

El implante de células madre es factible en el ámbito clínico, pero ¿será eficaz?

Jaume Candell Riera

Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La medicina regenerativa está adquiriendo un auge experimental importante. Existen diferentes tipos de células madre, tanto en tejidos embrionarios como en adultos (cardíacas, de médula ósea y musculares), capaces de proliferar y producir células maduras y funcionales diferenciadas hacia cualquiera de los diferentes tejidos que existen en el organismo. Esto ha abierto la posibilidad de poder obtener tejido miocárdico y endotelial que permita «reparar» regiones cardíacas dañadas o disfuncionantes.

Una vez desarrollados numerosos estudios experimentales, han surgido bastantes preguntas que deberán responderse en el ámbito clínico. Entre otras: ¿cuáles son las células madre ideales?, ¿cuáles son los pacientes que se beneficiarán más de esta técnica?, ¿deben utilizarse distintas células madre para situaciones diferentes?, ¿en qué cantidad deben trasplantarse? ¿cuál es la vía y el momento más adecuado para su administración?

Cuando la medicina regenerativa experimental no ha obtenido una clara respuesta a muchas de estas cuestiones, ya han surgido los primeros estudios clínicos. De los diferentes tipos de células madre, las provenientes de la médula ósea parecen ser las que, hasta el momento, han demostrado mayor capacidad de diferenciarse a fibras musculares cardíacas o a células endoteliales y, por este motivo, han sido las que se han empleado en la mayoría de los estudios clínicos provenientes de diferentes países y publicados durante los últimos 3 años¹⁻⁷.

A diferencia del implante de células madre musculares, que podría ser la causa de las taquicardias ventriculares que han obligado a la implantación de desfibriladores en algunos pacientes, el implante de células madre de médula ósea ha mostrado ser una técnica segura en los estudios realizados en pacientes. En estas publicaciones se han descrito los diferentes procedi-

mientos adoptados (inyección intracoronaria, intramiocárdica por vía percutánea o quirúrgica), la ausencia de complicaciones, la mejoría tanto clínica y la tendencia observada hacia una mejoría de la perfusión (valorada con tomografía computarizada por emisión de fotones simples [SPECT]^{1,2,4-7}), como de la viabilidad miocárdica (valorada con tomografía por emisión de positrones [PET]³), del remodelado ventricular y de la función sistólica (valorada con ecocardiografía^{1-4,6,7} y con resonancia magnética⁵). Ahora bien, las limitaciones de estas series son importantes: el número de pacientes incluidos es escaso, el seguimiento sólo en un caso alcanza los 12 meses, únicamente en 3 estudios existe un grupo control^{2,3,6} y las indicaciones no son uniformes (tabla 1). Mientras en 4 de estos estudios el procedimiento se indica en pacientes con enfermedad coronaria crónica no revascularizable^{1,5-7}, 3 estudios incluyen a pacientes en los que el implante se efectúa en la región necrótica^{2,3} o perinecrotica⁴ a los pocos días del infarto. Además, el grupo control escogido no siempre es óptimo, como queda patente en la serie de Strauer et al², donde 4 de los 10 pacientes tratados tienen enfermedad de la descendente anterior frente a ninguno en el grupo control.

En la actualidad estamos asistiendo también a las primeras publicaciones provenientes de centros de nuestro país. El grupo de la Clínica Universitaria de Pamplona ha comunicado los resultados preliminares del tratamiento de regeneración miocárdica mediante mioblastos autólogos implantados quirúrgicamente en la región necrótica de 10 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda⁸. Mediante PET se observó una tendencia significativa ($p = 0,028$) al aumento de captación de fluorodesoxiglucosa (viabilidad miocárdica) sin cambios en la perfusión valorada mediante amonio a los 3 meses del procedimiento. En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publica la experiencia preliminar de un equipo multidisciplinario de los centros de Valladolid y Murcia⁹. Con la finalidad de demostrar que la implantación intracoronaria es un procedimiento factible y seguro, se exponen los resultados iniciales de los primeros 5 pacientes estu-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 201-8

Correspondencia: Dr. J. Candell Riera.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jcandell@vhebron.net

