



## Cartas al Editor

**Abordaje terapéutico del SARS-CoV-2 (COVID-19) mediante células mesenquimales de médula ósea alogénica expandidas. Conceptos a propósito de un primer caso en España**



**Expanded Mesenchymal Stem Cells: a novel therapeutic approach of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). Concepts regarding a first case in Spain**

Sr. Editor:

Cuando la respuesta inmune natural no controla la replicación del coronavirus SARS-CoV-2 este induce la producción de macrófagos y granulocitos con la consecuente liberación masiva de células T CD4<sup>+</sup> productoras de IL-6 y otras citocinas proinflamatorias produciendo un daño tisular pulmonar<sup>1,2</sup>. Entre otras afecciones sistémicas esta «tormenta de citocinas» puede causar severos daños tisulares pulmonares y endoteliales vasculares, y consecuentemente a síndromes de insuficiencia respiratoria aguda y cuadros trombóticos que son principales causas de mortalidad<sup>3,4</sup>.

Una terapia antiinflamatoria con capacidad para frenar esta hiperactivación citocínica, asociada a terapia anticoagulante, pudiera ser clave en pacientes con neumonía severa por COVID-19. Este reto fue afrontado por investigadores de la Universidad de Shanghai, infundiendo vía intravenosa una suspensión de células mesenquimales (MSC), registrando rápidas mejorías clínicas, radiológicas y analíticas, comparándolas con las del grupo control no tratado<sup>5</sup>; efectos atribuibles a la liberación masiva de citocinas antiinflamatorias y proregenerativas de estas células que quedan atrapadas en los capilares pulmonares.

En el mundo más de 30 ensayos clínicos se están desarrollando siguiendo esta aproximación, cuatro se han propuesto en España. Por la razón del interés generado, se considera oportuno divulgar el concepto, los fundamentos y el procedimiento de esta terapia innovadora en fase experimental, presentando la experiencia de lo que consideramos ha sido el primer caso de COVID-19 tratado en nuestro país mediante terapia celular mesenquimal endovenosa.

El 22 de marzo de 2020 un miembro de nuestro equipo investigador desencadenó un cuadro de malestar general, fiebre y accesos de tos improductiva, asociándose anorexia ligada a hiposmia e hipogeusia. Inició tratamiento domiciliario con hidroxycloquina 200 mg/8 h y azitromicina 500 mg/24 h.

El incremento de la sintomatología con temperatura superior a 39 °C motivó su ingreso hospitalario el 26 de marzo. La exploración destacó discreta alteración de la oxigenación (Sat.O<sub>2</sub> basal 92%), leucopenia neutrofílica muy marcada con linfocitosis; PCR 19,6 mg/dL, VSG 86 mg/dL; ferritina 2.512 ng/mL; aumento de transaminasas > 3 x LSN; CKD-EPI 68 mL/min y los iones en límite de la normalidad. La radiografía evidenció foco neumónico bilateral de baja intensidad sugestivo de infección vírica y la PCR-SARS-CoV2

confirmó el positivo. Se mantuvo tratamiento con hidroxycloquina 200 mg/12 h, azitromicina 500 mg/24 h y paracetamol 1g/8 h, y se complementó con enoxaparina sódica 60 mg/día, fluidoterapia y oxigenoterapia mediante gafas nasales a 3 L/min.

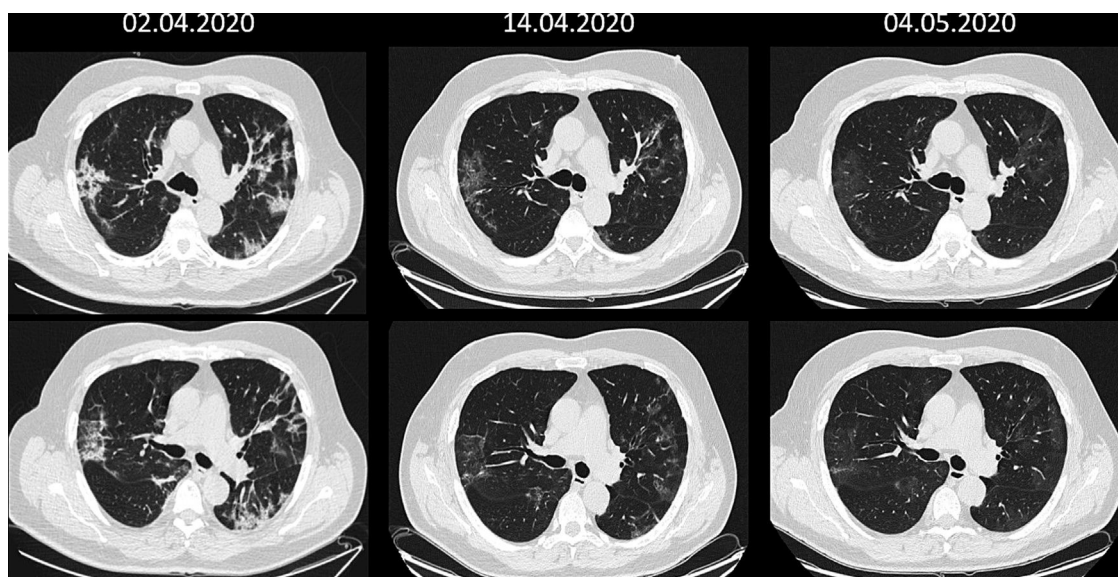
El 31 de marzo el paciente mantenía sintomatología acusada con disnea y valores de laboratorio alterados: Hb 12 g/dL; leucopenia con linfocitosis muy marcada; transaminasas y fosfatasa alcalina elevadas; Dímero-D 307 µg/L (< 230 Ref.), ferritina 2.283 ng/mL y PCR 9,5 mg/dL. La tomografía computarizada (TC) evidenció nueva imagen bronconeumónica periférica en vidrio deslustrado en base del lóbulo superior del pulmón izquierdo y persistencia de la afectación periférica del parénquima pulmonar derecho y engrosamientos vasculares más evidentes que en las radiografías anteriores.

