



Células madre en COVID-19: una alternativa terapéutica

Stem cells in COVID-19: a therapeutic alternative

Maria Fernanda Cárdenas-Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2986-6361>
Luis Daniel Aguila-López¹ <https://orcid.org/0000-0003-2904-9804>
Richard Bello-Pazo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7826-0468>
Elizabeth Marchena López¹ <https://orcid.org/0000-0002-4358-4590>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Villa Clara. Cuba

RESUMEN:

Introducción: La progresión de la infección por SARS-CoV-2 a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda produce un estado de hiperinflamación y una respuesta inmunológica exacerbada, conocida como tormenta citoquímica, que puede provocar la muerte. Actualmente la comunidad científica se encuentra enfrascada en la búsqueda de terapias que permitan reducir dicha mortalidad.

Objetivo: Caracterizar la terapia con células madre encaminada al tratamiento de pacientes con COVID-19.

Métodos: Se realizó una exhaustiva revisión de literatura en artículos publicados desde junio de 2016 hasta mayo de 2021. Se consultaron bases de datos de Internet de prestigio nacional e internacional como Infomed, Scielo, PubMed/Medline, Ebsco y Scopus, usando las estrategias de búsqueda: "SARS-CoV-2", "células madre en

COVID-19", "estudios de medicina regenerativa en COVID-19", para español e inglés. Se seleccionaron 28 referencias bibliográficas.

Resultados: Las células madre poseen potentes propiedades inmunomoduladoras y de diferenciación. Se ha comprobado lo satisfactorio de su uso como tratamiento adyuvante para pacientes con COVID-19 aguda en la recuperación del microambiente de los pulmones, permitiendo controlar la cascada inflamatoria, facilitando la regeneración alveolar y finalmente reduciendo la fibrosis pulmonar.

Conclusiones: La medicina regenerativa, como también se le conoce a dicha terapia, es segura y se encuentra en constante estudio con un posible futuro prometedor.

ABSTRACT:

Introduction: The progression of SARS-CoV-2 infection to acute respiratory failure syndrome produces a state of hyperinflammation and an exacerbated immune response, known as a cytokine storm, which can cause death. Currently the scientific community is immersed in the search for therapies that reduce this mortality.

Objective: To characterize stem cell therapy aimed at treating patients with COVID-19.

Methods: An exhaustive literature review was carried out on articles published from June 2013 to May 2021. Internet databases of national and international prestige were consulted, such as Infomed, Scielo, PubMed / Medline, Ebsco and Scopus, using the strategies of search: "SARS-CoV-2", "stem cells in COVID-19", "regenerative medicine studies in COVID-19", for Spanish and English. 28 bibliographic references were selected.

Results: Stem cells have powerful immunomodulatory and differentiation properties. The success of its use as an adjunctive treatment for patients with acute COVID-19 in the recovery of the lung microenvironment has been proven, allowing control of the inflammatory cascade, facilitating alveolar regeneration and finally reducing pulmonary fibrosis.

Conclusions: Regenerative medicine, as this therapy is also known, is safe and is in constant study with a possible promising future.



INTRODUCCIÓN:

Los coronavirus son una extensa familia de virus ARN encapsulados que infectan y causan enfermedades en humanos y en una amplia variedad de animales. Fueron descubiertos por primera vez en los años 60 y se sabe que causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta la pulmonía.⁽¹⁾

En diciembre de 2019 se notificaron pacientes con neumonías complicadas sin motivo aparente en Wuhan, provincia de Hubei, China. Como causa se aisló un nuevo coronavirus nombrándose inicialmente nCoV-19 (2019 novel coronavirus) y el Comité Internacional de Expertos en Taxonomía de Virus lo llamó más tarde síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2).⁽²⁾

La enfermedad causada por este virus fue nombrada, el 11 de febrero de 2020, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) y exactamente un mes después fue declarada pandemia. Es un padecimiento que se caracteriza por la afección directa al sistema respiratorio, manifestándose de forma sintomática o asintomática y contagiando a cualquier individuo, indistintamente de su edad, sexo y raza, aunque estadísticamente incide de manera más marcada en las personas mayores de 60 años.^(2,3)

Hasta mediados de agosto de 2021, la COVID-19 afectaba a 217 países, con un acumulado de 212 610 603 contagiados y 4 442 545 defunciones, siendo Estados Unidos, India y Brasil las naciones cabeceras en el ranking mundial con mayor cúmulo de enfermos y fallecidos.⁽⁴⁾

Cuba ha sentido la repercusión del virus como casi todos los países. Aunque al inicio de la pandemia esta no había llegado a ser tan severa, en los últimos meses se ha evidenciado un pico de la enfermedad ocasionado de cierta manera por la falta de conciencia de la población, que incumple muchas veces las medidas sanitarias impuestas por el gobierno; sumado esto a la actual situación económica de la Isla, que no es la más favorable debido a la imposición necesaria de una cuarentena que impide el desarrollo del turismo como una de las fuentes básicas de ingresos de la economía cubana.

