

diabetes

Una apuesta audaz contra la

Tratamiento
experimental
con quimioterapia
y células madre
libra 14 pacientes
de las inyecciones
de insulina

MARCOS PIVETTA

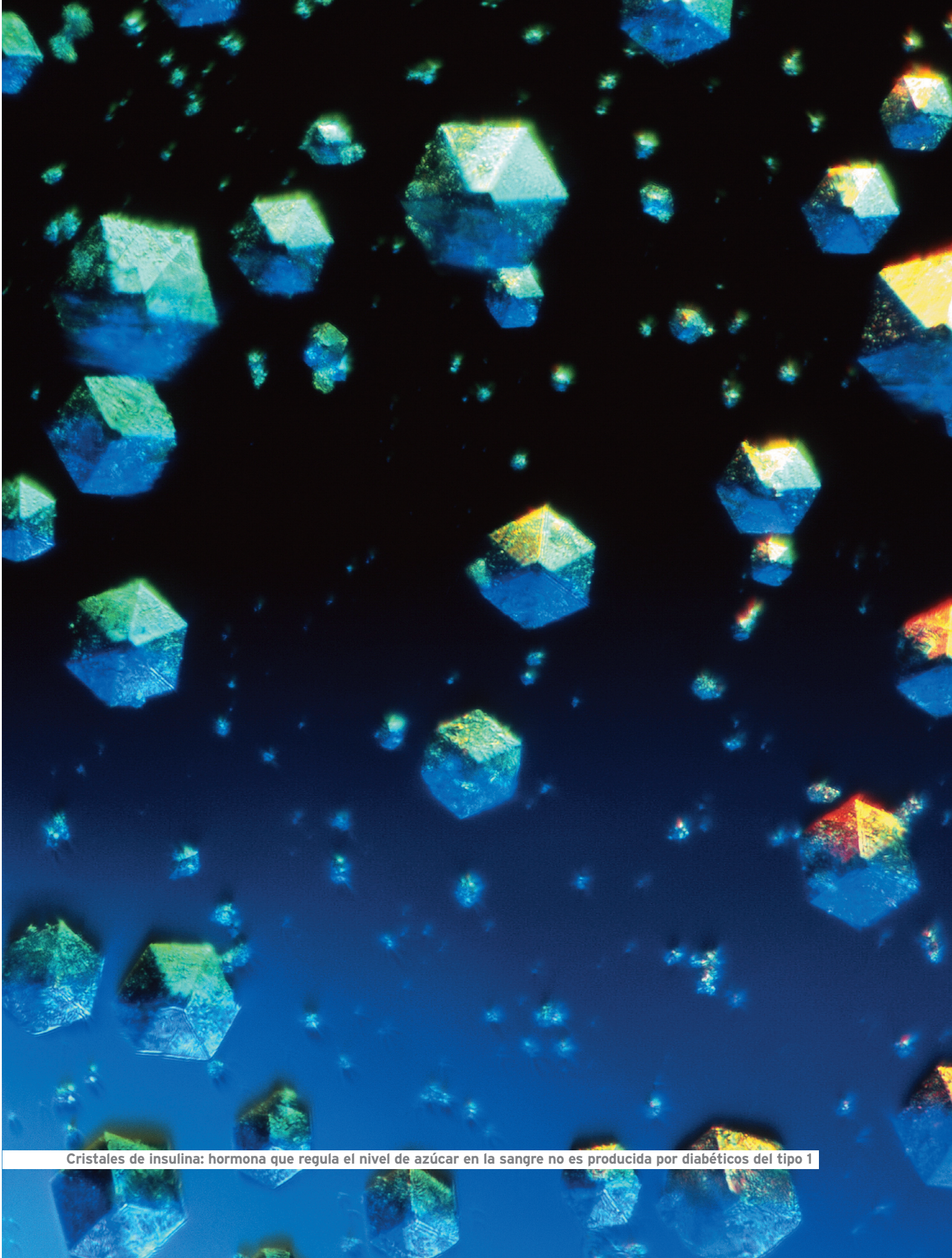
Publicado en mayo de 2007

El día 13 de mayo del año pasado el odontólogo Jaider Furlan Abbud, poblador de la localidad paulista de Pontal, ubicada

