – Ecuador

Septiembre, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON**" desarrollado por Perez Cedeño Jonathan Josué, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre del 2024

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
MARIA FERNANDA MARIZANDE LOZADA

……

Md. Mg. Marizande Lozada, Maria Fernanda

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON**", como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, septiembre del 2024

EL AUTOR



……

Perez Cedeño Jonathan Josué

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Marizande Lozada, María Fernanda con CC: 1804026209 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2024



Firmado electrónicamente por:
MARIA FERNANDA MARIZANDE LOZADA

……

Md. Mg. Marizande Lozada, María Fernanda
C.C. 1804026209

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Perez Cedeño Jonathan Josué con CC: 1805468871 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2024

Firmado electrónicamente por:
JONATHAN JOSUE
PEREZ CEDENO

.....

Perez Cedeño Jonathan Josué

C.C 1805468871

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON**", de Perez Cedeño Jonathan Josué, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, septiembre 2024

Parar su constancia firma

……

Presidente

...…… ..…….

1er Vocal 2 do Vocal

INVESTIGACIÓN & DESARROLLO
REVISTA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO I+D
PUBLICACIÓN SEMESTRAL
AMBATO - ECUADOR
P - ISSN: 1390 - 5546
E - ISSN: 2361 - 2557

CARTA DE ACEPTACIÓN

La revista científica certifica la aceptación del artículo titulado: Terapia de células madre en pacientes con Parkinson

Autores: Pérez Cedeño Jonathan Josue; Fernanda Marizande Lozada

Ha sido aceptado para publicación en el volúmen 19, el 15/01/2024.

ALCIDES ALBERTO BUSTILLOS ORTIZ

Revista Investigación y Desarrollo
Editor

DIDE
Dirección de Investigación y Desarrollo

AGRADECIMIENTO

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han sido fundamentales en el desarrollo de esta revisión bibliográfica. En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, cuyo apoyo incondicional y constante aliento han sido la base de mi trayectoria académica y un motor esencial para la superación constante cada que la vida se puso difícil junto con los miles de veces que me sentí agotado. A mi hermano, por ser mi fuente de inspiración y motivación constante, con sus constantes ocurrencias y momentos de distracciones que me brindo para aclarar mis dudas y poder continuar con esta larga travesía. Un agradecimiento especial a mi tutora, la cual fue pieza clave en conjunto con su guía experta y paciencia las cuales han sido cruciales para poder realizar cada parte de esta revisión. Su dedicación y sabiduría académica han sido una luz guía que ha iluminado mi camino hacia la culminación de este proyecto.

También quiero reconocer a mis fieles compañeros, mi gato Oliver y mi perro Bily, cuya presencia ha traído alegría y consuelo durante las largas horas de investigación y escritura, por todas las noches que se sentaron junto a mi hasta que me fuera a dormir luego de realizar pequeños avances, fueron una fuente constante de alivio y distracción positiva.

En conjunto, quiero expresar mi gratitud a cada persona que ha contribuido, directa o indirectamente, a la realización de este proyecto. Este logro no solo es mío, sino de todos ustedes, y estoy agradecido por el apoyo invaluable que he recibido a lo largo de este emocionante viaje académico.

Josué Pérez

" TERAPIA DE CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON PARKINSON."

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que afecta al sistema nervioso central, manifestándose a través de síntomas motores como temblores, rigidez y bradicinesia. A medida que la investigación avanza, las terapias con células madre han surgido como una prometedora estrategia para la EP, buscando mejorar la gravedad de la enfermedad y restaurar la función motora. Se realizo una revisión bibliográfica con la finalidad de examinar el estado actual de la terapia con células madre en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo los avances recientes en la investigación de células madre, la evaluación de los desafíos y oportunidades en su aplicación clínica. La metodología empelada se enfoca en la recopilación de estudios previos, artículos científicos y ensayos clínicos con el fin de encontrar la información más actualizada y veraz. Los hallazgos demostraron que las terapias con células madre enfrentan desafíos éticos en la obtención y manipulación celular, especialmente con células embrionarias, suscitando cuestionamientos sobre el estatus moral del embrión. La obtención de células madre adultas plantea dilemas éticos, incluyendo el consentimiento informado y la posibilidad de coacción. La complejidad quirúrgica varía según la fuente celular y el método de trasplante, desde células embrionarias hasta células somáticas reprogramadas, empleando autoinjertos o aloinjertos. Dentro de las complicaciones las reacciones inmunológicas adversas, especialmente en autoinjertos, representan un riesgo potencial. Finalmente, abordar los desafíos éticos, perfeccionar técnicas quirúrgicas y minimizar complicaciones son imperativos para consolidar las terapias con células madre como tratamientos efectivos y éticamente aceptables para la EP.

PALABRAS CLAVES:

CÉLULAS MADRE, PARKINSON, INJERTOS, NEURODEGENERACIÓN, TRANSPLANTE CELULAR.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder that affects the central nervous system, manifesting through motor symptoms such as tremors, rigidity and bradykinesia. As research advances, stem cell therapies have emerged as a promising strategy for PD, seeking to improve disease severity and restore motor function. A literature review was conducted to examine the current status of stem cell therapy in the treatment of Parkinson's disease, including recent advances in stem cell research, evaluation of challenges and opportunities in its clinical application. . The methodology used focuses on the compilation of previous studies, scientific articles and clinical trials in order to find the most up-to-date and truthful information. The findings demonstrated that stem cell therapies face ethical challenges in obtaining and manipulating cells, especially with embryonic cells, raising questions about the moral status of the embryo. Obtaining adult stem cells raises ethical dilemmas, including informed consent and the possibility of coercion. The surgical complexity varies depending on the cell source and the transplant method, from embryonic cells to reprogrammed somatic cells, using autografts or allografts. Among the complications, adverse immunological reactions, especially in autografts, represent a potential risk. Finally, addressing ethical challenges, refining surgical techniques, and minimizing complications are imperative to solidify stem cell therapies as effective and ethically acceptable treatments for PD.

