



Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la discapacidad del corazón para bombear la cantidad de sangre necesaria para suplir con las necesidades básicas del organismo. Se extiende la definición a las situaciones en las cuales la perfusión adecuada se logra a expensas de un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI).

Según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología, la IC es un síndrome clínico, para cuyo diagnóstico los pacientes deben presentar signos y síntomas típicos, así como evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo. El descubrimiento de los diferentes factores involucrados en su patogenia (alteraciones neuroendocrinas, modificaciones en la estructura de las proteínas contráctiles y del citoesqueleto, variación de mensajeros intracelulares y bombas iónicas, producción de productos nocivos para el corazón como la angiotensina II) permitió el desarrollo de los diferentes fármacos para su tratamiento. No obstante, la IC sigue siendo una de las mayores causas de mortalidad en el mundo entero.

La prevalencia en la población general es entre 2% y 3%, llegando a 10% en pacientes mayores de 75 años, sin tener en cuenta aquellos con disfunción ventricular asintomática que progresan en años a la IC clínica y que permanecerán sin diagnosticar, estimándose su prevalencia en un 4%. Cerca de un tercio de los pacientes con diagnóstico de IC morirán dentro del año y la mitad no sobrevivirá a los 5 años.

Los procesos que permiten adaptarse al corazón son la hipertrofia, los mecanismos de protección celular y el fenómeno de reparación. Se ha considerado que la IC crónica es la consecuencia de la disminución de miocitos, que son necesarios para cumplir con la función normal del corazón. La muerte de las células cardíacas conlleva consigo una reestructuración que produce adelgazamiento de la pared, dilatación de cavidades, activación de la matriz extracelular y fibrosis cardíaca. Existe un importante número de pacientes en estadio D de la enfermedad cardíaca, siendo ésta la fase en la que se presenta daño estructural avanzado y síntomas en reposo a pesar del tratamiento médico completo. Deben entonces considerarse diferentes tratamientos especializados, como el apoyo circulatorio mecánico, el tratamiento inotrópico positivo intravenoso continuo, las terapias de resincronización, las técnicas quirúrgicas para la restauración ventricular y la posibilidad de un trasplante cardíaco. Éste último comenzó a jugar un rol importante en la década de 1980, demostrando tener un alto rendimiento hemodinámico y mejorar la expectativa de vida de estos individuos, con una supervivencia del 60% a 70% a los 10 años en pacientes cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, no todos son candidatos al trasplante ni tampoco se cuenta con una gran disponibilidad, teniendo en cuenta, además, los inconvenientes del rechazo y la inmunodepresión.

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	03/11	18/11



De esta manera, la prevención de la pérdida de miocitos (o su reemplazo por nuevas células funcionalmente más aptas que la fibrosis cicatrizal) supone una alternativa terapéutica capaz de modificar la historia natural de la IC. Los avances en la terapia genética y la biología de las células progenitoras indiferenciadas (*stem cells*) han desarrollado nuevas estrategias para el reemplazo de células necróticas a nivel del miocardio, lo cual ha demostrado ser beneficioso para los pacientes con IC avanzada, aún cuando los mecanismos intrínsecos de dicha acción no estén totalmente dilucidados (tabla 1). La terapia celular es una alternativa en el tratamiento de sujetos con IC en estadios avanzados, refractarios a otras terapias, que podría mejorar tanto la supervivencia como modificar el pronóstico ominoso, pero de la cual no se cuenta con información sólida hasta el momento (figura 1).

Desarrollo

¿Reparación Miocárdica o Corazón Posmitótico?

Los cardiomiocitos se desarrollan a partir de células progenitoras indiferenciadas y multipotenciales que se dividen para dar origen a grupos de células del mismo tipo. Clásicamente se creía que, una vez que el músculo cardíaco alcanzaba la cantidad de células necesarias para su funcionamiento normal (3 a 4 meses de edad postnatal), éstas no se reproducirían más y se transformaban en células posmitóticas, siendo el incremento del tamaño individual de los miocitos (hipertrofia), el responsable del tamaño definitivo del corazón en la edad adulta.

El conocimiento de las células madres ha llevado a replantearse este paradigma hasta ahora instaurado. Se ha postulado que los miocitos cardíacos son células terminalmente diferenciadas y por lo tanto no se dividen; sin embargo existe una proporción que tendría la capacidad de volver a entrar en el ciclo celular. Se ha llegado a la conclusión que células madres circulantes y residentes en el mismo miocardio pueden llegar a diferenciarse en diferentes líneas celulares, generando nuevos miocitos, tanto en el corazón normal como en el patológico.

