



EDITOR INVITADO

**TERAPIA CELULAR APLICADA A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
CELLULAR THERAPY APPLIED TO CARDIOVASCULAR DISEASE**

La insuficiencia cardiaca es una entidad de máxima importancia, por su alta prevalencia, por la gran morbimortalidad que conlleva y por su gravísimo impacto socioeconómico. El pronóstico de esta patología sigue siendo malo debido a la alta incidencia de muerte súbita y a la propia progresión de esta entidad. En los países desarrollados, el 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen antecedente de infarto del miocardio. Se calcula que en los próximos diez años el número y la complejidad de pacientes con insuficiencia cardiaca, crecerán de manera sustancial y es probable que esto se deba fundamentalmente a la cardiopatía isquémica. Aunque es posible que la mayor utilización de estrategias farmacológicas (IECA, ARA-2, betabloqueadores) o mecánicas (apertura sistemática de la arteria responsable del infarto, resincronización cardiaca con marcapasos) pueda contribuir a prevenir el desarrollo de insuficiencia cardiaca, no se esperan nuevos avances en este sentido. Quizás por ello, el esfuerzo intelectual y económico para luchar contra esta entidad comienza a enfocarse en intentar evitar el desarrollo de insuficiencia cardiaca postinfarto sustituyendo el tejido destruido por otro normal.

Recientemente se ha demostrado que, en contra del pensamiento clásico, el miocardio humano destruido o lesionado puede regenerarse a partir de células madre. Se ha observado que después de un infarto del miocardio se produce un proceso de regeneración que tiende a sustituir la zona necrosada (1). Sin embargo, la capacidad de este fenómeno de regeneración es insuficiente para suplir el miocardio destruido de una forma funcional adecuada. La pobre capacidad de regeneración natural que tiene el corazón, puede ser estimulada mediante diferentes tipos de células progenitoras extracardiacas (2). En estudios experimentales se ha demostrado que cuando se produce un infarto del miocardio hay una movilización de células procedentes de la médula ósea, que son atraídas por factores quimiotácticos hacia el tejido necrótico, colaborando con las células residentes en la reparación del mismo (3).

La utilización de células con propiedades contráctiles para sustituir el tejido miocárdico destruido, se conoce como cardiomiogénesis y se considera como una terapia que podría evitar el desarrollo de insuficiencia cardiaca postinfarto. Lo que se persigue es la sustitución de tejidos lesionados o degenerados por células pluri o totipotentes, que en condiciones específicas puedan diferenciarse hacia un tipo determinado de célula adulta y suplir las carencias fisiológicas del órgano lesionado. El escenario del infarto del miocardio es sin duda el más apropiado para la aplicación de esta terapia, por su alta prevalencia, por la presencia de regeneración «natural» y por la posibilidad de prevenir la disfunción ventricular y la insuficiencia cardiaca en un futuro. La utilización de células totipotentes de origen embrionario implica la destrucción de embriones o la creación de los mismos con fines exclusivamente terapéuticos, lo que conlleva problemas éticos no resueltos. Además, la excesiva plasticidad de estos elementos plantea dudas respecto al riesgo de crecimientos imperfectos (tumores, teratomas...). Las células autólogas en estadios intermedios de diferenciación no plantean los problemas descritos y han demostrado tener plasticidad suficiente para regenerar en forma eficaz diversos tipos de tejidos. Estas células

madre pueden obtenerse fácilmente de la médula ósea o del músculo estriado y, tras determinados procedimientos de purificación y refinamiento, se implantan en el tejido miocárdico dañado por un infarto diferenciándose a células miocárdicas adultas con la recuperación de la función contráctil del miocardio. Existen múltiples estudios preclínicos en animales que indican que, después de producirse un infarto del miocardio, el trasplante intramiocárdico de células progenitoras derivadas de la médula ósea, resulta en una regeneración de todos los elementos de la estructura miocárdica que es funcionalmente eficaz (4). Este mismo efecto se ha observado cuando se administran factores que estimulan la producción de progenitores por parte de la médula ósea y su salida al torrente circulatorio («movilización»), lo que da lugar al anidamiento selectivo masivo de dichos progenitores en la zona necrótica del corazón, con marcada multiplicación intramiocárdica, regeneración de los diferentes componentes del tejido cardiaco, y claro beneficio en términos de mortalidad, tamaño del infarto y remodelado favorable (5).

