

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **74**

Suplemento
Supplement **2**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Terapia celular para mejorar la función ventricular y la insuficiencia cardíaca
“Cardiorregeneración”

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Terapia celular para mejorar la función ventricular y la insuficiencia cardíaca “Cardiorregeneración”

Cándido Martín Luengo,* Pedro Luis Sánchez Fernández,* Consuelo Cañizo,* José Ma. González-Santos,* Jesús Herreros, Felipe Prosper*

Resumen

La insuficiencia cardíaca es el punto final común de la mayoría de las cardiopatías. A pesar de la diversidad de modalidades disponibles para tratar la insuficiencia cardíaca y de los evidentes avances conseguidos en los últimos años, la mortalidad se mantiene persistentemente muy elevada, incluso superior a la mayoría de los tumores malignos. La evidencia de que los cardiomiositos pueden multiplicarse ha abierto nuevos vías para tratarla y en esta línea muy recientemente se han iniciado las primeras investigaciones de terapia celular aplicada al miocardio

La terapia celular para regenerar músculo cardíaco ha abierto nuevas expectativas y se han publicado un buen número de estudios en modelos animales pero también en humanos con el objetivo de examinar si la implantación de células madre en músculo necrosado consigue una mejoría en la función ventricular, evita el fallo cardíaco y puede ser útil en el tratamiento en insuficiencia cardíaca. Los ensayos clínicos en humanos han utilizado células madre de diversa procedencia de médula ósea, embrionarias, cardíacas y de músculo esquelético y se han aplicado por vía intracoronaria, transendocárdica y transmiocárdica en pacientes con infarto de miocardio previo. En todos ellos se ha observado una mejoría en la función ventricular global y en la motilidad de los segmentos que presentaban necrosis así como una recuperación del área miocárdica sin viabilidad previa a la aplicación celular. No obstante queda un amplio camino de investigación por recorrer antes de incluir este tipo de tratamiento en la práctica clínica

Summary

CELLULAR THERAPY FOR IMPROVING ATRIAL FUNCTION
AND CARDIAC FAILURE CARDIOREGENERATION

Heart failure is a broad term that encompasses the end stages of the most heart diseases. Despite of the last advances in the treatment of this disease during the last years, the mortality keeps on being very important, even higher than the most malignant tumor's one. The evidence that cardiomyocytes are able to multiply, has made possible new ways to treat the heart failure, and in this sense first investigations of cellular therapy apply to myocardium have begun recently. Myocardium cellular therapy has created expectation, and not only several animal but human models have been published with the propose of study if the mother cell implant in the necrotic myocardium achieves ventricular function improvement, avoids heart failure and could be useful in heart failure treatment. Human clinical trials have used mother cells from different sources, such as red bone marrow, embryonic cells, skeletal muscle, which have been implant by intracoronary, transendocardial or transmyocardial way in patients who had suffered a previous myocardial infarct. An improvement in the global heart function, motility of the necrotic segment as well as the myocardial area recovery that previously was unviable has been observed in all of them. Nevertheless, there is a long way to cover before we could include this therapy in the clinical practice.

Palabras clave: Terapia celular. Cardiorregeneración. Infarto de miocardio. Insuficiencia cardíaca.
Key words: Cellular therapy. Myocardial regeneration. Myocardial infarction. Heart failure.

* Hospital Universitario. Universidad de Salamanca. España.

Correspondencia: Cándido Martín Luengo. Paseo de San Vicente 85-182. 37007 Salamanca. España. Tef: 34.923.291356. Fax: 34 923270008. cmluengo@usal.es

Introducción

La insuficiencia cardíaca es el punto final común de la mayoría de las cardiopatías. El tratamiento de este importante y grave síndrome de la patología cardíaca, que incluye una diversidad de modalidades, consigue evidentes pero insuficientes beneficios en buena parte de la población, afecta y por ello la mortalidad, permanece desesperada y constantemente elevada. El tratamiento causal, los fármacos y el trasplante cardíaco son la base de la terapéutica actual y habida cuenta de sus limitaciones en lograr los resultados esperados, se han abierto otras vías que pueden complementar las ya establecidas en un intento de reducir la incidencia, la prevalencia y de mejorar la calidad y cantidad de vida de los pacientes.

En esta línea se han desarrollado en los últimos 2-3 años una serie de ensayos clínicos que exploran la posibilidad de introducir la terapia celular con el objetivo de recuperar la función ventricular en casos con infarto de miocardio en un intento de prevenir el desarrollo o en todo caso mejorar el perfil pronóstico de la insuficiencia cardíaca si está presente.