Hasta el mes de agosto de 2021, el país acumulaba un total de 602 520 casos confirmados de COVID-19, representando una tasa de incidencia de 1213.14 por cada 100 mil habitantes. Se presentaban hasta ese momento 4 711 pacientes fallecidos y alrededor de 547 mil recuperados de la enfermedad. Por otro lado, la provincia de Villa Clara se encontraba en un momento crítico de la pandemia, presentando una tasa de incidencia de 791.32 por 100 mil habitantes, con un cúmulo de aproximadamente 25 967 casos confirmados.⁽⁴⁾

En estos momentos encontrar antivirales para pacientes con esta enfermedad es una tarea difícil. Por lo tanto, existe una gran necesidad insatisfecha de un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes infectados con coronavirus, especialmente los casos graves.⁽³⁾

La terapia celular se encuentra enmarcada entre las posibles estrategias terapéuticas que permitirán hacer frente a la enfermedad desencadenada por el SARS-CoV-2. El componente inflamatorio tiene un papel relevante a lo largo de la evolución de esta afección y, dado el alto poder antiinflamatorio que han demostrado las células madre tanto in vivo como in vitro, muchos investigadores han optado por esta línea como alternativa a la pandemia.⁽⁵⁾

Actualmente, ya hay evidencias de los buenos resultados de estas terapias en el tratamiento de pacientes con enfermedad moderada-grave mejorando en sus parámetros clínicos y radiológicos. Por tanto, las terapias avanzadas, y en este caso la de tipo celular, se posicionan como herramientas terapéuticas que contribuirán a configurar la medicina del futuro.

El tratamiento con células madre para pacientes con COVID-19 es una explosión de innovación en estos momentos, por lo que su estudio es de vital importancia en la búsqueda de soluciones al aumento de los índices de mortalidad y de secuelas pulmonares que trae consigo esta enfermedad.

Todo ello permite corroborar la veracidad de la problemática científica propuesta por los autores: ¿cuáles son las distintas aplicaciones de la medicina regenerativa como terapia alternativa en el enfrentamiento a la COVID-19? Para lo cual, consecuentemente, la presente revisión bibliográfica plantea como objetivo caracterizar la terapia con células madre encaminada al tratamiento de pacientes con COVID-19.

METODO:

Para la confección de este artículo se realizó una revisión de literaturas publicadas desde junio de 2013 hasta mayo de 2021 en diferentes bases de datos de Internet de prestigio nacional e internacional como Infomed, Scielo, PubMed/Medline, Ebsco y Scopus, sin limitación al ámbito geográfico y en el idioma español e inglés. Se utilizaron métodos de análisis-síntesis y de revisión documental.

Las estrategias de búsqueda incluyeron los términos: SARS-CoV-2, células madre en COVID-19, estudios de medicina regenerativa en COVID-19 y sus traducciones al inglés SARS-CoV-2, *stem cells in COVID-19, regenerative medicine studies in COVID-19*.

DESARROLLO:

Según la Organización Mundial de la Salud, COVID-19 se entiende como una nueva forma de la enfermedad por coronavirus, la cual se debe al nuevo virus SARS-CoV-2 que causa una infección aguda con síntomas respiratorios.⁽⁶⁾ Dicha afección actualmente está declarada como pandemia y su principal forma de propagación es a través de las



gotículas respiratorias expelidas por un individuo contagiado con la enfermedad.

El SARS-CoV-2 es un clado dentro de la familia de los *Coronaviridae*, género Betacoronavirus y presenta origen zoonótico, es decir, que se transmitió de un huésped animal a uno humano. El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La primera de estas se ensambla en homotrimeros y forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus, lo que lo hace tener ese aspecto de corona. Contiene, además, el dominio de unión al receptor celular, permitiendo así liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.⁽⁷⁾

Clínicamente, la respuesta inmune inducida por el SARS-CoV-2 se encuentra en dos fases. Durante la incubación y las etapas no severas, se requiere una respuesta inmune adaptativa específica para eliminar el virus y evitar la progresión de la enfermedad a etapas graves. Para el desarrollo de una respuesta inmune protectora endógena en las etapas de incubación y no severa, el huésped debe tener una buena salud general y un fondo genético apropiado (por ejemplo, el antígeno leucocitario humano) que genere inmunidad antiviral específica.^(7,8) Se sabe que las diferencias genéticas contribuyen a las variaciones individuales en la respuesta inmune a los patógenos.

Jaime Arandia y Gabriela Antezana plantean que la infección por SARS-CoV-2 puede activar tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa.⁽⁹⁾ Mientras que, autores como Iván Lozada y Cesar Núñez afirman que las respuestas innatas inflamatorias no controladas y las respuestas inmunitarias adaptativas disminuidas pueden conducir daños nocivos en los tejidos, tanto local como sistémicamente. Los pacientes con COVID-19 severo y en etapas avanzadas usualmente presentan linfopenia con disminución importante de linfocitos T CD4+ y CD8+. Además, los marcadores de agotamiento funcional linfocitario, como NKG2A, en los linfocitos citotóxicos, incluidas las células NK (*natural killer*) y las células T CD8+, se expresan al alza en pacientes con COVID-19.⁽¹⁰⁾

