

Trasplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica

JORGE C. TRAININI, NOEMI LAGO, JORGE DE PAZ, DANIEL CICHERO, ROBERTO GIORDANO, JORGE MOURAS, JOSE L. BARISANI

RESUMEN

El caso que se presenta trata de un paciente con diagnóstico de miocardiopatía isquémico-necrótica, en clase funcional H con antecedente de infarto inferoposterolateral, al cual en el acto quirúrgico de la cirugía de revascularización tradicional a la arteria descendente anterior se le implantaron en la zona no viable mioblastos autólogos previamente cultivados. En el seguimiento se comprobó recuperación de la motilidad en dichas zonas, anteriormente acinéticas. Este implante constituye el primer paciente en América latina al que se le realiza este procedimiento. *REV ARGENT CARDIOL* 2002; 70: 324-327.

Palabras clave Cardiomioplastia celular-Mioblastos autólogos- Implante de mioblastos

INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta al 1% a 2% de la población, en el 70% de los casos la etiología es isquémico-necrótica. Esta aterotrombosis determina en su consecuencia obliterativa la muerte de cardiomiocitos y su reemplazo por colágeno cicatrizal, lo cual lleva a una modificación de la geometría ventricular. A través de este remodelado ventricular se llega a la esfericidad del ventrículo izquierdo (VI) y a la IC.

Si el VI posee unos 5.500 millones de cardiomiocitos, un infarto agudo de miocardio (IAM) determina en su población celular una merma hasta llegar a los 3.800 millones. Hasta ahora se consideraba imposible la replicación de los miocitos humanos. Últimamente este concepto no regenerativo del miocardio ha cambiado, ya que en realidad existe un recambio activo que permite conservar la masa celular. De esta manera, el corazón se renovaría en forma completa en un plazo de cinco años. (1)

Estos conceptos se vieron desarrollados a partir de 1992 cuando Marelli (2) en forma experi-

mental utilizó mioblastos indiferenciados, cultivados para reparar tejido cicatrizal en el miocardio. Menasche (3) en el año 2000 presentó los primeros casos clínicos en los que se utilizó este procedimiento. El paciente, causa de esta presentación, representó en el momento de su cardiointerplante celular autogénico el número 21 en el mundo y el primero de América latina.

CASO CLINICO

Paciente de 66 años, sexo masculino, con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Dislipémico, hipertenso, diabético tipo II, ex tabaquista, hiperuricémico, sedentario y con un sobrepeso que alcanzaba un índice de masa corporal de 26,2 kg/m². Como antecedente cardiovascular presentaba dos eventos isquémicos agudos: en enero del año 2001, IAM de cara inferior complicado con bloqueo auriculoventricular (AV) de tercer grado, con reversión espontánea y en julio de 2001 extensión del infarto a cara posterior y lateral.

Se presenta a la consulta con angor en clase funcional (CF) II (New York Heart Association).

Al examen físico se encontraba normotenso con medicación y no presentaba ningún signo semiológico relevante. La radiografía de tórax indicaba un índice cardiotorácico levemente aumentado sin signos de congestión venocapilar pulmonar. El electrocardiograma mostraba bradicardia sinusal (55 latidos por minuto), bloqueo incompleto de rama derecha y secuela de necrosis de cara inferior. Su ergometría fue anormal por infradesnivel del ST de 2 mm a 300 kgm. El eco estrés con dobutamina mostró un diámetro diastólico del VI (DDVI) de 64 mm con acinesia inferoposterior (basal y medial) y lateral (basal, medial y apical), con una fracción de acortamiento del 17% y un índice de motilidad parietal en reposo de 1,87. En la perfusión miocárdica se comprobó necrosis en los segmentos inferior (basal, medial y apical), lateral y posterior con hipocinesia anterior y septal. La fracción de eyección (Fey) era del 38%. La coronariografía diagnóstica lesión de tres vasos: severa en las arterias descendente anterior (DA) y diagonal. La arteria coronaria derecha y circunfleja se mostraban subocluidas y sin lecho distal.

Previo consentimiento informado del paciente, en diciembre 2 de 2001 se realizó una biopsia muscular y se extrajeron del vasto lateral del muslo 8 gramos, que tras procesamiento fue llevado a cultivo. Al mismo tiempo se inició la impregnación con amiodarona en el paciente para evitar luego del implante celular episodios de arritmias documentadas en la literatura y en conversaciones con investigadores de Francia. A las tres semanas de iniciado el cultivo se llevó a cabo la cirugía de revascularización miocárdica.

