

TERAPIA CON CÉLULAS MADRE EN CARDIOLOGÍA.

Dr. José M. Drago Silva (*)

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha observado una notable difusión en los medios de comunicación masivos acerca del tratamiento de diversas patologías empleando células madre. Cardiología no ha sido una excepción sino por el contrario, la abanderada en esta metodología, por la factibilidad y el desarrollo de procedimientos de administración. La difusión de esta modalidad terapéutica ha provocado una creciente demanda por su aplicación, probablemente esperanzados en obtener beneficios adicionales a los que brinda el tratamiento convencional. Las razones expuestas motivaron la realización de la presente revisión, que busca actualizar los conocimientos acerca de este novedoso método terapéutico.

GENERALIDADES

El concepto imperante que el corazón es un órgano post mitótico y por consiguiente, sus células no se reproducen, no es más válido (1). Era difícil aceptar que un órgano que se contrae en promedio 100,000 veces por día tuviera células que vivieran tantos años sin repararse o reproducirse. Se ha descrito mitosis en biopsias de cardiomiocitos obtenidos en pacientes con diversas patologías (2). Así se demuestra que en el corazón existe una reserva de células progenitoras que puede reparar áreas lesionadas, incluso desarrollar angiogénesis, como se observa en la aparición de circulación colateral. Probablemente la desaparición de los signos electrocardiográficos de un infarto miocárdico también respondan también a esto.

Sin embargo, se reconoce que la capacidad regenerativa del corazón está limitada y por ello surge la insuficiencia cardíaca (2). Se ha descrito quimerismo en células miocárdicas en biopsias de corazones transplantados: se observan cardiomiocitos con cromosoma Y en receptor varón que recibió un corazón donante femenino (3,4). Esto demuestra que existen fuentes extracardiacas de células progenitoras que participan en la regeneración y mantenimiento de miocitos viables. Se han desarrollado estudios para evaluar la estimulación de la actividad de estas células progenitoras, sean o no extracardiacas, mediante métodos farmacológicos, principalmente citokinas (5, 6),

cuyos resultados no abordaremos en esta revisión.

Las denominadas “células madre” deben tener estas capacidades (7, 8):

- Clonogénicas: producir duplicados exactos.
- Autorenovables: dividirse indefinidamente.
- Potentes: diferenciarse en múltiples líneas celulares. Se subdividen según su capacidad en las siguientes:
 - Totipotentes: originan cualquier tipo celular de las 3 capas germinales y el trofoblasto: oocito < 8 días.
 - Pluripotentes: cualquier tipo menos trofoblasto:
 - Células madre embrionarias
 - Células germinales embrionarias
 - Células cancerígenas embrionarias
 - Multipotentes: diferentes líneas de una sola capa germinal (por ejemplo: células mononucleares de la médula ósea)
 - Unipotentes: progenitoras de tejidos específicos (por ejemplo: mioblastos esqueléticos)

Respecto a las células madre que se encuentran en el adulto, las de la médula ósea son reconocidas por su capacidad para transformarse en diferentes estirpes celulares. Por su facilidad de obtención y aplicación son las que han sido más ampliamente estudiadas, seguidas por los mioblastos esqueléticos. Diferencias en resultados ocurren con respecto a estas últimas, que si bien muestran actividad contráctil al ser injertadas en el miocardio, no logran acoplamiento eléctrico necesario y pueden generar arritmias (1 - 4). Por otro lado, se están estudiando otras células como las embrionarias y los cardiomiocitos cultivados, todos aún en animales de experimentación (1 - 4).

ESTADO ACTUAL

Siendo las células madre de la médula ósea (CMMO) las más utilizadas en adelante se revisarán los principales resultados alcanzados con este tipo de células. Para ello hay que considerar que los estudios realizados no coinciden en el diseño: existen diferentes métodos de administración, como son:

- Inyección epicárdica durante cirugía
- Inyección endocárdica con mapeo electromecánico
- Inyección intracoronaria con oclusión temporal
- Inyección retrógrada por seno coronario

Por otro lado, diferentes escenarios clínicos dan lugar a sendos momentos de administración:

- Infarto miocárdico agudo (IMA)

(*): Cardiólogo Asociado de la Clínica Ricardo Palma.
Miembro Activo de la Sociedad Peruana de Cardiología.
Miembro del American College of Cardiology.