Cuando se altera una respuesta inmunitaria protectora, el virus se propagará y se producirá una destrucción masiva de los tejidos afectados, especialmente en los órganos que tienen una alta expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA 2). Las células dañadas inducen inflamación innata en los pulmones que está mediada en gran medida por macrófagos y granulocitos proinflamatorios, y si esta respuesta no disminuye o se regula terminará en una tormenta citoquinica.⁽¹⁰⁾

La progresión de la infección COVID-19 a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA-CoV-19) depende directamente del sistema inmune del paciente; cuando este se encuentra sobreactivado con el fin de eliminar al virus, se producen una gran cantidad de factores proinflamatorios lo que conlleva a una tormenta citoquinica, inicialmente afectando el pulmón desarrollando una neumonía, si la evolución de la respuesta inmunopatológica no se detiene, habrá citoquinemia, que si persiste, se producirá posteriormente falla orgánica múltiple y la muerte.⁽¹¹⁾

Esta respuesta es considerada inmunopatológica por su capacidad cíclica e inflamatoria generando un círculo vicioso, que está caracterizado por el aumento en la producción de factores proinflamatorios siendo los más frecuentes, dañinos y abundantes, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), el interferón gamma (IFN- γ), interleucina 17 (IL-17) y la interleucina 2 (IL-2); todos éstos producidos por neutrófilos, monocitos, pero principalmente por el macrófago polarizado a tipo M1 proinflamatorio y por los linfocitos T citotóxicos activados por la infección por SARS-CoV-2.^(10,11)

Células madre, las células maestras del cuerpo

La terapia con células madre, también conocida como medicina regenerativa, promueve la reparación de tejidos enfermos, disfuncionales o lesionados utilizando células madre o sus derivados. Existe un gran interés en el proceso ya que investigadores y médicos de todo el mundo esperan que los estudios con estas células puedan ayudar a aumentar la comprensión sobre cómo ocurren las enfermedades. Las personas que podrían beneficiarse de este tipo de tratamientos incluyen aquellas con lesiones de la médula espinal, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, quemaduras, cáncer, entre otras.^(10,11,12)

Las células madre presentan fuertes propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias,^(10,11,12) es por ello que la terapia celular se encuentra enmarcada entre las posibles estrategias terapéuticas que permitirán hacer frente a la enfermedad desencadenada por el virus SARS-CoV-2.

Las células madre son la materia prima del cuerpo. A partir de ellas se generan todas las demás células con funciones especializadas. Bajo las condiciones adecuadas en el cuerpo o en un laboratorio, las células madre se dividen para formar más células llamadas células hijas. Estas se convierten en nuevas células madre (por medio del proceso de autorrenovación) o en células especializadas (mediante la diferenciación) con una función más específica, como células sanguíneas, cerebrales, óseas o del músculo cardíaco. Ninguna otra célula del cuerpo tiene la capacidad natural de generar nuevos tipos de células.⁽¹²⁾

Según Lidycé Quesada et al,⁽¹²⁾ hasta el momento se han descubierto varias fuentes de células madre las cuales pueden clasificarse según su origen en 2 tipos básicos: las células madre embrionarias (CME) y las células madre adultas (CMA). Las primeras provienen de embriones que tienen de tres a cinco días de vida. En esta etapa, un embrión se llama blastocito y tiene alrededor de 150 células. Estas son células madre pluripotentes, lo que significa que pueden dividirse en más células madre o pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Dicha versatilidad permite que las CME se utilicen para regenerar o reparar tejidos y órganos enfermos.

Por otra parte, estudios de Cortés Martínez et al⁽¹³⁾ confirman que las células madre adultas se encuentran en pequeñas cantidades en la mayoría de los tejidos adultos, como la médula ósea o la grasa. También son conocidas como multipotenciales u órgano-específicas ya que generan los tipos celulares del mismo tejido.



En comparación con las células madre embrionarias, las CMA tienen una capacidad más limitada para generar diferentes células del cuerpo.

Existen varios tipos celulares que conforman el grupo de las células madre adultas, entre los que se encuentran:⁽¹³⁾

- ✦ Célula madre hematopoyética (HSC): es inmadura y se puede transformar en todos los tipos de células sanguíneas, como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea y también se les denomina célula madre sanguínea.⁽¹³⁾
- ✦ Célula madre mesenquimal (MSC): es de tipo adulta multipotente, con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos, entre otros.⁽¹³⁾
- ✦ Célula “side population” (SP): ha sido aislada tanto a partir de médula ósea como de músculo, utilizando técnicas de citometría de flujo (FACS). Se sabe que las SP son capaces de diferenciarse a HSC en humanos, roedores y otras especies.⁽¹³⁾
- ✦ Célula progenitora multipotencial adulta (MAPC): es muy pequeña y posee capacidad de diferenciación similar a las de las células madre embrionarias para generar la mayoría de los tipos celulares derivados de cualquiera de las 3 capas embrionarias.⁽¹³⁾

Célula madre pluripotente inducida: es una célula adulta modificada con el fin de que tenga las propiedades de las CME. Los científicos han transformado satisfactoriamente las células adultas normales en células madre mediante la reprogramación genética.⁽¹³⁾