30 kilómetros de Ribeirão Preto, cumplió 31 años. Era un sábado y, como casi siempre ocurre en esas fiestas, el cumpleaños exageró un poco en la comida, sobre todo en los dulces. El domingo, al entrar en el baño, tuvo una sorpresa: el inodoro estaba rodeado de hormigas. Era una señal clásica de que allí alguien, él probablemente, estaba con exceso de azúcar en la orina. El lunes fue al médico y sus sospechas se confirmaron. Tenía diabetes tipo 1, también llamada diabetes juvenil o insulino-dependiente. Todavía desconfiado ante el diagnóstico, consultó a un segundo especialista. Y la respuesta fue la misma que la del primero. Para controlar la enfermedad, tendría que tomar durante toda la vida inyecciones diarias de insulina, la hormona responsable de eliminar la glucosa de la sangre, que su páncreas dejara de producir en razón del ataque inflamatorio característico de ese tipo de diabetes. La desagradable rutina de los pinchazos tenía que incorporarse inmediatamente a su vida cotidiana. “No lo podía creer”, recuerda el dentista.

El día 29 de julio del año pasado, menos de dos meses después de haber recibido el diagnóstico, Jaider dejó el Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, dependiente de la Universidad de São Paulo, 13 kilos más delgado. Pero estaba muy feliz: ya no necesitaba más las dos ampollas diarias de insulina para controlar la enfermedad. Se sometió a un agresivo y caro tratamiento experimental contra la diabetes tipo 1, que junta penosas sesiones de quimioterapia con drogas que deprimen el sistema inmunológico y a un autotransplante de médula ósea, y su páncreas volvió a producir insulina. Casado y sin hijos, el odontólogo ahora está hace más de nueve meses libre de las inyecciones y es uno de los 15 brasileños con edades entre 14 y 31 años que, desde noviembre del 2003 a julio del 2006, experimentaron la terapia, totalmente desarrollada por un equipo del Centro de Terapia Celular (CTC) de la universidad. Todos los pacientes –con excepción de uno, justamente el primero que se sometió al tratamiento y usó un esquema terapéutico a base de corticoides, diferente del empleado en los demás– obtuvieron resultados positivos. Volvieron a producir insulina. “No podemos hablar de cura de la diabetes. Todavía tenemos que observar a los pacientes por mucho tiempo para ver si los efectos se mantienen y hacer estudios con mas personas”, afirma el inmunólogo Júlio Cesar Voltarelli, principal idealizador de esta línea de investigación. “Pero nuestro trabajo tendrá un impacto muy grande en el área.”

Fue ese aparente éxito del inédito abordaje terapéutico – el adjetivo aparente se justifica porque, todavía no se sabe si los beneficios son temporales o duraderos – lo que hizo a un equipo de investigación del CTC, uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepids) financiados por la FAPESP, llegar a un artículo científico de nueve páginas en la edición de 11 de abril del *Journal of the American Medical Association (Jama)*, una de las revistas médicas de mayor prestigio. El periódico reconoce la primacía del trabajo y lo comenta en un editorial. “El estudio de Voltarelli es el primero de muchos intentos de terapia celular que probablemente será probada para detener el avance de la diabetes del tipo 1”, afirma, en el editorial de *Jama*, Jay S. Skyler,



Cristales de insulina: hormona que regula el nivel de azúcar en la sangre no es producida por diabéticos del tipo 1

del Instituto de Investigación en Diabetes de la Universidad de Miami. Merece una nota también la constatación de que el experimento fue esencialmente hecho por brasileños. “Es una contribución nacional a la investigación en diabetes”, comenta Marco Antonio Zago, coordinador del CTC. De los 13 autores del artículo en *Jama*, 11 son de la USP de Ribeirão Preto y solamente dos colaboradores del exterior.

Hay muchas cuestiones pendientes en el tratamiento experimental en examen en la USP de Ribeirão Preto –y los propios investigadores no niegan esas incertidumbres. ¿Qué hace a la terapia combinada, aparentemente, funcionar? ¿Los pacientes retomaron la producción de insulina en razón de la quimioterapia o del auto-transplante de médula? ¿O en consecuencia de la sinergia entre ambos procedimientos? Todavía no se sabe. Y es justamente por eso que los brasileños quieren continuar las investigaciones. “Ese primer estudio tiene un carácter exploratorio”, dice Voltarelli. O sea, el tratamiento, todavía está envuelto en misterios, a ejemplo de la propia génesis de la diabetes del tipo 1. A pesar de la existencia de factores genéticos favorables a su ocurrencia, la enfermedad se manifiesta en el organismo en razón del contacto con algún elemento externo que provoca la disfunción del sistema inmunológico. El problema es que, hasta hoy, nadie consiguió descubrir qué provoca que las células de defensa del cuerpo humano agredan a la región del páncreas que fabrica la insulina. Y lo peor es que puede haber más de un elemento externo que detone todo el proceso. Se especula, aún sin ninguna prueba, que la inflamación pueda ser causada por virus, radicales libres, leche de vaca, entre otros agentes.

