

TRATAMIENTO DE
ALTA COMPLEJIDAD EN TIEMPOS
DE CORONAVIRUS

PÁG. 2

TORMENTA DE
CITOCINAS: UN
CUADRO SUPERADO EN LAS CAR-T

PÁG. 5

EL 'ÁRBOL
FAMILIAR' DE
LA TERAPIA
AVANZADA

PÁG. 7

**TRATAR CON CAR-T
EN LA PANDEMIA**

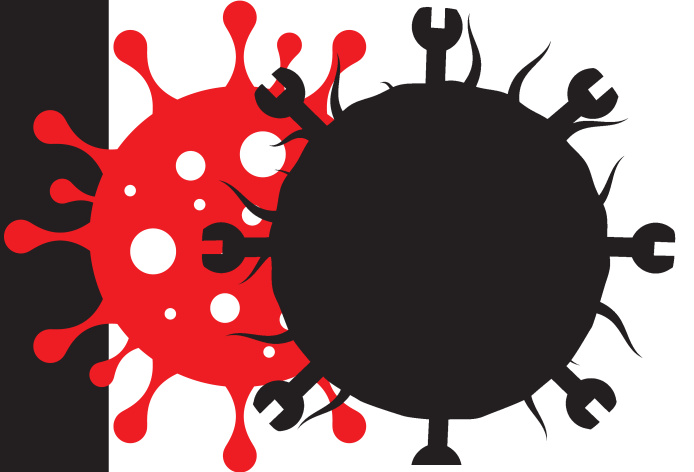
DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ABRIL 2020

CON EL PATROCINIO DE



CAR-T



EN LOS TIEMPOS DEL

COVID-19

La pandemia del coronavirus ha puesto a prueba el manejo de los pacientes graves, como los receptores de células CAR-T. DIANA ha hablado con algunos especialistas que administran la terapia avanzada para recabar cómo afrontan esta realidad insólita.

POR SONIA MORENO
MADRID

LA PANDEMIA DE COVID-19 HA generado una situación sin precedentes en la administración de las terapias celulares, también, por supuesto, en la de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Para determinados pacientes este abordaje es una opción terapéutica vital, que los especialistas implicados han intentado preservar dentro de esta realidad anómala. Con todo, la expansión de las infecciones por el coronavirus SARS-CoV-2 y la enfermedad que provoca ha supuesto una adaptación en la atención a estos enfermos, además de en los aspectos logísticos y administrativos hospitalarios.

Entidades internacionales, como la Sociedad Europea del Trasplante de Médula Ósea y Hematológico (EBMT) o el Consorcio de CAR-T estadounidense han emitido sus recomendaciones. El consorcio estadounidense escribe que “el procedimiento de la terapia con células CAR-T durante la pandemia requerirá discusiones dedicadas sobre los riesgos/beneficios, al tiempo que se equilibra la incertidumbre del futuro cercano. Si un paciente necesita terapia con células CAR-T y puede beneficiarse, afirmamos que se debe proporcionar tratamiento. Se supone que podemos esperar a que pase esta crisis de infección, pero no hay datos fiables que demuestren que esa reducción ocurrirá o cuándo ocurrirá; [...] por lo tanto,

los médicos deben continuar abogando firmemente por este tratamiento y sus pacientes. Hoy, un aplazamiento de la terapia con células T CAR, aunque con una intención temporal, podría ser permanente y, por lo tanto, eliminar una terapia potencialmente curativa”.

En líneas generales, la consigna ha sido continuar los tratamientos, en la medida de lo posible, y valorando a cada paciente de forma exhaustiva; en el caso de presentar la infección por SARS-CoV-2, intentar diferir el tratamiento celular hasta resolverse la infección.

En España, el acceso a esta terapia avanzada fluctúa dependiendo de la situación epidemiológica de cada centro. No se ha percibido igual, por ejemplo, en Andalucía, una zona menos afectada por el coronavirus, que en centros catalanes, especialmente azotados por la infección.

Así lo expone José Antonio Pérez Simón, director de la Unidad de Gestión Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla. “Puesto que la incidencia aquí ha sido más baja que en el resto de España, no nos hemos visto obligados a hacer grandes modificaciones. De hecho, se han seguido aceptando solicitudes de manera rutinaria y el número de camas en nuestra planta no se ha visto afectado”. Si bien en esta planta hospi-

talaria el ritmo no ha cambiado mucho con respecto a las semanas previas a la pandemia, sí se han recogido algunas modificaciones como la realización de pruebas de RT-PCR en el paciente que va a recibir el tratamiento unos cinco días antes de la aféresis y otros cinco días antes del ingreso hospitalario para la infusión. La prueba también se efectúa al familiar que vaya a acompañar al paciente en el ingreso, y una novedad de la *era Covid-19* es que se prohíbe que haya cambios de acompañante, que debe permanecer en la habitación con el enfermo hasta que se da el alta, así como las visitas en el periodo del ingreso. Además, cada vez que deben salir de su habitación para realizarse alguna prueba diagnóstica, han de hacerlo con el pertinente equipo de protección.

