

Resultados alejados del implante miocárdico de células madre en la miocardiopatía chagásica

JESÚS HERREROS¹

La insuficiencia cardíaca es uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura por su incidencia y por su impacto social, económico y sobre todo humano. La prevalencia en los Estados Unidos es de 5 millones de pacientes, 300.000 fallecidos/año y 500.000 nuevos casos/año. (1) Las repercusiones anuales para los sistemas de salud son 15 millones de consultas, 6,5 millones de días de hospitalización y 38.000 millones de dólares de gasto sanitario.

El tratamiento quirúrgico clásico de la insuficiencia cardíaca es el trasplante. Sin embargo, la desproporción entre receptores y donantes hace que solamente se puedan beneficiar del trasplante menos del 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca grado D y en algunas miocardiopatías, como la chagásica, el trasplante cardíaco está contraindicado. De ahí la necesidad de desarrollar otras alternativas quirúrgicas como la restauración ventricular, la corrección de la insuficiencia mitral asociada o la asistencia circulatoria definitiva. La aplicación de la biología al tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca que se inició con la cardiomioplastia dinámica ha evolucionando y tiene actualmente su diana en la terapia celular.

Las células madre se han definido como células clonogénicas, lo que quiere decir que tienen capacidad de autorrenovarse ilimitadamente por división simétrica, capacidad de diferenciarse por división asimétrica, posibilidad de reconstruir un tejido por repoblación funcional. Pueden derivar tanto del embrión como de los tejidos adultos (epitelio, sangre, médula ósea, grasa, músculo, sistema nervioso, limbo corneal). De acuerdo con su plasticidad, pueden ser totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.

La terapia con células madre, como estrategia para regenerar tejidos dañados, es una de las áreas más prometedoras del tratamiento de las enfermedades con escasas expectativas de curación y la insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades que más se pueden beneficiar de este tratamiento. El objetivo es regenerar el músculo, reducir la apoptosis, aumentar la expresión del colágeno intersticial y conseguir una producción efectiva de nuevos vasos que aseguren una nutrición adecuada a la zona afectada.

Los resultados de los estudios preclínicos han permitido desarrollar los primeros ensayos clínicos. Se han publicado más de 40 estudios clínicos, la mayoría en cardiopatía isquémica. (2-4) Las células emplea-

das han sido mioblastos, células mononucleares de médula ósea o la subpoblación de células AC133 y, recientemente, células mesenquimáticas, a través de un abordaje quirúrgico asociado con cirugía de revascularización coronaria, endoventricular percutáneo o intracoronario. La evaluación se ha realizado por ecocardiografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones. La mayoría de los estudios han sido de fase I o I/II y han mostrado la factibilidad, la seguridad y la mejoría de la función sistólica ventricular, solamente corroborados por un reducido número de estudios aleatorizados.

La mayoría de los ensayos clínicos se han realizado con células mononucleares de médula ósea, una población heterogénea de células hematopoyéticas y mesenquimáticas que contiene < 0,1% de células madre, aunque varios ensayos estudian las células AC133 de sangre periférica movilizadas con G-CSF. Los resultados muestran, tanto en infartos agudos tratados por vía intracoronaria como en infartos antiguos tratados por un abordaje quirúrgico, una mejoría de la función sistólica ventricular izquierda y de la perfusión sin modificación de los diámetros y los volúmenes telediastólicos, lo cual sugiere que el tratamiento no mejora la remodelación ventricular.

Aunque estudios iniciales mostraban transdiferenciación de células de médula ósea, (5) estos miocitos no se parecían a los cardiomiocitos normales, más pequeños sin sarcómeros. La mayoría de los investigadores han sido incapaces de demostrar transdiferenciación y las células halladas han sido casi exclusivamente leucocitos. (6) Si se produce una transdiferenciación de células endógenas de médula ósea hacia cardiomiocitos anormales, debe estar involucrado el mecanismo de fusión celular, cuyo significado y repercusiones se desconocen.

La mejoría de la función sistólica y de la perfusión miocárdica probablemente es independiente de la transdiferenciación. (7) En la insuficiencia cardíaca se produce una disfunción de las células progenitoras endoteliales, su número está reducido en la circulación, así como la capacidad de migrar y dividirse. Las células CD34+ movilizadas con G-CSF, inyectadas por vía intravenosa dos días después del infarto agudo, se incorporan en la neovascularización del infarto y forman una circulación coronaria quimérica. (6) Una interpretación es que las células CD34+ facilitan la angiogénesis, incrementan la perfusión y previenen

¹ Servicio de Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona, España

la isquemia crónica. Otra posibilidad es que los efectos paracrinos producidos por las células CD34+ sean los responsables del efecto. La citocina mejor estudiada y empleada para la movilización de células progenitoras, G-CSF, puede tener un efecto protector miocárdico. Los cardiomiocitos expresan el receptor G-CSF y el tratamiento con G-CSF protege la muerte celular *in vitro* tanto de los cardiomiocitos como de las células endoteliales. Este mecanismo probablemente no está relacionado con la regeneración miocárdica, sino con la inflamación y/o un efecto crioprotector directo.

