

Implante cardíaco de mioblastos. Resultado en el seguimiento a tres años

JORGE C. TRAININI^{MTSAC}, NOEMÍ LAGO^{MTSAC}, OSVALDO MASOLI^{MTSAC},¹ JORGE MOURAS, EDUARDO GUEVARA^{MTSAC},² JOSÉ L. BARISANI^{MTSAC}, ALEJANDRA I. CHRISTEN, SALVADOR CHADA

Dirección para separatas:

Jorge C. Trainini
HIGA Presidente Perón,
Anatole France 773 -
(1870) Avellaneda, Provincia de
Buenos Aires
e-mail: jctrainini@hotmail.com

RESUMEN

Este trabajo se analiza como una continuación de una de las primeras experiencias publicadas en el mundo sobre implante clínico de células con mioblastos, cuyos resultados fueron editados en este mismo órgano de difusión.

Si tomamos en cuenta los segmentos comprometidos y los dividimos en infarto transmural, infarto no transmural, isquémicos y normales, hallamos que sobre 68 segmentos pasibles de estudio en los 4 enfermos sobrevivientes a los $33 \pm 6,05$ meses hubo un claro retroceso de los segmentos con infarto transmural y un incremento en los segmentos no transmurales e isquémicos. En los segmentos con compromiso transmural, éstos retrocedieron de 15 a 3, lo cual representa una reducción del 80% ($p = 0,0005$). El análisis de los segmentos no transmurales debe ser exhaustivo. Si bien globalmente aumentaron de 7 a 10, los segmentos no transmurales registrados originariamente en el preoperatorio descendieron de 7 a 2, un 72%. El aumento global de estos segmentos no transmurales puede explicarse por los segmentos incorporados tanto por el avance de la enfermedad como a expensas de los transmurales, en claro retroceso del tejido fibrótico.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:304-307.

Palabras clave >

Mioblastos - Implante celular - Insuficiencia cardíaca

INTRODUCCIÓN

Las primeras experiencias en la búsqueda de regeneración cardíaca en fase clínica se llevaron a cabo en diversos centros del mundo con mioblastos. (1-7) Rápidamente, sin haber tenido resultados concluyentes sobre estas células a nivel del análisis clínico en los pacientes implantados, para lograr ese efecto terapéutico la búsqueda se amplió con el empleo de células madre de la médula ósea. Estas células de utilización más sencilla abrieron pronto un nuevo panorama, el cual fue explorado en forma multicéntrica.

En todas estas experiencias, tanto con mioblastos como con células de la médula ósea, una dispersión de variables en la metodología empleada impidió concentrar el conocimiento en relación con las numerosas preguntas que la técnica requiere en su desarrollo, las cuales siguen preocupando a la comunidad médica. (8) El tipo de células que se han de emplear, (9) las vías terapéuticas, los mecanismos de acción, la plasticidad celular y su acción a largo plazo son dilemas que aún deben resolverse en futuros trabajos sobre este tema. En lo que respecta a los resultados alejados, esta presentación intenta esclarecer algunos aspectos de su fase clínica a 33 meses de aplicados. Este trabajo se analiza como una continuación de una de

las primeras experiencias publicadas en el mundo sobre implante clínico de células con mioblastos, cuyos resultados fueron editados en este mismo órgano de difusión (10) con análisis a los 6 meses de su realización. Debe considerarse que la serie que aquí se presenta es breve en cuanto a número de pacientes, lo cual hace del valor de las consideraciones de análisis una observación relativa, pero tiene la trascendencia de la evolución de esos primeros pacientes implantados con mioblastos en el mundo. Además, consideramos que es un deber estricto en relación con la ética del empleo del conocimiento la divulgación del seguimiento de observaciones pioneras, si éstas se han observado con los métodos que nos permiten discernir sobre este tema respecto de las técnicas que podemos emplear actualmente. Y esto lo consideramos de importancia en la presentación de esta experiencia acumulada en el tiempo, más allá de la circunstancia de que se asume relacionada con la adquisición de nuevas capacidades con series escasas en número.

El objetivo de esta comunicación es comprobar únicamente la evolución de los segmentos con necrosis transmural que fueron tratados con implante de mioblastos a los $33 \pm 6,05$ meses. No persigue analizar sobrevivencia ni variables funcionales. Los estudios originales de cada paciente se revaluaron en su totalidad.

Población

De los 5 pacientes incluidos en el primer informe, (10) un paciente falleció por insuficiencia cardíaca a los 13 meses, secundaria a un nuevo infarto de miocardio. Por lo tanto, al no haber completado el seguimiento, este paciente se descartó del análisis. En este informe se incluyen los restantes 4 pacientes que sobrevivieron. Pertenecen al sexo masculino con una edad media de 61 ± 6,4 años (rango 52-66), portadores de disfunción ventricular posinfarto y con indicación de cirugía de revascularización miocárdica en un área remota. La localización del infarto fue inferolatero-posterior (n = 2), inferior (n = 1) e inferoposterior (n = 1). Todas las áreas infartadas tenían coronarias ocluidas y no revascularizables.