La hematóloga del Hospital Universitario de Salamanca Lucía López Corral destaca que el protocolo interno diseñado en su centro al comienzo de la pandemia ha ido variando. “Es dinámico, al principio casi lo actualizábamos cada día; después, semanalmente. Siempre se ha tratado de ajustar a las recomendaciones de los grupos científicos nacionales e internacionales”.

Dentro de las etapas del procedimiento de la terapia con células CAR-T –que incluyen recepción de casos posibles, selección del paciente, planificación de la aféresis

“
En la decisión
terapéutica hay que
valorar cada caso y
en cada momento”

LUCÍA LÓPEZ CORRAL
H. Universitario de Salamanca

“
La situación
epidemiológica en
cada centro ha
marcado el impacto”

JOSÉ ANTONIO PÉREZ SIMÓN
Hospital Virgen del Rocío.

y tratamientos puente, ingreso e infusión del producto y seguimiento posterior–, algunas se han visto más afectadas que otras. La recepción de casos posibles con la discusión en el comité clínico patológico del centro, la revisión del paciente en consulta para confirmar que cumple criterios de selección y la planificación de aféresis “ha podido continuarse, incluso en las etapas más duras”, comenta López Corral. Para ello, se ha recurrido a un circuito Covid-19 *limpio* y a la PCR previa a la aféresis, así como a una vigilancia especial de posibles síntomas de la infección tras este procedimiento. La parte del seguimiento de los pacientes infundidos también ha podido continuar con cierta normalidad en el caso del centro salmantino.

En cambio, han surgido más dificultades en el ingreso. “Cuando empezó la pandemia teníamos a dos pacientes ingresados: uno de ellos había recibido las células CAR-T justo la semana anterior al estado de alarma; y el otro iba a iniciar la linfodeplección. Con ambos, hemos continuado todo el procedimiento de tratamiento con medidas de precaución especiales, sin que haya surgido ningún inconveniente”.

Con respecto a otros pacientes, el comité ha valorado el riesgo y beneficio del ingreso, atendiendo a la pandemia en el centro. “No es fácil”, reconoce. “Es una situación

MAVIRUS

que hay que valorar en cada paciente y en cada momento; no es lo mismo una semana que otra. Es lo que hemos intentando, y seguimos intentando: evaluar paciente por paciente”.

En el otro extremo, y desde una de las zonas geográficas más castigadas por la pandemia, Valentín Ortiz, hematólogo del Hospital Clínic de Barcelona, coincide con sus colegas en que ante un candidato receptor de CAR-T infectado por el coronavirus, la primera opción es intentar retrasar la infusión de células, caso al que no han tenido que enfrentarse. Tampoco, por suerte, “nos hemos encontrado con la situación de que tras el tratamiento, el paciente haya contraído la infección. Lo cierto es que nos hemos visto obligados a detener los ingresos durante un tiempo, debido a la reestructuración global de todos los servicios del centro para priorizar la atención a los pacientes con la Covid-19”.

La preparación de las infraestructuras de este hospital para afrontar la pandemia ha seguido el mismo guión que otros centros. Los circuitos *limpios* de Covid-19, donde se ingresan los pacientes sin el coronavirus, han sido atendidos por personal diferente para reducir la probabilidad de infecciones involuntarias. Al final de cada semana, el personal sanitario se ha sometido a frotis de control para identificar también eventuales positivos.

VUELTA A LA NORMALIDAD.

Como reflejo del paulatino descenso de la curva de pacientes ingresados por Covid-19, poco a poco, los diferentes servicios empiezan a retomar la actividad propia, que mantenían al mínimo o en algunos casos inexistente. En concreto, Ortiz apunta que fue la semana pasada cuando reiniciaron las infusiones de CAR-T en pacientes que ya tenían los productos listos.

No obstante, habida cuenta del retraso en determinados pacientes, calcula que en su planta “tardaremos unos meses hasta normalizar la actividad”, teniendo en cuenta que, ya en muchos casos, la atención hospitalaria en el sistema nacional de salud estaba rozando el límite en el periodo prepandémico.

El Clínic es uno de los centros pioneros en España en las células CAR-T y, junto a la parte asistencial, también mantienen una intensa actividad investigadora. Con todo el país confinado, ha resultado difícil mantener el seguimiento de los pacientes que forman parte de estos estudios. Sin embargo, han logrado mantener abierto los programas de uso compasivo para administrar nuevos productos CAR-T que se están estudiando.