- Pacientes crónicos con disfunción ventricular izquierda
- Pacientes en cirugía de revascularización

Según el método y el momento de administración de las CMMO se diseñaron diferentes estudios, algunos comparando esta terapia con un grupo control en forma aleatorizada, u otros de tipo casos y controles. Es importante revisar en los estudios cuál(es) ha(n) sido la(s) modalidad(es) empleada(s), ya que puede(n) influir en los resultados. La modalidad utilizada debe asegurar una adecuada entrega de las células madre, de modo que logren sobrevivir en el miocárdico necrótico, “injertarse” en él, reproducirse y diferenciarse en cardiomiocitos y/o células endoteliales (angiogénesis) e integrarse eléctrica y mecánicamente para mejorar la función ventricular y evitar arritmias (8). Es conocido que en los primeros días de un IMA la reacción inflamatoria provoca un ambiente hostil (1 – 4) y por ello los estudios piloto realizados en esa fase fracasaron mayoritariamente; actualmente la mayoría de estudios post IMA administran las CMMO después del 4^o día post IMA. Están en estudio los mecanismos por los que las CMMO, principalmente hematopoiéticas, se tornan cardiopoiéticas o angiopoiéticas, o si tienen actividad paracrina secretando factores que promuevan cardio o angiogénesis (1 – 4, 8).

El escenario clínico descrito anteriormente difiere del paciente crónico, en quien habría que diferenciar si tiene posibilidades de revascularización. Hay que recordar el concepto de miocardio hibernado, en el cual la isquemia crónica da lugar a compromiso de la motilidad y la sola reperfusión la recupera. El mapeo electromecánico salva esta dificultad al demostrar miocardio no viable, sin capacidad contráctil ni actividad eléctrica – el miocardio hibernado mantiene una mínima actividad eléctrica sin contraerse (9). Otro método empleado para evaluar los resultados es la Ecocardiografía con Dobutamina, que permite reconocer los segmentos miocárdicos recuperables con revascularización y diferenciarlos de aquellos que han sido recuperados por la cardiomioplastia celular. También puede evaluarse usando métodos radioisotópicos o mediante resonancia magnética nuclear. Es importante realizar estas evaluaciones antes y después de la terapia, para destacar el posible efecto benéfico de las CMMO más allá de la revascularización, ya que se practican simultáneamente.

PRINCIPALES RESULTADOS

Revisando la literatura se encuentran muchos artículos describiendo experiencias con la administración de células madre. La mayoría se tratan de series de pacientes estudiados en únicos centros, sin grupo control para comparación. Existen pocos estudios controlados aleatorizados (ECA), la mayoría con pequeño número de pacientes y con diferentes resultados: algunos muestran mejoría en la fracción de eyección (FE) y en los volúmenes ventriculares izquierdos (VI) y otros no demuestran efecto alguno comparados con placebo. (10) Un estudio que demostró efectos benéficos a

los 6 meses de la aplicación de las CMMO, se observó que el beneficio no se mantuvo en el seguimiento realizado a los 18 meses (11).

Recientemente han sido publicados dos meta análisis que incluyen ECA así como estudios de cohorte en pacientes con IMA y con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) de origen isquémico, usando CMMO por inyección intracoronaria o intramiocárdica y evaluando el efecto en la FE y los volúmenes del VI como variables principales. En el primero de ellos se basó en 18 estudios, 12 ECA y 6 de cohorte, que incluyeron 999 pacientes que recibieron diferentes tipos de CMMO (mononucleares, mesenquimales y derivadas progenitoras circulantes) a diferentes dosis y seguidos en promedio por 6 meses. Comparado con el control se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa de 3.66 % en la FE, reduciendo el tamaño de la cicatriz del IMA y solamente el volumen sistólico del VI. No se encontró diferencias en los resultados mencionados al comparar estudios controlados con los de cohorte, si fueron realizados en pacientes agudos o crónicos, si se emplearon más o menos de 80 X 10⁶ CMMO o por el tipo celular utilizado (12).