Técnica quirúrgica

Se realizó puente mamario-DA sin circulación extracorpórea, seguido de 10 implantes intramiocárdicos en la zona inferoposterolateral de una suspensión de 3 cm que contenían aproximada-

mente 250 millones de mioblastos autólogos cultivados, con monitoreo de la segmentación cardíaca con eco transesofágico.

Evolution

El posoperatorio curso sin complicaciones y el paciente fue dado de alta a los 15 días de operado. El seguimiento fue clínico, con Holter y exámenes para probar viabilidad miocárdica a través de la recuperación de la motilidad. No presentó arritmias y la amioradona se suspendió después de 60 días.

A los 6 meses se encuentra asintomático, en CF I y el eco estrés mostró que el grosor parietal de la zona implantada pasó de 5 mm a 9 mm, con recuperación de la motilidad en cara posterior y lateral (Tabla 1).

DISCUSION

Los métodos terapéuticos utilizados para combatir la enfermedad coronaria y sus consecuencias hasta el momento han sido el tratamiento médico, la revascularización miocárdica endoluminal o quirúrgica, así como la resección de la escara fibrotica para evitar el remodelado perjudicial.

En numerosos centros, a partir del año 2000, se da inicio a la fase clínica de un nuevo método terapéutico para este tipo de pacientes. Consiste en injertar células cultivadas en zonas fibroticas con el fin de proceder a la reparación de la zona infartada. En este procedimiento, denominado cardiimplante celular, teóricamente se pueden utilizar diversos tipos de células, entre las que se encuentran cardiomiocitos embrionarios, fetales y adultos autólogos, *stem cell*, células musculares lisas, células de la estroma de la médula ósea y líneas celulares obtenidas por ingeniería genética, aunque en la práctica clínica se han utilizado casi únicamente mioblastos autólogos y en algunos casos *stem cell*. (4, 5)

Tabla 1
Cuadro comparativo preimplante y posimplante de mioblastos

<i>Parámetros</i>	<i>Preimplante</i>	<i>6 meses posimplante</i>
DDVI	64 mm	65 mm
Fracción de acortamiento (%)	17%	20%
Grosor parietal	5 mm	9mm
Motilidad parietal		
-Inferior (basal-medial-apical)	Acinesia	Acinesia
-Lateral (basal-medial-apical)	Acinesia	Hipocinesia
-Posterior (basal-medial)	Acinesia	Hipocinesia leve
-Anterior (basal-medial-septal)	Hipocinesia	Normocinesia
Índice de motilidad basal	1,87	1,5

Los mioblastos, preferentemente utilizados, se encuentran en el inicio de la línea evolutiva que lleva a los miocitos primitivos que dan origen a células musculares lisas, estriadas y cardíacas. (6)

El objetivo en nuestra experiencia ha sido el de evaluar cambios cinéticos en áreas de fibrosis cardíaca secundarias a IAM, como resultado del implante de mioblastos autólogos. Se incluyen en el protocolo de estudio pacientes con edad entre 21 y 75 años, en CF 11-III (NYHA), con FEV menor o igual a 40%, con zona acinética sin viabilidad.ad comprobada por dos métodos distintos. Por razones éticas, el

procedimiento se realiza en pacientes que tengan indicada la cirugía de revascularización convencional para segmentos distintos de los acinéticos que serán cardioimplantados. Los resultados mostraron a los 3 meses ligera mejoría en la contractilidad de la pared posterior y dudosa en la pared lateral. Estos cambios se incrementaron favorablemente hacia el sexto mes, tal como se ve en el eco estrés (Figuras 1 y 2). El engrosamiento parietal fue mayor y el índice de motilidad mejoró. No se observaron arritmias posiblemente por haber utilizado suero del paciente en los cultivos en lugar de suero