“

Tardaremos meses en recuperar la actividad normal tras los retrasos obligados”

VALENTÍN ORTIZ
Hospital Clínic de Barcelona

“

No hay datos sobre si la infección por SARS-CoV-2 afecta más a estos pacientes”

JUAN LUIS REGUERA
Hospital Virgen del Rocío

La escasa bibliografía publicada no es suficiente para determinar cómo afecta concretamente el SARS-CoV-2 en los pacientes tratados con células CAR-T. “Aparentemente, la Covid-19 no afecta más a los pacientes inmunodeprimidos que a la población general, pero nos faltan datos para asegurarlo”, comenta Juan Luis Reguera, hematólogo en el Hospital Virgen del Rocío. Quizá influya el hecho de que son pacientes muy concienciados sobre las medidas de prevención y con los que las personas cercanas están acostumbradas a mantener un cuidado exquisito en las medidas de higiene. Pero es tan solo una conjetura.

ANÁLISIS RETROSPECTIVO.

Coincide López Corral en la falta de información sobre este punto: “No tenemos datos sobre el receptor de CAR-T en este momento. Y añade que considera aún *verdes* los que han empezado a conocerse en relación al paciente hematológico y el SARS-CoV-2.

Sobre lo que sí hay publicaciones, comenta al hilo Reguera, es de la incidencia de bacteriemia y neutropenia febril derivada de la quimioterapia inicial previa a la infusión del CAR-T. “Empiezan a haber estudios sobre complicaciones infecciosas víricas a medio plazo, entre el mes y los tres meses de la infusión de las CAR-T, derivadas de la hipogammaglobulinemia. Es una complicación hasta ahora menos investigada, en la que es de esperar que ganemos más experiencia. Aquí sí podemos decir que se manifiesta con una incidencia de gripe o herpes mayor a la de la población general.

En cuanto a los datos específicos del coronavirus, Pérez Simón recuerda que el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), promueve la recogida de información para analizar el impacto que ha tenido la pandemia. El objetivo es determinar, por un lado, la incidencia de la propia infección en pacientes trasplantados o con terapia CAR, pero también cómo han afectado los cambios que se han producido en la práctica habitual, tales como los retrasos en el inicio de tratamientos para evitar el colapso en el centro hospitalario. Esa recogida retrospectiva de datos es, en realidad, una tónica habitual en los diferentes servicios hospitalarios.

Al respecto, López Corral apunta que se está registrando toda la actividad para poder determinar eventuales “daños colaterales” de la pandemia o el impacto que la toma de decisiones obligada por esta inusual situación pueda haber tenido en los pacientes. Para eso se necesitará perspectiva.

Dicen que de toda situación pueden extraerse lecciones positivas. Quizá una de las más evidentes en esta crisis sanitaria haya sido la cooperación entre especialistas; el manejo de las CAR-T ha aportado algo de luz en la fase de hiperinmunidad causada por la Covid-19.

POR S. MORENO

LAS PLANTAS DESTINADAS A ENFERMOS con la Covid-19 han roto barreras entre especialistas. Quizá esta sea una de las lecciones positivas que puedan extraerse de la pandemia en el ámbito sanitario, pues, como reflexiona José Antonio Pérez Simón, director de la Unidad de Gestión Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, “la compartimentalización de la Medicina está bien, pero los conceptos biológicos apelan a muchas disciplinas”.

Si bien la terapia CAR-T es un tratamiento de demostrada seguridad, una de las toxicidades que pueden producirse en los pacientes receptores de las células es el síndrome de liberación de citocinas. Precisamente, un cuadro similar aparece en los afectados con mayor gravedad por el coronavirus SARS-CoV-2.

En realidad, esta entidad clínica no es específica de las CAR-T. Con el término de síndrome de liberación de citocinas se describe de forma genérica “cualquier hiperestimulación del sistema inmunológico, causado por múltiples etiologías”, expone el hematólogo del Hospital Clínic de Barcelona Valentín Ortiz. “Puede verse en situaciones diversas graves, como una sepsis. El patrón de citocinas (IL-6, IL-1, INF, entre otras) también varía dependiendo del mecanismo patogénico, aunque en gran parte es compartido”.

La literatura científica que glossa cada día la Covid-19 describe que en una segunda fase de la enfermedad, tras la actividad propiamente vírica, el problema esencial es “la respuesta inmunológica exacerbada”, algo a lo que “los hematólogos estamos muy habituados en varios contextos, y uno de ellos es el de la terapia CAR-T. Así, en esa fase de la Covid-19, se reproduce lo que vemos en algunos casos de la post terapia con CAR-T”, explica Pérez Simón.

Desde hace tiempo, los especialistas que manejan la terapia celular avanzada recurren a inmunomoduladores como el tocilizumab para manejar la tormenta molecular con éxito, hasta el punto de que la mortalidad asociada es anecdótica.