Keywords

STEM CELLS, PARKINSON'S, GRAFTS, NEURODEGENERATION, CELL TRANSPLANT.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson, un trastorno neurodegenerativo progresivo, representa un desafío significativo en el campo de la neurología moderna. Caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el cerebro, esta enfermedad afecta a millones de personas en todo el mundo, comprometiendo seriamente su calidad de vida. (Sonia Lizeth Alemán Pullas et al., s. f.) Frente a las limitaciones de las terapias actuales, que se centran principalmente en aliviar los síntomas, surge la terapia con células madre como una prometedora frontera en la medicina regenerativa, ofreciendo la posibilidad de no solo tratar los síntomas sino también restaurar la función neuronal perdida (Jankovic & Tan, 2020).

El empleo de células madre ha sido ligado a una gran variedad de conflictos morales alrededor de todo el mundo, esto ha generado que a mayor investigación realizada para el tratamiento de enfermedades graves como el Parkisnon, surjan nuevos conflictos éticos en el uso de estas conllevando a la necesidad de comprender los límites y las condiciones a las que deben delimitarse dichas investigaciones (Sonia Lizeth Alemán Pullas et al., s. f.). A su vez estas presentan un gran potencial Innovador y de relevancia clínica al ofrecer una gran variedad de posibilidades reales de avance en la prevención, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, lo cual nos hace pensar si está justificada la investigación en seres humanos en términos de su potencial para producir conocimientos valiosos que no podrían obtenerse mediante otros métodos. (Células Neuronales Su Aplicación En Los Tratamientos De Alzheimer Y Parkinson et al., 2022) De esta forma surge dos cuestiones de vital importancia que deben ser analizadas, siendo estas el consentimiento informado de la persona donadora y las cuestiones relacionadas con el mantenimiento y la seguridad de almacenamiento de las células. (Mei-Li Díaz Hung, 2019)(Charitos et al., 2021a)

Los dilemas éticos asociados con el uso de células madre, incluyendo el origen de las células (como las células madre embrionarias que plantean

cuestiones sobre el inicio de la vida), el consentimiento informado, y la equidad en el acceso al tratamiento. (Chaves Morales et al., 2022) Se hace hincapié en la importancia de obtener un consentimiento informado riguroso, teniendo en cuenta la comprensión del paciente sobre los riesgos, beneficios y naturaleza experimental de la terapia con células madre. (Vásquez-Celaya Lizbeth et al., 2019) Conociendo esto aquí es vital la valoración de los objetivos durante la recolección de información y consentimiento de los donantes para aportar un ambiente libre de negativa legal. (Armstrong & Okun, 2020a)Teniendo esto como base, sabemos que la primera fuente para la recolección de células madre son los óvulos fertilizados in vitro, los cuales posterior a la recolección de las células son destruidos, generando aquí el primer conflicto ético, siendo que es moralmente inaceptable “matar” a un ovulo con el potencial de convertirse en un ser humano.(Zeng & Qin, 2022a) A pesar de este punto de vista moral, la ciencia nos aclara que un ovulo fecundado hasta los primeros 14 días no consta con una vida personalizada, por lo cual no puede ser considerada un ser humano y por ende no se está “matando” a ningún ser mediante la obtención de células madre, ya que este de manera legal no se encuentra sometido a deberes ni derechos que lo puedan ligar a ser definido como un ser humano. (Morizane, 2023a) Una vez comprendido esta situación, sabemos que una de las mayores fuentes de obtención de células madre es el tejido cadavérico de embriones fallecidos por aborto espontaneo o voluntario, siendo de vital importancia en este caso buscar el consentimiento informado de la madre la cual debe ser instruida totalmente sobre el uso al que se someterá el tejido embrionario recolectado y el financiamiento de la investigación. (Wang et al., 2022) Además, se debate la necesidad de políticas globales que guíen la equidad en el acceso a estas terapias emergentes, evitando la discriminación y la explotación de grupos vulnerables. (Mei-Li Díaz Hung, 2019) (Charitos et al., 2021a)

Actualmente mediante la realización de varias investigaciones sea llegado a comprender que el uso de células madre es un tema lleno de controversias pudiendo ser considerado por algunos como un tema ético y por otros como algo no ético. (Simran Panigrahy et al., 2019a) Con este enfoque podemos

considerarlo como ético ya que su finalidad es buscar el alivio del sufrimiento humano de quienes padecen esta enfermedad y por otra parte no ético debido al uso de varios embriones humanos para conseguir dicho objetivo, esto llevándonos a que dichas investigaciones en las cuales se utilizan células madre embrionarias humanas (hESC) se vean limitadas en su realización debido a la destrucción de embriones humanos, lo que ha suscitado un debate tanto en el ámbito político como en el ético. (Simran Panigrahy et al., 2019b)

De ahí la importancia de este tema que reside en el potencial transformador de la terapia con células madre. Al abordar la causa subyacente de la enfermedad de Parkinson mediante la regeneración de neuronas dopaminérgicas, esta terapia podría superar las limitaciones de los tratamientos convencionales, que se enfocan en manejar los síntomas sin detener la progresión de la enfermedad. (Charitos et al., 2021b) Además, el uso de células madre presenta una oportunidad para un tratamiento más personalizado, adaptado a las necesidades específicas de cada paciente.