1 Rol de las células mesenquimales en el tratamiento de la COVID 19

Las células mesenquimales, como parte del grupo de células madre, han sido ampliamente utilizadas tanto en investigación básica como en estudios clínicos. Su eficacia y seguridad han sido reportadas en diferentes patologías inflamatorias inmunorreguladas como enfermedad de huésped contra huésped y lupus eritematoso sistémico. De igual manera han demostrado efectividad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales.⁽¹⁴⁾

Por otro lado, las células mesenquimales parecen tener una inmunidad natural ante el virus SARS-CoV-2 debido a sus propiedades inmunomoduladoras, ya que es conocido que estas células no expresan el receptor convertidor de angiotensina II. Así mismo se ha propuesto que pueden tener un efecto importante previniendo o disminuyendo la tormenta de citoquinas a través de la secreción de sustancias antiinflamatorias potentes.⁽¹⁵⁾

Posterior a la infusión de las células mesenquimales por vía endovenosa, aproximadamente el 90 % de estas células se alojan en el pulmón, lo que permite mejorar importantemente el microambiente pulmonar, proteger a las células alveolares epiteliales, prevenir la fibrosis y mejorar la función de los pulmones en general.^(14,15)

Golchin et al.⁽¹⁶⁾ menciona en una publicación, que el uso de las células mesenquimales puede ser de mayor beneficio que otras por ciertas cualidades que se enumeran a continuación:

- 1 Son de fácil acceso y se pueden obtener de diversas fuentes, como los son la médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, pulpa dental, sangre menstrual, bolsa adiposa de Bichat, etc.⁽¹⁶⁾
- 2 Son multipotentes.⁽¹⁶⁾
- 3 Pueden ser expandidas en el laboratorio en adecuada cantidad para su uso clínico en un periodo razonable de tiempo.⁽¹⁶⁾
- 4 Pueden ser criopreservadas para su uso repetido con fines terapéuticos.⁽¹⁶⁾
- 5 En los estudios clínicos en las que han sido utilizadas no han presentado reacciones adversas mayores.⁽¹⁶⁾
- 6 Su seguridad y efectividad han sido demostradas en gran cantidad de estudios clínicos.⁽¹⁶⁾

Si a todo esto se suma que estas células no expresan el complejo mayor de histocompatibilidad ni tampoco la ECA 2 (como se había mencionado anteriormente), pudieran ser una alternativa para el uso en pacientes con COVID-19 severo.

Como parte del selecto grupo de células mesenquimales de tejido adulto se encuentran las células troncales mesenquimales (CTM), las cuales se localizan principalmente en la médula ósea. Estudios realizados tanto in vivo como in vitro han demostrado la plasticidad de estas células, dando origen a otras no hematopoyéticas como miocitos, tenocitos, adipocitos, osteoblastos, condrocitos y células nerviosas, entre otras.⁽¹⁷⁾

La terapia intravenosa con células troncales mesenquimales también puede disminuir la concentración de factores proinflamatorios durante el SIRA-CoV-19 y pueden ser una terapéutica accesible, ya que las células que se aíslan, expanden y criopreservan, no expresan el complejo mayor de histocompatibilidad, son HLA-DR negativas pudiendo entonces utilizarse de manera alogénica.^(15,17,18)

Es importante hacer referencia al estudio clínico realizado por Weiss⁽¹⁹⁾ en Estados Unidos, ya que este es un punto de partida con resultados de seguridad importantes en la administración de CTM alogénicas en pacientes con daño pulmonar. El estudio fue multicéntrico, doble ciego, con controles placebo y permitió mostrar que el uso de las células mesenquimales administradas por vía intravenosa son seguras en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los pacientes inscritos fueron aleatorizados para recibir un placebo de solución fisiológica y células troncales mesenquimales alogénicas no compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA), es decir, no se comprobó necesariamente la compatibilidad de las células con cada paciente. Se obtuvieron los siguientes resultados:⁽¹⁹⁾

- 1) No hubo toxicidad.⁽¹⁹⁾



- 1) No se presentaron efectos adversos serios.⁽¹⁹⁾
- 2 3) No hubo muertes.⁽¹⁹⁾
- 3 4) No hubo exacerbaciones del EPOC.⁽¹⁹⁾
- 4 5) No hubo empeoramiento de la enfermedad.⁽¹⁹⁾

Muchos reportes científicos indican que las células mesenquimales necesitan ser activadas por un medio ambiente inflamatorio en el huésped para que puedan desarrollar y activar sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios.^(17,18,19)

La presencia de las CTM vivas es temporal y dentro de las primeras 24 horas una gran cantidad de ellas mueren en los pulmones, donde secretan su contenido o secretoma que también es distribuido a otros sitios, en particular al hígado. En el SIRA-CoV-19 el pulmón ya está inflamado, lo cual permite que las células mesenquimales troncales activen sus capacidades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.^(17,18)