“La experiencia en el uso de esos fármacos inmunomodula-

dores ha enriquecido el conocimiento médico de forma bidireccional”, opina Ortiz. “Los especialistas que ven a pacientes tratados con CAR-T en las unidades de cuidados intensivos han ganado seguridad en el uso de esos fármacos”. Recurren a ellos en otros contextos, y en el caso concreto de los pacientes con Covid-19, “por lo que nos dicen, a falta de los datos de estudios randomizados y controlados, sí se obtiene un efecto clínico positivo”.

Esa respuesta puede ser mayor cuanto más precoz es la administración de los inmunomoduladores, como ya se ha comprobado en el ámbito de las CAR-T, matiza Juan Luis Reguera, hematólogo del Virgen del Rocío.

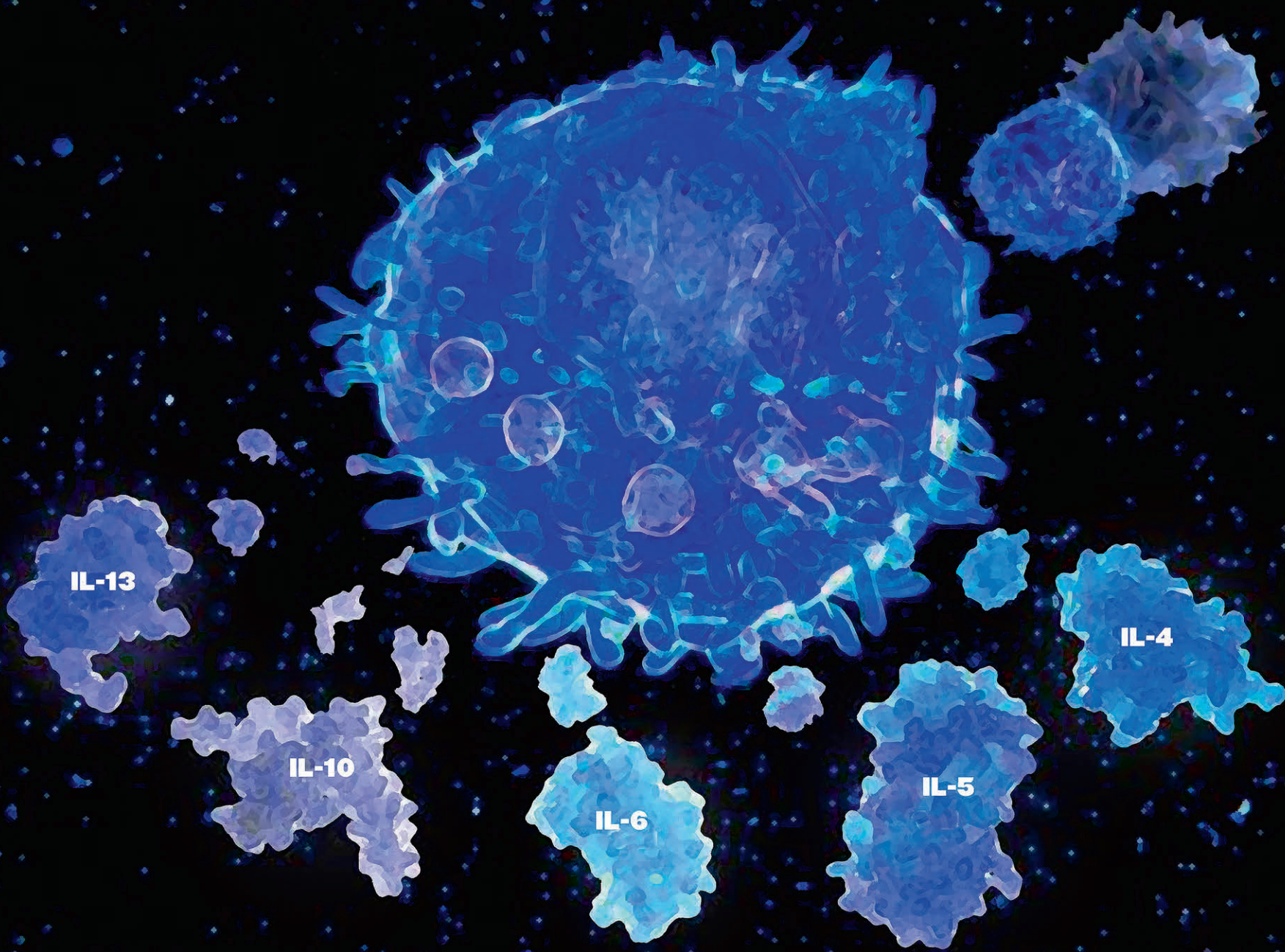
La diferente etiología puede estar entre las explicaciones por las que la tormenta de citocinas en pacientes con CAR-T ya no sea un problema letal, mientras que en el paciente con la Covid-19 se asocia a más riesgo de mortalidad. También, asegura Pérez Simón, “en la infección por el nuevo coronavirus el daño pulmonar marca diferencias”, al margen de que, en general, los pacientes que reciben las CAR-T son más jóvenes que los afectados por la Covid-19.