Otra consideración es la seguridad en la terapia con células madre para la EP, incluyen el riesgo de tumorigenicidad, la respuesta inmune adversa, y los desafíos relacionados con la implantación y la diferenciación celular adecuada. Se destaca la necesidad de una caracterización exhaustiva y protocolos de diferenciación estandarizados para asegurar la identidad y la pureza de las células madre implantadas y la importancia de realizar ensayos clínicos bien diseñados que incluyan medidas de seguridad detalladas y seguimiento a largo plazo. (García et al., 2019a) Mientras la terapia con células madre posee un potencial considerable para el tratamiento de la EP, es imperativo navegar cuidadosamente las consideraciones éticas y de seguridad. Se aboga por una colaboración internacional para establecer directrices éticas y protocolos de seguridad estandarizados, promoviendo investigaciones que no solo sean innovadoras sino también éticamente sólidas y seguras para los pacientes. (Cha et al., 2023) Manteniendo un equilibrio cuidadoso entre la innovación y la ética asegurará que los avances

en las terapias con células madre para la EP se realicen con el mayor respeto por la dignidad y el bienestar de los pacientes. ((Li et al., 2023a)

Actualmente, el conocimiento en el campo de la terapia con células madre para el Parkinson está en constante evolución. Los avances en biología celular y técnicas de ingeniería genética han permitido el desarrollo de protocolos para la diferenciación de células madre pluripotentes en neuronas dopaminérgicas funcionales. (García et al., 2019b) Sin embargo, aún existen importantes desafíos, incluyendo el aseguramiento de la seguridad y eficacia de estas terapias, la estandarización de los protocolos de tratamiento y la comprensión de las implicancias éticas relacionadas con el uso de células madre. (Drevin et al., 2022)

Los recientes avances en la investigación preclínica utilizando células troncales pluripotentes inducidas (iPSC) han marcado un punto de inflexión prometedor en nuestra lucha constante contra la enfermedad de Parkinson (EP). Las revisiones de los estudios preclínicos en el campo, destacando los progresos significativos como los desafíos persistentes que enfrenta esta vanguardia de la terapéutica (Armstrong & Okun, 2020b).

El objetivo de este artículo es proporcionar una visión actualizada de la terapia con células madre en Parkinson, destacando sus promesas y los retos a superar para su implementación clínica efectiva. Este enfoque busca alentar la investigación y el debate continuos, fundamentales para el avance de esta emocionante área de la medicina (Liu & Cheung, 2020).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos originales y revisiones del tema en las bases de datos Scopus, PubMed, SciELO y LILACS. Se utilizaron 40 documentos de los cuales se seleccionaron 24 para la realización de este trabajo considerando el contenido de mayor relevancia, las palabras clave empleadas fueron Células madre, Parkinson, Injertos, Neurodegeneración, Trasplante celular y se conectaron usando operadores booleanos "AND" y "OR".

Los criterios de inclusión considerados fueron trabajos de texto completo cuantitativo y cualitativo, trabajos publicados en 2019 al 2023, se excluyeron casos clínicos o series de casos y opiniones de expertos. Se puso mayor énfasis en aquellas investigaciones en español e inglés, excluyendo a aquellos artículos los cuales no aportaban información relevante o se encontraban fuera del rango de años establecidos. Finalmente se resumieron las principales células empeladas en este tipo de terapéutica, los dilemas éticos que se presentan y las complicaciones mas frecuentes que conllevan la terapia de células madre. De esta forma este enfoque metodológico garantizo la realización de una revisión bien fundamentada con la finalidad de brindar una visión actualizada del futuro de la terapia de células madre en pacientes con Parkinson

RESULTADOS

El empleo de células madre con el pasar del tiempo ha sido ligado a una gran variedad de conflictos morales alrededor de todo el mundo, esto ha generado que a mayor investigación realizada para el tratamiento de enfermedades graves como el Parkisnon, surjan nuevos conflictos éticos en el uso de estas conllevando a la necesidad de comprender los límites y las condiciones a las que deben delimitarse dichas investigaciones. A su vez estas presentan un gran potencial Innovador y de relevancia clínica al ofrecer una gran variedad de posibilidades reales de avance en la prevención, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, lo cual nos hace pensar si está justificada la investigación en seres humanos en términos de su potencial para producir conocimientos valiosos que no podrían obtenerse mediante otros métodos. Así surge dos cuestiones de vital importancia que deben analizarse, siendo el consentimiento informado de la persona donadora y las relacionadas con el mantenimiento y la seguridad de almacenamiento de las células. (Charitos et al., 2021a) (Mei-Li Díaz Hung, 2019b)

