Cuba Salud
IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Células madre autólogas en el tratamiento de adultos mayores con lesiones pulmonares recuperados de la COVID-19. Villa Clara

MsC Dr Manuel Antonio Arce González[1],

MsC Alba Marina Díaz Suárez[2],

Lic Carmen Rosa Cantero Marín[3],

MSc Dra. Mayaré Águila Carbelo[4].

[1] Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara /Unidad de Investigaciones Biomédicas, Santa Clara, Cuba, marce@infomed.sld.cu
[2] Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara /Unidad de Investigaciones Biomédicas, Santa Clara, Cuba, albamds@infomed.sld.cu
[3] Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara /Unidad de Investigaciones Biomédicas, Santa Clara, Cuba, carmenrcm@infomed.sld.cu
[4] Hospital Universitario: Arnaldo Milián Castro/Servicio de Imagenología, Santa Clara, Cuba, mayare@infomed.sld.cu

Comentado [T1]: formato

Resumen: **Introducción: Villa Clara cuenta con una estrategia para la aplicación de la medicina regenerativa. Ante el reto impuesto por la COVID-19, la provincia más envejecida del país en cooperación con el Instituto de Hematología e Inmunología realizó una investigación que asumió un paradigma mixto e integrador con un diseño no experimental de un solo grupo con pretest y postest, transversal con alcance descriptivo- correlacional, con el Objetivo de caracterizar los pacientes adultos mayores recuperados de COVID-19 con lesiones pulmonares, según variables clínicas-imagenológicas después del tratamiento con células madre autólogas. Método, se empleó un muestreo no probabilístico incidental casual. De un universo de 41 pacientes tratados entre julio de 2020-abril 2022, 33 fueron adultos mayores. Resultados: El sexo masculino representó el 84,8%, el grupo de edad de 60 a 79 años el 90,9%, la comorbilidad se reportó en el 100% de los pacientes, el 93,9% requirió cuidados intensivos. Conclusiones: se infundieron en todos los pacientes trasplantados más de 200 x 10^6/l de células madre, con una viabilidad superior al 98%, al sexto mes el 96,8% tuvo resolución total de los síntomas. El 100% evidencio mejoría imagenológica.**

Palabras clave: **células madre autólogas, adulto mayor, COVID-19.**

I. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de salud de China reportan a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la aparición de un nuevo coronavirus, el cual se relacionó con un aumento de las infecciones respiratorias agudas en la población de Wuhan. La OMS denominó al virus como SARS-CoV-2, reconocido a partir de 11 de febrero del 2020 como COVID-19.[1] El 11 de marzo del 2020 Cuba confirmaba la presencia de la enfermedad al ser detectada en tres turistas italianos. No obstante, desde el mes de enero el país diseñó un Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la COVID-19.[2]

En China se documentó una prevalencia de COVID-19 entre 15.1% y 26.2% en personas mayores de 60 años, con una tasa de mortalidad general del 5%, siendo del 20% en mayores de 80 años. En Italia la mortalidad reportada fue de 35.6% y 52.3% para las personas en décadas de los 70 y 80 años respectivamente.[1,3] En Estados Unidos, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informó que aunque las personas mayores de 65 años representan el 17% de la población total de ese país, este grupo representó el 31% de las infecciones por COVID-19, el 45% de las hospitalizaciones, el 53% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos y el 80% de las muertes causadas por esta infección.

Esto sugirió que las personas mayores tienen más probabilidades de contraer COVID-19 y tienen peores resultados en comparación con la población general.[1,4]

Villa Clara en el año 2021 reportó un total de 182 900 adultos mayores (97 027 mujeres y 85 873 hombres), lo que representó el 24% de su población, cifras que confirman a esta provincia como la más envejecida del país.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la complicación pulmonar más grave, que causa una alta tasa de mortalidad, donde el daño alveolar difuso es el hallazgo característico en los no sobrevivientes, quienes de 10 a 14 días del inicio de la enfermedad presentan el citado daño durante la fase aguda. Fenómenos como la trombosis en pequeños vasos de los pulmones acompañan al daño alveolar difuso, además de micro trombosis en órganos extra pulmonares.[5,6]

La combinación entre la infección viral, la lesión inmunológica con disfunción multiorgánica y la formación extensa de microtrombos, constituyen un gran desafío para el tratamiento de los pacientes con COVID-19. La fibrosis pulmonar consecuencia de la enfermedad es progresiva y conduce a la disfunción pulmonar y afecta la calidad de vida en los pacientes sobrevivientes.[7] La progresión de la enfermedad 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 de citoquinas, que si persiste se producirá posteriormente falla orgánica múltiple y la muerte.[8,9]