Pérez Simón señala otra similitud: “También nos resulta familiar la linfocitopenia hemofagocítica: en estos síndromes de activación macrofágica ocurre algo parecido a lo que se está viendo con la Covid-19, que también activa el sistema monocito-macrófago, en este caso por un aumento del interferón. Por no hablar de la respuesta inmune postrasplante, que también reproduce en gran medida lo que está pasando”.

Si el intercambio de conocimiento entre especialistas es una lección positiva que puede extraerse de esta crisis, otra posible se sale de la ciencia pura y dura y atañe al ámbito organizativo. Como destacan esos expertos, en todos los centros se han implantado plataformas de telemedicina para reducir consultas en hospital y minimizar el riesgo de contagios. Para muchos pacientes la consulta telefónica no ha supuesto problema, por lo que, quizá en un futuro, se pueda optimizar de forma rutinaria.

LECCIONES APRENDIDAS

ENTRE HEMATÓLOGOS E INTENSIVISTAS



VENENO

EN LAS CART

El avance biomédico de la terapia CAR se alía con el veneno ancestral de los escorpiones contra el glioblastoma.

POR S. MORENO

EL ESCORPIÓN ESCONDE EL INGREDIENTE de una nueva terapia CAR diseñada para acabar con el glioblastoma. Un equipo de científicos del Centro Médico Nacional City of Hope, en Duarte (California), ha construido y probado en modelo experimental el primer tratamiento de linfocitos T con un receptor de antígeno quimérico (CAR) basado en la clorotoxina, un péptido presente en el veneno del escorpión.

Este pequeño péptido de 36 aminoácidos no es un recién llegado al campo biomédico. La clorotoxina (CLTX) se ha utilizado como tinción para marcar células tumorales en la neurocirugía y

también como vehículo de fármacos, aprovechando su capacidad para superar la barrera hemoencefálica.

La idea de utilizar el derivado del veneno en una terapia CAR la ha aportado Michael Barish, profesor del City of Hope y director del Departamento de Desarrollo y Biología de Células Madre. “Al igual que un escorpión usa toxinas de veneno para atacar y matar a sus presas, nosotros usamos la clorotoxina para dirigir a las células T al ataque de las células tumorales, con la ventaja adicional de que las células T CAR-CLTX se mueven y vigilan activamente el cerebro buscando objetivos”, explica Barish, que es coau-

tor de esta investigación. Aunque podría pensarse que es la clorotoxina lo que mata las células del cáncer, lo que realmente las erradica es la unión específica a las células y la activación de los linfocitos T modificados.

El objetivo del nuevo constructo celular es el glioblastoma, el tumor cerebral más frecuente, y también uno de los cánceres más letales; además del hecho de estar diseminado por todo el cerebro, otra dificultad que plantea su tratamiento es que es un tipo de tumor con un elevado grado de heterogeneidad.

MUESTRAS DE 15 PACIENTES. Para demostrar la capacidad de unión de la CLTX a las células tumorales, los investigadores utilizaron 23 muestras de resecciones de 15 pacientes con glioblastoma. La clorotoxina se unía a una gran proporción —cerca del 80%— de las células, según publicaron en *Science Translational Medicine*.

También estudiaron líneas celulares derivadas del glioblastoma, donde constataron que el receptor se unía al tumor en 21 de las 22 líneas cultivadas, al menos en una proporción del 70%. Para los científicos estos datos muestran la capacidad de la clorotoxina para unirse a células en tumores heterogéneos.

Además, el receptor se adhiere a las células madre del tumor, que

se cree están detrás de la reaparición del cáncer. Asimismo, las células T CAR-CLTX reconocieron y eliminaron amplias poblaciones de células del cáncer cerebral, sin dañar las células no tumorales del cerebro ni las de otros órganos, demostrando así una acción específica.

Otra de las investigadoras, Christine Brown, profesora de Inmunoterapia del City of Hope y subdirectora del Laboratorio de Investigación en Tratamiento con Células T, considera que la inmunoterapia que incorpora la clorotoxina tiene potencial frente a tumores sólidos, lo que resulta “especialmente necesario en pacientes con cánceres difíciles de tratar, como el glioblastoma”. Brown también destaca que “esta es una estrategia completamente nueva para la terapia CAR”, en la que el receptor de antígeno utilizado incorpora una estructura de reconocimiento diferente de otros constructos de este tipo.

