



**José Miguel Sempere Ortells**

**Catedrático de Inmunología. Dpto. Biotecnología UA**

**Miembro de AGM**

**USO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUMONÍA SEVERA POR SARS-COV-2, QUE REQUIRIERON VENTILACIÓN MECÁNICA. ESTUDIO PILOTO.**

La enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2, la llamada COVID-19, ha llevado al límite la capacidad de los sistemas de salud de muchos de los países afectados, condicionado sobre todo por la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de muchos de los pacientes que desarrollan neumonía bilateral en el transcurso de la enfermedad. Los pacientes admitidos en UCI que, finalmente, requieren ventilación mecánica invasiva muestran una mortalidad significativa que oscila entre el 30 y el 60%. Son varios los factores que se han asociado con un peor pronóstico en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2; incluyen, entre otros, la existencia de enfermedades asociadas como la diabetes o la

**Asociación Gerontológica del Mediterráneo. Entidad sin ánimo de lucro, inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones: Grupo 1º, Sección 1ª, Número Nacional 126404.**

**Ministerio del Interior. C.I.F.: G08351987.**

**Domicilio Social C/ Alemania, 15 -3º Izqda. 03003–Alicante (España)**

**e\_mail: [asogeromed@gmail.com](mailto:asogeromed@gmail.com) – [www.asogeromed.es](http://www.asogeromed.es)**

hipertensión arterial, el género masculino y niveles elevados de proteína reactiva C o del enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Uno de los hechos más llamativos de la fisiopatología de la neumonía bilateral de estos pacientes que evolucionan peor, es que acaban desarrollando una fase inflamatoria masiva, con secreción de numerosos reactivos de fase aguda (ferritina, proteína C reactiva, fibrinógeno, LDH) y de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, entre otras), que acaban ocasionando el temido “síndrome del distrés respiratorio”, con la consiguiente destrucción del tejido pulmonar y edema que puede acabar en un shock cardiogénico que conduzca al paciente a la muerte. Además, en algunos de estos pacientes, y probablemente muy relacionado con esa elevada inflamación, tiene lugar un síndrome tromboinflamatorio endotelial progresivo (con elevación del Dímero D) que no es habitual en otras infecciones virales, que conduce a un estado de hipercoagulabilidad generalizado y que puede ocasionar numerosos tromboembolismos pulmonares y en otros órganos, que agravan aún más el pronóstico de la enfermedad. Esta importante reacción inflamatoria, tan característica en algunos pacientes diagnosticados de COVID-19, abrió el camino al desarrollo de ensayos clínicos con numerosos fármacos con actividad antiinflamatoria, como tocilizumab, anakinra, siltuximab y otros, que habitualmente se utilizan en el contexto de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. Estos fármacos se llevan utilizando prácticamente desde el principio de la pandemia en aquellos pacientes que tienden a evolucionar peor y que acaban con ventilación mecánica invasiva, aunque algunos de ellos no responden. Por otro lado, las células madre mesenquimales (MSC) han demostrado tener

**Asociación Gerontológica del Mediterráneo. Entidad sin ánimo de lucro, inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones: Grupo 1º, Sección 1ª, Número Nacional 126404.**

**Ministerio del Interior. C.I.F.: G08351987.**

**Domicilio Social C/ Alemania, 15 -3º Izqda. 03003–Alicante (España)**

**e\_mail: [asogeromed@gmail.com](mailto:asogeromed@gmail.com) – [www.asogeromed.es](http://www.asogeromed.es)**

importantes efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, por lo que su uso ya ha sido aprobado en el tratamiento de diversas patologías como la enfermedad de Cröhn, o la enfermedad del injerto contra el huésped secundaria al trasplante de células hematopoyéticas; ello nos hizo pensar que las MSC derivadas del tejido adiposo (ASC), con las que varios investigadores del grupo llevamos trabajando desde hace tiempo, también podrían ser una opción terapéutica atractiva para el tratamiento de la neumonía grave por SARS-CoV-2.