Los dilemas éticos asociados con el uso de células madre, incluyendo el origen de las células (como las células madre embrionarias que plantean cuestiones sobre el inicio de la vida), el consentimiento informado, y la equidad en el acceso al tratamiento. Se hace hincapié en la importancia de obtener un consentimiento informado riguroso, teniendo en cuenta la comprensión del paciente sobre los riesgos, beneficios y naturaleza experimental de la terapia con células madre. Es vital valorar los objetivos durante la recolección de información y consentimiento de los donantes para aportar un ambiente libre de negativa legal. Teniendo esto como base, sabemos que la primera fuente para la recolección de células madre son los óvulos fertilizados in vitro, los cuales posterior a la recolección de las células son destruidos, generando aquí el primer conflicto ético, siendo que es moralmente inaceptable “matar” a un ovulo con el potencial de convertirse en un ser humano. Sin embargo, a pesar de este punto de vista moral, la ciencia nos aclara que un ovulo fecundado

hasta los primeros 14 días no consta con una vida personalizada, por lo cual no puede ser considerada un ser humano y por ende no se está “matando” a ningún ser mediante la obtención de células madre, ya que este de manera legal no se encuentra sometido a deberes ni derechos que lo puedan ligar a ser definido como un ser humano. Una vez comprendido esta situación, sabemos que una de las mayores fuentes de obtención de células madre es el tejido cadavérico de embriones fallecidos por aborto espontaneo o voluntario, siendo de vital importancia en este caso buscar el consentimiento informado de la madre la cual debe ser instruida totalmente sobre el uso al que se someterá el tejido embrionario recolectado y el financiamiento de la investigación. Además, se debate la necesidad de políticas globales que guíen la equidad en el acceso a estas terapias emergentes, evitando la discriminación y la explotación de grupos vulnerables. (Mei-Li Díaz Hung, 2019b) (Charitos et al., 2021a)

Otra consideración es la seguridad en la terapia con células madre para la EP, incluyen el riesgo de tumorigenicidad, la respuesta inmune adversa, y los desafíos relacionados con la implantación y la diferenciación celular adecuada. Se destaca la necesidad de una caracterización exhaustiva y protocolos de diferenciación estandarizados para asegurar la identidad y la pureza de las células madre implantadas y la importancia de realizar ensayos clínicos bien diseñados que incluyan medidas de seguridad detalladas y seguimiento a largo plazo. Mientras la terapia con células madre posee un potencial considerable para el tratamiento de la EP, es imperativo navegar cuidadosamente las consideraciones éticas y de seguridad. Se aboga por una colaboración internacional para establecer directrices éticas y protocolos de seguridad estandarizados, promoviendo investigaciones que no solo sean innovadoras sino también éticamente sólidas y seguras para los pacientes. Manteniendo un equilibrio cuidadoso entre la innovación y la ética asegurará que los avances en las terapias con células madre para la EP se realicen con el mayor respeto por la dignidad y el bienestar de los pacientes. (Li et al., 2023b)

Los recientes avances en la investigación preclínica utilizando células troncales pluripotentes inducidas (iPSC) han marcado un punto de inflexión prometedor en nuestra lucha constante contra la enfermedad de Parkinson (EP). Las revisiones de los estudios preclínicos en el campo, destacando los progresos significativos como los desafíos persistentes que enfrenta esta vanguardia de la terapéutica. Uno de los hallazgos más alentadores es la capacidad de las iPSC para diferenciarse en neuronas dopaminérgicas funcionales, las cuales se ven comprometidas en la EP, demostrando que estas células pueden, en modelos animales, reintegrarse en los circuitos cerebrales existentes y restaurar la función motora, un avance que tiene implicaciones directas para su aplicación en humanos. Además, las iPSC, derivadas de células somáticas del propio paciente, presentan una solución al riesgo de rechazo inmunológico, un obstáculo significativo en terapias con células madre anteriores. Sin embargo, persisten varios desafíos críticos. La tumorigenicidad, la variabilidad en la eficiencia de la reprogramación y la diferenciación, y la necesidad de protocolos de fabricación y diferenciación más estandarizados y reproducibles, son problemas que deben abordarse antes de la aplicación clínica en humanos. Además, aún se necesitan estudios más profundos sobre la funcionalidad a largo plazo y la integración segura de las neuronas dopaminérgicas derivadas de iPSC en el complejo entorno cerebral humano. (V. Valadez-Barba et al., 2021)

Actualmente mediante la realización de varias investigaciones sea llegado a comprender que el uso de células madre es un tema lleno de controversias pudiendo ser considerado por algunos como un tema ético y por otros como algo no ético. Con este enfoque podemos considerarlo como ético ya que su finalidad es buscar el alivio del sufrimiento humano de quienes padecen esta enfermedad y por otra parte no ético debido al uso de varios embriones humanos para conseguir dicho objetivo, esto llevándonos a que dichas investigaciones en las cuales se utilizan células madre embrionarias humanas (hESC) se vean limitadas en su realización debido a la destrucción de embriones humanos, lo que ha suscitado un debate tanto en el ámbito político como en el ético. (Simran Panigrahy et al., 2019b)

Con el paso de los años se ha entendido mejor la enfermedad de Parkinson tanto de su fisiopatología como de su etiología, lo que ha permitido ampliar las vías para la realización de nuevos esquemas terapéuticos, esto ha facilitado que mediante estudios genéticos se logre plantear un nuevo panorama en la terapéutica que busca prevenir el desarrollo de la enfermedad, paralelamente a estos esfuerzos de prevención contamos con investigaciones basadas en células madre que pretenden actuar como sustitutos de neuronas afectadas. (Liu & Cheung, 2020b)

Tomando en cuenta lo ya mencionado, podemos observar que las células madre pueden ser divididas según capacidad de diferenciación y según su fuente de origen, en este caso hablaremos de aquellas según su fuente de origen, de las cuales podemos destacar:

- Células madre embrionarias: Son una de las más observadas por los investigadores esto debido a su gran potencial de expansión por su alto índice de diferenciación, esto sumado a que son células pluripotentes le facilitan la posibilidad de formar tres linajes de células, esto favoreciendo a la diferenciación de células embrionarias a neuronas productoras de dopamina, lo que lo convierte en una opción terapéutica tentadora para el trasplante de células madre, pero viéndose limitada por su capacidad de formar tumores y los aspectos éticos que rodean la obtención de estos óvulos.
- Células madre neurales: Es otra opción atractiva por su facilidad de generar neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y neuronas productoras de dopamina, estas células se obtienen de áreas del cerebro en desarrollo, incluyendo regiones específicas del cerebro fetal, de la pared ventricular y de la circunvolución del hipocampo en el cerebro de adultos. Esto permite la recolección de tejidos del sistema nervioso central tanto en etapas fetales como en la edad adulta, sin embargo, una reproducción continua disminuye su potencial para la diferenciación en otros linajes celulares, esto sumado a los aspectos éticos de su obtención limita su empleo como una nueva terapia

- Células madre pluripotenciales inducidas (IPS): Estas se basan en células adultas las cuales fueron reprogramadas genéticamente para actuar como células madre embrionarias, estas pueden ser generadas mediante fibroblastos dérmicos, esto a permitido que sea considerada como un nuevo tipo de célula madre pluripotencial sin las limitaciones éticas que se presentan en los otros casos, pero su empleo se sigue viendo limitado por su potencial de tumorigenicidad.
- Células madre mesenquimales: Son células madre adultas con la capacidad de transformarse en varios linajes celulares mesenquimatosos (hueso, cartílago y tejido adiposo), generalmente se encuentran en la medula ósea en conjunto con las células hematopoyéticas. Estas Se pueden extraer de aspiraciones de tejido adiposo o de médula ósea de individuos afectados por la enfermedad de Parkinson (EP) y son adecuados para su uso en trasplantes de autocélulas. Dentro de las más empleadas están las células madre mesenquimales esto ya que su fácil acceso mediante aspiración de medula ósea permite limitar los aspectos éticos de su obtención facilitando así su aplicación clínica tanto para auto como alotransplante. (Neveen A, 2019)

Conociendo los tipos de células madre con las que podemos encontrar, esto nos lleva al punto importante de la terapia, que sería su trasplante. Debemos considerar el riesgo de rechazo inmunitario que puede llegar a existir en este procedimiento, el cerebro se considera un sitio de privilegio inmunológico, pero, pese a esto, los estudios han demostrado que el empleo de inmunosupresores genera mejores resultados en la terapia. En el contexto del trasplante de las células madre puede ser de varias formas: trasplante autólogo, trasplante alogénico sin compatibilidad, alogénico con compatibilidad y las células madre pluripotenciales o conocidas como universales, al editarse genéticamente facilita la supresión de la respuesta HLA, pero también se debe tener presente la respuesta de las NK y otras células inmunitarias, pero se espera que estas células universales logren por su capacidad de supresión. Una vez se analice el estado de salud del paciente

y su posibilidad para soporta la cirugía se plantea el inicio de la misma, esta se basa en la inyección de las células donantes directamente en el cerebro en forma de una suspensión de células mediante el uso de una aguja de trasplante, el objetivo de esta terapia es la finalidad de inervar aproximadamente 100.000 de las neuronas dopaminérgicas que representaría la mitad de las 250.000 neuronas dopaminérgicas que se encuentran en un putamen de un humano normal. (Morizane, 2023b)

Actualmente las terapias basadas en células madre ofrece un mundo de grandes posibilidades lleno de mucho potencial para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, pero a pesar de esta prometedora idea existen varios aspectos que se deben aun superar para poder considerarlo como una terapia inicial. Uno de sus principales complicaciones es el riesgo de intervención quirúrgica que existe esto ya que se debe demostrar que se puede realizar de una manera segura con el menor riesgo posible, esto sumado con el riesgo de rechazo al injerto, esto ya que a pesar del cerebro contar con privilegios inmunológico lo que se basa en la capacidad de aceptar la trasplantes histoincompatibles sin desencadenar una respuesta de rechazo total, esto genera que a pesar de que las células injertadas sean del mismo paciente no están exentas de del riesgo de rechazo. Esto puede ser contrarrestado mediante un periodo de inmunosupresión al que se debe someter a los pacientes, pero esto los puede llegar a predisponer al desarrollo de procesos infecciosos o de malignidad, esto se suma a la falta de u protocolo de dosificación de los fármacos para la inmunosupresión, con llevan a que el riesgo de rechazo este siempre latente. Otra complicación que se puede presentar en el reemplazo celular es la posibilidad de que las células injertadas se enfermen esto porque se presenta un microambiente cerebral enfermo, esto puede generarse porque las células trasplantadas generan la enfermedad porque las células derivadas del mismo paciente y no de uno sano y el alto riego de heredabilidad las vuelve susceptibles, esto conlleva a que las implantadas desarrollen una patología similar al Parkinson y pierdan funcionalidad y generen la muerte de estas.. (Zeng & Qin, 2022b)