En su totalidad, los pacientes tenían síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca en clase funcional II, evidencias de isquemia miocárdica en el territorio de la arteria descendente anterior (única arteria revascularizada) demostrada por angina y/o pruebas funcionales, ecográficas y radioisotópicas o angina que no respondía al tratamiento médico.

El análisis del ventrículo izquierdo se realizó en un modelo de 17 segmentos, a través de la utilización de pruebas de perfusión miocárdica con *gated*-SPECT ^{99m}Tc sestamibi en reposo y posesfuerzo. Se utilizó un puntaje (*score*) de cuantificación de los defectos de perfusión de entre 0 y 4 en cada segmento evaluado, en el que 0 = normal, 1 = hipoperfusión leve, 2 = hipoperfusión moderada, 3 = hipoperfusión severa y 4 = aperfusión.

Se consideran segmentos con ausencia de viabilidad transmural (infarto transmural) a los que tienen un puntaje de perfusión de 4 o 3 en las adquisiciones de esfuerzo que no revierten en el reposo y no muestran engrosamiento en las imágenes gatilladas. La ausencia de viabilidad es transmural (infarto no transmural) cuando en las adquisiciones de reposo el puntaje de perfusión cambia a 2 o 1.

Se inyectaron un promedio de 200 ± 47 × 10⁶ células en un volumen de 3,9 ml ± 1,4 (rango 3-6) y con un porcentaje de células CD56+ (mioblastos) del 54% ± 8,6. Los sitios de implante fueron en promedio de 22 ± 8 (rango 10-27).

Estadística

Las variables continuas están expresadas como media ± desvío estándar (DE) y se compararon mediante la prueba de la *t*, mientras que las variables discretas se analizaron con la prueba de McNemar. Se consideró de significación estadística un valor de p < 0,05.

Seguimiento

A los 33 ± 6,05 meses de seguimiento promedio (rango 29-42 meses) todos los pacientes se hallan en CF I. La fracción de eyección mostró un incremento desde el 36% ± 6,1% en el preimplante al 46% ± 12,2% (p < 0,05); por su parte, el DDVI pasó en ese lapso de 61,7 ± 4,6 mm a 59 ± 5,8 mm (p = ns). En cuanto a los segmentos comprometidos, en las Tablas 1 y 2 y en la Figura 1 pueden verse las modificaciones halladas en cada uno de ellos.

DISCUSIÓN

La aparición de técnicas de reparación del tejido cardíaco con las propias células del organismo (autogénico) ofrece un ámbito fascinante en la consideración de una nueva concepción terapéutica. Marelli (11) utilizó a partir de 1992 mioblastos indiferenciados cultivados para reparar tejido cardíaco no viable en trabajos de investigación. Luego de la fase previa experimental en grandes animales, realizada entre 1996 y 1999 en el Hospital Broussais de París, en 2000 se inició la aplicación de este procedimiento en seres humanos en

Tabla 1. Segmentos transmursales, no transmursales (no T) e isquémicos. Evolución a los 6 y a los 33 meses

	T	Viabiles		Normales	Total
		No T	I		
Pre	6 + 4 + 3 + 2 15	1 + 0 + 3 + 3 7	0 + 2 + 0 + 0 2	10 + 11 + 11 + 12 44	68
6 meses	2 + 4 + 1 + 1 8*	3 + 0 + 2 + 2 7	0 + 0 + 0 + 1 1	12 + 7 + 13 + 12 50	68
33 meses	2 + 1 + 0 + 0 3#	3 + 3 + 2 + 2 10	1 + 0 + 2 + 1 4	11 + 9 + 13 + 12 45	68

T: Transmurales. No T: No transmursales. I: Isquémicos. Pre: Preoperatorio.
 Los números superiores indican cantidad de segmentos en cada uno de los 4 pacientes.
 El número inferior indica el total de los segmentos en los 4 pacientes.
 * p = 0,0082 *versus* pre.
 # p = 0,0005 *versus* pre.

Tabla 2. Evolución de los segmentos transmursales por paciente a los 33 meses

Pacientes	Transmurales	Evolución a:			
		No transmursales	Isquémicos	Normales	Sin mejoría
1	6	3	1	0	2
2	4	3	-	0	1
3	3	1	1	1	0
4	2	1	-	1	0
Totales	15	8	2	2	3

Francia (Assistance Publique, Hopitaux de Paris). Actualmente, numerosos centros en todo el mundo presentan líneas de aplicación clínica con implante tanto de mioblastos como de células madre de la médula ósea.