La búsqueda de un tratamiento contra la diabetes tipo 1 que prescinda de las incómodas inyecciones diarias de insulina es comprensible. Aunque responda por como máximo 10% de la población total de diabéticos, estimada en 200 millones de personas en el mundo y unos 10 millones en Brasil, los pacientes que dependen de insulina son los casos más graves. En individuos con diabetes del tipo 2 y en la diabetes de gestación, que acomete temporalmente a algunas mujeres durante la gestación, la enfermedad puede en general ser controlada solamente con dietas y ejercicio físico. En la dia-



MIGUEL BOYAN

betes juvenil, que acostumbra aparecer en la infancia o en el inicio de la vida adulta, esas medidas no bastan. El combate de la patología requiere necesariamente las dosis externas de insulina. Caso contrario, el enfermo puede morir rápidamente. La insulina es esencial para la vida, pues retira glucosa de la sangre y la lanza para dentro de las células, en donde se transforma en energía. Los síntomas de las tres formas de diabetes son los mismos, a pesar de ser normalmente más agudos en los pacientes del tipo 1: mucha sed, deseos constante de orinar, pérdida de peso sin estar de dieta, visión nublada, cansancio y dolores en las piernas.

Tres años sin insulina - los números que atestiguan el éxito del experimento brasileño son elocuentes. Uno de los enfermos que hicieron el tratamiento ya está sin tomar insulina hace 37 meses. Más de tres años. Otros cuatro no ven las agujas hace por lo menos 23 meses y siete están libres de las inyecciones hace ocho meses. En dos casos el tratamiento experimental no produjo resultados inmediatos. Sin embargo, más de un año después de haberse sometido a la terapia, esos diabéticos también dejaron de ser dependientes de las dosis externas de la hormona. Entre los 14 pacientes que respondieron a la terapia, solamente uno presentó una recaída, tuvo una virosis y volvió a recibir inyecciones de insulina. Los efectos colaterales del nuevo abordaje terapéutico, aunque agresivo, fueron, por momentos, flexibles: un enfermo tuvo neumonía y dos, disfunciones endocrinas. Pero, para que la doble quimioterapia y el auto-transplante de células madre tengan la oportunidad de funcionar, los investigadores creen que es necesario seleccionar bien a los pacientes que serán sometidos al experimento. Todos los individuos que, de alguna forma, se beneficiaron del esquema terapéutico habían recibido el diagnóstico formal de diabetes del tipo 1 como máximo seis semanas antes del comienzo del tratamiento. Eran personas en el inicio de la diabetes.

Ese tipo de selección tiene una justificación científica. En los estadios iniciales de la enfermedad, los investigadores creen que todavía resta una pequeña cantidad de células beta en los islotes de Langerhans, del páncreas, productoras de insulina. Con el avance de la enfermedad, esas células remanentes tendrán el mis-

mo fin de las demás: serán destruidas por la disfunción inmunológica que causa la diabetes del tipo 1. Las personas que participaron en el experimento en Ribeirão Preto todavía tenían, por ejemplo, entre 20% y 40% de las células beta normalmente presentes en un organismo sano. Partiendo de esa presuposición clínica, de que en el inicio de la enfermedad aún hay células del páncreas que pueden ser salvadas del ataque inflamatorio típico de la diabetes, los investigadores del CTC decidieron probar el tratamiento solamente en pacientes recién diagnosticados con la patología. De esa forma, dicen, que la terapia tendrá más chances de funcionar. El razonamiento es simple. Si las células beta aún no destruidas fuesen preservadas, el organismo, una vez libre de la disfunción inmunológica que agrede al páncreas, podrá multiplicarlas y, así, volver a la producción normal de insulina. Es lo que puede haber ocurrido con los enfermos que respondieron bien al tratamiento.