Fundamentos

El concepto de que los cardiomiositos de los mamíferos adultos estaban totalmente diferenciados y habían perdido su capacidad de multiplicarse se había mantenido intacto hasta muy recientemente. Beltrami y cols. ponen en duda este concepto al observar, en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio, como una pequeña población de cardiomiositos próximos a la zona del infarto pueden dividirse.¹ El índice mitótico miocítico es del 0.08% en la zona adyacente a la isquemia. Se admite que esta cantidad de miocitos es insuficiente para evitar la depresión de la función ventricular y la aparición de insuficiencia cardíaca.

Bajo estas perspectivas nace el concepto de terapia celular regenerativa utilizando células del propio organismo con capacidad de multiplicarse, llamadas "células madre". El sustrato patológico en el que se han desarrollado los estudios experimentales y clínicos ha sido esencialmente un tejido necrótico tras un infarto de miocardio pero es muy probable que su aplicación pueda extenderse a patologías que cursen con apoptosis/necrosis de miocardiocitos como miocardiopatías dilatadas y otras.

Células madre

Las células madre son un conjunto de poblaciones celulares inmaduras con capacidad de proliferar y multiplicarse en células idénticas a ellas mismas, pero que pueden diferenciarse y adquirir características de células de otros tejidos.

Existen diferentes tipos de células madre, tanto en tejidos embrionarios como en adultos. Las células madre embrionarias pueden diferenciarse prácticamente a cualquiera de los más de 200 tejidos que existen en el organismo (pluripotenciales).

También en los distintos órganos del individuo adulto existen células madre que pueden diferenciarse a tejidos funcionales multipotenciales como las células hepáticas, neurales, de músculo, gastrointestinales o de médula ósea. Estas células, en algunos casos, podrían tener una potencialidad mayor y generar la mayor parte de los tejidos adultos.²

Tipos de células madre: ventajas y desventajas

En la *Tabla I* se exponen con cierto detalle las ventajas e inconvenientes de las distintas extirpes celulares.

a) Células madre embrionarias.

Células con evidente capacidad de generar cardiomiositos y regenerar tejido miocárdico y serían las ideales para conseguir los objetivos, pero tienen un alto potencial inmunogénico, pueden generar tumores *in vivo*, tienen capacidad arritmogénica y están sujetas a im-

Tabla I. Ventajas/desventajas de células embrionarias vs células adultas.

	Embrionarias	Adultas
Ventajas		
Pluripotenciales	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil obtención - Sin objeciones éticas - Capacidad de expansión - Uni, bi, multi o pluripotenciales - Compatibilidad - Trasplante autólogo no inmunosupresión - Aplicación clínica 	
Desventajas		<ul style="list-style-type: none"> - Objecciones éticas - Riesgo de arritmias - Difícil aislamiento - Riesgo de rechazo - Requiere inmunosupresión - Potencial arritmogénico - Alto riesgo de teratocarcinomas

portantes cuestiones de índole ética, por lo que en la actualidad su aplicación se limita a investigación experimental.

b) Células madre cardíacas.

Estudios recientes^{1,3} en el corazón humano demuestran la existencia de células con capacidad proliferativa. Se desconoce de manera fehaciente si estas células están efectivamente en el corazón o provendrían de otros tejidos como la médula ósea. La escasa cantidad de células proliferativas en el miocardio pueden ser insuficientes para lograr una trascendencia clínica pero sí resultaría interesante estimular la migración y proliferación de células madre *in vivo*. Estudios recientes en animales a los que se han administrado factores de crecimiento sugieren la posibilidad de estimular regeneración miocárdica mediante la “movilización” de estas células madre.⁴

c) Células madre de médula ósea.

Estas células han demostrado su capacidad para diferenciarse en fibras musculares y en células endoteliales con capacidad de angiogénesis o vasculogénesis. Se han empleado, en diversos estudios distintas extirpes celulares de medula ósea: células mononucleadas, células endoteliales (con capacidad de contribuir a la neoangiogénesis) y células mesenquimales. Existen diversos estudios experimentales que han observado la capacidad de mejorar la función ventricular y la supervivencia de los animales con infarto de miocardio tras la implantación de células de médula ósea.^{5,6}

d) Células madre musculares.