La combinación de la genética con la biología celular ha posibilitado la realización de cultivos celulares en el

desarrollo de determinadas líneas filogenéticas para proceder al autorreparo de órganos afectados. (12, 13) No sólo es factible en este paradigma médico –que puede inaugurar una nueva era en la terapéutica– encontrar soluciones para el corazón, sino también para otras áreas como las enfermedades neurológicas, hepáticas, diabetes, miopatías y alteraciones osteoarticulares.

El análisis estricto de la eficacia de este trabajo debe relacionarse en sus resultados con el objetivo básico planteado, el cual consiste en observar los cambios cinéticos producidos en las áreas no viables, metabólicamente inactivas e irvascularizables, las cuales fueron implantadas con mioblastos (Figura 2). En este aspecto son fundamentales los estudios que evidencien contractilidad en los segmentos tratados con células implantadas, ya que estos pacientes concomitantemente fueron revascularizados. Esta situación constituye una limitante en este protocolo, aunque los pacientes presentaban únicamente isquemia en el área anteroseptal, remota a las escaras inyectadas. Por otra parte, sabemos que no más de un 10% de los segmentos no viables tienen la expectativa de mejorar con la revascularización miocárdica aislada. Además, los segmentos fibrosos tienen menos de un 25% de cardiomiocitos viables. Debido a que se necesita por lo menos el 50% de miocitos funcionalmente viables para que la revascularización sea exitosa, es concebible reflexionar que este cambio de la viabilidad en los segmentos discinéticos y acinéticos pudo deberse al implante celular, lo cual significa un contraste con la cantidad de segmentos recuperados a los $33 \pm 6,05$ meses de seguimiento en nuestros pa-

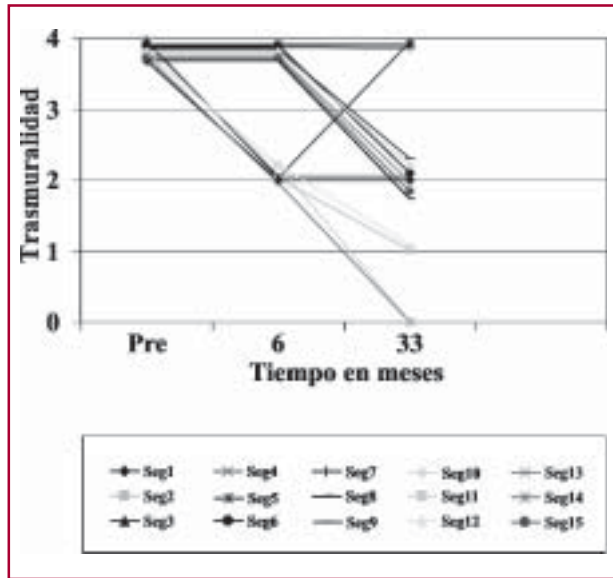


Fig. 1. Evolución de los segmentos con necrosis transmural. 4-3: Segmentos con necrosis transmural. 2: Segmentos con necrosis no transmural. 1: Segmentos isquémicos. 0: Segmentos normales.