Finalmente una de las mayores complicaciones que presentan las terapias con células madre es los problemas éticos, que limitan su aplicación esto debido a que el uso de tejido fetal humano fue algo controversial para la síntesis de la técnica de injerto, esto de ver reflejado en la producción de productos células de ESC que se basan en la destrucción de embrión fetal se lo sigue considerando moralmente incorrecto, pero a pesar de esto en la actualidad en cierto países se prefiere el uso de CEM, derivadas de embriones las cuales serían descartadas, a estas se las considera éticamente aceptables sobre el uso de tejido fetal. (Hug, 2021)

Discusión

En la actualidad los avances en la investigaciones sobre las células madre y su efectividad en el tratamiento en la enfermedad de Parkinson ha ido creciendo a pasos agigantados pero dejando una gran variedad de resultados mixtos, esto lo podemos ver reflejado en la investigación realizada por Hills R en 2023 donde nos presenta un estudio basado en el empleo de células IPSC creadas por medio de la células de la piel de dos pacientes una cultivada por 18 días y la otra por 25 días, esto con la finalidad de producir neuronas jóvenes y reconocer cuando seria el momento perfecto para ser trasplantadas, de esta manera lograron descubrir que a pesar de realizarse trasplantes en diferentes etapas ambas puedes trasplantarse con éxito, pero reportaron que aquellas neuronas creadas por los 18 días tuvieron una reducción en la sintomatología motora a diferencia de las cultivadas por 25 días que no ayudaban a la reducción de la sintomatología motora, esto debido a que las neuronas más jóvenes lograban generar mejores conexiones con otras neuronas a diferencia del otro grupo.(Hills et al., 2023) esto nos facilita ver la gran potencial que puede presentar este tipo de terapia para evitar conflictos éticos al no relacionarse con el empleo de fetos, pero como todos conocemos por los conflictos éticos que suelen presentarse al utilizar células madre es lo que limita su posibilidad de crecimiento esto debido a que generalmente los paciente prefieren limitarse a los tratamientos tradicionales evitando así los conflictos de interés que puede generar el uso de este tipo de terapias, pero

en el estudio desarrollado por Bywall en 2023 nos presenta un escenario totalmente diferente al que nos encontramos acostumbrados, en el cual nos plantea un estudio con una base de 500 participantes el cual busca definir los aspectos que influyen al momento de la elección del tratamiento, dentro del estudio se planteó una interrogante basada en que concepto moral o religioso se puede catalogar a un embrión, donde algunos solo lo consideraron como un cumulo de células sin percepción moral mientras que otros lo definieron como algo que va más allá de solo un cumulo de células agrupadas, además varios participantes mencionaban que al momento de la elección de un tratamiento preferían el empleo de tratamientos que brinden las mejor reducción de la sintomatología, que presenten menos efectos adversos y conocer el tipo de tratamiento. Este estudio al final dio como resultado que el tratamiento tradicional fue el más seleccionado, pero los participantes también mencionaron que no descartaban el empleo de células madre si estuvieran disponibles, además durante su elección el estatus moral del embrión no tuvo un peso tan grande, lo que facilito tener un mayor rango de elección, de igual manera se mencionó por parte de los participantes que estarían totalmente de acuerdo en el empleo de células embrionarias siempre que estas sean de embriones descartados, esto nos permite observar que con el pasar de los años a pesar de ser una terapia aun controversial poco a poco puede llegar a tener mayor aceptación lo que facilite su accionar para el desarrollo de terapias más avanzadas y eficaces.(Bywall et al., 2023) Finalmente todo nos lleva a destacar el potencial de las células madre, como fuente celular para generar neuronas dopaminérgicas para trasplantes, esto lo podemos ver en la investigación realizada por Fang Wang en el cual se analizó un total de 201 pacientes enfocándose netamente en La evaluación de la gravedad de la enfermedad y la función motora la cual nos reveló efectos positivos de la terapia celular homogénea en el estado de "apagado" a los 3, 6, 12 o 24 meses de seguimiento, y para la función motora, incluso después de 36 meses. La mayoría de los pacientes respondieron favorablemente a la levodopa (en un rango del 61,6% al 100% en distintos momentos de seguimiento). La terapia celular también demostró ser eficaz en la mejora de las actividades de la vida

diaria durante el estado "apagado" en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se emplearon células de diversas fuentes y se implementaron varios métodos de trasplante, sin embargo, los autoinjertos no mostraron mejoras en los resultados funcionales, mientras que los aloinjertos exhibieron efectos altamente beneficiosos en la mejoría clínica de los pacientes. Aun que ciertos pacientes reportaron eventos adversos relacionadas con la técnica quirúrgica(F. Wang et al., 2023), esto también es presentado por James Mamaril en 2023 en el cual se analizaron a 309 pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson (EP) los cuales fueron distribuidos en dos grupos: 141 individuos en cohortes simuladas y 168 en los brazos experimentales de ensayos clínicos relacionados con terapias génicas o celulares. Los participantes en los grupos simulados exhibieron incidencias inferiores de complicaciones en diversas áreas, incluyendo trastornos gastrointestinales, problemas de posicionamiento, eventos en el lugar de la incisión, complicaciones respiratorias (como insuficiencia respiratoria hipóxica o hipercápnica), eventos cardiovasculares, tromboembolismos, deterioro cognitivo posoperatorio, fracturas de cráneo, así como complicaciones intracraneales o espinales en comparación con aquellos sometidos a tratamientos activos. A pesar de estas ventajas, los sujetos simulados presentaron una tasa más elevada de infecciones respiratorias perioperatorias, como neumonía o sinusitis. Además, los participantes simulados mostraron menor propensión a sufrir deterioro cognitivo después de la intervención en comparación con los que recibieron tratamientos activos.(Mamaril-Davis et al., 2023)