Se sostiene la existencia de una población de células madre cardíacas, que estarían presentes en el miocardio normal, lo que daría lugar a los diferentes tipos celulares que llevarían a la regeneración del miocardio. Así también, se postula que células madre extracardíacas, provenientes de la médula ósea, son capaces de diferenciarse a miocitos y reparar el daño miocárdico.

Anversa y colaboradores han demostrado evidencia de regeneración de miocitos después de examinar corazones con infarto agudo de miocardio, utilizando marcadores de replicación celular como Ki67 (un indicador de proliferación celular). La replicación de



miocitos estuvo presente en el miocardio normal, particularmente en la zona periférica del infarto.

En 2002, se publicó un estudio en el cual se describió un quimerismo (formación de órganos con grupos de células genéticamente diferentes), ya que, luego del trasplante de corazones de donantes femeninas a receptores masculinos, un 10% de los miocitos y arteriolas coronarias contenía un cromosoma Y. Esta es una prueba de la migración de células del propio paciente en el corazón trasplantado, reemplazando a las células perdidas como consecuencia de la lesión isquémica o de reperfusión asociada con el trasplante. De esta manera, las células del receptor pueden contribuir a la remodelación y el crecimiento del corazón trasplantado.

Remodelado Ventricular y sus Implicancias

El remodelado del VI incluye un término amplio, en el cual se rompe con el equilibrio estructural que existe entre la pared y la cavidad cardíaca. Se generan modificaciones celulares, moleculares e intersticiales que se manifiestan a través de cambios en la forma, tamaño y funcionalidad del VI, respecto del estado inicial. Este fenómeno puede ser fisiológico, como lo que ocurre en el crecimiento normal, o patológico, como en el infarto agudo de miocardio u otros procesos, ya sea hipertensión arterial, valvulopatías o miocarditis.

El miocardio se encuentra formado por 3 componentes: los miocitos, la matriz extracelular y la microcirculación. Todos ellos juegan un papel importante en el normal funcionamiento del corazón. Los miocitos generan tensión por su capacidad de acortamiento; la matriz extracelular es una red que brinda sostén y protección a los miocitos, determinando la integridad estructural y funcional del corazón.

El remodelado cardíaco post-infarto se divide en 2 etapas:

- Expansión del infarto: se presenta dentro de las primeras horas y afecta tanto la zona infartada como las regiones no infartadas. En la zona infartada se observa disminución del espesor de la pared, aumento de la longitud epicárdica correspondiente al infarto y dilatación regional de la cavidad ventricular, generado por el estiramiento de los miocitos, deslizamiento de los miocitos entre sí, ruptura de los mismos y disminución del espacio intercelular, con modificaciones también de la matriz extracelular. A estos cambios mencionados se le suman las modificaciones en los sectores del miocardio remanente, con deslizamiento de los haces musculares, la consiguiente disminución del número de miocitos a través de la pared ventricular y alteraciones de los miocitos normales remanentes.
- Remodelado tardío: comienza inmediatamente luego del infarto, pero se manifiesta luego de meses a años. Los cambios en la zona del infarto en el remodelado tardío se



deben al proceso de reparación, generándose maduración y desarrollo del tejido conectivo que reemplaza al tejido miocárdico irreversiblemente lesionado, con formación de una cicatriz fibrosa y adelgazamiento progresivo de la pared ventricular.

En las zonas remanentes se genera hipertrofia de los miocitos como respuesta adaptativa, produciendo a su vez cambios degenerativos con la consecuente pérdida de los miocitos por necrosis, apoptosis o muerte celular autofágica. El remodelado cardíaco es el principal determinante de las manifestaciones clínicas que ocurren en la IC, a través del desarrollo de una disfunción progresiva del VI.

Ingeniería de Tejidos

La ingeniería de tejidos utiliza células y materiales biocompatibles para generar sustitutos con la capacidad de restaurar una función alterada o perdida por injuria.

La cardiomioplastía celular es el trasplante de células en el tejido cardíaco, con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio lesionado, para así mejorar la función sistólica y diastólica y revertir el remodelado cardíaco. De esta manera, el objetivo es repoblar la cicatriz y las zonas circundantes con células potencialmente contráctiles, a través de diferentes técnicas, ya sea mediante la terapia génica (la cual consiste en la transformación de fibroblastos de la cicatriz miocárdica en células contráctiles mediante transfección génica con el uso de factores de crecimiento) o por medio de la provisión exógena de células en la zona infartada o su periferia, restaurando la contractilidad y tratando de revertir el remodelado cardíaco.

