

Tratamiento con células madre autólogas en pacientes recuperados de la COVID-19 con lesiones pulmonares

Autologous stem cell treatment in recovered COVID-19 patients with lung injury

Yanet Jerez Barceló^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7820-2847>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematología@infomed.sld.cu

Recibido: 31/03/2021

Aceptado: 29/06/2021

Al Director:

La enfermedad COVID-19 (del acrónimo inglés Coronavirus disease 2019), provocada por el virus SARS-CoV-2, ha demostrado una rápida progresión y alta transmisibilidad. Se comunicó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 alcanzando en pocos meses la categoría de pandemia.⁽¹⁾

El virus SARS-CoV-2 ingresa al tracto respiratorio por la proteína S en la superficie del virus que se une a las células secretoras del epitelio nasal mediante la proteína de membrana enzima convertidora de angiotensina (ECA2), que se expresa altamente en las células epiteliales alveolares tipo II. Ingresa a la célula huésped a través de la fagocitosis facilitada por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), reduciendo o anulando por completo la actividad enzimática de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y aumentando la concentración de angiotensina II proinflamatoria.⁽²⁾

Una alta concentración de angiotensina II en el intersticio pulmonar promueve la apoptosis, libera citocinas proinflamatorias y desencadena una respuesta inflamatoria dando lugar a síntomas de tormenta de citocinas, neumonía en pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que es la complicación más frecuente y letal en casos graves. Actualmente no hay vacunas ni medicamentos efectivos para su control.^(3,4)

La lesión pulmonar provocada por el virus y la iatrogenia por ventilación mecánica pueden ser causas importantes de fibrosis pulmonar. Los efectos perjudiciales de la ventilación mecánica no solo están mediados por la liberación sistémica de citocinas inflamatorias locales, sino también por los mecanismos moleculares y celulares implicados en la lesión pulmonar causada por el estrés mecánico.⁽⁵⁾

La fibrosis pulmonar es una enfermedad progresiva que conduce a la disfunción pulmonar y afecta la calidad de vida en los sobrevivientes de SDRA después de la recuperación.⁽⁶⁾ Las evidencias clínicas y epidemiológicas respaldan la posibilidad de que la fibrosis pulmonar sea una de las principales complicaciones en pacientes con COVID-19.⁽⁷⁾

El creciente número de ensayos clínicos basados en células madre mesenquimales (MSC) en patologías pulmonares, completos o en curso, respalda la viabilidad de este enfoque terapéutico en el tratamiento de las lesiones pulmonares secundaria a la COVID-19.^(8 9)

Por primera vez se aplica en Cuba este procedimiento para las lesiones posteriores a la pandemia, aunque ya existen evidencias satisfactorias de procedimientos similares para otras enfermedades, incluso como parte de los protocolos utilizados para enfrentar al nuevo coronavirus en otros países.⁽¹⁰⁾

En el Instituto de Hematología e Inmunología en el mes de mayo del 2020, se inició el ensayo clínico fase I abierto, multicéntrico, (RPEEC00000322) para evaluar seguridad y eficacia del tratamiento de la fibrosis pulmonar mediante infusión endovenosa de

células madre autólogas obtenidas de la movilización de médula ósea a sangre periférica en pacientes recuperados de COVID-19.

Se evaluaron 49 pacientes convalecientes, de ellos 27 presentan lesiones pulmonares. Para realizar la inclusión correcta, un adecuado manejo y seguimiento del paciente durante el ensayo se realizaron exámenes de laboratorio que incluyen hemograma completo, química sanguínea, estudios virológicos para hepatitis B, C y VIH, PCR SARS-CoV 2, en el hombre PSA, en la mujer prueba citológica, electrocardiograma, ultrasonidos de mamas, pulmón y abdomen, evaluación psicológica y como parte de la evaluación neumológica, espirometría, Test de la marcha, rayos X y tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR). Los pacientes se evaluaron en la consulta inicial, al mes de tratamiento y 6 meses.

La evaluación médica ha permitido tener una visión general integral del estado de salud en la etapa de convalecencia y su recuperación, lo que brinda un valor añadido al paciente y al estudio en general que ha permitido realizar modificaciones al protocolo actual de tratamiento en los pacientes.

Los convalecientes pueden tener múltiples lesiones orgánicas, las más frecuentes son las hepáticas, renales, cardiovasculares, neurológicas y la trombosis venosas en miembros inferiores.⁽¹¹⁾ Se observó la presencia de un estado inflamatorio subyacente o subclínico posterior a la infección viral.

En los pacientes con lesiones pulmonares tratados con células madre se ha demostrado que es un tratamiento seguro, con evidencias de un efecto antiinflamatorio sistémico, que ha permitido la disminución de las lesiones pulmonares del tipo de neumonía intersticial o vidrio deslustrado en un 50 % en un período de 6 meses y se espera que estas no progresen a la fibrosis pulmonar.

Para la movilización de las células madre, hematopoyéticas y no hematopoyéticas, desde el estroma medular a la sangre periférica, se utilizó como agente movilizador el factor estimulador de colonias granulocíticas, IOR LeukoCIM, del Centro Inmunología Molecular, con conocida seguridad y efectividad en la movilización de

células hematopoyéticas para realizar trasplante autólogo hematopoyético de sangre periférica.⁽¹²⁾ Estas células mononucleares se separaron mediante el método de Boyum modificado,⁽¹³⁾ en condiciones de bioseguridad y se administraron por vía endovenosa a cada paciente. Por citometría de flujo se demostró la presencia suficiente de células mesenquimales en el pool celular administrado.

Actualmente, se exploran otras vías de administración de las células madre autólogas en el tratamiento y seguimiento de los pacientes convalecientes de COVID-19 con lesiones pulmonares a nivel mundial y se discute la posibilidad de introducir la terapia con células madres alogénicas en pacientes de avanzada edad por los efectos negativos sobre la autorrenovación y plasticidad de la senescencia celular.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 [acceso 04/04/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report - 54. 2020 [acceso 04/04/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2
3. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
4. Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. J Virol. 2017 May 26;91(12):e00182-17. DOI: <https://10.1128/JVI.00182-17>
5. Glasser SW, Hagood JS, Wong S, Taype CA, Madala SK, Hardie WD. Mechanisms of Lung Fibrosis Resolution. Am J Pathol. 2016 May;186(5):1066-77. DOI: <https://10.1016/j.ajpath.2016.01.018>

6. Spagnolo P, Maher TM, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Recent advances on pharmacological therapy. *Pharmacol Ther.* 2015 Aug;152:18-27. DOI: <https://10.1016/j.pharmthera.2015.04.005>
7. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain physician.* 2020;23(2):E71- 83. [acceso 04/04/2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214286/>
8. Wecht S, Rojas M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease. *Respirology.* 2016;21(8):1366-75. DOI: <https://10.1111/resp.12911>
9. Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. *Stem cells.* 2017;35(4):851-8. DOI: <https://10.1002/stem.2575>
10. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, DiFede D, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest.* 2017;151:971-81. DOI: <https://10.1016/j.chest.2016.10.061>
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Pérez RL; Ramos CAM; Fernández ÁJD; Guerra AT; Cabrera ZM; Pascau ILJ. Eficacia y seguridad del ior® LeukoCIM (FEC-G) en pacientes con neutropenia posquimioterapia. *Rev Cubana Farm.* 2011;45(1):19-33.
13. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:77-89.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses.