

Terapia celular para la insuficiencia cardiaca

Andre Terzic^a y Carmen Perez-Terzic^{a,b}

^aDivisión de Enfermedades Cardiovasculares. Departamento de Medicina. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

^bDepartamento de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

Se reconoce mundialmente que la pandemia de la cardiopatía isquémica es una de las principales causas de mortalidad. Debido a que las modalidades modernas de tratamiento para el infarto agudo de miocardio han reducido la mortalidad en la fase temprana, ahora hay mayor incidencia de insuficiencia cardiaca crónica entre los supervivientes. Las repetidas hospitalizaciones y la muerte prematura, muy prevalente en esta población de pacientes, junto con la incapacidad de los actuales tratamientos, en gran parte paliativos, han creado la necesidad de abordar la destrucción tisular masiva que se produce tras el infarto. El déficit miocitario en la insuficiencia cardiaca inducida por el infarto es de unos mil millones de células, con una pérdida del 25% de la masa del ventrículo izquierdo¹. La característica distintiva de esta enfermedad maligna es el progresivo remodelado desadaptativo del miocardio, que desencadena una disfunción contráctil y conduce finalmente a un claro síndrome de insuficiencia congestiva. La reparación del corazón infartado constituye un formidable reto que la medicina cardiovascular debe afrontar teniendo en cuenta no sólo la magnitud de la pérdida de células cardiacas, sino también la necesidad de restablecer un aporte óptimo para satisfacer las demandas funcionales y estructurales². Hay, pues, una acuciante necesidad clínica de establecer terapias cardiovasculares innovadoras que amplíen el alcance de la medicina actual. En este contexto, la aparición de la medicina regenerativa —vanguardia en los paradigmas de la asistencia sanitaria— ha empezado a transformar las perspectivas de la práctica clínica³. Aplicados al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, los instrumentos de la medicina regenerativa tienen como objetivo permitir un restablecimiento funcional de los tejidos cardiacos dañados, y no una

simple atenuación o reducción de los síntomas. En consecuencia, el esfuerzo integral y continuo de la comunidad científica y sanitaria es un paso esencial para el desarrollo de algoritmos que tengan un uso clínico más amplio y permitan una aplicación segura y efectiva de los conocimientos fundamentales de la terapia de reparación con células cardiacas. De hecho, teniendo en cuenta los rápidos avances en la biología de células madre, el uso de los principios de la medicina regenerativa promete traer efectos beneficiosos y significativos a la salud humana, con resultados tangibles en cuanto a calidad de vida y mejora de la asistencia futura de los pacientes.

Fundamento de la terapia celular

La revolución de la tecnología de las células madre, junto con el mejor conocimiento de los procesos endógenos que subyacen a la reparación de los órganos, ha aportado un fundamento científico para el desarrollo de métodos regenerativos. Se han probado con éxito en diversos modelos experimentales de la enfermedad cardiovascular diversas plataformas de células madre naturales u obtenidas mediante bioingeniería¹⁻⁶. El uso de células madre aplicado al tratamiento de las enfermedades cardiacas se basa en la apreciación de que los procesos de autorrenovación tienen un carácter innato en el miocardio, pero pueden no ser suficientes para salvar el músculo cardiaco infartado. Recientemente se ha documentado la inesperada observación de que el corazón no es un órgano con una diferenciación terminal, como se creía convencionalmente, sino que alberga mecanismos naturales de autoprparación esenciales para mantener la homeostasis tisular. La determinación cuantitativa de la miocardiogénesis innata ha puesto de manifiesto la existencia de un proceso de rejuvenecimiento continuo en el corazón humano del adulto, que es capaz de reemplazar tanto la fracción miocitaria como la no miocitaria a lo largo de la vida⁷. Además, en el corazón en insuficiencia, el aumento de la carga de células madre puede contribuir a producir una respuesta regenerativa que permite la generación de

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1127-35

Correspondencia: Dr. A. Terzic.
Mayo Clinic,
200, First Street SW. Rochester. MN 55905. Estados Unidos.
Correo electrónico: terzic.andre@mayo.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

miocardiocitos a partir de las células progenitoras circulantes o residentes. No obstante, en el contexto de una destrucción a gran escala asociada a una lesión isquémica masiva, el potencial regenerativo es insuficiente para el rescate del miocardio dañado. Además, la eficacia general de la autorreparación se ve comprometida por la edad del paciente, el estado de la enfermedad en curso, las comorbilidades o el tratamiento farmacológico recibido, unido todo esto a las diferencias genéticas y ambientales que hay entre los individuos. Aparte de la autorrenovación o el rejuvenecimiento del músculo cardiaco, el trasplante o reemplazo de todo el órgano ha aportado una intervención que puede salvar la vida del paciente, pero la escasez de donantes limita significativamente su aplicación. En consecuencia, se plantea de manera creciente la biogénesis de nuevas partes de tejido para el restablecimiento tisular *de novo* o la regeneración como estrategia terapéutica para potenciar la reparación tras la lesión en la insuficiencia cardiaca refractaria⁸. La extrapolación basada en los paradigmas del rejuvenecimiento cardiaco natural y de la sustitución del órgano mediante trasplante hace pensar que la activación de células progenitoras endógenas o la introducción de células progenitoras exógenas en el corazón dañado constituyen una estrategia legítima para reducir la carga de la enfermedad⁸.

Aplicaciones de la terapia celular

La terapia de células madre está destinada a detener o revertir la progresión de la lesión miocárdica. Al aplicarse de forma inmediata tras el infarto agudo del miocardio, el objetivo terapéutico principal es salvar el miocardio amenazado para evitar una mayor expansión de la lesión y un remodelado negativo. En fases posteriores, cuando se ha instaurado una disfunción ventricular izquierda isquémica, el objetivo es revertir el remodelado desadaptativo y garantizar una mejora de la contractilidad⁹. Concretamente, la respuesta inflamatoria excesiva, el estrés oxidativo y la apoptosis son las dianas principales en las fases iniciales, mientras que la fibrosis, la pérdida de la organización de las fibras y el deterioro del acoplamiento de excitación-contracción son las características clave de la miocardiopatía isquémica florida. Además, las interacciones multidimensionales entre los miocardiocitos, la matriz extracelular y los vasos sanguíneos determinan la evolución del remodelado general y de la dinámica ventricular. Así pues, es probable que las diferencias existentes en el sustrato molecular y celular durante el curso de la patología de la enfermedad requieran estrategias regenerativas diferenciadas para prevenir la progresión o para tratar la insuficiencia cardiaca manifiesta⁹.

Respondedores frente a no respondedores

La mayor parte de los estudios llevados a cabo hasta la fecha se han realizado con células mononucleadas derivadas de la médula ósea, que incluyen células progenitoras hematopoyéticas, células madre mesenquimatosas y monocitos¹⁰. El análisis de los resultados de los ensayos clínicos subraya la factibilidad y la seguridad de la terapia con células provenientes de la médula ósea y apunta a una mejoría modesta, aunque variable, de los parámetros funcionales de la recuperación, incluida la perfusión miocárdica y la capacidad contráctil en pacientes con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o isquemia miocárdica crónica^{1,4,9,11}. De hecho, los resultados de los ensayos no son uniformes debido a la actual falta de estandarización y optimización de los protocolos de aislamiento y administración de las células^{4,12}. Además de la variabilidad entre los ensayos, cada vez se reconoce más que las características individuales de cada paciente son factor desencadenante de la actual búsqueda de optimización e identificación del origen celular y el tipo de célula más apropiados, la estratificación y selección de las poblaciones de pacientes más apropiadas para la terapia de base celular, la determinación del momento ideal para la intervención y las vías de administración más favorables^{1,3}. Debe señalarse que, a diferencia de lo que ocurre con las medicaciones tradicionales, los productos de citoterapia regenerativa contienen células viables como componente activo¹³. La terapia celular está limitada actualmente por las bajas tasas de éxito en el injerto celular y la poca supervivencia de las células¹². La edad avanzada del paciente, los factores de riesgo cardiovascular y la cardiopatía subyacente parecen tener también repercusiones negativas en la actividad funcional de las células progenitoras⁴. En los mecanismos que aportan una mejora del beneficio obtenido, se ha identificado, entre otras variables, el grado de especialización celular hacia la línea cardiovascular^{10,14}. El establecimiento de los perfiles de eficacia individuales es, pues, de capital importancia para optimizar el efecto beneficioso de la terapia de base celular en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Suárez de Lezo et al¹⁵ demuestran una variabilidad individual significativa en la respuesta a la infusión intracoronaria de células mononucleadas procedentes de la médula ósea autóloga. De hecho, en un grupo bastante homogéneo de pacientes en alto riesgo con infarto miocárdico crónico en la cara anterior y una depresión grave de la función ventricular, hubo una proporción variable de pacientes que no obtuvieron un efecto beneficioso con este tratamiento y fueron identifi-