El segundo meta análisis se basó únicamente en 10 estudios (ECA y no aleatorizados) realizados en 698 pacientes post IMA seguidos en promedio por 6 meses. Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa de 3% en la FE así como una reducción del tamaño del IMA y del volumen sistólico final del VI mas no del volumen diastólico, hallazgo similar al meta análisis anterior. Se realizó un análisis de meta regresión que sugirió una asociación dosis respuesta entre el volumen de CMMO inyectado y el cambio en la FE. Cabe destacar que en ambos meta análisis se encontró alta heterogeneidad en los resultados, indicando que los estudios incluidos tenían marcadas diferencias en sus diseños (13).

Posteriormente a estas publicaciones se han presentado tres estudios de terapia celular: un ECA empleando mioblastos esqueléticos autólogos por vía intramiocárdica mediante mapeo electromecánico en pacientes con ICC seguidos por 12 meses, que demostró mejoría sintomática y de FE; otro ECA en pacientes con IMA tratados con trombolisis seguidos por 6 meses que también demostró mejoría en la FE y el último realizado en pacientes crónicos sometidos a cirugía de puente aorto coronario, en quienes se inyectó CMMO por vía puente o intramiocárdica. En este último no se demostró beneficio al comparar con el control placebo en ninguno de los parámetros evaluados: clínicos, FE, acortamiento fraccional y tamaño del área cicatricial (14). Es importante señalar que los efectos adversos reportados en los estudios descritos no difieren entre el grupo tratado y el control. No hay aún resultados sobre objetivos rígidos como mortalidad o eventos cardiovasculares, ya que no han sido realizados en suficiente tiempo y tamaño muestral como para arribar a estas conclusiones. Solamente se observa que en el corto y mediano plazo no existen diferencias en eventos adversos.

DISCUSIÓN

Al revisar los resultados descritos se demuestra que la cardiomioplastia con CMMO obtiene una mejoría de 3% en promedio en la FE, que resulta siendo modesta clínicamente pero significativa estadísticamente, al realizarse tanto en pacientes con IMA post reperfusión como en pacientes crónicos. Se reduce el volumen sistólico del VI pero no el volumen diastólico, con una reducción del tamaño cicatricial, lo cual abona a favor de una regeneración celular. Hay gran heterogeneidad en estos resultados pues no se ha “estandarizado” el procedimiento de aplicación. El consenso de la Sociedad Europea de Cardiología (15) y la Asociación Americana del Corazón (14) concluyeron que, en vista de la eficacia y seguridad mostradas, están en condiciones de iniciar grandes ECA que permitan alcanzar mayores resultados, como son:

- Estudios grandes, doble ciego controlados randomizados de células de médula ósea en IMA < 12 h de inicio post reperfusión.
- Estudios doble ciego controlado randomizado de células de médula ósea en IMA > 12 h o que falló la reperfusión.
- Estudios doble ciego controlados randomizados de células de médula ósea o mioblastos esqueléticos en ICC secundaria a enfermedad coronaria isquémica.
- Una serie de pequeños estudios bien diseñados para evaluar hipotéticos mecanismos específicos.

Estos ECA brindarán la información necesaria para posteriormente establecer los lineamientos a seguirse en la terapia con CMMO. Hasta que esto no se consiga, debe evitarse que sean administradas e indicadas como una terapia sin una prueba definitiva de su eficacia. El uso de células madre o progenitoras autólogas no está aún en una etapa para ser empleadas en la práctica clínica rutinaria. Cabe destacar que para la realización de los ECA deben constituirse comités de ética independientes y de revisión en las instituciones donde se lleven a cabo los estudios, que conozcan el tema y vigilen la adecuada elaboración de los protocolos así como del consentimiento informado, en el cual los pacientes que decidan participar sepan que están en una investigación, conozcan de la naturaleza de la misma, cuáles serían los procedimientos a seguir y cuáles son las alternativas de tratamiento existentes, destacándose su participación voluntaria, la que debe adaptarse a circunstancias de eventos agudos como en el caso de los pacientes con IMA. Los ECA deben ser además multicéntricos e idealmente internacionales, para asegurar que sus resultados sean confiables, repetibles y generalizables (16).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Recientemente se ha observado una notable difusión acerca del tratamiento con células madre. La presente revisión pretende actualizar los conocimientos acerca de este método terapéutico. En el corazón existe una reserva de células progenitoras que puede reparar áreas

