



EDITORIAL

Terapia celular en cirugía: más allá de la fístula.

Mariano García-Arranz. Profesor asociado. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Director del laboratorio de Nuevas Terapias. Instituto de Investigación Sanitario Fundación Jiménez Díaz.

La fístula, ese gran dilema para los cirujanos, como en infinidad de ocasiones he podido escuchar al Prof. Damián García Olmo, es esa patología que a los cirujanos colorrectales les incomoda especialmente ya que una cirugía curativa muy agresiva lleva asociado un elevado riesgo de incontinencia fecal y una cirugía paliativa con intención curativa lleva implícito en la mayoría de los casos una recurrencia a medio plazo, en especial en fístulas de Crohn y en criptoglandulares complejas; ambas soluciones generan una importante incomodidad para un no desdeñable número de pacientes y un enorme reto/dilema para los cirujanos (1). Actualmente la terapia celular ha sido capaz de demostrar, que asociada a una cirugía mínimamente invasiva puede dar respuesta a los pacientes sin grandes incomodidades ni para el paciente ni para el cirujano, aunque desafortunadamente a un elevado coste económico por el momento. Aunque si analizamos los costes hospitalarios y farmacológicos de estos pacientes, sin considerar los costes sociales y laborales, quizás no sea tan elevado el coste actual (2).

Una cuestión que no está completamente resuelta es ¿cómo actúan las células en el entorno de la patología fistulosa? Responder a esta pregunta con certeza, hoy por hoy, es imposible. Mucho se ha escrito al respecto sobre su capacidad regeneradora o reparadora en especial a nivel molecular, pero lo cierto es que no parece que haya un sólo mecanismo de acción el que esté implicado en este hito terapéutico. Es bien conocido y está bien demostrado a nivel científico por numerosos grupos de investigación, que las células troncales mesenquimales, conocidas a nivel coloquial como células madre mesenquimales, tienen capacidad inmunorreguladora, lo cual las permite regular el proceso inflamatorio implicado en la mayoría de las patologías del tracto digestivo así como mejorar y controlar el proceso de cicatrización, algo que cada vez se va



conociendo más a nivel molecular y celular pero sobre el cual no sabemos/podemos actuar.

Si analizamos las bases de datos internacionales y registros de ensayos clínicos (3) podemos comprobar que cada vez son más las posibles aplicaciones en cirugía general y del aparato digestivo que se están planteando, con un éxito preliminar basadas en terapia celular. A nivel de patologías hepáticas encontramos ensayos muy prometedores en pacientes con cirrosis o con fibrosis hepática; además se han registrado varios ensayos clínicos en fases muy tempranas para abordar el rechazo frente el trasplante hepático. A nivel patologías esofágicas, se han descrito diferentes tratamientos en fístulas traqueo-esofágicas con éxito mediante terapia celular, bien es cierto que son casos aislados, pero parece que se mantiene el elevado perfil de seguridad de los tratamientos celulares y hay una buena tendencia en la respuesta clínica. Por supuesto, no podemos olvidar los tratamientos, ya casi consolidados en patología fistulosa y fisuras anales, así como en enfermedades asociadas como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la incontinencia fecal donde los registros ya muestran, además de la referida seguridad del tratamiento, una eficacia que está provocando el cambio de algunas guías clínicas de tratamiento. Por último, y centrándonos en la cirugía digestiva, no podemos obviar el tratamiento sobre las anastomosis del tracto digestivo así como sobre heridas crónicas o refractarias posteriores a cirugías; es obvio que esta sorprendente actuación de las células mesenquimales sobre el proceso cicatricial puede provocar un cambio en el futuro para aquellos pacientes que su sistema de cicatrización no es el adecuado y suelen ser un problema crónico para los facultativos y el personal de enfermería que los tratan (4-6).

Realmente el futuro de las terapias avanzadas es muy prometedor, tanto en el caso de la terapia celular como en el caso de la terapia génica. No obstante, el proceso de aprobación de los diferentes fármacos será lento y muy costoso, lo que hace que esta tendencia a la medicina personalizada de precisión tenga un coste muy elevado para los sistemas sanitarios y sólo en el caso de una buena



gestión y ayudas económicas para su implantación se podrá generalizar su uso para diferentes patologías a un coste asequible para los sistemas nacionales de salud.

Ahora bien, hay tres aspectos fundamentales que deben cambiar el concepto de la medicina y principalmente de los agentes implicados en ella, médicos y enfermeras. Los tratamientos de terapias avanzadas son medicamentos vivos, lo cual implica que su manipulación y uso necesita una curva de manejo y aprendizaje para preservar su viabilidad antes de implantarlos en el organismo, segundo los productos de terapia celular deben considerarse como un "arma" más dentro del arsenal que tienen los facultativos para el tratamiento de las diferentes patologías, no la solución; y por último, los resultados de los tratamientos de terapia celular se observan a largo plazo, este medicamento vivo debe adaptarse a su nueva localización tisular y ser capaz de activar a las células madre residentes en el organismo, de ahí que sus efectos sean mejores con el paso del tiempo, algo que se está observando en los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la fecha (7-8).

Referencias.

1. García-Olmo D, Van Assche G, Tagarro I, Diez MC, Richard MP, Khalid JM, van Dijk M, Bennett D, Hokkanen SRK, Panés J. Prevalence of Anal Fistulas in Europe: Systematic Literature Reviews and Population-Based Database Analysis. *Adv Ther.* 2019;36(12):3503-3518.
2. Guadalajara H, García-Arranz M, Herreros MD, Borycka-Kiciak K, Lightner AL, García-Olmo D Mesenchymal stem cells in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2020;24(8):883-889
3. www.Clinicaltrials.gov.
4. de Miguel MP, Prieto I, Moratilla A, Arias J, Aller MA. Mesenchymal Stem Cells for Liver Regeneration in Liver Failure: From Experimental Models to Clinical Trials. *Stem Cells Int.* 2019; 2;2019:3945672.



5. de la Portilla F, Guerrero JL, Maestre MV, Leyva L, Mera S, García-Olmo D, Rodríguez A, Mata R, Lora F. Treatment of fecal incontinence with autologous expanded mesenchymal stem cells: results of a pilot Study. *Colorectal Dis.* 2020 Sep 28. doi: 10.1111/codi.15382
6. Du X, Chang S, Guo W, Zhang S, Chen ZK . Progress in Liver Transplant Tolerance and Tolerance-Inducing Cellular Therapies. *Front Immunol.* 2020;11:1326.
7. Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D, Herreros MD, Gracia-Solana J, Guadalajara H, de la Portilla F, Baixauli J, Garcia-Garcia J, Ramirez JM, Sanchez-Guijo F, Prosper F; FISPAC Collaborative Group Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: A randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(3):295-301.
8. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Diez MC, Tagarro I, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334-1342