Las células madre musculares o mioblastos son importantes precursores de fibras musculares. En modelos animales con infarto de miocardio la implantación directa de mioblastos obtenidos de músculo esquelético ha demostrado que estas células tienen capacidad de injertarse y terminar su proceso de diferenciación hacia fibras musculares, lo que contribuye a mejorar la función ventricular y la supervivencia de los animales.^{7,8} Uno de los principales inconvenientes es la imposibilidad de adquirir características de músculo cardíaco para poder transmitir el estímulo y mantener el acoplamiento electromecánico. Sin embargo son muy resistentes a la isque-

mia y pueden adquirir algunas características del músculo cardíaco. Además pueden contribuir notablemente a evitar la remodelación ventricular y a mejorar la función diastólica.

Vías de administración

a) Intracoronaria.

Es una vía sencilla para aplicar células en el territorio irrigado por la arteria culpable de la necrosis. No obstante es posible que la oclusión de pequeños vasos por material trombótico limite el acceso de las células a la zona necrosada y por otro lado es probable que otro número de células se escape hacia la vía venosa.

b) Trasendocárdica.

Una inyección trasendocárdica a través de un catéter intracavitorio sobre la zona en la que previamente se ha determinado la ausencia de viabilidad. Obviamente tiene, por el momento, sus limitaciones técnicas que probablemente serán superadas.

c) Intramiocárdica.

Aunque más invasivo es una vía directa y segura de aplicar las células en el territorio afecto por la necrosis e ideal para pacientes con indicación de revascularización quirúrgica. Se consigue implantar células tanto en los bordes de la necrosis como en el interior de la misma mediante visión directa.

d) Intravenosa.

Sin duda sería la vía ideal, por su facilidad y versatilidad, pero se ignora el número de células que deberían inyectarse para que una cantidad suficiente alcanzara el miocardio. Un número más o menos importante de células pueden ser atrapadas por otros tejidos y particularmente el pulmón y además sólo el 3% del gasto cardíaco llegará al ventrículo izquierdo.

Experiencia clínica

Los resultados positivos observados en estudios experimentales en los últimos 4 años han impulsado la puesta en marcha de estudios clínicos en fase I/II de viabilidad y seguridad de regeneración cardíaca con células madre.

Hasta el momento se han publicado ocho estudios clínicos en los que se ha utilizado, para la aplicación de células, las vías percutánea, intracardíaca o intramiocárdica y se han implantado

células mononucleares de médula ósea, células enriquecidas en progenitores hematopoyéticos o endoteliales y mioblastos. En todos los casos

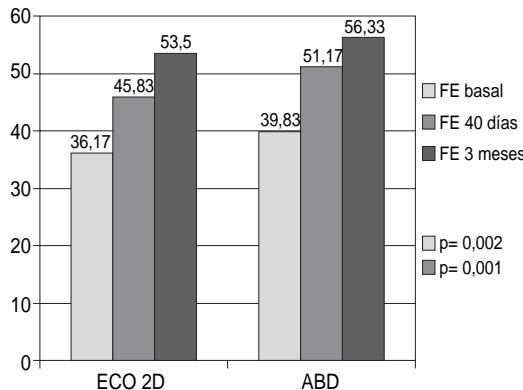


Fig. 1. Valoración función ventricular izquierda por ECO 2D y ECO ABD.

FE: fracción de eyeción ventrículo izquierdo. ABD: Detección automático bordes

existía un infarto de miocardio previo, reciente o antiguo y se complementó con procedimientos de revascularización. Se han utilizado técnicas de imagen y función para analizar los cambios en la función ventricular global y segmentaria y en la viabilidad del tejido miocárdico (ecocardiografía, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones y spect).

Resultados del ensayo con mioblastos: grupo español

La Clínica Universitaria de Navarra y el Hospital Universitario de Salamanca en España, han llevado a cabo un estudio de implantación de mioblastos en pacientes con infarto antiguo de miocardio a los que se practicó simultáneamente revascularización coronaria quirúrgica.⁹

Población

Un total de 12 pacientes fueron incluidos en el estudio.