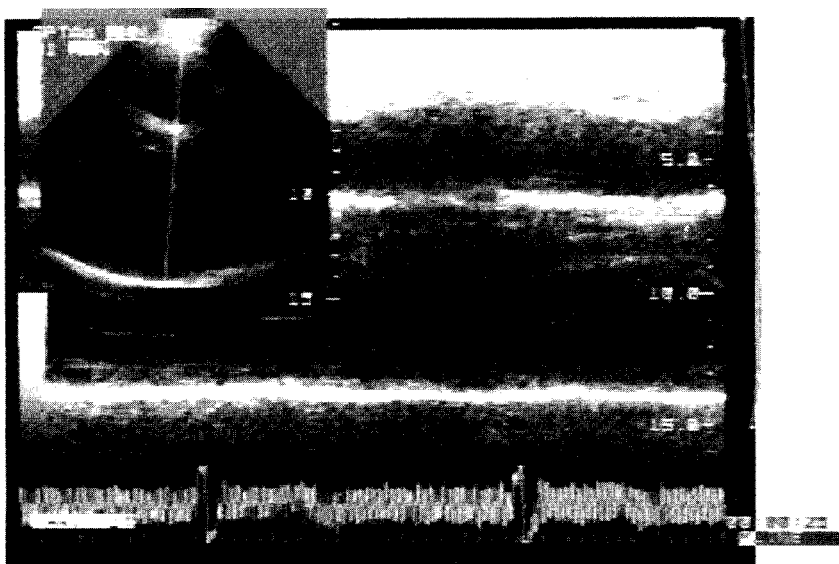


Fig. 1. Eco estrés preimplante de mioblastos.

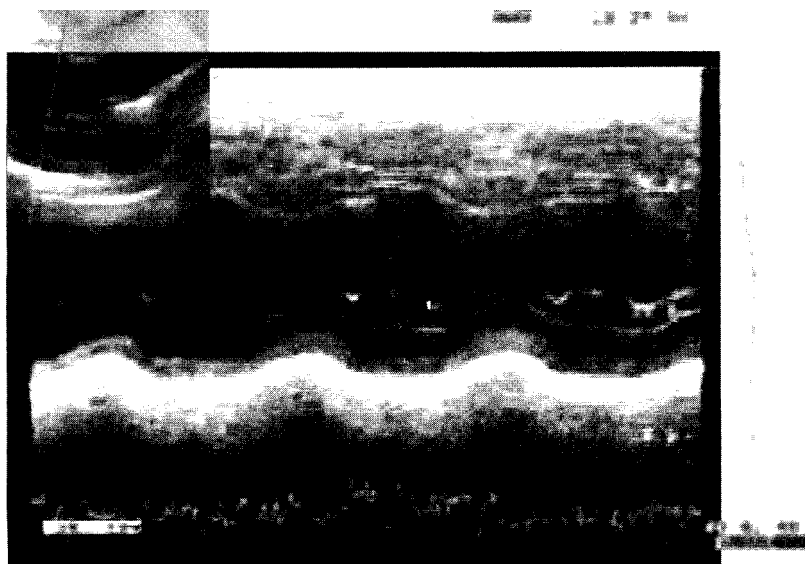


Fig. 2. Eco estrés 6 meses posimplante de mioblastos.

bovino como en la experiencia de Menasche, así como por el hecho de haber implantado un volumen menor de suspensión.

El implante de mioblastos implica una nueva estrategia para el tratamiento de la cardiomiopatía isquémico-necrótica. Los interrogantes se hallan en la eficacia del acoplamiento electromecánico que se pueda lograr, dado que las uniones intercelulares no se han hallado ampliamente en los miotubos formados a partir de la replicación y la diferenciación de los mioblastos implantados, (7) así como en la durabilidad del implante, la inducción de angiogenesis y de cambios en la estructura tisular en el largo plazo. No obstante la adquisición de mayor plasticidad, la recuperación de la motilidad y del grosor parietal, la factibilidad del procedimiento y el control de los riesgos hacen del cardioimplante de mioblastos autólogos un método terapéutico promisorio.

SUMMARY

TRANSPLANTATION OF SKELETAL MYOBLAST FOR MYOCARDIAL NECROSIS REPAIR

We report the case of a patient with diagnosis of ischemic-necrotic cardiomyopathy, in Functional Class II and with a previous inferoposterior infarct. In the surgical act, during the traditional

revascularization procedure in the anterior descent artery, we implanted -in this dead zone- autologous myoblasts cultured previously. In the follow-up we could compare restoration of motility in the abovementioned zone, before it reached the akinetic state. This implant constitutes the first of this kind performed in Latin America.

Key words: Cellular cardiomyoplasty - Autologous myoblast - Myoblast implantation

BIBLIOGRAFIA

1. Nadal-Ginard B. Induction de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: Futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:543-550.
2. Marelli D, Desrosiers C, El-Alfy M y col. Cell transplantation for myocardial repair: An experimental approach. *Cell Transplant* 1992;1: 383-390.
3. Menasche P, Hagege A, Scorsin M y col. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279-280.
4. Rajnoch C, Chachques JC, Berrebi A y col. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 871-878.
5. Chachques JC, Carpentier A. Cellular myoplasty: What are we really trying to achieve? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 583-584.
6. Trainini JC, Cichero D, Bustos N. Cardioimplante celular autólogo. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 137-142.
7. Wang J-S, Shum-Tim D, Galipeau J y col. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: Feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 999-1005.