

Regeneración cardíaca

JESÚS HERREROS¹

En los últimos años hemos presenciado cómo las células madre han pasado de ser un concepto de interés científico a ocupar tantas páginas en las revistas científicas como en la prensa. Los conocimientos que se vienen produciendo han disparado las expectativas de las células madre en la curación de las enfermedades cardíacas, neurológicas, hepáticas, miopatías, diabetes y enfermedades osteoarticulares. La medicina regenerativa ha adquirido cada vez más fuerza. (1) Una célula madre posee dos características principales (2): a) Autorrenovación: capacidad de proliferar durante un tiempo prolongado dando lugar a células hijas idénticas a ella. b) Diferenciación: capacidad de diferenciarse hacia células maduras y funcionales.

Las células que han sido objeto de estudios experimentales son: células madre esqueléticas (mioblastos), células de médula ósea, obtenidas por aspiración o en sangre periférica tras movilización, con cuatro líneas celulares, células madre hematopoyéticas, células madre mesenquimáticas, células progenitoras adultas multipotentes y células progenitoras adultas endoteliales; cardiomiocitos fetales, neonatales o adultos, cardiomiocitos auriculares para marcapasos cardíaco, adipocitos, células endoteliales vasculares, células madre embrionarias y líneas celulares.

Desde el año 2000 se han desarrollado más de treinta ensayos clínicos de factibilidad y seguridad de la regeneración cardíaca con células madre. Estos estudios han estado sujetos a cierto grado de controversia por la falta de consenso, sobre si hay suficientes evidencias que apoyen el inicio de la investigación clínica. En los ensayos publicados se han utilizado las vías intramiocárdica transepicárdica, intramiocárdica endoventricular percutánea, intracoronaria percutánea; se han implantado células mononucleares de médula ósea, células enriquecidas de progenitores hematopoyéticos o endoteliales y mioblastos. El grupo dirigido por Jorge Trainini en el Hospital Presidente Perón de Avellaneda ha sido uno de los pioneros en el mundo con tres ensayos clínicos: mioblastos autólogos implantados por vía epicárdica, células progenitoras de médula implantadas por vía epicárdica, células progenitoras autólogas de la médula implantadas por vía intracoronaria.

La regeneración cardíaca con mioblastos es atractiva por su origen autólogo, su rápida expansión *in vitro*, la diferenciación bien definida hacia fibras musculares y su resistencia a la isquemia. (3, 4) Los estudios experimentales han demostrado la superviven-

cia y la maduración de miofibrillas maduras de los mioblastos implantados en la cicatriz fibrótica postinfarto. Los estudios clínicos sugieren una mejoría de la función con incremento de la fracción de eyección, índice de motilidad regional e índice de viabilidad con PET - ¹⁸F-FDG en los segmentos tratados. (5-7) La inyección de mioblastos cultivados en suero de ternera fetal se ha acompañado de arritmias ventriculares severas, (5) que ha obligado a implantar un desfibrilador automático en los estudios en fase II en curso de Genzyme y Bioheart. Esto se explica por el volumen de la solución inyectada y por la capacidad antigénica del suero heterólogo. (7-9)

El estudio de J. Trainini y colaboradores "Tratamiento de la disfunción ventricular postinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos", (10) publicado en este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, es un artículo histórico porque fue el primer ensayo clínico que realizó el cultivo de los mioblastos en suero autólogo y aplicó volúmenes reducidos de la solución inyectada. Sus resultados y la experiencia de los otros grupos que hemos realizado el cultivo en suero autólogo han demostrado que la inyección de mioblastos no genera arritmias ni modifica el curso postoperatorio de una cirugía de revascularización coronaria. (8, 9, 11) En un modelo de infarto agudo de miocardio en cerdos hemos demostrado que la inyección de mioblastos cultivados en suero heterólogo se acompaña de linfocitosis severa, eosinofilia, presencia de granulomas y microcalcificaciones, mientras que en los cerdos con implante de mioblastos cultivados en suero autólogo no se produce esta reacción inflamatoria. (8)

La mortalidad celular en las primeras horas supera el 90% y es mayor cuando el implante se realiza en el centro de la escara fibrótica, debido a la disminución del oxígeno y de nutrientes. El implante celular, preferentemente en áreas periféricas y la asociación de angiogénesis terapéutica puede mejorar la supervivencia. Aunque se ha demostrado la supervivencia de los injertos después de un año, es posible que una supervivencia limitada a mediano plazo requiera implantes periódicos. (9) En un estudio experimental no concluido aún hemos observado que en cerdos con implante de mioblastos la supervivencia de los mioblastos se reduce en los meses siguientes y simultáneamente se desarrolla una angiogénesis con un número importante de nuevos vasos a los tres meses.