Estos datos, junto con la necesidad perentoria de encontrar métodos que permitan prevenir la insuficiencia cardiaca postinfarto, han propiciado la realización de varios estudios clínicos piloto sobre la seguridad y factibilidad del trasplante intramiocárdico o intracoronario de diversos tipos de células madre. Los dos tipos más utilizados hasta la fecha son los mioblastos, células madre satélites del músculo esquelético, y las células madre procedentes de la médula ósea. La aplicación de células madre puede hacerse mediante inyección intramiocárdica (quirúrgica o percutánea), infusión intravenosa o intracoronaria, o a través de la movilización de la médula ósea con factores de estimulación. De hecho, se han producido ya varias experiencias clínicas no aleatorizadas que demuestran, de manera consistente, que el trasplante de células progenitoras es una técnica factible y segura que puede aplicarse en situaciones de riesgo extremo y que resulta en una mejoría de la perfusión y contracción del tejido infartado (6-15). También hay estudios recientes que han analizado la seguridad y eficacia de la utilización de factores que estimulan la producción de progenitores por parte de la médula ósea y su salida al torrente circulatorio (5). El producto más investigado es el factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF), que se utiliza desde hace tiempo con enorme eficacia en diversas enfermedades hematológicas. La escasa experiencia en el infarto del miocardio parece demostrar que la administración subcutánea de G-CSF en el infarto reciente, es segura y bien tolerada y además deriva en un beneficio funcional y estructural (16, 17).

Todo ello ha creado la esperanza de que la utilización precoz de G-CSF pueda convertirse en una modalidad de terapia celular eficaz y universalmente aplicable por su extraordinaria simplicidad y excelente tolerancia. Sin embargo, recientemente se ha observado un exceso de reestenosis cuando se utiliza G-CSF días antes de la reparación con stent de la arteria responsable del infarto (18), y se ha comunicado una rotura esplénica en tratamientos prolongados (17). Además, en muchos de estos estudios el beneficio de esta terapia sobre el corazón podría deberse en parte a neoangiogénesis microvascular (8, 11).

Sin embargo, todavía no se conoce el mecanismo último de acción de la terapia celular y existen opiniones contrarias a que realmente se produzca regeneración miocárdica (19, 20). Estos mismos autores desaconsejan la realización de estudios en humanos hasta no tener un mejor conocimiento del mecanismo de acción de este tipo de tratamiento. No obstante, la experiencia acumulada hasta ahora muestra la ausencia de efectos perjudiciales para el paciente, por lo que no se atenta frente a uno de los principios hipocráticos fundamentales de la medicina: no producir daño. Por tanto, se cree que la realización de estudios y aplicación de esta terapia en humanos está justificada, pero quizás a un nivel más mecanicista para responder de forma paulatina a las preguntas que van surgiendo y para generar hipótesis para estudios posteriores más amplios. Se cree que todavía hay demasiados interrogantes en este campo, por lo que actualmente realizar un gran estudio aleatorizado con miles de pacientes, podría resultar contraproducente y llevar a un callejón sin salida con resultados de difícil interpretación.