La potencial desaparición rápida de las células troncales mesenquimales no inhibe su efecto funcional. Se ha demostrado que la fagocitosis de estas, cuando están muertas, induce la generación de macrófagos con un fenotipo antiinflamatorio tipo 2. Además, su apoptosis, induce inmunomodulación mediada por el receptor. Una vez fagocitadas en el pulmón, el segundo paso es la identificación de la célula apoptótica a través de la exposición de la fosfatidilserina en la membrana plasmática de la célula. Las células troncales mesenquimales son activamente inducidas a la apoptosis dependiente de perforinas secretadas por el macrófago activado en el pulmón.⁽²⁰⁾

Los siguientes mecanismos de inmunomodulación han sido descritos para la actividad de las células mesenquimales y las células inmunológicas:^(14,15,17)

Las CTM y la inmunidad innata: Estas células promueven la polarización de macrófagos M1 proinflamatorios a macrófagos M2 antiinflamatorios y esto es dependiente del contacto celular y de los factores solubles secretados por ellas: la prostaglandina E2 (PGE2) y los catabolitos de la actividad de la indolamina como son: quinurenina y ciclooxigenasa 2 (COX-2).^(14,15,17)

Esta polarización dada como resultado del efecto de las células troncales mesenquimales sobre los macrófagos tipo M2, está relacionada con la habilidad que estas células tienen en favorecer la emergencia de las células T reguladoras, que están importantemente involucradas en la inmunosupresión.⁽¹⁵⁾

Las CTM y su efecto inmunológico mediado por las células T: Las células troncales mesenquimales también tienen la capacidad de suprimir la secreción de factores proinflamatorios por los linfocitos T mediante la secreción de factores solubles que incluyen el factor de crecimiento beta-transformante (FCT-β) y el hepatocítico (FCH), así como, la prostaglandina E2 y la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).^(14,15,17)

La liberación de los factores supresores aumenta después de que las células mesenquimales son estimuladas por el factor de necrosis tumoral (TNF) e Interferón gamma.⁽¹⁸⁾ Ambos están presentes en altas concentraciones en los pulmones de pacientes con SIRA-CoV-19.

Las CTM y células T reguladoras: La incubación in vitro de las células troncales mesenquimales humanas con monocitos de la sangre heteróloga, induce la diferenciación del monocito a células CD4+, CD25+ y FoxP3+. A estas células se les conoce como células T reguladoras (consideradas en la inmunobiología como las células inmunomoduladoras maestras).^(14,15,17)

Tras la búsqueda bibliográfica se han hallado varios estudios experimentales que han detectado el valor terapéutico de la medicina regenerativa en el tratamiento del nuevo coronavirus.

El primer caso de COVID-19 tratado con células mesenquimales obtenidas del cordón umbilical fue publicado por Liang et al.⁽²¹⁾ en China, en el cual reportan un caso de una paciente femenina de 65 años de edad la cual se presentaba con neumonía severa, falla respiratoria y falla orgánica múltiple con necesidad de ventilación mecánica, además de linfopenia entre otros estudios de laboratorio alterados.

La paciente se trató inicialmente al segundo día con terapia antiviral de lopinavir/ritonavir, inhalación de interferón alfa (IFN-α) y oseltamivir (se retiró oseltamivir después de una administración), y también inyección intravenosa de moxifloxacino, Xuebijing, metilprednisolona e inmunoglobulina y respondió satisfactoriamente los primeros dos días de tratamiento. Sin embargo, entre el día 3 y 4 presentó una recaída tanto en la clínica como en estudios de laboratorio. Debido a esto y a la falla orgánica múltiple severa, el día 12 de estancia hospitalaria se decidió retirar la terapia antiviral y de corticosteroides y se propuso la terapia con células mesenquimales humanas de cordón umbilical.⁽²¹⁾

Fueron administradas 50 millones de células en tres diferentes ocasiones (día 14, 17 y 19 intrahospitalarios) por vía intravenosa. Al día siguiente de la segunda dosis administrada, los signos vitales se estabilizaron, así como los signos de falla multiorgánica y dejó la ventilación mecánica. A los dos días posteriores a la tercera dosis fue dada de alta de la terapia intensiva y sus laboratorios comenzaron a normalizarse, en este tiempo el frotis faríngeo resultó negativo para SARS-CoV-2 y al sexto día posterior las imágenes pulmonares de tomografía computarizada presentaban gran mejoría con respecto a las tomadas anteriormente.⁽²¹⁾

Camilo Ricordi et al.⁽²²⁾ de la Facultad de Medicina Miller, en la Universidad de Miami, han realizado un estudio innovador mediante el cual se han mostrado evidencias científicas de que la inyección de células madre



mesenquimales derivadas del cordón umbilical reducen de manera segura el riesgo de muerte y aceleran el tiempo de recuperación de los pacientes más graves de COVID-19, según los resultados publicados en el diario Stem Cells.