Dado que nuestro equipo investigador acredita amplia experiencia en terapia celular, el 2 de abril, previa autorización y bajo control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, infundimos por vía intravenosa una dosis de 80 x 10 E6MSC de médula ósea alogénica (1 x 10 E6MSC/kg de peso) en suspensión de 100 cc suero salino administrada a razón de 40 gotas/min. Las MSC fueron aisladas y cultivadas bajo normas de correcta fabricación para aplicación clínica (GMP) en el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid.

No registramos ninguna complicación ni efecto adverso. A las 24 horas el paciente se mostró afebril con mejoría generalizada de la clínica y los valores bioquímicos, persistiendo dificultades para la ingesta por hiposmia y la hipogeusia pero que mejoraron notablemente transcurridas 48 horas. A partir del quinto día todos los parámetros bioquímicos se encontraban en rango de normalidad y los síntomas clínicos relacionados con el coronavirus habían desaparecido, manteniéndose la pérdida de apetito y cansancio. La TC mostró una clara mejoría del foco neumónico derecho y de la alteración en pulmón izquierdo. El alta hospitalaria se concedió el día 8 de abril manteniéndose el tratamiento anticoagulante durante un mes.

La PCR-SARS-CoV-2 se negativizó a partir del 6 de abril y al mes la fórmula leucocitaria y el resto de los valores analíticos se habían normalizado, presentando anticuerpos IgM negativos (0,7) e IgG positivos (8,5 +++), frente al SARS-CoV-2. La TC pulmonar casi se había normalizado (ver figura 1 de la TC) y las pruebas de función pulmonar completas resultaron estrictamente normales: FVC 4,35L (97% ref.), FEV<sub>1</sub> 3,64L (105% ref.), índice 70%, TLC 6,10L (90%ref.), DLCO 25,7 mL/min/mmHg (95% ref.).

Aún asumiendo el rol que pudo jugar la inmunidad natural, estando discutidos los efectos beneficiosos de la hidroxycloquina, especulamos que el efecto inmunomodulador y proregenerativo de la administración intravenosa de altas dosis de MSC expandidas pudiera haber sido el principal responsable del favorable curso clínico, biológico y radiológico del caso. Los ensayos clínicos ya en



**Figura 1.** Secuencia coronal a dos niveles del TC torácico pre y postratamiento celular, evidenciando la normalización al mes del tratamiento celular.

curso deberán aportar datos de calidad que permitan avanzar en el conocimiento de esta innovadora propuesta terapéutica.

#### Autorización del tratamiento con Terapia Celular

Autorización por Uso Compasivo de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

#### Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente.

#### Bibliografía

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
2. 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:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Clin Chem Lab Med*. 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml
5. 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*. 2020;11:216–28. doi: 10.14336/AD. 2020.0228.

Robert Soler Rich, Joan Rius Tarruella\*  
y María Teresa Melgosa Camarero

*Institut de Teràpia Regenerativa tisular, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [joan.rius@irtt.es](mailto:joan.rius@irtt.es) (J. Rius Tarruella).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.018>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Coinfección por SARS-CoV-2 y virus Epstein-Barr



#### SARS-CoV-2 and EBV coinfection

Sr. Editor:

La coinfección por dos o más patógenos es un hallazgo frecuente en infectología. No obstante, la infección simultánea por dos virus como el virus Epstein-Barr (VEB) y el coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio grave-2 (SARS CoV-2) no ha sido descrita hasta la fecha. En el contexto de pandemia por coronavirus (COVID-19), cualquier cuadro clínico infeccioso es sospechoso de COVID-19. El confinamiento de la población, en ocasiones, nos hace olvidar que otros patógenos también pueden transmitirse y manifestarse.

Una mujer francesa de 19 años, sin antecedentes de interés, acudió a Urgencias por fiebre de dos días de evolución, edema palpebral bilateral y tumefacción hemifacial derecha. Además de las

manifestaciones cutáneas, la exploración física mostró adenopatías cervicales bilaterales, faringoamigdalitis no supurativa y esplenomegalia.

Los resultados de la analítica y el estudio serológico se resumen en la **tabla 1**. Se detectó la presencia de RNA de SARS-CoV-2 en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de la muestra obtenida mediante hisopado de la oro y nasofaringe. También se detectó la presencia del VEB mediante PCR en sangre (4.700 copias/mL) y plasma (9.600 copias/mL). No se consiguió detectar la presencia del virus de la parotiditis en el cultivo celular de saliva. Se realizaron una radiografía anteroposterior de tórax y una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen que demostró la esplenomegalia (diámetro mayor de 16 cm) en ausencia de hallazgos patológicos pulmonares. Con diagnóstico de mononucleosis infecciosa (MI) simulando parotiditis y Covid-19 «silente», en ausencia de otras complicaciones, se recomendó tratamiento exclusivamente sintomático y de soporte. La