Sobre la base de los hallazgos de este estudio, sus autores ya trabajan para llevar la nueva terapia a pacientes diagnosticados con cáncer cerebral con la esperanza de mejorar los resultados clínicos en esta grave enfermedad. Ya cuentan con la aprobación de la agencia reguladora estadounidense FDA para iniciar el primer ensayo clínico con las células T CAR-CLTX.

CRISPR

UN PACIENTE CON CEGUERA CONGÉNITA ES TRATADO POR PRIMERA VEZ CON LA EDICIÓN GENÉTICA ‘IN VIVO’

Por primera vez, se ha utilizado la técnica de edición genómica CRISPR-Cas9 para modificar *in vivo* el gen causante de una enfermedad congénita. A diferencia de experimentos anteriores, donde se toman las células de un enfermo, se modifican mediante edición genética y se vuelven a insertar, en esta experiencia pionera la modificación se ha realizado directamente en el organismo de la persona tratada. El procedimiento, comunicado desde el Instituto Oftalmológico Casey, de la

Universidad de Salud y Ciencia de Oregón (OHSU), en Portland, consistió en inyectar en el ojo de un paciente con amaurosis congénita de Leber gotas microscópicas que transportaban el vector viral con la tecnología CRISPR-Cas9. El genetista Mark Pennesi ha dirigido la parte experimental de la investigación en colaboración con Andreas Lauer, jefe del Instituto Oftalmológico Casey. El objetivo es reparar las mutaciones en el gen *CEP290* causantes de una distrofia retiniana que acaba produciendo ceguera. Según aportan los investigadores de este ensayo, la mayoría de las personas con la mutación nacen ciegos o pierden la visión durante la primera década de vida.

Este paciente es el primero de un ensayo en el que se espera incluir a 18 participantes, tanto adultos como de edad pediátrica (de 3 a 17 años), con este tipo de amaurosis congénita. El estudio clínico cuenta con el beneplácito de las autoridades reguladoras y bioéticas. La fase de reclutamiento del ensayo se ha visto interrumpida temporalmente por la pandemia actual de la Covid-19. Antes de esa circunstancia, se esperaba tener los primeros resultados del trabajo en unos cuatro años. Para Pennesi, “más allá del potencial que ofrece como tratamiento de una forma incurable de ceguera, la edición genética *in vivo* podría también servir de terapia para un amplio abanico de enfermedades”.

CELULAS

LA TERAPIA CON CÉLULAS REPROGRAMADAS MUESTRA POTENCIAL EN LA REPARACIÓN DEL DAÑO TRAS ICTUS

A partir de células de la piel, un grupo de científicos de la Universidad de Lund, en Suecia, ha obtenido células nerviosas que, injertadas en el cerebro de modelos experimentales de ictus, recuperaron la capacidad motora y sensorial. El equipo de Zaal Kokaia y Olle Lindvall, de la universidad sueca, lleva años trabajando en la terapia celular aplicada a la enfermedad neurodegenerativa. Ya había demostrado, en animales de laboratorio, que las células

de la piel humana pueden reprogramarse en tejido nervioso e injertarse con éxito en el cerebro de los roedores. Sin embargo, aún no se sabía si esas células nerviosas serían capaces de establecer las conexiones necesarias para restaurar funciones como la movilidad o el sentido del tacto, por ejemplo. Este trabajo es una respuesta afirmativa a ese interrogante. Según describen en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, una vez implantadas en la corteza cerebral, los científicos estudiaron la evolución de las células durante seis meses. A través del microscopio electrónico, entre otras técnicas de imagen, han

desvelado las conexiones que poco a poco permitieron recuperar los circuitos dañados. “Seis meses después del trasplante, podíamos ver cómo las células nerviosas reparaban el daño causado por el ictus en los cerebros de las ratas”, describe Kokaia. “Hemos visto cómo las fibras de las células trasplantadas crecieron en el otro lado del cerebro, la zona en la que no se había injertado ninguna célula, y allí crearon conexiones. Ningún estudio había mostrado esto”, dice Kokaia, cuyo equipo se plantea iniciar nuevos experimentos para determinar si la terapia celular puede también actuar sobre la memoria y otras funciones cognitivas.



GENEALOGÍA DEL CAR-T

El origen de una de las terapias que ha revolucionado la medicina es la suma de pequeños logros a lo largo de décadas.

TODO AVANCE MÉDICO ES LA suma de pequeños logros de cientos de científicos a lo largo de décadas; la

consecución de la terapia con células CAR-T también lo refleja así. En esta suerte de genealogía esquemática se destacan algunos de los múltiples hitos que han permitido la llegada a la clínica de la terapia avanzada. Como se aprecia a simple vista, nace de los hallazgos aportados por la inmunoterapia, la terapia celular y la terapia génica.