cados como «no respondedores». La edad, el tiempo transcurrido desde el infarto y el número de células infundidas eran algunos de los factores que no tuvieron influencia en los resultados obtenidos. Sin embargo, se encontró que la hipertensión era más frecuente en el subgrupo de pacientes «no respondedores» y que los «respondedores» habían sido tratados con revascularización en un momento próximo al de la terapia celular¹⁵. Se observó también una relación inversa entre la recuperación funcional y los parámetros biológicos que reflejan un estado conducente a la migración celular¹⁵. Este estudio pone de relieve la necesidad crucial de orientar la selección de pacientes y los tipos de células madre de mayor utilidad que usar en cada caso, con objeto de diseñar racionalmente las estrategias de terapia celular que permitirán alcanzar el pleno potencial que ofrece la medicina regenerativa.

Hasta la fecha, a pesar de la intensa investigación destinada a identificar instrumentos diagnósticos fiables para la selección de los pacientes respondedores, no disponemos de una evidencia concluyente respecto a cuáles de las múltiples variables evaluadas predicen con mayor exactitud la respuesta individual. Esto se debe en parte a la complejidad y el carácter multifactorial de los mecanismos que subyacen a la reparación de base celular y, por lo tanto, hay que incluir en los criterios de selección. Esta laguna en el conocimiento subraya la necesidad de nuevos avances en la ciencia, con objeto de mejorar el conocimiento de la biología de las células madre en el contexto de entender el microambiente en el corazón diana afectado por la enfermedad y los mecanismos de reparación miocárdica presentes en él. Habrá que tener en cuenta las variables cruciales planteadas por este estudio¹⁵ para conseguir una traslación de los estudios de prueba de concepto a una aplicación guiada más eficiente. De hecho, se prevé un inminente aumento de estudios comparativos en la investigación básica y clínica dentro de la medicina regenerativa cardiovascular³. En última instancia, el rigor de los análisis comparativos de resultados de efectividad con capacidad de informar a la práctica médica, mejorar la asistencia e influir en los costes de diversas plataformas regenerativas en relación con las opciones actuales

de tratamiento médico/quirúrgico definirán las futuras pautas clínicas en el uso de células madre³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:876-92.
2. Hansson EM, Lindsay ME, Chien KR. Regeneration next: toward heart stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell.* 2009;5:364-77.
3. Terzic A, Nelson TJ. Regenerative medicine: Advancing health care 2020. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2254-7.
4. Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:204-5.
5. Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature.* 2008;451:937-42.
6. Nelson TJ, Martínez-Fernández A, Yamada S, Pérez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. Repair of acute myocardial infarction with human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation.* 2009;120:408-6.
7. Kajstura J, Urbaneck K, Perl S, Hosoda T, Zheng H, Ogórek B, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart. *Circ Res.* 2010 [en prensa].
8. Nelson TJ, Behfar A, Terzic A. Strategies for therapeutic repair: The "R3" regenerative medicine paradigm. *Clin Transl Sci.* 2008;1:168-71.
9. Bartunek J, Vanderheyden M, Hill J, Terzic A. Cells as biologics for cardiac repair in ischaemic heart failure. *Heart.* 2010;96:792-800.
10. Yoon CH, Koyanagi M, Iekushi K, Seeger F, Urbich C, Zeiher AM, et al. Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment. *Circulation.* 2010;121:2001-11.
11. Ramshorst JV, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MPM, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1997-2004.
12. Bartunek J, Sherman W, Vanderheyden M, Fernández-Avilés F, Wijns W, Terzic A. Delivery of biologics in cardiovascular regenerative medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:548-52.
13. Nelson TJ, Behfar A, Terzic A. Stem cells: biologics for regeneration. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:620-3.
14. Behfar A, Faustino RS, Arrell DK, Dzeja PP, Pérez-Terzic C, Terzic A. Guided stem cell cardiopoiesis: Discovery and translation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45:523-9.
15. Suárez de Lezo J, Herrera C, Romero MA, Pan M, Jiménez R, Carmona D, et al. Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1127-35.