Inédito en el mundo, el abordaje terapéutico usado en los 15 pacientes echa mano a altas dosis de quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos (ciclofosfamida y globulina antitimocitaria), seguidas de un trasplante de células madre hematopo-

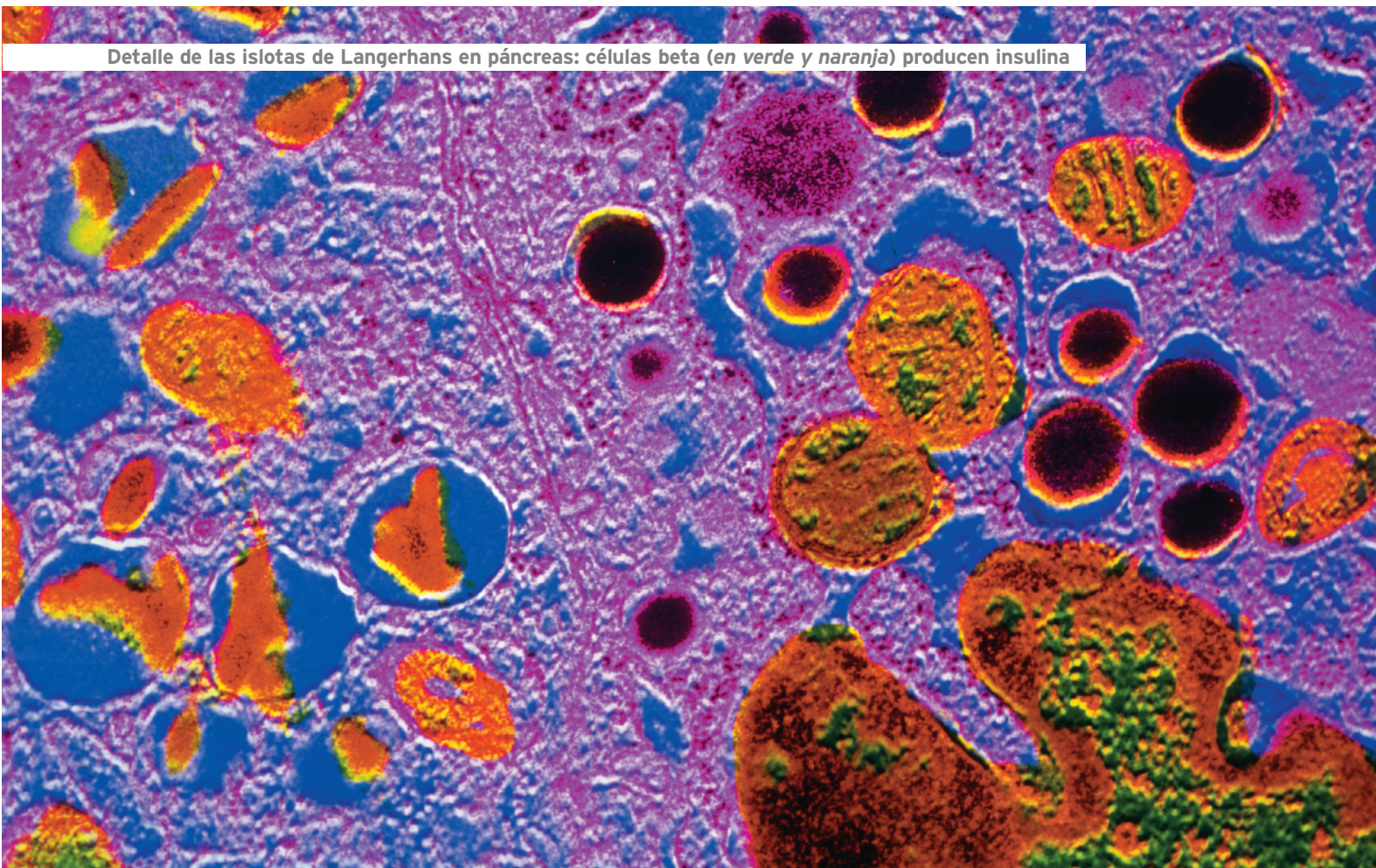
éticas—capaces de diferenciarse y generar otros tipos de células, como las rojas de la sangre, las plaquetas y las blancas del sistema de defensa del organismo— que previamente habían sido retiradas de la médula ósea del propio individuo y conservadas en nitrógeno líquido.