Las células que se utilizan provienen de diferentes fuentes pudiendo ser usadas de distintas maneras. Se cuenta así con:

- a. células primarias, ya sea recién aisladas de un tejido o cultivadas por un número indefinido de pasajes *in vitro* antes de ser usadas
- b. células inmortalizadas
- c. células troncales o *stem cells*

En la actualidad no se ha encontrado el tipo de célula ideal que logre reunir todas las condiciones respecto de la tolerancia a la isquemia, el potencial arritmogénico, la facilidad de obtención de la muestra y las cuestiones éticas (tablas 2 y 3).



Células Primarias

Cardiomiocitos Fetales

Son células con gran capacidad de proliferación, con la presencia de un fenotipo estable a lo largo de varios subcultivos y la generación de acoplamiento eléctrico una vez implantadas en el miocardio. Tienen además la capacidad de limitar la expansión de la lesión, induciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el miocardio huésped y produciendo aumento del flujo sanguíneo. Como principales desventajas se encuentran los problemas éticos y políticos aun no resueltos, así como la limitada cantidad de células con las que se cuenta.

Cardiomiocitos Adultos

Estas células tienen una limitada capacidad proliferativa, con poca tolerancia a un ambiente isquémico por largos períodos de tiempo y su participación en la generación de reacciones inmunológicas, por lo que su uso está limitado.

Células Madres Musculares

Dentro de este tipo celular se encuentran los mioblastos esqueléticos, obtenidos del propio músculo del paciente, que constituyen el primer tipo celular con el que se ha trabajado. Dentro de las ventajas de este tipo de células se cita su fácil obtención y su gran capacidad proliferativa *in vitro*, con mínimas probabilidades de desarrollar tumores por ser células autólogas, sin generar respuestas inmunes en el paciente receptor y con gran resistencia a la isquemia.

La actividad mecánica en el miocardio es producto del acoplamiento electromecánico entre sus células, que se genera a través de la formación de uniones *adherens* y uniones estrechas (*gap junctions*). La mayoría de los estudios han demostrado que el trasplante de mioblastos mejora la función cardíaca sistólica y diastólica, pero no se diferencian a células musculares cardíacas, sino que conservan las características de células musculares esqueléticas, por lo que no son capaces de acoplarse mecánicamente con el resto de los cardiomiocitos ni establecer uniones estrechas.



Células Inmortalizadas (Líneas Celulares)

Se obtienen a partir de células normales, tanto de origen cardíaco como del músculo esquelético, que han sufrido cambios genéticos, dándole la capacidad de crecimiento ilimitado, asociado con la pérdida de marcadores de diferenciación respecto de la célula que les dio origen. Pueden ser transformadas y adquirir la capacidad de producir proteínas específicas para llevar a cabo las funciones de célula diferenciada.

Células Troncales (*Stem Cells*)

Estas células se definen por sus características funcionales y no por su morfología. Para ser llamadas *stem cells*, deben cumplir con diferentes premisas, como no poseer marcadores de diferenciación, tener la capacidad de automantenimiento de la población, proliferar por tiempo indefinido y producir progenies que darán origen a células diferenciadas y especializadas. Una célula madre es aquella capaz de diferenciarse indefinidamente y transformarse en diferentes tipos de células especializadas, morfológicamente y funcionalmente (figura 2). Deben tener la capacidad de:

- a. autorrenovarse en forma ilimitada por división simétrica (una célula da 2 células hijas idénticas con las mismas propiedades que la célula inicial)
- b. capacidad de diferenciarse por división asimétrica (la célula da lugar a dos células hijas, una que es igual a la célula original y la otra célula progenitora capaz de autorrenovarse en forma ilimitada, pudiendo entrar en ciclos de división repetidos antes de terminar diferenciándose en una célula madura)
- c. potencialidad variable, o sea posibilidad de reconstruir un tejido por repoblación funcional.

Estas células se pueden clasificar en *totipotenciales*, capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario; *pluripotenciales*, con habilidad de convertirse en tejidos procedentes de cualquiera de las 3 capas embrionarias (ectodermo, mesodermo o endodermo) y *multipotenciales*, que se diferencian en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria.