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

Tradicionalmente se había considerado que los mioblastos regeneraban músculo solamente. Sin embargo, este estudio experimental sin concluir sugiere que los mioblastos pueden desarrollar también angiogénesis, sirviendo de plataforma para la acción de determinados agentes, como puede ser la liberación de factores de crecimiento/angiogénicos que mejoran la supervivencia del injerto y estimulan la contracción de las células cardíacas hibernadas.

Las células madre de médula ósea han demostrado mayor capacidad para diferenciarse en fibras musculares y células endoteliales. No hay acuerdo sobre si antes de la implantación las células deben cultivarse en condiciones que promuevan la diferenciación hacia células "cardíacas", o bien si deben ser trasplantadas sin modificar, esperando que señales locales dirijan su diferenciación hacia el fenotipo cardíaco. Varios grupos han utilizado células mononucleares de médula ósea inyectadas por vía intracoronaria o transepicárdica en infartos durante la fase aguda o en infartos crónicos. En estos estudios se observa una mejoría de la función ventricular y de la reserva coronaria. (7, 8) La mejoría de la función ventricular en los estudios con inyección intracoronaria de células mononucleares de médula ósea obliga a revisar los mecanismos de acción.

Entre las células progenitoras de la médula, las células que expresan el antígeno AC133+ están particularmente enriquecidas en progenitores endoteliales. Nuestro grupo ha promovido un ensayo cuyo primer paciente fue incluido en noviembre de 2003. A pacientes sin posibilidades técnicas de revascularización en la región del infarto se les administra G-CSF para estimular la producción y la movilización. Al quinto día se obtienen y se seleccionan las células AC133 que se inyectan el séptimo día (200×10^6), asociándose con revascularización de otras regiones. Este protocolo se complementa con otro, cuyo primer paciente está previsto incluirlo en el segundo trimestre de 2004, utilizando la vía percutánea intracoronaria.

Aunque se pensaba que la administración de células de médula ósea no generaba complicaciones, ha surgido la alarma con dos publicaciones recientes: microinfartos e inflamación después de inyección de células mesenquimáticas de médula ósea en un modelo experimental (11) y reestenosis precoz de los *stents* cuando se asocia inyección intracoronaria de células mononucleares de médula y G-CSF. (12)

Los resultados de los estudios experimentales y de los primeros ensayos clínicos en fases I y II han abier-

to el camino a las aplicaciones clínicas del trasplante celular autólogo para la regeneración cardíaca. Los estudios multidisciplinarios en curso probablemente vayan modificando con rapidez las estrategias de tratamiento, antes de elaborar una "guía de práctica clínica", con evidencias clínicas suficientes para obtener el consenso y la aceptación por los grupos investigadores. En este sentido, estudios como el presentado por el grupo del Dr. Jorge Trainini con el entusiasmo, rigor y honestidad científica que lo caracteriza ayudan a responder interrogantes no resueltos en un área tan compleja como es la biología celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lagasse E, Shizuru JA, Uchida N, Tsukamoto A, Weissman IL. Toward regenerative medicine. *Immunity* 2001;14:425-36.
2. Prósper F, Herreros J, Alegría E. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:935-9.
3. Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, Prósper F, Trainini JC, Blanchard D, et al. Treatment of heart failure with autologous myoblasts. *Herz* 2002;27:570-8.
4. Chachques JC, Duarte F, Herreros J, Prósper F, Giamboni R, Julia P, et al. Cellular myogenic and angiogenic therapy for patients with cardiac or limb ischemia. *Basic Appl Myol* 2003;13:29-37.
5. Menasché 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.
6. Herreros Prósper F, Pérez A, Gavira JJ, García-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with nonacute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;41:879-88.
7. Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prósper F, D'Attellis N, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical applications. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 1121-30.
8. Herreros J. Terapia celular. Resultados clínicos y estrategias de tratamiento. *Cardiovasc Risk Factors* 2004;13:54-64.
9. Chachques JC, Herreros J, Trainini JC. Cardiomioplastia celular. *Rev Arg Cardiol* 2003;71:138-45.
10. Lago N, Trainini J, Genovese J, Barisani JL, Mouras J, Guevara E y col. Tratamiento de la disfunción ventricular postinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos. (Cardioimplante de mioblastos). *Rev Argent Cardiol* 2004;72:124-130.
11. Vulliet PR, Greeley M, Halloran M, MacDonald KA, Kiittilesen MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783-4.
12. Kang H-J, Kim H-S, Zhang S-Y, Park K-W, Cho H-J, Koo B-K, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.