Todo ello sugiere que podría evitarse la insuficiencia cardiaca postinfarto mediante la aplicación precoz de tratamientos de terapia celular con progenitores hematopoyéticos. Tam-

bién parece que este tratamiento podría simplificarse mediante la administración inmediata de factores de movilización medular seguida o no de trasplante intracoronario de estos progenitores, lo que aumentaría enormemente su aplicabilidad. En el momento actual ya hay varios estudios publicados en humanos, incluso aleatorizados, en los que se ha realizado un implante de células madre. Se han utilizado diversos tipos de células (células mononucleares de médula ósea, mioblastos) con varios métodos de trasplante (intracoronario, intramiocárdico con métodos percutáneos o cirugía...), y en varios contextos (infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica crónica con infartos ya establecidos...), los cuales presentan una tendencia a la mejoría de la función de los parámetros ventriculares.

Nuestro grupo (TECAM: Terapia Celular Aplicada al Miocardio), tiene como objetivo investigar acerca de la utilidad de la terapia de regeneración miocárdica y vascular. El grupo comenzó la investigación en este campo en el año 2000 en colaboración con el Instituto de Biología y Genética Molecular de la Universidad de Valladolid y el Servicio de Hematología del Hospital Río Hortega de Valladolid. En septiembre de 2002 se aplicó por primera vez la terapia celular en humanos y hasta el momento actual se ha aplicado en cerca de 70 pacientes. Con dicha finalidad se ha analizado específicamente la seguridad y eficacia del trasplante intracoronario de células mononucleares de médula ósea en el infarto del miocardio a través de un protocolo clínico-básico dirigido a optimizar la factibilidad y seguridad de la técnica, y poner en marcha un método de análisis de la eficacia mediante técnicas de imagen cardíaca. Paralelamente, se ha desarrollado un protocolo de investigación experimental dirigido a conocer la eficacia de los distintos componentes mononucleares en términos de anidamiento, integración sincitial y transdiferenciación en los diferentes elementos de la estructura cardíaca. Los resultados del seguimiento clínico y de las técnicas de imagen de los primeros 20 pacientes con seguimiento a los 6 meses, han sido muy esperanzadores. Se reduce significativamente el volumen ventricular, mejora notablemente la función global y segmentaria del ventrículo, se incrementa significativamente el espesor de la pared infartada y se observa una evolución favorable de la microcirculación del área infartada (21).

La mayoría de los estudios publicados hasta ahora están realizados en el contexto de la prevención de la insuficiencia cardíaca ¿Serán útiles en la insuficiencia cardíaca clínicamente establecida? ¿Sería más eficiente hacer el implante en corazones con disfunción crónica? ¿Qué tipo de células serán las más adecuadas? ¿Cuál es la ventana terapéutica en el infarto agudo del miocardio? ¿Cuál es el método más adecuado de liberación? ¿Todavía nos enfrentaremos a riesgos desconocidos? Sin lugar a dudas, la medicina regenerativa en el ámbito cardiovascular no ha hecho más que empezar, pero todos los datos disponibles hasta la fecha la definen como una terapia factible y segura. De hecho, todo indica que puede tener efectos beneficiosos sobre la función cardíaca, convirtiéndola en una terapia muy atractiva en el devenir de los próximos años.

Francisco Fernández-Avilés, MD.

Luis de la Fuente, MD.

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR)
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Bibliografía

1. Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750-1757.
2. Quaini F, Urbaneck K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *New Engl J Med* 2002; 346: 5-15.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
4. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature* 2002; 415: 240-243.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10344-10349.
6. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001; 65: 845-847.

7. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-1918.
8. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-3017.
9. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-2302.
10. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-46.
11. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-49.
12. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1721-1724.
13. 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.
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.
15. Avilés FF, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sanchez A, de la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 201-208.
16. Kuethe F, Figulla HR, Voith M, Richartz BM, Opfermann T, Sayer HG, et al. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 424-8.
17. Suarez de Lezo J, Torres A, Herrera I, Pan M, Romero M, Pavlovic D, et al. Efectos de la movilización de células madre mediante el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes con infarto de miocardio anterior revascularizado percutáneamente. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 253-261.
18. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 751-56.
19. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668-673.
20. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664-668.
21. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarrubia MJ, de la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Cir Res* 2004; 95: 742-748.