La aplicación clínica de la terapia celular en pacientes con miocardiopatía dilatada se ha visto retrasada por la dificultad de desarrollar modelos experimentales válidos. Estas dificultades explican que la aplicación clínica se haya reducido a casos aislados del *Arizona Heart Institute* (8) y a la experiencia argentino-brasileña, (9) principalmente en la enfermedad de Chagas-Mazza. El grupo del Hospital Presidente Perón de Avellaneda, Argentina, liderado por Jorge Trainini, ha sido pionero mundial en el tratamiento de la miocardiopatía isquémica con mioblastos y células mononucleares de médula ósea. (10, 11) Es uno de los equipos con mayor experiencia mundial acreditada y rigor científico en la evaluación de la terapia celular en pacientes con miocardiopatía isquémica. Esta experiencia ha sentado las bases para el desarrollo de protocolos clínicos de tratamiento en la enfermedad de Chagas-Mazza, cuyos resultados se presentan en el artículo "Resultados alejados del implante miocárdico de células madre en la miocardiopatía chagásica": viabilidad de los segmentos a mediano plazo, seguridad y eficacia de la inyección intracoronaria de células mononucleares de médula ósea, mayor regeneración en los segmentos con infarto no transmural. (12) Los resultados a mediano plazo confirman la hipótesis del trabajo: la inyección intracoronaria de células mononucleares de médula ósea es segura y mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo, aunque no alcanza significación estadística por el reducido número de pacientes.

En la miocardiopatía chagásica se producen pérdida de miocitos, fibrosis y activación del colágeno. La matriz extracelular de colágeno está alterada, así como el cociente entre las fibras de colágeno tipos I y III. La integridad de las fibras de colágeno es esencial para preservar la estructura y la forma del ventrículo y protegerlo de la dilatación ventricular y la remodelación. Es importante asociar la regeneración de células con capacidad contráctil y la matriz extracelular, a través de técnicas de ingeniería tisular, cuyo objetivo es reparar los tejidos utilizando biomateriales, célu-

las y sustancias biológicamente activas. (13) El paciente de este estudio tratado con matriz de colágeno asociada con células de médula ósea representa una primicia mundial en la aplicación clínica de las técnicas de ingeniería tisular.

El artículo de Trainini y colaboradores realiza aportes importantes a los conocimientos previos y abre las puertas para que la terapia celular forme parte de las estrategias de esta enfermedad endémica de América. Sin duda, este artículo será precursor de otros estudios de fase II con un número mayor de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Connell JB, Bristol M. Economic impact of heart failure in the United State: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 2003;13:S107-12.
- Herreros J, Chachques JC, Gavira JJ. Regeneración cardíaca. Resultados clínicos. En: Chachques JC, Herreros J, Trainini J, editores. *Regeneración cardíaca*. Buenos Aires: Editorial Magister Eos; 2005. p. 95-107.
- Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini J, D'Attellis ND, Fabiani JN, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical applications. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121-30.
- Sánchez PL, Roman JA, Villa A, Fernandez ME, Fernandez-Avilés F. Contemplating the bright future of stem cell therapy for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3: S138-51.
- Orlic D, Kajstura J, Climent S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
- Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 2005;23:845-56.
- Fazel S. Bone marrow cell therapy for heart disease: a few good men and women wanted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133: 599-600.
- Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:879-88.
- Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:159-66.
- Lago N, Trainini JC, Genovese JC, Barisani JL, Mouras J, Guevara E y col. Tratamiento de la disfunción ventricular posinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:124-30.
- Trainini JC, Lago N, Masoli O, Mouras J, Guevara E, Barisani JL y col. Implante cardíaco de mioblastos. Informe a tres años de seguimiento. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:304-7.
- Trainini JC, Barisani JL, Lago N, Bordone J, Mouras J, Ruiz A y col. Resultados alejados del implante miocárdico de células madre en la miocardiopatía chagásica. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:257-63.
- Cortes Morichetti M, Frati G, Chachques JC. Aplicación de ingeniería de tejidos en cardiología: miocardio bioartificial. En: Chachques JC, Herreros J, Trainini J, editores. *Regeneración cardíaca*. Buenos Aires: Editorial Magister Eos; 2005. p. 199-205.