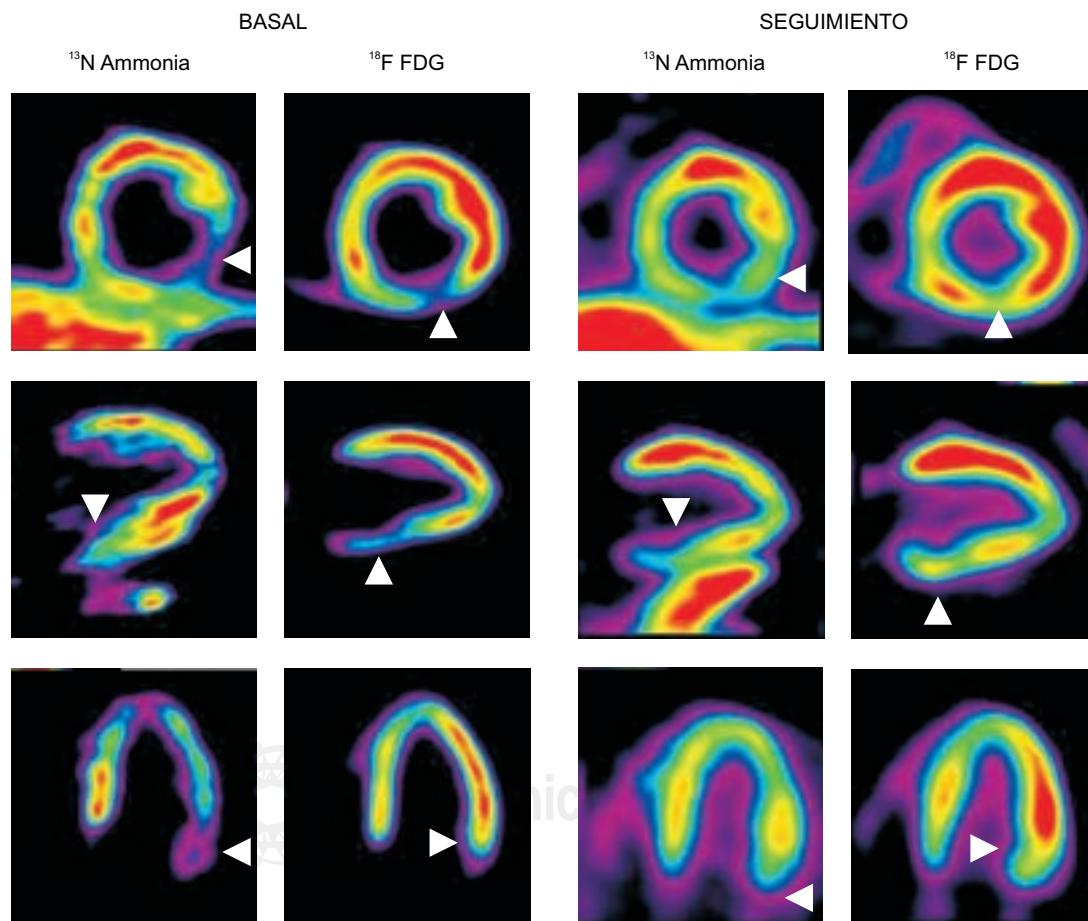


Fig. 2 . PET ¹³N Ammonia y ¹⁸F FDG. Análisis basal y 3 meses tras cirugía

Tabla II. Función regional. Segmentos con motilidad anormal (índice de mejoría motilidad parietal).

	Basal	40 días	3 meses	p*
Global	1.73 ± 0.14	1.40 ± 0.07	1.25 ± 0.07	0.0001
Segmentos tratados	2.64 ± 0.13	2.03 ± 0.16	1.64 ± 0.16	0.0001
Segmentos no tratados	1.29 ± 0.13	1.1 ± 0.06	1.05 ± 0.04	0.02

P* = comparación entre estado basal y el seguimiento a 3 meses.
Los resultados se presentan como media y desviación estándar

- Todos habían sufrido un infarto de miocardio de más de un mes y presentaban una cicatriz aquinética/disquinética sin viabilidad determinada por PET (¹⁸F-FDG).
- Todos los pacientes tenían indicación de revascularización quirúrgica y habían firmado el consentimiento informado.
- Edad entre 30-80 años.
- Fracción de eyección superior a 25%.

Métodos

Se practicaron estudios ecocardiográficos, de tomografía con emisión de positrones y gammagráficos, antes de la intervención y en el seguimiento. También holter de 24 horas. Se realizó un seguimiento clínico durante 1 año.

Tres semanas antes de la cirugía se practicó, bajo anestesia local, una biopsia del músculo vasto externo del muslo y de inmediato se procedió al cultivo en suero autólogo.

A las 3-4 semanas el paciente fue sometido a cirugía coronaria y una vez que fueron realizados los pontajes coronarios, se procedió a aplicar mediante varias inyecciones subepicárdicas los mioblastos cultivados, alrededor de la zona de necrosis.