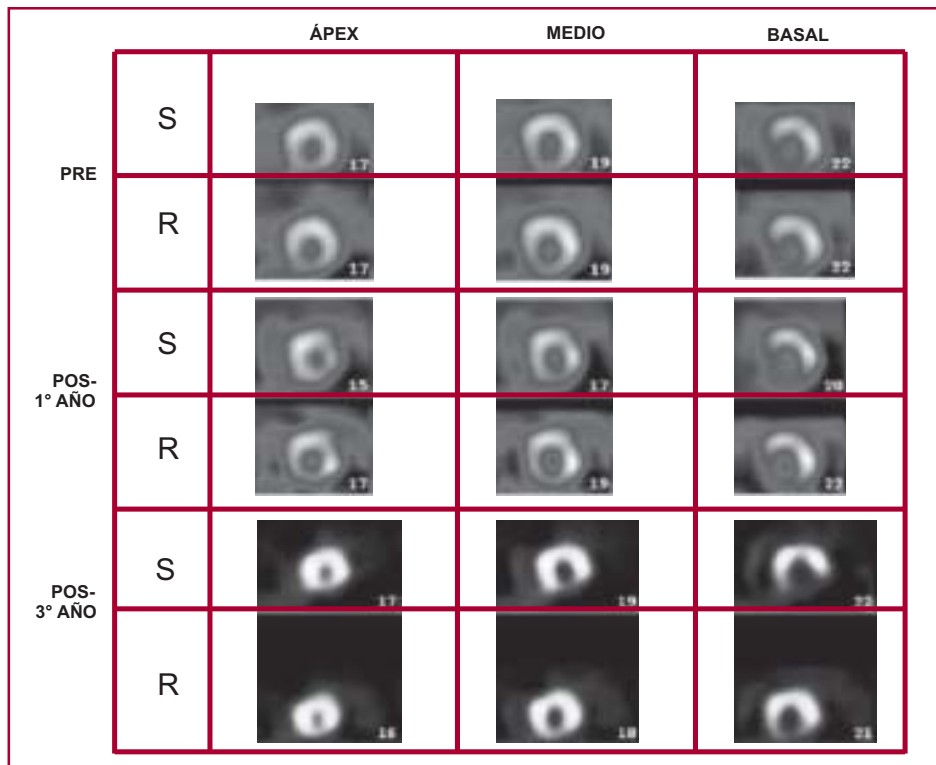


Fig. 2. Evolución de la perfusión en un paciente.

cientes en el análisis crítico ($p = 0,0005$) (Tablas 1 y 2). Herreros y colaboradores, (14) en 12 pacientes tratados con mioblastos en el curso de cirugía cardíaca, hallaron una mejoría notoria en el índice del puntaje (*score*) de motilidad regional en los segmentos implantados, que pasó de $2,64 \pm 0,13$ en el preoperatorio a $1,64 \pm 0,16$ a los 3 meses.

Si tomamos en cuenta los segmentos comprometidos y los dividimos en infarto transmural, infarto no transmural, isquémicos y normales, hallamos que sobre 68 segmentos pasibles de estudio en los 4 enfermos sobrevivientes a los $33 \pm 6,05$ meses hubo un claro retroceso de los segmentos con infarto transmural y un incremento en los segmentos no transmurales e isquémicos. En los segmentos con compromiso transmural, el retroceso fue de 15 a 8 a los 6 meses ($p = 0,0082$) y a 3 segmentos a los 33 meses, lo cual corresponde a una reducción del 80% ($p = 0,0005$). El análisis de los segmentos no transmurales debe ser exhaustivo. Si bien globalmente aumentaron de 7 a 10, los segmentos no transmurales registrados originariamente en el preoperatorio descendieron de 7 a 2, un 72%. Se puede explicar que el aumento global de estos segmentos no transmurales, analizado con la evaluación radioisotópica en cada uno de ellos, correspondió a segmentos incorporados tanto por el avance de la enfermedad como a expensas de los transmurales, en claro retroceso del tejido fibrótico.

SUMMARY

Myoblast Transplantation for Cardiac Repair. Results of a Three Year Follow-Up

This study was performed as a follow-up of one of the first reports published in the world literature regarding the clinical implant of cells with myoblasts (previously reported in this journal). A total of 68 evaluable segments were analyzed and categorized in 4 groups: transmural infarction, non transmural infarction, ischemic or normal. In 4 patients who survived after 33 ± 6.05 months, there was a frank decrease in the number of segments with transmural scars, and an increase in the number of non-transmural and ischemic segments. The number of segments with transmural involvement decreased from 15 to 3, i.e., an 80% reduction ($p=0.0005$). A comprehensive assessment of non-transmural segments showed that although the overall number of such segments increased from 7 to 10, segments which were reported preoperatively as non-transmural scars de-

creased from 7 to 2, i.e., 72%. The overall increase in segments with non-transmural scars may be explained either by progression of the disease or by segments with transmural scars which have improved to non-transmural involvement due to a reversal in the fibrotic process.

Key words > Myoblasts - Cell transplantation - Congestive heart failure

BIBLIOGRAFÍA

1. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
2. Chachques JC, Herreros J, Trainini JC, editores. Regeneración Cardíaca. Buenos Aires: Magister Eos Ed; 2005.
3. Atkins BZ, Lewis CW, Kraus WE, Hutcheson KA, Glower DD, Taylor DA. Intracardiac transplantation of skeletal myoblasts yields two populations of striated cells in situ. *Ann Thorac Surg* 1999;67:124-9.
4. 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.
5. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano, Mouras J y col. Trasplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:324-7.
6. Chachques JC, Herreros J, Trainini JC. Cardiomioplastia celular. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:138-45.
7. Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, Prosper F, Trainini JC, Blanchard D, et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002;27:570-8.
8. Trainini JC, Cichero D, Bustos N. Cardioimplante celular autólogo. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:137-42.
9. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras J, et al. Myoblast transplantation for myocardial repair: a clinical case. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:503-5.
10. Lago N, Trainini JC, Genovese J, Barisani JL, Mouras J, Guevara E y col. Tratamiento de la disfunción ventricular posinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:90 (abstract).
11. Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1992;1:383-90.
12. Chachques JC, Herreros J, Prosper F, Trainini J, Carpentier S, Carpentier A. Autologous-human-serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Circulation* 2003;108(Suppl 4):IV-623.
13. Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prosper F, D'Attellis N, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121-30.
14. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.