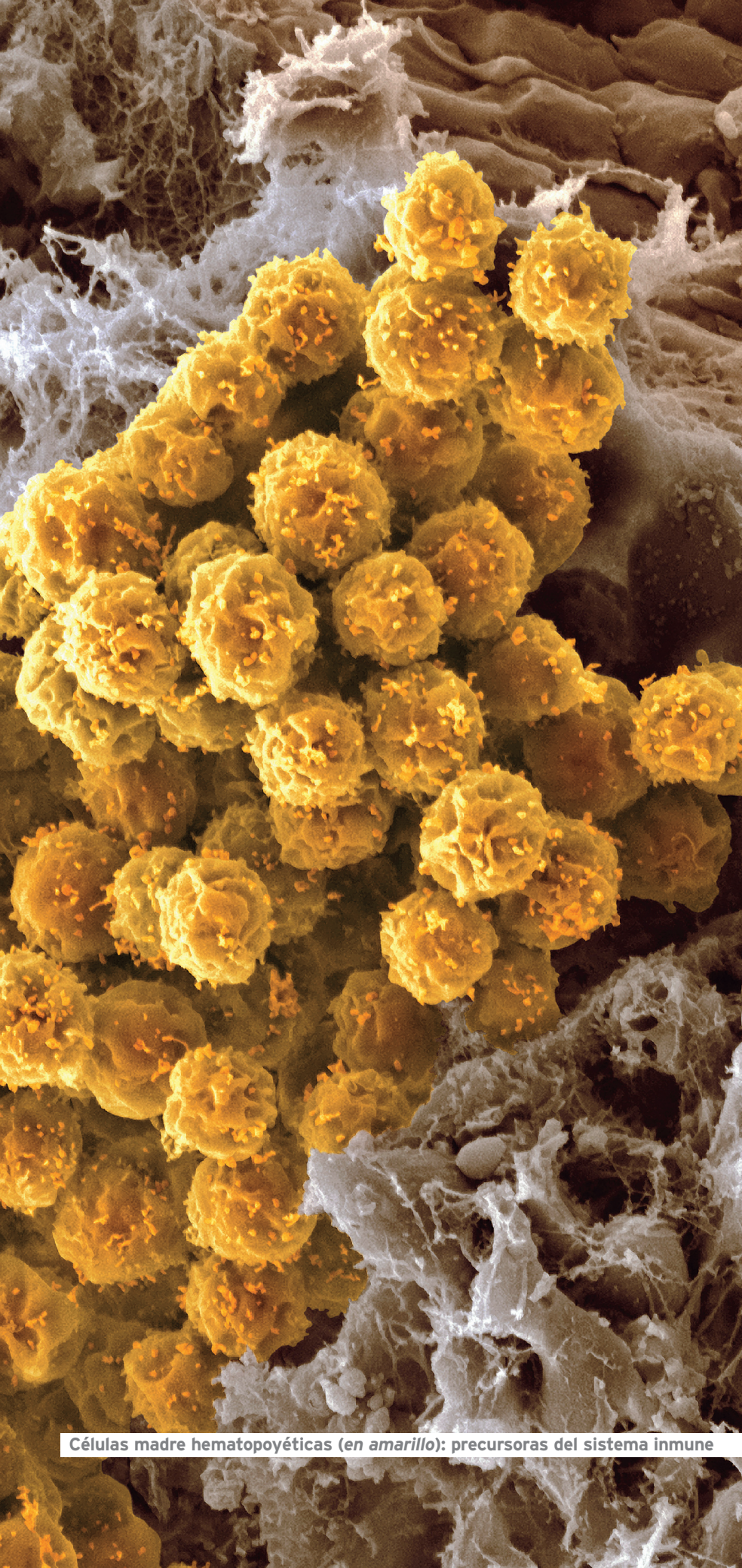
Ese segundo procedimiento es conocido como trasplante autólogo de médula ósea (o autotransplante), desprovisto de cualquier riesgo de rechazo. Por lo tanto, el tratamiento experimental promueve un ataque doble a la diabetes, en un esquema semejante al usado en el combate a algunos tipos de cáncer, como ciertas leucemias. Primero, la quimioterapia destruye prácticamente todo el sistema inmunológico del paciente, fuente del problema inflamatorio que ataca y mata a las células beta del páncreas. Enseguida, la inyección intravenosa de las células madre hematopoéticas tiene como objetivo acelerar la reconstrucción del sistema inmunológico del paciente. O mejor, de un nuevo sistema inmunológico que, por motivos aún no conocidos, parece no presentar la disfunción inflamatoria que ataca a las células beta. “Es como si volviesen al punto de partida las defensas del organismo y el pa-