Resultados

No hubo fallecimientos y a todos los pacientes se les pudo realizar las exploraciones complementarias durante el seguimiento. La fracción de eyección mejoró de 35.5% antes cirugía a 53.5% a los 3 meses ($p=0.002$). La ecocardiografía mostró una marcada mejoría en la motilidad regional en aquellos segmentos tratados con mioblastos a los 3 meses, $p=0.0001$. Los estudios cuantitativos con PET ¹⁸F-FDG mostraron un significativo incremento ($p=0.012$) en la viabilidad de la zona infartada a los tres meses. Los

resultados más relevantes quedan expresados en las *Figuras 1 y 2* y en la *Tabla II*.

Además en el control electrocardiográfico ambulatorio (Holter) no se detectaron arritmias ventriculares tanto en hospital como en el seguimiento. Todos los pacientes recibieron durante tres meses amiodarona y no hubo necesidad de implantar un desfibrilador automático en ningún paciente en contra de los hallazgos de la serie de Mesnaché.¹⁰

Conclusiones

En pacientes con infarto antiguo de miocardio, el tratamiento con implantación de mioblastos combinado con cirugía de by-pass coronario es seguro y viable, está asociado con una mejoría en la función global y regional del ventrículo izquierdo, mejora la viabilidad en el tejido necrótico y no induce arritmias. Por todo ello resulta ser una prometedora terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular sistólica.

Perspectivas actuales y futuras

El interés que despierta la terapia celular en la insuficiencia cardíaca se centra fundamentalmente en las expectativas que genera un procedimiento que intenta recuperar la función ventricular en un miocardio con un sustrato necrótico/apoptótico. Es decir se dirige al origen del problema más que a controlar las consecuencias del mismo.

En el momento actual puede asumirse que estos procedimientos pueden llevarse a cabo con cierta seguridad, son viables y parecen mejorar significativamente la función ventricular, regional y la remodelación y sin duda de confirmarse en un mayor número de estudios pueden y deben producirse implicaciones clínicas de gran trascendencia.

No obstante una serie de preguntas deben ser resueltas antes de extenderse hacia una aplicación clínica. ¿cuál/s son la célula/s madre ideal? ¿Cuántas células deben implantarse? ¿Cuál es la vía ideal de aplicación? En qué momento del infarto de miocardio ¿en la fase aguda o en la crónica? ¿Pueden ser útiles en otro tipo de fallo cardíaco, como en las miocardiopatías dilatadas? Estas y otras preguntas promueven la necesidad de seguir investigando en esta área, con estudios multicéntricos y controlados antes de incluir este procedimiento como una terapia convencional en clínica.

Referencias

1. BELTRAMI AP, URBANEK K, JASTURA J, YAN SM, BUSSANI R, ET AL: *Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction.* N Eng J Med 2001; 344: 1750-7.
2. JIANG Y, JAHAGIRDAR BN, REINHARDT RL, SCHARTZ RE, ET AL: *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow.* Nature 2002; 418: 41-9.
3. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, LIMANA F, JAKOUNIU K, QUAINI F, ET AL: *Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival.* Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10344-9.
4. LAFLAMME MA, MYERSON D, SAFFITZ JE, MURRY CE: *Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human heart.* Circ Res 2002; 90: 634-40.
5. TOMITA S, LI RK, WEISEL RD, MICKLE DA, KIM EJ, SAKAI T, ET AL: *Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function.* Circulation 1999; 100: II247-56.
6. SHAKE JG, BAUMGARTNER WA, SENECHAL G, MEYERS J, REMOND JM, ET AL: *Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects.* Ann Thorac Surg 2002; 73: 1919-25.
7. KESSLER PD, BYRNE BJ: *Myoblast cell grafting into heart muscle: cellular biology and potential applications.* Annu Rev Physiol 1999; 61: 219-42.
8. TAYLOR DA, ATKINS BZ, HUNGSPREUGS P, JONES TR, REEDY MC, HUTCHESON KA, ET AL: *Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation.* Nat Med 1998; 4: 929-33.
9. HERREROS J, PROSPER F, GAVIRA JJ, GARCÍA-VELLOSO MJ, BARBA J, SÁNCHEZ PL, CAÑIZO C, RABAGO G, MARTÍ-CLIMENT JM, HERNÁNDEZ M, LÓPEZ-HOLGADO N, GONZÁLEZ-SANTOS JM, MARTÍN-LUENGO C, ALEGRIA E: *Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction.* Eur Heart J 2003; 24: 2012-2020.
10. MENASCHE P, HAGEGE AA, VILQUIN JT, DESNOS M, ABERGEL E, POUZET B, ET AL: *Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction.* J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1078-83.