La capacidad de estas células para dividirse y diferenciarse en distintos tipos celulares las hacen candidatas para el tratamiento de diferentes enfermedades, en las cuales la pérdida en el número y funcionamiento celular resulta la causa de la patología. Según su origen pueden clasificarse en células troncales embrionarias y células troncales adultas.



Células embrionarias: son células capaces de diferenciarse hacia cualquier tipo celular del organismo, por lo que se denominan células totipotenciales o pluripotenciales, con capacidad de crear todo un individuo. Presentan una capacidad proliferativa ilimitada. Se generan por la fecundación de un óvulo por un espermatozoide; las subsiguientes divisiones llevarán a la formación de una masa pluricelular o primera fase del embrión (mórula). Una vez ubicadas en el ambiente adecuado, son capaces de originar elementos más diferenciados en cada tejido, como cardiomiocitos, con capacidad de formar sarcómeros, discos intercalares y uniones estrechas, permitiendo la formación de un sincicio y una integración funcional y anatómica con los miocardiocitos vecinos, con capacidad de transmisión del impulso nervioso, así como la actividad de marcapasos. Sin embargo, la utilización de estas células conlleva problemas sin resolver (la utilización de embriones humanos para el aislamiento de estas células genera conflictos éticos y morales). Además, en la actualidad, resulta difícil controlar por completo su proceso de diferenciación, con el riesgo de que la proliferación excesiva lleve a la formación de teratomas.

Células troncales adultas: existen células troncales en varios tejidos (piel, sistema nervioso central, médula ósea, hígado, intestino, músculo esquelético), siendo las de la médula ósea y los mioblastos esqueléticos las mejor estudiadas y utilizadas en los diferentes ensayos clínicos realizados. Son células pluripotenciales que han demostrado mayor capacidad para diferenciarse a fibras musculares cardíacas y a células endoteliales contribuyendo a la angiogénesis. Existen diferentes tipos de células madre en la médula ósea (hematopoyéticas, mesenquimales o estromales, progenitoras endoteliales, progenitoras adultas multipotenciales [MAPC]).

Células progenitoras cardíacas: como se ha citado, se aceptaba que el corazón es un órgano terminalmente diferenciado sin potencial de regeneración; sin embargo, recientemente se ha identificado la existencia de células madres residentes en el corazón. Las *células madres residentes cardíacas* pueden realizar división asimétrica, lo que asegura la auto-renovación. Son células multipotenciales, capaces de originar progenitores cardíacos comprometidos a cada uno de los linajes cardíacos (cardiomiocitos, células del músculo liso, células endoteliales).

Células madre pluripotenciales inducidas (iPS): son otra de las fuentes para obtener células a transplantar, lo cual supone un importante avance terapéutico para reponer el miocardio dañado. Estas células tienen características pluripotenciales, las cuales derivan de células que, en un primer momento, no tenían esa capacidad (por lo general, de una célula somática adulta) y que, a través de la expresión de diferentes genes, adquieren el potencial de diferenciarse en la mayoría de los tipos de células. El mecanismo es una desdiferenciación. Es así como se obtienen células madre pluripotentes, independientes de su origen embrionario; luego se someten a un programa de rediferenciación que les

permite adquirir nuevas características, por ejemplo las de un tejido cardíaco normal. Estas células no se pueden diferenciar de las células madre embrionarias ni en su apariencia ni en su conducta en cultivos celulares; además expresan los mismos marcadores genéticos que utilizan los investigadores para diferenciarlas. Se evitan así los problemas éticos respecto de la utilización de embriones para la obtención de células madre, por lo que este logro ha sido considerado uno de los avances más importantes de la investigación. El principal inconveniente de iPS para su aplicación en humanos es que pueden generar tumorigenicidad como efecto adverso, ya que se ha demostrado en estudios recientes anomalías genéticas (afectan al ADN) y epigenéticas (no lo afectan directamente) que se producen durante la reprogramación celular. Además, con las células iPS se pueden transmitir infecciones víricas, ya que para conseguirlas se requiere la utilización de retrovirus.