Los antepasados de esta familia de células "reforzadas" bien pudieran encontrarse en la intuición del estadounidense William Bradley Coley. El traumatólogo y oncólogo inició en la

última década del siglo XIX una serie de experimentos -inyectó estreptococos en el osteosarcoma inoperable de un paciente- para probar el potencial del sistema inmune contra el cáncer.

De ahí hasta la primera célula que incorporaba un receptor de antígeno quimérico o CAR, construida por el inmunólogo israelí Zelig Eshhar en los inicios de la década de 1990, son muchos los avances que fueron necesarios en diversos campos biomédicos.

La suma de todos ha cristalizado en dos tratamientos comercializados de linfocitos T con CAR di-

rigida a la molécula CD19. Tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel se aprobaron para el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recurrente/refractario (ambos), y pacientes con leucemia infoblástica aguda de células B hasta 25 años de edad (el primero) hace tres años por la agencia reguladora estadounidense. Posteriormente, la agencia del medicamento EMA aprobó ambos fármacos en Europa. El camino de estos tratamientos no acaba aquí, pero desde luego ya es parte de la historia de la Medicina.

ANNA SUREDA BALARI
JEFE DE SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUT CATALÀ D'ONCO-
LOGIA-HOSPITALET.
PRESIDENTA DEL GRUPO
ESPAÑOL DE TRASPLANTE
Y TERAPIA CELULAR

LOS 'DAÑOS COLATERALES' EN EL SISTEMA



refractaria, así como tres centros pediátricos para el tratamiento de LLA-B refractaria. No existen aún datos sólidos publicados del efecto de SARS-COV-2 en pacientes inmunodeprimidos, ni en receptores de trasplante ni de células CART. También se desconoce si la mortalidad por Covid-19 es superior. Sin embargo estos pacientes tienen un comportamiento particular: cuadros clínicos más severos, excreción viral más prolongada, tasas más altas de progresión del tracto respiratorio superior al inferior y mortalidad más elevada.

Tanto el TPH como el tratamiento con células CART son estrategias de alta complejidad que requieren de la existencia de un equipo multidisciplinar para abarcar las diferentes partes del proceso, desde la preparación del paciente y potencial donante, hasta la realización del procedimiento y el seguimiento posterior. La pandemia Covid-19 ha supuesto una ralentización de ambas estrategias terapéuticas; el número de procedimientos se ha reducido con el objetivo de no incrementar, por un lado, las posibilidades de infección por Covid-19 de pacientes ya severamente inmunodeprimidos y, por otro lado, de minimizar la necesidad de utilizar recursos hospitalarios de alta complejidad (unidades de cuidados intensivos), ya de por sí saturados. La reducción en el número de profesionales cualificados para estos procesos ha contribuido también a la disminución de la actividad.

Finalmente, a estos cambios hay que añadir, en el campo del TPH de donantes no emparentados, las dificultades asociadas por un lado a la logística de la donación: problemas de transporte por cierre de fronteras, disminución de vuelos, cuarentena de los *couriers*, cierre absoluto de algunos registros de donantes y saturación de los centros de colecta y, por otro lado, los relacionados con la salud y disponibilidad de los donantes. Es necesario un análisis del impacto de la pandemia Covid-19 en los programas de trasplante y terapia celular, no sólo con el análisis de la evolución a largo plazo de los pacientes infectados, sino también de los receptores de estas estrategias terapéuticas en este periodo de tiempo.

LA PANDEMIA POR COVID-19 HA SUPUESTO UN CAMBIO RADICAL en el sistema sanitario español, no únicamente por un incremento repentino en el número de pacientes que deben ser atendidos en la asistencia primaria y hospitalaria y que sobrepasan con creces la capacidad de estas estructuras, sino también por la incapacidad del sistema de asumir la atención sanitaria de los no infectados, en tratamiento activo por su enfermedad de base o a la espera de recibirlo. Se han establecido circuitos independientes para vehicular la atención de los pacientes Covid-19 positivos y para los negativos ha habido que adecuar áreas específicas de los centros hospitalarios.

Los servicios de urgencias y las unidades de cuidados intensivos han sufrido una saturación sin precedentes, un porcentaje no despreciable de profesionales sanitarios se ha infectado, y plantillas de muchas especialidades médicas y quirúrgicas se han visto restructuradas no únicamente por la falta de profesionales, sino también por la necesidad de colaborar, junto con otras especialidades, en el cuidado de los pacientes Covid-19 positivos. En resumen, cuando hablamos de la pandemia Covid-19 no únicamente debemos tener en cuenta el impacto del proceso infeccioso en los pacientes, sino también los *daños colaterales* que el manejo de esta pandemia ha supuesto en nuestro sistema sanitario.