El estudio que hemos llevado a cabo y que ha sido publicado en la prestigiosa revista EClinical Medicine (Lancet), forma parte de los primeros resultados del proyecto BALMYS-19, co-liderado por el Catedrático de Fisiología de la UMH, el Prof. Bernat Soria Escoms, junto con el Prof. Damián García-Olmo, de la Fundación Jiménez Díaz (Universidad Autónoma de Madrid), en él que participan además seis hospitales y seis Universidades españolas, entre las que se encuentra la Universidad de Alicante, de la que formo parte como Investigador del proyecto. En el momento de la publicación ya había algunos ensayos clínicos en marcha para probar la eficacia y la seguridad de las MSC en la COVID-19, pero solo aparecía publicado el caso de un enfermo en estado crítico con ventilación mecánica, que había sido tratado con éxito con estas células.

En nuestro estudio incluimos un total de 13 pacientes críticos diagnosticados de COVID-19, todos ellos con ventilación mecánica, y que no habían respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos antivirales y/o antiinflamatorios recibidos (incluyendo esteroides,

**Asociación Gerontológica del Mediterráneo. Entidad sin ánimo de lucro, inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones: Grupo 1º, Sección 1ª, Número Nacional 126404.**

**Ministerio del Interior. C.I.F.: G08351987.**

**Domicilio Social C/ Alemania, 15 -3º Izqda. 03003–Alicante (España)**

**e\_mail: [asogeromed@gmail.com](mailto:asogeromed@gmail.com) – [www.asogeromed.es](http://www.asogeromed.es)**

tocilizumab, anakinra y/o siltuximab). Hay que destacar que se trata del estudio más amplio publicado hasta la fecha en estas condiciones, y de la primera terapia celular para la COVID-19 desarrollada y producida íntegramente en España.

Brevemente, se trata de un primer ensayo clínico piloto, amparado por el “uso compasivo”, en el que todos los pacientes fueron tratados por vía intravenosa con una o más dosis de ASC, a razón de un millón de células por kg de peso. Lo que hicimos fue comparar los resultados de la aplicación de estas células en el grupo de pacientes incluidos en el ensayo, con la evolución clínica y la mortalidad de casos similares tratados con los medicamentos convencionales anteriormente mencionados, pero no con las MSC. Los resultados obtenidos mostraron que el tratamiento celular no produjo reacciones adversas de interés, pero sí conllevó una mejoría clínica, analítica y radiológica generalizada en la mayor parte de los pacientes tratados, reduciendo además la mortalidad de estos pacientes críticos desde valores próximos al 70-80% (en los pacientes no tratados), al 15% en los pacientes que recibieron las células. De los trece pacientes, en el momento de la publicación ya habían sido extubados y dados de alta siete de ellos, y dos ya habían pasado a planta. Además, disminuyeron sus marcadores de inflamación (proteína C reactiva y ferritina), de hipercoagulabilidad (dímero D) y de daño tisular (deshidrogenasa láctica). Por el contrario, lejos de disminuir el recuento de linfocitos se constató que el medicamento fue capaz de aumentar la presencia de linfocitos T (que atacan directamente al virus) y de linfocitos B (que sintetizan los

anticuerpos frente al mismo), mejorando así la marcada disminución de linfocitos presente desde el inicio de la enfermedad en la mayor parte de estos pacientes.

Los resultados preliminares de este estudio han servido como “prueba de concepto” para el diseño de un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado y controlado, en un grupo numeroso de pacientes, que ya sido autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (BALMYS-19-“BAttLe against CO using MesenchYmal Stromal cells”; EudraCT:2020-001266-11; clin-icaltrials.govidentifierNCT04348461) y que, sin duda alguna, resultará fundamental para determinar la eficacia real de estas células en el tratamiento de estos pacientes críticos.

Hay que tener en cuenta que los medicamentos celulares, a diferencia de otros tratamientos, son “medicamentos vivos”. Por ello deben ser utilizados por personal médico cualificado y fabricados en unidades acreditadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El conocimiento de los fundamentos científicos biológicos de estos tratamientos, así como de la fisiología de la interacción entre el medicamento y el huésped, serán imprescindibles para un correcto manejo de los mismos en esta y en otras terapias futuras.