ciente volviera a tener el sistema inmunológico de un niño”, dice Voltarelli, que también prueba terapias con células madre en otras enfermedades auto-inmunes, como lupus y esclerosis sistémicas. Por eso, quien se somete al tratamiento, además de perder los cabellos, tener vómitos y otras incomodidades, necesita tomar de nuevo todas las vacunas. Al final, la “memoria” de su sistema inmunológico fue aparentemente borrada o se encuentra al menos dormida.

Los resultados alentadores, aunque preliminares, del tratamiento experimental contra la diabetes tipo 1 fueron noticia en el mundo. Para bien y para mal. Reportajes y más reportajes sobre el estudio fueron hechos en Brasil y en el exterior, algunos en un tono al borde del sensacionalismo, como si los investigadores de la USP hubiesen anunciado la cura de la enfermedad, afirmación que nunca hicieron. Para mostrar sólo algunos ejemplos de los medios de información de prensa internacional, periódicos como el francés *Le Monde*, el británico *Financial Times* y el estadounidense *The Wall Street Journal* comunicaron el estudio. En esos reportajes surgieron algunos cuestionamientos con respecto a los re-

Detalle de las isletas de Langerhans en páncreas: células beta (en verde y naranja) producen insulina





Células madre hematopoyéticas (en amarillo): precursoras del sistema inmune

sultados obtenidos por el equipo de Ribeirão Preto. Tal vez la materia más crítica haya sido la publicada en la edición de 21 de abril de la revista británica de divulgación científica *New Scientist*, un semanario de gran repercusión. Con un título una octava por encima de la realidad descrita por el equipo de CTC, en el cual usaba la expresión “cura de la diabetes con células madre”, el texto de la publicación dio voz a investigadores del exterior que lanzaron una serie de dudas, técnicas y hasta éticas, sobre el experimento brasileño.

Efecto luna de miel - En líneas generales, el reportaje, que también dio espacio para la defensa a Voltarelli, pone en jaque si el tratamiento experimental produjo verdaderamente algún beneficio a los pacientes. Insinúa también que es más fácil probar nuevas y arriesgadas terapias con células madre en Asia y en América Latina, donde habría menos controles legales que en Europa y en los Estados Unidos. Kevan Harold, de la Universidad Yale (EE.UU.), uno de los investigadores oídos por la revista inglesa, dice que pacientes con diabetes del tipo 1 pueden pasar por una fase llamada “luna de miel”, en la cual vuelven, sólo temporalmente, a producir insulina. De acuerdo con ese razonamiento, el equipo brasileño estaría atribuyendo la reanudación de producción de la hormona en el páncreas a los efectos del tratamiento, pero todo no pasaría de una reacción pasajera y natural del propio organismo. Los investigadores del CTC rechazan ese tipo de argumentación. “No hay período de luna de miel que explique el hecho de que 14 de nuestros 15 pacientes hayan vuelto a producir insulina, algunos por más de años”, rebate el endocrinólogo Carlos Eduardo Couri, otro autor del artículo en *Jama*. “Sería mucha coincidencia”.

Una de las opiniones contrarias al experimento brasileño escogidas por la *New Scientist* fue la de Lainie Ross Friedman, especialista en ética médica de la Universidad de Chicago, quien también habló a *Pesquisa FAPESP*. Su más aguda restricción tiene que ver con el asunto de incluir niños en el estudio. “Brasil es signatario de la Declaración de Helsinki (carta de principios éticos en la investigación científica patrocinada por la Asociación Médica Mundial), y en los primeros exámenes con la terapia no debería haber in-

cluido niños, solamente adultos”, afirma Lainie. “También debió haber habido un grupo de control (pacientes que reciben el tratamiento convencional de la diabetes tipo 1, cuya evolución clínica serviría de base para comparar la eficacia de la terapia alternativa).” Ocho de los 15 individuos que se sometieron al tratamiento tenían, en la época de la adopción del esquema terapéutico, menos de 18 años. Esos niños, a su modo de ver, sólo podrían participar del experimento en un segundo momento, cuando quedara demostrado claramente en adultos que la terapia alternativa es mejor que la convencional. Lainie aún considera el experimento muy peligroso para sus participantes y hace alusión a los riesgos crecientes de cáncer, infertilidad y hasta de muerte en razón de la adopción de un tratamiento tan agresivo contra la diabetes. También en Brasil hay investigadores que, en un tono más ameno, y sin quitar el mérito del estudio, tienen reservas del experimento de CTC. “Tengo profunda admiración por el trabajo osado y corajoso del doctor Julio”, expone Mari Cleide Sogayar, del Instituto de Química de la USP, otra estudiosa de la diabetes. “Pero el tratamiento propuesto representa un paso heterodoxo y es necesario evaluar bien su relación costo/beneficio.”

El equipo de CTC es el primero en admitir los riesgos y las limitaciones del esquema terapéutico en estudio. Hace eso inclusive en el propio texto del artículo publicado en el *Jama*. Aun así, los científicos no se eximen de responder a las críticas y de defender la lisura ética del experimento. Según Voltarelli, el estudio clínico llenó todos los requisitos morales y jurídicos exigidos en el país y demoró más de un año para ser aprobado por la Comisión Nacional de Ética en Investigación (Conep), instancia del Ministerio de Salud que autoriza ese tipo de trabajo. “La Conep es más rigurosa que el FDA (órgano del gobierno de los Estados Unidos que vela por la calidad de los alimentos y medicamentos y regula los estudios clínicos)”, opina el inmunólogo del CTC, dando a entender que parte de las críticas de los investigadores extranjeros se debe al hecho de que el estudio haya sido hecho por un grupo de fuera de los grandes centros de la ciencia mundial. Para él, el uso de menores de edad en el experimento se justifica, pues la enfermedad en los niños y en los adultos se



MIGUEL BOYAYAN

manifiesta de formas distintas. Voltarelli también cuenta que intentó constituir un grupo de control, pero no consiguió interesados en número suficiente. “Pero vamos a tener que formar un grupo de control en los próximos estudios”, admite. Sobre la cuestión de los problemas de salud que el tratamiento experimental puede causar en los pacientes, el equipo del CTC mantiene una política de total transparencia. “Hablamos de todo durante el proceso de selección de los candidatos al experimento, hasta de la posibilidad de muerte”, dice Couri. “Ella es mínima, pero existe. Eso tanto es verdad que la mayoría de los pacientes entrevistados prefirió no hacer la terapia.”

Una de las grandes preocupaciones del equipo de CTC es no dar falsas esperanzas de cura a los diabéticos del tipo 1. Desde que los resultados positivos del experimento fueron divulgados en la prensa, Voltarelli recibe 200 correos electrónicos por día de pacientes interesados en someterse al esquema terapéutico. “Solo de los Estados Unidos son diez por día”, cuenta el inmunólogo. Los investigadores tienen conciencia de que el tratamiento experimental no representará la solución definitiva para la enfermedad. Además de las dudas que acechan sobre el mecanismo de acción de la terapia y por cuánto tiempo se extienden sus beneficios, Voltarelli recuerda que el tratamiento es muy caro y arriesgado para ser propuesto como procedimiento patrón para los millones de diabéticos de tipo 1 existentes en el mundo. Hoy cada paciente tratado en el estudio de la USP de Ribeirão cuesta entre 20 mil reales y 30 mil reales y tienen que quedarse por lo menos 20 días ingresados en una unidad de aislamiento, bajo cuidados intensivos en el centro de transplante de médula ósea. Por lo tanto los procedimientos necesarios para realizar la terapia en exámenes en el CTC solo pueden ser ejecutados en hospitales altamente especializados. El sueño de los investigadores es llegar a un tratamiento eficaz contra la diabetes, pero de carácter menos agresivo y dispendioso. Una de las esperanzas del equipo del CTC son las células madre mesenquimais, otro tipo de célula primitiva también encontrada en la médula ósea. Esas células parecen ser capaces de deprimir el sistema inmunológico. “Tal vez con ellas consigamos prescindir de la quimioterapia, la etapa más agresiva del tratamiento”, dice Voltarelli. ■