Selección de Pacientes para Implante Celular

La selección de pacientes se basa en la premisa fundamental de disfunción grave del VI, diagnosticada por métodos que permitan evaluaciones posteriores (figura 3). La disfunción cardíaca se establece por 3 parámetros principales:

- síntomas: clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA)
- fracción de eyección del VI (FEVI) menor al 40%
- espesor parietal mayor a 5 mm

Además de la disfunción orgánica grave, es necesario que los pacientes hayan sido sometidos a la terapia convencional con resultados subóptimos, o que haya ausencia de tratamiento posible. Los resultados subóptimos con terapia convencional se producen cuando, a pesar de aplicar terapia farmacológica y no farmacológica optimizada, no se logra una funcionalidad orgánica aceptable. Asimismo, no deben presentar contraindicaciones para realizar el procedimiento o criterios de exclusión.

La mayoría de los protocolos actuales excluyen personas con capacidades mentales disminuidas, embarazadas y pacientes con infecciones activas o patologías vigentes activas y aquellos que no tengan alta oncológica.

La selección del paciente para un cardioimplante comienza con el diagnóstico de la patología que motivó la disfunción cardíaca, diferenciando si es una patología aterosclerótica de aquellas que no lo son, por lo que es de suma importancia en primer lugar realizar una cinecoronariografía. Una vez seleccionados los enfermos de acuerdo con lo antedicho, se determinarán los métodos diagnósticos y de evaluación previos y posteriores al implante, el procedimiento de implantación, la vía de abordaje y el tipo de célula más apropiado para cada caso.

Cronograma de Cardioimplante Celular

El cronograma de un cardioimplante difiere según la célula a implantar. En el caso de implantar mioblastos esqueléticos, el tiempo entre la biopsia muscular, el cultivo y el cardioimplante es 3 a 4 semanas. Si se utilizan células de la médula ósea, ese tiempo es de 3 a 4 horas (figura 4). En el caso de las células mesenquimales cultivadas, el tiempo entre la extracción de la médula ósea y el implante será alrededor de 40 a 60 días.

Los criterios de selección de pacientes para cardioimplante por vía epicárdica en el transcurso de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en el Hospital Presidente Perón (Avellaneda, Provincia de Buenos Aires) son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Disfunción sistólica del VI (FEVI < 40%)
- Antecedentes de infarto agudo de miocardio con presencia de escaras aquinéticas o disquinéticas, no viables, demostrada por 2 métodos
- Espesor de pared ventricular mayor a 5 mm;
- Indicación concomitante de CRM en área remota, por evidencias de viabilidad, isquemia y anatomía coronaria no pasible de angioplastia
- Clase funcional según la NYHA II-III
- Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Patología del músculo esquelético (implante de mioblastos)
- Patología de la médula ósea (implante de células mononucleares o mesenquimales)
- Arritmias incontrolables
- Infarto agudo de miocardio de menos de 4 semanas de evolución
- Test para virus positivo (VIH, hepatitis, citomegalovirus)
- Antecedentes de patología tumoral, sin alta oncológica
- Urgencia quirúrgica

Los criterios de selección de pacientes para implante intracoronario de *stem cells* autólogas en la miocardiopatía dilatada no isquémica son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Miocardiopatía dilatada idiopática, chagásica o de causa no reversible
- IC en clase funcional III-IV (NYHA) bajo tratamiento médico optimizado y estable en las últimas 4 semanas
- FEVI \leq 30%
- Coronarias angiográficamente normales o con lesiones no significativas.

Criterios de exclusión:

- Candidato a trasplante cardíaco con buenas probabilidades
- Insuficiencia hepática o renal severa
- Miocarditis aguda
- Etiología etílica u otras causas reversibles de disfunción ventricular
- Serología viral positiva (VIH, citomegalovirus, hepatitis B, C)
- Embarazo o lactancia
- Falta de adherencia al tratamiento y controles clínicos

Vías de Abordaje del Cardioimplante Celular

El implante se puede realizar mediante un acceso transepicárdico, endocavitario, endovascular o por vía sistémica. La viabilidad de las células implantadas depende del sitio del implante y las condiciones metabólicas del mismo, ya que zonas avasculares (como es el centro de la cicatriz), con disminución de oxígeno y nutrientes traerá aparejado un menor éxito del procedimiento (figura 5).

Generalmente se realiza el implante en la zona que rodea a la escara necrótica o en zonas intermedias entre la cicatriz y el miocardio. Se ha visto que la viabilidad de las células implantadas es de cerca de un año, por lo que sería recomendable la implantación periódica. El éxito del trasplante de células madre depende en gran parte de la inyección de una alta concentración de *stem cells* en la zona a tratar, siendo la administración local preferible a la intravenosa.