En general, los resultados sugieren que las células madre, son prometedoras como fuente celular potencial para generar neuronas dopaminérgicas para trasplante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se necesitan más investigaciones y desarrollo para abordar los desafíos y optimizar el uso de células madre en terapias de trasplante para la enfermedad de Parkinson

CONCLUSIONES

Finalmente, podemos mencionar que la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que afecta al sistema nervioso central, generando una gran limitación de las actividades diarias de aquellos que lo padecen, a pesar de esto mientras más las investigaciones avanzan, las terapias con células madre lo hacen en conjunto permitiéndonos contar con una prometedora terapéutica, la cual busca mejorar la gravedad de la enfermedad y restaurar la función motora. Sin embargo, este campo no está exento de desafíos éticos significativos, principalmente la obtención de células madre plantean el mayor dilema ético el cual se enfoca en estatus moral del embrión y la necesidad de un consentimiento informado adecuado, lo cual dificultad su extracción y limita la capacidad de realización de nuevos estudios clínicos, en términos de la técnica quirúrgica, la complejidad varía según la fuente celular y el método de trasplante. Se han utilizado diversas fuentes celulares, como células embrionarias y somáticas reprogramadas, con métodos de trasplante basado en el empleo de autoinjertos y aloinjertos. En la actualidad la necesidad de maximizar y perfeccionar las técnicas quirúrgicas de estos procedimientos es esenciales si lo que se desea es la mejoría de la eficacia y minimizar los riesgos asociados. Pero a pesar de los resultados prometedores, las posibles reacciones inmunológicas adversas, especialmente en autoinjertos, representan un riesgo significativo alto para aquellos que se someten a una terapia celular esto generado por estado de inmunosupresión al cual se deben someter para evitar el rechazo inmunológico, por lo cual la identificación y mitigación de estas complicaciones son imperativos para asegurar la seguridad y eficacia a largo plazo de las terapias con células madre para la EP. En otras palabras, las terapias con células madre ofrecen un horizonte alentador lleno de esperanzas para el tratamiento de la EP, aunque se vea limitada por los desafíos éticos, técnicos y de seguridad deben abordarse de manera diligente para lograr avances significativos en la gestión de esta enfermedad neurodegenerativa.

MATERIALES DE REFERENCIA

Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020a). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. En *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Número 6, pp. 548-560). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360

Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020b). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. En *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Número 6, pp. 548-560). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360

Bywall, K. S., Drevin, J., Groothuis-Oudshoorn, C., Veldwijk, J., Nyholm, D., Widner, H., van Vliet, T., Jiltsova, E., Hansson, M., & Johansson, J. V. (2023). Patients accept therapy using embryonic stem cells for Parkinson's disease: a discrete choice experiment. *BMC Medical Ethics*, *24*(1). https://doi.org/10.1186/s12910-023-00966-1

Células Neuronales Su Aplicación En Los Tratamientos De Alzheimer Y Parkinson, D. Y., Oscar Calizaya Villanueva, M., Alessandra Huallpa Espejo, C., Edilson Mayta Machaca, A., & Andrés Guerrero Torres, M. (2022). *ANÁLISIS DE LAS CÉLULAS iPS REPROGRAMADAS PARA LA REGENERACIÓN*. https://www.researchgate.net/publication/362780903

Cha, Y., Park, T.-Y., Leblanc, P., & Kim, K.-S. (2023). *Current Status and Future Perspectives on Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease*. https://doi.org/10.14802/jmd.22141/J

Charitos, I. A., Ballini, A., Cantore, S., Boccellino, M., Di Domenico, M., Borsani, E., Nocini, R., Di Cosola, M., Santacroce, L., & Bottalico, L. (2021a). Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. En *Stem Cells International* (Vol. 2021). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2021/9978837

Charitos, I. A., Ballini, A., Cantore, S., Boccellino, M., Di Domenico, M., Borsani, E., Nocini, R., Di Cosola, M., Santacroce, L., & Bottalico, L. (2021b). Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. En *Stem Cells International* (Vol. 2021). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2021/9978837

Chaves Morales, K. P., Padilla Elizondo, D. S., & Vargas Fernández, R. (2022). Enfermedad de Parkinson. *Revista Medica Sinergia*, *7*(2), e758. https://doi.org/10.31434/rms.v7i2.758

Drevin, J., Nyholm, D., Widner, H., Van Vliet, T., Viberg Johansson, J., Jiltsova, E., & Hansson, M. (2022). Patients' views on using human embryonic stem cells to treat Parkinson's disease: an interview study. *BMC Medical Ethics*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s12910-022-00840-6

García, Y., González, R., Rangel, F., & Torres, V. (2019a). Células madre como tratamiento regenerativo para la enfermedad de Parkinson. *Revista Vive*, *2*(6), 134-143. https://doi.org/10.33996/revistavive.v2i6.34

García, Y., González, R., Rangel, F., & Torres, V. (2019b). Células madre como tratamiento regenerativo para la enfermedad de Parkinson. *Revista Vive*, *2*(6), 134-143. https://doi.org/10.33996/revistavive.v2i6.34