El estudio se centra en 24 pacientes hospitalizados en la Universidad de Miami o en el Jackson Memorial Hospital por COVID-19 que desarrollaron dificultades respiratorias graves. Cada uno recibió dos inyecciones, con días de diferencia, de células madre mesenquimales o placebo. Fue un estudio doble ciego. Ni los médicos ni los pacientes sabían qué era lo que se estaba inyectando. Se administraron dos inyecciones de 100 millones de células madre en tres días, para un total de 200 millones de células en cada sujeto del grupo de tratamiento. Los investigadores encontraron que el tratamiento era seguro, sin efectos adversos serios.⁽²²⁾

Un mes después, la supervivencia de los pacientes en el grupo tratado con células madre fue del 91 %, mientras que en el otro fue de un 42 %. Entre los pacientes menores de 85 años, todos los tratados con células madre mesenquimales sobrevivieron al mes. Ricordi y el resto de investigadores también observaron que más de la mitad de los pacientes tratados con células madre mesenquimales se recuperaron y regresaron a casa en un plazo de dos semanas después del último tratamiento. El 80 % del grupo de tratamiento se recuperó al día 30, frente a menos del 37 % del grupo al que se le inyectó placebo.⁽²²⁾

Los resultados de estos estudios sugieren que las células madre mesenquimales del cordón umbilical podrían ser una opción de tratamiento ideal sola o en combinación con otros inmunomoduladores para pacientes con COVID-19 aguda.

El cordón umbilical contiene células madre progenitoras, o células madre mesenquimales, que pueden expandirse y proporcionar dosis terapéuticas para más de 10.000 pacientes de un solo cordón umbilical.⁽²³⁾ Es un recurso único de células que están siendo investigadas para su posible uso en aplicaciones de terapia celular, en cualquier momento en que se tenga que modular la respuesta inmunológica o inflamatoria.

Investigaciones lideradas por el Hospital Universitario de Salamanca plantean la utilización de células madres del tejido adiposo. Mediante un programa de uso compasivo, demostraron que el 75 % de los pacientes tratados con esta terapia disminuyó la inflamación y aumentó la actividad de su sistema inmunitario. El ensayo consistió en la administración de 1 a 3 dosis de estas células procedentes de donantes sanos a los pacientes. Dos semanas después de la primera dosis, nueve pacientes mejoraron su condición clínica y siete estaban ya extubados y fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En ningún caso se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento.^(17,24)

Especialistas en Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen del Rocío han iniciado un proyecto de administración de células madre procedentes del tejido adiposo para valorar su efecto antiinflamatorio frente a la neumonía causada por COVID-19. Los investigadores buscan probar la eficacia de estas células a la hora de reparar el tejido pulmonar dañado.⁽¹⁷⁾

El ensayo clínico tiene 2 fases. La Fase 1, en la que seis pacientes han sido tratados, ya ha concluido, y ha servido para comprobar la seguridad y decidir la mejor dosis que se está empleando en la Fase 2. Para este paso se ha establecido un Comité de Seguridad, constituido por expertos en clínica, ética y metodología, que revisó los resultados de la primera fase. En esta fase 2, en marcha actualmente, se ha concluido ya satisfactoriamente con siete pacientes.⁽¹⁷⁾

Las investigaciones han evaluado la tolerabilidad y seguridad de la administración de células madre mesenquimales del tejido adiposo. Las mismas tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, son de fácil acceso y presentan una gran capacidad de expandirse durante periodos largos de tiempo sin perder sus características.

Leng et al⁽²⁵⁾ estudiaron a 10 pacientes enfermos con COVID-19, ninguno de los cuales estaba respondiendo al tratamiento estándar contra la enfermedad. De estos pacientes se eligieron a siete (1 crítico, 4 severos y 2 moderados) para recibir terapia con células troncales mesenquimales y tres pacientes del grupo control (severos) para recibir placebos.

Los siete enfermos en el grupo tratado con CTM resultaron recuperados, mientras que de los tres del grupo control uno falleció, otro presentó síndrome de dificultad respiratoria aguda y el último se mantuvo en estadio severo. De manera interesante, 13 días posteriores a la infusión de los pacientes del grupo experimental, todos resultaron negativos para el ácido nucleico de SARS-CoV-2 y no reportaron efectos adversos.⁽²⁵⁾

En el grupo tratado tan solo unos días posteriores a la infusión de células madre, la saturación de oxígeno, los biomarcadores de inflamación y lesión de tejidos como la proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa, la actividad de creatinina-cinasa y la mioglobina se normalizaron.⁽²⁵⁾ También se observaron mejoras significativas en las imágenes de control de tomografía computarizada pulmonar.

Qu et al⁽²⁶⁾ publicaron un metaanálisis en el mes de mayo de 2020 en donde se incorporaron estudios controlados aleatorizados, incluyendo más de 200 pacientes, con SIRA-CoV-19 cuyo tratamiento estuvo basado en la terapia celular intravenosa con CTM de diferentes fuentes para reducir la mortalidad provocada por el COVID-19. En este metaanálisis no se reporta ningún evento adverso serio, más allá de fiebre transitoria no relacionada al trasplante. Se reportan mejoras significativas en las tomografías computarizadas de tórax y en la disminución de todos los marcadores inflamatorios. Las pocas muertes reportadas no fueron relacionadas al trasplante de las CTM. La gran mayoría de pacientes que se encontraban intubados en las terapias intensivas sobrevivieron.