En el campo de la Hematología, las estrategias con alto nivel de complejidad están sufriendo, de manera especialmente dramática, los efectos secundarios de la pandemia Covid-19. Ejemplos de ello son el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y las estrategias de inmunoterapia adoptiva con células T, basada en modificaciones del receptor de los linfocitos T y los receptores antigénicos quiméricos (CAR). El TPH es un tratamiento potencialmente curativo en pacientes oncohematológicos. Esta actividad ha crecido progresivamente en los últimos años en España reportándose en 2018, 3.378 TPH.

En España, existen en el momento actual ocho centros designados para el tratamiento con células CART de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B en recidiva o refractario o con leucemia aguda linfoblástica B (LLA-B)

LAS URGENCIAS Y CUIDADOS INTENSIVOS HAN SUFRIDO UNA SATURACIÓN SIN PRECEDENTES

ES NECESARIO UN ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LOS PROGRAMAS DE TERAPIA CELULAR

UN PELO DE NUESTRA CABEZA TIENE un grosor de 50 micrómetros. El tristemente conocido virus mide solo 0,6. Una pequeñez insignificante inversamente proporcional a su potencia devastadora. Analizando al enemigo, uno no puede dejar de preguntarse cómo algo, con un tamaño tan miserable, tiene en jaque a potencias mundiales, comunidades científicas y organizaciones sanitarias. Sé que se trabaja a destajo y que es cuestión de tiempo e inversión de recursos. Un día llegará el tratamiento y la deseada vacuna que nos permitirá coger al Covid-19 por las solapas y mirarle a la cara sin que vea pánico en nuestros ojos.

La palabra mágica para acabar con esta pandemia es *investigación*. Quizá una de las muchas lecciones que vamos a aprender con esta crisis es la importancia de dotar de recursos a esos otros héroes anónimos que nunca vemos. Los que luchan cada día para acabar con enfermedades que no salen en los periódicos, que no hacen tambalear el PIB de un país, pero que generan un sufrimiento íntimo, dolor privado, silencioso. Hace dos años conocí a Daniel Guerrero. Un padre al que un día, a bocajarro, le dijeron que su hija Isabel de seis meses sufría una leucemia mieloblástica aguda que no tenía cura. Antonio Pérez, oncólogo e investigador del Hospital de La Paz, le propuso un tratamiento experimental al que Dani se agarró como te agarras a un salvavidas cuando te estás hundiendo en el océano. Hoy Isabel tiene siete años y la Unidad de Terapias Avanzadas es una realidad que salva la vida de muchos niños con cáncer. Lamentablemente, todavía no a todos. Dani ha volcado su vida en esta causa que ya no es interesada, es completamente altruista y ahora recauda fondos con la Fundación CRIS Contra el Cáncer para vencer a la enfermedad con la investigación. Su lucha me conmovió y, de pronto, un día me vi cruzando el desierto del Sáhara en bicicleta con un maillot con el nombre de niños que no habían tenido la suerte de Isabel. Cada vez que llegábamos a la meta de cada etapa, exhaustos, pensábamos en el sufrimiento de esos peques y sus familias y en el esfuerzo de tantos investigadores que lo daban todo por luchar contra la enfermedad. Esa era nuestra mejor barrita energética. Nosotros sólo

teníamos que pedalear y hacer ruido para conmovir.

La investigación necesita inversión. Es como un motor de Fórmula 1. Puedes tener a los mejores ingenieros del mundo, pero si no les das las herramientas adecuadas y gasolina para alimentarlo ese motor nunca arrancará. No es fácil conmovir. No es fácil conseguir que la gente no mire hacia otro lado. Como decía mi abuela, sólo te acuerdas de Santa Bárbara cuando llueve. Ahora que diluvia sobre el mundo entero todos somos generosos, pero cuando la lluvia cae sólo sobre unos pocos, entonces la epidemia es de indiferencia. CRIS ha conseguido implicar en los últimos años a muchas personas y empresas inmunes a esa enfermedad de indiferencia que han donado para financiar la investigación. No sólo contra el cáncer. En la actualidad, CRIS financia en varios centros proyectos de ensayo clínico de terapia celular contra el Covid-19. Nuestras vidas no serán iguales tras esta crisis. Ojalá que la lección nos sirva para aprender. Ojalá que a partir de ahora políticos y ciudadanos seamos capaces de distinguir lo que es urgente y lo que es importante.

LA PALABRA MÁGICA PARA ACABAR CON ESTA PANDEMIA ES 'INVESTIGACIÓN'

OJALÁ QUE A PARTIR DE AHORA POLÍTICOS Y CIUDADANOS SEPAMOS DISTINGUIR LO URGENTE DE LO IMPORTANTE

ANTONIO LOBATO
PERIODISTA DEPORTIVO
ESPECIALIZADO
EN MOTOR

SANTA BARBARA CUANDO LLUEVE