Las células mesenquimales han sido ampliamente utilizadas tanto en investigación básica como en estudios clínicos, su eficacia y seguridad han sido ampliamente reportadas en diferentes patologías inflamatorias inmunorreguladas como enfermedad de huésped contra hospedero y lupus eritematoso sistémico. De igual manera se ha demostrado efectividad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales.[6] A nivel celular, las células mesenquimales parecen tener una inmunidad natural ante el virus debido a sus propiedades inmunomoduladoras, además es conocido que estas células no expresan el receptor ECA 2. 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.[9] Posterior a la infusión de las células mesenquimales por vía endovenosa, aproximadamente el 90% se alojarán en el pulmón, lo que pudiera mejorar el microambiente pulmonar, proteger a las células alveolares epiteliales, prevenir la fibrosis pulmonar y mejorar la función pulmonar.[9,10-12]La terapia in-

travenosa con células madre puede disminuir la concentración de factores proinflamatorios durante el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda-COVID-19.[13]

Surgida en una época de notables avances tecnológicos, la medicina regenerativa tiene como objetivo fundamental la restauración, reparación y regeneración de células tejidos y órganos. Uno de los pilares más utilizados por su seguridad y efectividad es el que deriva del uso de las células madre autólogas.

La presente investigación persigue como objetivo caracterizar los pacientes adultos mayores recuperados de COVID-19 con lesiones pulmonares, según variables clínicas-imagenológicas después del tratamiento con células madre autólogas en Villa Clara.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio que desde el punto de vista metodológico asumió un paradigma mixto e integrador, con un diseño no experimental de un solo grupo con pretest y postest, transversal con alcance descriptivo- correlacional. El estudio mostró una variable independiente que no se modificó en los diferentes sujetos, el tratamiento con células madre autólogas obtenidas por el método del Ficoll, de pacientes adultos mayores con lesiones pulmonares recuperados de la COVID-19 en Villa Clara. La población objeto de estudio estuvo conformada por pacientes adultos mayores con lesiones pulmonares recuperados de la COVID-19, remitidos por el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de la ciudad de Santa Clara al Servicio Científico Técnico de Medicina Regenerativa de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se empleó un muestreo no probabilístico incidental casual, en tanto se incorporaron todos los adultos mayores que cumplieron los criterios diagnósticos diseñados para el estudio.

Se realizaron cuatro cortes: con anterioridad al tratamiento con células madre autólogas, al mes, a los tres y seis meses, lo que facilitó el análisis de la dinámica de cambio de las variables en estudio. Criterio de inclusión: Adultos mayores con diagnóstico de COVID-19, PCR para SARS CoV-2 negativo, con presencia de lesiones pulmonares demostradas por Tomografía Axial Computarizada de alta resolución, en pacientes tratados con el esquema convencional con esteroides, sin mejoría. Se aplicaron las siguientes técnicas e instrumentos a cada paciente: (Antes y después del tratamiento). Escala de disnea modificada del Medical Research Council, Escala de disnea de Borg (modificada), Escala de funcionamiento o rendimiento de Karnofsky, Escala de Bienestar Psicológico de Ryff (adaptada al contexto cubano) y Percepción del estado de salud.

Para dar cumplimiento a los objetivos de la investigación se procedió a recoger la información, previo consentimiento informado. Se procesó y se caracterizó a los adultos mayores según variables clínicas e imagenológicas después del tratamiento con células madre autólogas. El colectivo de autores y ocho especialistas colaboradores desarrolló la investigación.

III. RESULTADOS

La distribución según sexo de los 33 adultos mayores con lesiones pulmonares recuperados de la COVID-19 tratados con células madre autólogas fue de 84,8% para el sexo masculino y 15,2% para el femenino. Según los grupos de edad establecidos predominó el comprendido ente 60 a 79 años con 30 pacientes para un 90,9%, en el rango de 80 y más años se ubicaron 3 pacientes (2 del sexo femenino), el paciente de mayor edad trasplantado fue de 89 años del sexo masculino.

El 100% de los adultos mayores citó alguna comorbilidad, la hipertensión arterial el 80, 3% y la diabetes mellitus el 34, 4%. De los 33 enfermos tratados el 93,9% requirió cuidados intensivos, el resto estuvo hospitalizado en salas convencionales. Sólo 3 (9,1%) de los pacientes tenían las tres dosis de la vacuna Abdala, 16 (48,5%) dos dosis del inmunógeno, 1 (3%) una sola dosis y 13 (39,4%) no estaban vacunados.

El trasplante con células madre autólogas se realizó en 21 (63,6%) de los pacientes entre las semanas 8 y 9, posterior al diagnóstico de la enfermedad. En 12 pacientes se realizó el tratamiento después de la semana 12 (36,4%).

El número de células madre aisladas por el método del Ficoll se comportó en el 100% de los adultos mayores tratados, por encima de los 200 x 10^6/l, 26 entre 200 y 220 x 10^6/l y en 6 fue superior a 220 x 10^6/l. La viabilidad celular fue superior al 98% en el 100% de los pacientes, seis 98%, dieciséis 99% y once 100%.