lesionadas e incluso desarrollar angiogénesis; sin embargo, se reconoce que la capacidad regenerativa del corazón está limitada en diversas patologías. Existen fuentes extracardiacas de células progenitoras que participan en la regeneración y mantenimiento de miocitos viables. Estas serían las células madre que se encuentran en el adulto, siendo las CMMO reconocidas por su plasticidad y por su factibilidad de obtención y aplicación. Son las que han sido más ampliamente estudiadas y se ha demostrado en meta análisis de ECA y de estudios de cohorte que en la cardiomioplastia con CMMO se obtiene una mejoría de 3% en promedio en la FE, que resulta siendo modesta clínica pero significativa estadísticamente, al realizarse tanto en pacientes con IMA post reperfusión como en pacientes crónicos. Hay gran heterogeneidad en estos resultados pues no se ha “estandarizado” el procedimiento de aplicación. Se requiere la realización de grandes ECA que brindarán la información necesaria para posteriormente establecer los lineamientos a seguirse en la terapia con CMMO. Hasta no tener estos resultados, debe evitarse indicar esta terapia. El uso de células madre o progenitoras autólogas no está aún en una etapa para ser empleadas en la práctica clínica rutinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stem Cells and Myocardial Regeneration. Marc S. Penn, MD, PhD. Bakken Heart Brain Institute and Coronary Intensive Care Unit, The Cleveland Clinic Foundation.
2. Charles Murry, Hans Reinecke, Lil Pabon. Regeneration Gaps. *JACC* 2006; 47 (9): 1777 – 85.
3. Piero Anversa, Annarosa Leri, Marcello Rota, Toru Hosoda, Claudia Bearzi, Konrad Urbaneck, Jan Kajstura, Roberto Bolli. Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts. *Stem Cells* 2007;25: 589 - 601.
4. Piero Anversa, Annarosa Leri, Jan Kajstura. Cardiac Regeneration. *JACC* 2006, 47 (9): 1769 – 76.
5. Victor Dzau et al. Therapeutic Potential of Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Diseases. *Hypertension* 2005; 46: 7 – 18.
6. Mariuca Vasa, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2885 – 2890.
7. Rosenstrauch D et al. *Tex Heart Inst J* 2005; 32 (3): 339 – 47.
8. Peter Weissberg, Asif Qasim. Stem cell therapy for myocardial repair. *Heart* 2005; 91: 696 – 702.
9. William Wijns, Stephen Vatner, Paolo Camici. Hibernating Myocardium. *NEJM* 1998; 339 (3): 173 – 180.
10. Frederick Welt and Douglas Losordo. Cell therapy for acute myocardial infarction. Curb your enthusiasm? *Circulation* 2006; 113: 1272 – 4.
11. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST trial. *Circulation* 2006; 113: 1287 – 1294.
12. Ahmed Abdel-Latif, Roberto Bolli, Imad M. Tleyjeh, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair. A systematic review and meta – analysis. *Arch Int Med* 2007; 167: 989 – 997.
13. Michael J. Lipinski, Giuseppe Biondi-Zoccai, Antonio Abbate, et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction. *JACC* 50 (18): 1761 – 7.
14. AHA 2007 Meeting.
15. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J* 2006; 27: 1338 – 1340.
16. Jeremy Sugarman. Ethics and stem cell therapeutics for cardiovascular disease. *Progress Cardiovascular Dis* 2007; 50 (1): 1 – 6.