En otro estudio desarrollado recientemente en China y en colaboración con los Estados Unidos, 7 pacientes con neumonía por COVID-19 se sometieron a un trasplante de células madre mesenquimales. Los resultados mostraron que los síntomas clínicos de todos los pacientes mejoraron significativamente dos días después. Entre los pacientes estudiados, uno muy agudo y dos con afecciones más leves fueron dados de alta del hospital diez días después del trasplante.(17)

Cuba no se queda a un lado en la búsqueda de tratamientos efectivos para combatir la pandemia, utilizando la medicina regenerativa como terapia alternativa en la recuperación de pacientes. Investigaciones realizadas por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en La Habana(27) buscan eliminar o disminuir las lesiones inflamatorias intersticiales o fibróticas pulmonares posteriores a la infección. Para ello se eligieron un total de 50 pacientes a los cuales se les administró células madre de su propia sangre. El estudio avanzó satisfactoriamente con un alto índice de recuperación.

Esta premisa de ser los pacientes sus propios donantes, es fundamental ya que no se necesita de donantes para hacer el trasplante.

El tratamiento de medicina regenerativa como terapia para el COVID-19 también se comenzó a implementar en la provincia de Villa Clara en julio de 2020, propiciando una favorable recuperación a la enfermera Yaquelin Collado quien fue la primera paciente con trasplante de células madre que se realizó fuera de la capital cubana como parte del protocolo de la recuperación a la COVID-19. Esta paciente contrajo la enfermedad en Venezuela y fue hospitalizada en Cuba en marzo de 2020, siendo dada de alta en mayo del mismo año. La paciente se mantuvo ingresada en el Hospital Militar Comandante Manuel Fajardo por 59 días y 37 de ellos fueron en terapia intensiva. (28)

Según la Agencia Cubana de Noticias,(28) el doctor Manuel Antonio Arce del Servicio de Medicina Regenerativa de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, indicó que en ella se utilizó, específicamente, este método de sustituir células dañadas por células sanas, tras presentar lesiones pulmonares provocadas por el SARS-CoV-2, y luego de transcurrir seis meses, comprobaron la reparación, restauración y regeneración de las células, tejidos y órganos. Luego de concluir satisfactoriamente el estudio en esta paciente, se ha comenzado a implementar en la provincia la terapia regenerativa como método clave en la recuperación de pacientes críticos y graves, portadores de la COVID-19.

Todos los estudios demuestran la eficacia del tratamiento con una estadística de más del 85 % de pacientes exitosamente recuperados, así como un progreso sorprendente en la regeneración del tejido pulmonar dañado en los pacientes ya recuperados de la enfermedad que fueron sometido a esta terapia

CONCLUSIONES:

Las células madre son seguras y efectivas para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en estadio agudo. Previenen la muerte del tejido pulmonar por sus propiedades inmunomoduladoras y su capacidad de diferenciación. Contrarrestan la tormenta de citoquinas y facilitan la regeneración y reconstrucción de los tejidos dañados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cortés M. Coronavirus como amenaza a la salud pública. Rev. Méd Chile [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];148(1): 124-126. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000100124&lng=es.
2. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Diéguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];19(2):32-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es.
3. Velázquez Pérez L. La COVID-19: reto para la ciencia mundial. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];10(2):25-33. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/763>
4. Bess Constantén S, , Alonso Alomá I, Sánchez Sordo E, López Nistal LM, Martínez Morales MA, Alonso Expósito I, et al. Anuario Estadístico de Salud. ISSN. [Internet] La Habana 2020 [citado 11/08/21] versión electrónica 1561-4433. Disponible en: <https://www.files.sld.cu>files>2020/05PDF.ResultadosdelawebANUARIOESTADISTICODESALUD>
5. Rada G, Corbalán J, Rojas P. Terapias celulares para el COVID-19: Una revisión sistemática viva. Medave [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];20(11): 78-80. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/estudios/RevSistematicas/8079.act?ver=sindisenso>
6. Matos Alviso LJ, Reyes Gómez U, Comas García A, Lluévanos Velázquez A, Reyes Hernández KL, Guerrero Becerra M, et al. Infecciones por Coronavirus y el nuevo COVID-19: Conceptos básicos. Sal Jal [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];7(1):9-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93748>