Los parámetros clínicos y psicológicos mostraron: Escala de disnea modificada del medical Research Council.(mMRC) , la Escala de disnea de Borg(modificada) y la Escala de Karnofsky, normalidad en el 100% de los pacientes al tercer mes de tratamiento, la Percepción del estado de salud, fue buena al tercer mes de tratamiento en el 100% de los adultos mayores. La Escala de Bienestar Psicológico de Ryff adaptada al contexto cubano, mostró un nivel alto, en el 100% de los pacientes al tercer mes.

El consumo de medicamentos y oxígeno medicinal, reveló que antes del tratamiento con células madre autólogas, el 100% de los pacientes consumía hasta 4 medicamentos relacionados con el tratamiento de las lesiones pulmonares y sus secuelas y 19 (57,6%), dependía del oxígeno medicinal. Al mes del tratamiento 21 (63,4%) no consumía medicamento alguno y el 100% ya no requería oxígeno medicinal. Al tercer mes del trasplante de células madre autólogas, el 90,3% no consumía medicamentos, para no reportar consumo alguno en el 100% de los pacientes al sexto mes.

Los principales síntomas y signos reportados antes del tratamiento en los pacientes estudiados fueron: Fiebre (100%), Escalofríos(100%), Tos(100%), Fatiga(100%), Disnea(100%),Anorexia(100%), Pérdida de peso(100%), Trastornos del sueño(100%), Ansiedad(100%). Principales síntomas y signos reportados al mes del tratamiento: Cefalea (51.2%), Trastornos del sueño (51.2%), Tos (41.5%). Al tercer mes los principales síntomas y signos citados fueron: Trastornos del sueño (21.9%), Cefalea (17%), Tos (14.6%), para el sexto mes solo se reportó: Fatiga (7.35 %) y Cefalea (4.9%).

Se consideró que existía desde el punto de vista imagenológico por la TAC de alta resolución de Tórax: Mejoría: Disminución del 20% del grado de alteraciones en los estudios de imagines. Estabilización: La no existencia de modificaciones en los estudios de la TAC de Tórax. Empeoramiento: Aumento del grado de las alteraciones en los estudios de la TAC de Tórax. El 100% de los adultos mayores tratados con células madre autólogas mostró mejoría.

IV. CONCLUSIONES

La aplicación de las células madre autólogas obtenidas por el método del Ficoll en adultos mayores con lesiones pulmonares recuperados de la COVID-19, mostró ser un proceder seguro que logró la recuperación de los parámetros clínicos y mejoría imagenológica en todos los pacientes tratados.

REFERENCIAS

1. Leandro-Astorga, Gustavo; Calvo, Isabel Barrientos. Infección por COVID-19 en población adulta mayor: recomendaciones para profesionales. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 2021, vol. 86, no 629, p. 44-50.
2. Ministerio de Salud Pública: Protocolo vs. COVID-19. Cuba: Minsap; 4 de abril de 2020 [acceso 15/07/2020]. Disponible en: https://files.sld.cu/sars/files/2020/04/Protocoloprovisional-de-Cuba-vs-COVID-4abril2020.pdf
3. Aprahamian I, Cesari M. Geriatric Syndromes and SARS-CoV-2: more than just being old. J Frailty Aging. Published online April 14, 2020, http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2020.17
4. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, Aggarwal CS, Vunnam RR, Sahu N, Bhatt D, Jones K, Golamari R, Jain R. COVID-19 and Older Adults; What We Know.J Am Geriatr Soc. 2020 Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.
5. WorldHealthOrganization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). SituationReport – 54. 2020 [cited 2020 Apr 4]. Availablefrom: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2.
6. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducingmortalityfrom 2019-nCoV: host-directedtherapiesshould be anoption. Lancet. 2020; 395(10224):e35-e6.
7. Glasser SW, Hagood JS, Wong S, Taype CA, Madala SK, Hardie WD. Mechanisms of Lung Fibrosis Resolution. Am J Pathol. 2016; 186(5):1066-77.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and thecellularprotease TMPRSS2 forentryinto target cells. bioRxiv. 2020; 2020.01.31.929042.
9. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cordmesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeuticstrategy in managingcriticallyill COVID-19 patients: the case forcompassionate use. PainPhysician. 2020; 23 (2): E71-E83.
10. Hoogduijn MJ, Roemeling-van Rhijn M, Engela AU, Korevaar SS, Mensah FK, Franquesa M et al. Mesenchymal stem cells induce aninflammatory response afterintravenousinfusion. Stem CellsDev. 2013; 22 (21): 2825-2835.
11. Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, Fischbein MP, Robbins RC, Pelletier MP. Stem cell transplantation: thelungbarrier. TransplantProc. 2007; 39 (2): 573-576.
12. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI et al. Pulmonarypassageis a majorobstacleforintravenous stem cell delivery: thepulmonaryfirst-passeffect. Stem CellsDev. 2009; 18 (5): 683-692
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223): 497-506.