Hills, R., Mossman, J. A., Bratt-Leal, A. M., Tran, H., Williams, R. M., Stouffer, D. G., Sokolova, I. V., Sanna, P. P., Loring, J. F., & Lelos, M. J. (2023). Neurite Outgrowth and Gene Expression Profile Correlate with Efficacy of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Dopamine Neuron Grafts. *Stem Cells and Development*, *32*(13-14), 387-397. https://doi.org/10.1089/scd.2023.0043

Hug, K. (2021). Bringing Advanced Therapies for Parkinson's Disease to the Clinic: An Analysis of Ethical Issues. *Journal of Parkinson's Disease*, *11*(s2), S147-S155. https://doi.org/10.3233/JPD-212639

Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *91*(8), 795-808. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338

Li, F., Ji, J., Xue, J., Schweitzer, J., & Song, B. (2023a). Ethical and Safety Considerations in Stem Cell-Based Therapy for Parkinson's Disease. En *Parkinson's Disease - Animal Models, Current Therapies and Clinical Trials [Working Title]*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.107917

Li, F., Ji, J., Xue, J., Schweitzer, J., & Song, B. (2023b). Ethical and Safety Considerations in Stem Cell-Based Therapy for Parkinson's Disease. En *Parkinson's Disease - Animal Models, Current Therapies and Clinical Trials [Working Title]*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.107917

Liu, Z., & Cheung, H. H. (2020a). Stem cell-based therapies for parkinson disease. En *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 21, pp. 1-17). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms21218060

Liu, Z., & Cheung, H. H. (2020b). Stem cell-based therapies for parkinson disease. En *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 21, pp. 1-17). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms21218060

Mamaril-Davis, J. C., Gelb, A. W., & Larson, P. S. (2023). Procedure-Related Complications in Sham Surgeries for Parkinson's Clinical Trials: A Meta-analysis. *Movement Disorders*, *38*(7), 1223-1235. https://doi.org/10.1002/mds.29406

Mei-Li Díaz Hung. (2019a). Ética en las neurociencias. La investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson. *PANORAMA*, *14*, 73-81. http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/

Mei-Li Díaz Hung. (2019b). Ética en las neurociencias. La investigación con células madre en la enfermedad de Parkinson. *PANORAMA*, *14*, 73-81. http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/

Morizane, A. (2023a). Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. En *Inflammation and Regeneration* (Vol. 43, Número 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s41232-023-00269-3

Morizane, A. (2023b). Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. En *Inflammation and Regeneration* (Vol. 43, Número 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s41232-023-00269-3

Neveen A, S. (2019). Mesenchymal Stem Cell Based Therapy for Parkinson's Disease. *International Journal of Stem Cell Research & Therapy*, *6*(1). https://doi.org/10.23937/2469-570X/1410062

Simran Panigrahy, Neha Sinha, Sharvil Patil, T. Sai Chaitanya, Udaya Kesigan J, & G.D. Tandon. (2019a). Bioethical Issues in Stem Cell Research. *Global Bioethics Enquiry*, *8*, 23-30.

Simran Panigrahy, Neha Sinha, Sharvil Patil, T. Sai Chaitanya, Udaya Kesigan J, & G.D. Tandon. (2019b). Bioethical Issues in Stem Cell Research. *Global Bioethics Enquiry*, *8*, 23-30.

Sonia Lizeth Alemán Pullas, ; Carlos Xavier Montero Balarezo, Eddy Xavier Díaz Recalde, & Christian Manuel Jarro Sanchez. (s. f.). *Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y tratamiento*. Recuperado 7 de octubre de 2023, de https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1566

V. Valadez-Barba, K. Juárez-Navarro, E. Padilla-Camberos, N.F. Díaz, J.R. Guerra-Mora, & N.E. Díaz-Martínez. (2021). Enfermedad de Parkinson_ actualización de estudios preclínicos con el uso de células troncales pluripotentes inducidas _ Neurología. *ELSEVIER*, 1-27.

Vásquez-Celaya Lizbeth, Tamariz-Rodríguez Amiel, Gutiérrez Pérez Jaime Rafael, Marín Márquez Gerardo, Toledo Cárdenas Ma. Rebeca, Carrillo Castilla Porfirio, Manzo Denes Jorge, Coria Avila Genaro, & García-Hernández Luis. (2019). Vasquez-23(10)150319. *NEUROBIOLOGIA* , *10*, 1-18. www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/23/23.html

Wang, F., Sun, Z., Peng, D., Gianchandani, S., Le, W., Boltze, J., & Li, S. (2023). Cell-therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, *21*(1), 601. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04484-x

Wang, J., Tian, Y., Shi, X., Feng, Z., Jiang, L., & Hao, Y. (2022). Safety and Efficacy of Cell Transplantation on Improving Motor Symptoms in Patients With Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. En *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 16). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.849069

Zeng, X., & Qin, H. (2022a). Stem Cell Transplantation for Parkinson's Disease: Current Challenges and Perspectives. *Aging and Disease*, *13*(6), 1652-1663. https://doi.org/10.14336/AD.2022.0312

Zeng, X., & Qin, H. (2022b). Stem Cell Transplantation for Parkinson's Disease: Current Challenges and Perspectives. *Aging and disease*, *13*(6), 1652. https://doi.org/10.14336/AD.2022.0312