7. Dabanch J. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2021 [citado 11/08/21]; 32(1):14-19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300924>
8. Pastrian Soto G. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2020 [citado 11/08/21]; 14(3):331-337. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es
9. Arandia J, Antezana G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. Gac Med Bol [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];43(2):172-178. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=SARS-COV-2+estructura&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D1Q9J8-Jxq90J
10. Lozana Requena I, Núñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021 [citado 11/08/21];37(2). Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.372.5490>
11. Parra Izquierdo V, Flórez Sarmiento C, Romero Sánchez C. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. Rev Colomb Gastr [Internet]. 2021 [citado 11/08/21];35(1):21-29. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=inducci%C3%B3n+de+tormenta+de+citocinas+en+pacientes+con+SARS-COV-2&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D9g4718cyzPQJ
12. Quesada Leyva L, León Ramentol CC, Fernández Torres S, Nicolau Pestana E. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 11/08/21]; 21(5):574-581. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000500009&lng=es
13. Cortés Martínez AY. Realidades y mitos de las células madre adultas. Revista Vinculando [Internet]. 2019 [citado 11/08/21]. Disponible en: <https://vinculando.org/salud/realidades-y-mitos-de-las-celulas-madre.html>
14. Guadix JA, Gálvez Martín P, Zugaza JL. Características, aplicaciones y perspectivas de las células madre mesenquimales en terapia celular. Med Clinic [Internet]. 2021 [citado 11/08/21];148(9):408-414. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316306820>
15. Hoogduijn MJ, Roemeling-van Rhijn M, Engela AU, Korevaar SS, Mensah KF, Franquesa M, et al. Mesenchymal stem cells induce an inflammatory response after intravenous infusion. Stem Cells Dev [Internet]. 2016 [citado 11/08/21];22(21):2825-2835. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=mesenchymal+stem+cells+induce+an+inflammatory+response+after+intravenous+infusion&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DvwmSDQo7vpoJ
16. Golchin A, Seyedjafari E. Terapia con células madre mesenquimales para COVID-19: presente o futuro. Stem Cell Rev Rep [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];16(3):427-433. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=mesenchymal+stem+cell+therapy+for+COVID-19&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DFDvVhhuavb4J
17. López Lastra JC, Acosta Behrends C, López Noriega JC. Actualización sobre COVID-19 y posible manejo de sus complicaciones sistémicas graves con células troncales mesenquimales. Rev Cir Bucal Maxilofac [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];16(2-3):61-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97703>
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Características clínicas de los pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];395(10223):497-506. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=clinical+features+of+patients+infected+with+2019+novel+coronavirus&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D7NKyfdVxssUJ
19. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo de células madre mesenquimales en la EPOC. Chest [Internet]. 2016 [citado 11/08/21];143(6):1590-1598. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=a+placebo+controlled%2C+randomized+trial+of+mesenchymal+stem+cell+in+COPD&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DaODfubOjc2UJ
20. Blander J. The many ways tissue phagocytes respond to dying cells. Immunol Rev [Internet]. 2017 [citado 11/08/21];277(1):158-173. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=the+many+ways+tissue+phagocytes+respond+to+dying+cells&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D9vg85kjQHQJ
21. Liang B, Chen J, Hu M. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: a case report. Medicine. Baltimore [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];99(31):21-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402800/>
22. Ricordi C, Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Calletano SM, Álvarez RA, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. STEM CELLS JOURNAL [Internet]. 2021 [citado 11/08/21];10(5):660-673. Disponible en: <https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sctm.20-0472>



23. Quesada Leyva L, Fonseca Rey YL, Fernández Torres S, León Ramentol CC, Nicolau Pestana E, Quintana Verdecia E. Caracterización morfológica de las células de sangre de cordón umbilical. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];36(1):1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100008
24. Metcalfe M. Células madre mesenquimales y manejo de la neumonía COVID-19. Med Farm [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];5(119). Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=transplantation+of+ace2+mesenchymal+stem+cells&oq=transplantation+of+ace2#d=gs_qabs&u=%23p%3DdWBmgMVSizkJ
25. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. Aging Dis [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];11(2):216-228. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=transplantation+of+ace2+mesenchymal+stem+cells&oq=transplantation+of+ace2#d=gs_qabs&u=%23p%3Dv--v6qQoceUJ
26. Qu W, Wang Z, Hare JW, Bu G, Mallea JM, Pascual JM, et al. Cellbased therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome. Stem Cells Transl Med [Internet]. 2020 [citado 11/08/21];9(9):1007-1022. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=cellbased+therapy+to+reduce+mortality+from+COVID-19&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DJcsM_EV-b0oJ
27. Noticias Salud. [Internet]. La Habana, Walkiria Juanes Sánchez. [8 Oct 2020, 11/08/21]; CUBADEBATE; Con resultados alentadores concluye primera fase de ensayo clínico con células madre en pacientes con lesiones pulmonares con COVID-19; 75-78. Disponible en: https://www.cubadebate-cu.cdn.ampproject.org/v/www.cubadebate.cu/noticias/2020/10/08/con-resultados-alentadores-concluye-primer-fase-de-ensayo-clinico-con-celulas-madre-en-pacientes-con-lesiones-pulmonares-por-covid-19/amp/?amp_js_v=a6&_gsa=1&usqp=mq331AQHKAFQArABIA%3D%3D#aoh=16224202625403&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&_tf=De%20%251%24s&share=http%3A%2F%2Fwww.cubadebate.cu%2Fnoticias%2F2020%2F10%2F08%2Fcon-resultados-alentadores-concluye-primer-fase-de-ensayo-clinico-con-celulas-madre-en-pacientes-con-lesiones-pulmonares-por-covid-19%2F
28. Redacción ACN Salud. [Internet]. La Habana. [5 May 2021, 11/08/21]; Agencia Cubana de Noticias; Avanza tratamiento con células madre a pacientes con COVID-19; 17-20. Disponible en: <http://www.acn.cu/salud/79332-avanza-tratamiento-con-celulas-madres-a-pacientes-con-covid-19-en-cuba#:~:text=%E2%80%9CCient%C3%ADficos%20cubanos%20avanzan%20en%20terapia,pueblo%E2%80%9D%2C%20tuite%C3%B3%20Rodr%C3%ADguez%20Parrilla>