TABLA 1. Estudios clínicos con células madre de médula ósea

Autor y referencia bibliográfica	Técnica	n	Indicación	FE pre (%)	Seguimiento							
					Meses	Ergometría	Ecocardiografía	Ventriculografía con isótopos	RM	Cateterismo	SPECT	PET
Hamano et al ¹	Intramiocárdica quirúrgica	5	CI no revascularizable		12			Sí		Derecho	²⁰¹ Tl ^{99m} Tc	
Strauer et al ²	Intracoronaria	10	Post-IAM	57 ± 8	3		Dobutamina	Sí		Derecho	²⁰¹ Tl <i>red-reiny</i>	
Assmus et al ³	Intracoronaria	20	Post-IAM	52 ± 10	4		Dobutamina			Angiografía		FDG
Stamm et al ⁴	Intramiocárdica quirúrgica	6	Post-IAM	21-47	9			Sí		Angiografía	²⁰¹ Tl	
Tse et al ⁵	Intramiocárdica percutánea	8	CI no revascularizable	58 ± 10	3				Sí		^{99m} Tc	
Perin et al ⁶	Intramiocárdica percutánea	11	CI no revascularizable	30 ± 6	4	Sí	Sí			Angiografía	^{99m} Tc	
Fuchs et al ⁷	Intramiocárdica percutánea	10	CI no revascularizable	47 ± 10	3	Sí	Sí				²⁰¹ Tl/ ^{99m} Tc Adenosina	

CI: cardiopatía isquémica; FDG: fluorodesoxiglucosa; FE pre: fracción de eyección antes del tratamiento; IVL: índice volumen/latido; n: número de pacientes; PET: tomografía computarizada por emisión de fotones simples; Tc: tecnecio; Tl: talio; VTS: volumen telesistólico; IAM: infarto agudo de miocardio.

diados. Son enfermos con un infarto de miocardio anterior por una lesión única de la descendente anterior reparada mediante angioplastia, a los que entre 10 y 15 días después del infarto se procedió a la extracción de médula ósea e implante por vía intracoronaria, con un seguimiento medio de 6 meses mediante ecocardiografía con dobutamina, resonancia magnética y Holter. No se demostraron complicaciones cardíacas ni arritmias durante este seguimiento. Como cabría esperar en una serie con pocos pacientes, no se observó una mejoría funcional estadísticamente significativa, aunque existía una tendencia hacia una disminución del volumen telesistólico y a una mejoría de la fracción de eyección, concretamente en 3 pacientes. Como los mismos autores concluyen, el implante de células madre en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio «parece» un método seguro y factible y «podría» dar lugar a un remodelado favorable.

Precisamente, ésta es la misma conclusión a la que llegan los estudios clínicos descritos con anterioridad. Todos acaban reconociendo que la regeneración miocárdica en el ámbito clínico no ha hecho más que empezar, y que serán necesarias series más numerosas estudiadas con una metodología similar a la adoptada en los ensayos clínicos farmacológicos para demostrar que la terapia regenerativa miocárdica, además de ser un procedimiento factible y seguro, es una técnica eficaz.

El papel de las exploraciones no invasivas desempeñará un papel fundamental en el seguimiento de la posible mejoría de la perfusión, de la viabilidad miocárdica y de la función contráctil de las zonas tratadas. Esto es particularmente más difícil cuando estas técnicas se indican durante la fase subaguda de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, ya que la fun-

ción sistólica ventricular izquierda y la isquemia residual son parámetros que pueden cambiar espontáneamente durante los primeros meses de evolución. Estudios experimentales han puesto de manifiesto una potencial reversibilidad de las anomalías de la contracción miocárdica después de una obstrucción coronaria y, mediante ventriculografía con isótopos se ha observado que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo puede mejorar en un 24-41% de los pacientes entre el primer y décimo día del infarto agudo de miocardio. Por otra parte, la mayoría de los estudios en los que se ha comparado la función sistólica ventricular izquierda antes del alta hospitalaria con la observada 6 meses más tarde también han señalado un aumento significativo de la fracción de eyección. Que no se hayan observado diferencias significativas entre los valores de la fracción de eyección obtenidos durante el tercer y el sexto mes de evolución del infarto apoyaría la hipótesis de que la mayoría de estos cambios debe ocurrir durante el primer trimestre de evolución del infarto agudo de miocardio.

La *gated*-SPECT es una técnica muy apropiada para realizar este seguimiento ya que, además de permitir valorar la perfusión, la función y la viabilidad, es altamente reproducible en la valoración de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Mediante esta técnica se ha observado que algo más de la mitad de los pacientes con infarto inferolateral, y un 28% de los infartos anteriores, presentaron un aumento > 5% de la fracción de eyección entre una primera determinación practicada antes del alta hospitalaria y al cabo de 12 meses, sin que el tratamiento trombolítico, la angioplastia primaria y el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina pudieran justificar esta mejoría¹⁰. Por

Evolución

Mejoría de la perfusión en 3/5 pacientes

Mejoría de la perfusión ($p = 0,016$), del IVL ($p = 0,01$), del VTS ($p = 0,011$) y de la PAS/VTS ($p = 0,005$)

Mejoría de la reserva de flujo ($p < 0,001$), de la viabilidad ($p \leq 0,01$), del VTS ($p = 0,01$) y de la FE ($p = 0,003$)

Mejoría de la perfusión en 5/6 y de la FE en 4/6 pacientes

Mejoría de la perfusión ($p = 0,004$), de la contractilidad ($p = 0,008$) y del engrosamiento regional ($p = 0,004$)

Mejoría de la perfusión ($p = 0,02$), del VTS ($p = 0,03$) y de la FE ($p = 0,03$)

Mejoría de la perfusión ($p < 0,001$)

tomografía por emisión de positrones; PAS: presión arterial sistólica; SPECT:

otra parte, esta mejoría funcional, observada entre las gammagrafías obtenidas en la fase aguda o subaguda y la crónica de pacientes no revascularizados, suele ser paralela a una mejoría de la perfusión miocárdica¹⁰, y se ha sugerido que ésta podría deberse a la reperfusión espontánea de la arteria causante y/o a la recuperación de la microcirculación o de la función celular después la fase de isquemia y reperfusión. De hecho, la proporción de defectos de perfusión con talio-201 disminuye con el tiempo en los pacientes que seguían tratamiento conservador después de un infarto agudo de miocardio. Se ha demostrado que la extensión de los defectos de perfusión disminuye entre las 18-48 h y los 6-14 días de evolución en los pacientes con un infarto reperfundido, y diversos investigadores han atribuido esta recuperación al desarrollo espontáneo de la circulación colateral y a la recuperación de la microcirculación y/o de los trastornos transitorios de la función celular, que contribuyen a la captación del radiotrazador. Esta favorable evolución espontánea de la perfusión y función ventricular en algunos pacientes después de un infarto agudo de miocardio hace que la valoración de los resultados del implante de células madre sea especialmente difícil de interpretar en este tipo de enfermos.

Los métodos de seguimiento histológico de las células madre trasplantadas que se han llevado a cabo en modelos animales no son aplicables, ni recomendables, en humanos. En los estudios clínicos también sería deseable poder disponer de un método incruento que, además de la valoración de sus posibles efectos funcionales, permitiera el rastreo de las células madre y la documentación de su lugar de implante. La PET,

la SPECT y la resonancia magnética podrían aportar en el futuro un importante avance en este campo, puesto que se están desarrollando diferentes técnicas de imagen molecular que permitirían seguir la diferenciación y asentamiento de las células madres en el miocardio.

En el momento actual, cabe agradecer que grupos pioneros en nuestro país se propongan valorar en la clínica los resultados de este tipo de medicina regenerativa. De sus primeros resultados puede desprenderse que el implante de células madre es factible y seguro clínicamente. Ahora bien, creemos que todavía no estamos en condiciones de dar una respuesta sólida, basada en la evidencia científica, a la pregunta sobre si el implante de células madres será eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease. Clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
3. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
4. 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;361:45-6.
5. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361:47-9.
6. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, Silva SA, Sousa ALS, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
7. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in non-option patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.
8. Gavira Gómez JJ, Macías Gallego A, Castaño Rodríguez S, García Velloso MJ, Pérez A, Alegría E, et al. Terapia de regeneración miocárdica con mioblastos autólogos: estudio de perfusión y viabilidad mediante tomografía de emisión de positrones (PET). *Rev Esp Cardiol* 2003;56(Supl 2):2.
9. Avilés FF, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sánchez 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;57:201-8.
10. Candell-Riera J, Perezto-Valdés O, Oller-Martínez G, Llevadot J, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, et al. Evolución de la función sistólica y de la perfusión miocárdica valoradas mediante gated-SPECT durante el primer año después de un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:438-44.