Vías Transpericárdicas

- Vía intrapericárdica propiamente dicha: no se recomienda para la terapia celular. por la imprecisión del tratamiento. Ha sido utilizada solamente para inyectar factores de crecimiento angiogénicos.
- Vía transepicárdica: es la más efectiva, ya que permite el implante de las células en el lugar exactamente deseado, siendo el método de elección en pacientes candidatos a CRM. Consiste en múltiples inyecciones abarcando toda la zona peri-infarto y la zona central de la cicatriz. El acceso puede ser realizado por exposición quirúrgica (toracotomía o esternotomía convencional) o por toracoscopia.



Vías Endocavitarias

Consiste en el implante desde la cavidad del VI hacia el segmento parietal comprometido, mediante catéteres percutáneos. Tiene como ventaja que es mínimamente invasivo, con una seguridad ampliamente demostrada. La principal desventaja es que no se puede asociar con procedimientos directos de revascularización coronaria y requiere de tecnología de imágenes avanzadas.

Vías Endovasculares

Son técnicas simples que se pueden realizar al mismo tiempo que una angioplastia transluminal. Se ha demostrado seguridad y eficacia en la utilización de este método. Las células pueden ser injertadas en el corazón tanto por cateterismo selectivo de las arterias coronarias como así también del seno coronario.

Vía Intracoronaria

La principal indicación de esta vía son los infartos recientemente revascularizados mediante angioplastia percutánea. Esta vía está basada en el potencial migratorio de las células madre pluripotenciales, las cuales tienen la capacidad para migrar y atravesar el endotelio vascular y así llegar a la zona infartada para diferenciarse en miocitos.

Como desventajas, no es válida en oclusiones crónicas en donde las células no pueden atravesar las lesiones estenóticas de las arterias coronarias; además, pueden obstruir la microcirculación tras su administración, provocando una lesión miocárdica embólica.

Vía del Seno Coronario

El seno coronario es canulado a partir de la aurícula derecha; un catéter con un balón en su extremo se posiciona hacia la vena cardíaca media. Es una técnica simple, mínimamente invasiva, con pocas complicaciones, pero con escasa eficacia. Tiene poca utilidad clínica dado que el porcentaje que alcanza el miocardio es despreciable.

Cantidad de Células a Trasplantar

Es aún un tema controvertido y variable en los diversos ensayos clínicos. No existen estudios hasta el momento que comparen la cantidad de células administradas evaluando la mejoría de la función ventricular.



Con respecto al tipo celular, cuando se administra una población de células de la médula ósea sin purificar, el número ha variado entre 1 a 10×10^6 células CD34+, mientras que cuando se emplean fracciones celulares purificadas, como la CD 133+, su número ha sido de 1.5 a 2.8×10^6 elementos.

Cuando se emplea la vía intravascular, el número de células requeridas es mayor por la dispersión celular que ocurre, mientras que en la inyección intramiocárdica, ya sea por vía epicárdica o transendocárdica, se utiliza una cantidad menor de células.

En la tabla 5 se resumen los principales ensayos clínicos descriptos.

Seguimiento luego del Cardioimplante de Células Madre

La primera evaluación se debe realizar al menos 3 meses después del procedimiento, particularmente en pacientes luego de un infarto agudo de miocardio al que se le aplicó esta técnica, evitando la presencia de miocardio atontado.

Sería de suma importancia valorar la viabilidad de las células implantadas y la función que cumplen en el miocardio respecto a la contractilidad y la formación de uniones estrechas con las demás células, situación difícil hasta la realización de esta revisión (no está autorizada la marcación de células a implantar en seres humanos). Las técnicas más utilizadas para este fin son los métodos basados en la utilización de rayos X, la microscopía óptica con fluorescencia y bioluminiscencia, el ecocardiograma (tanto bidimensional como con estrés farmacológico con dobutamina), la cámara gamma, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear. La PET con amonio y 18-fluorodesoxiglucosa es el patrón de oro para este fin, pero de difícil accesibilidad; la resonancia magnética es un método no invasivo, con una alta resolución temporoespacial y alta seguridad, con mejor accesibilidad.

Es útil evaluar en los estudios a corto y mediano plazo si se produjo reducción de la escara fibrótica, en los casos de miocardiopatía isquémica necrótica. Es conveniente demostrar cuales zonas consideradas no viables recuperaron su viabilidad con más de un método diagnóstico.

Eventos Adversos

Taquicardia Ventricular

Se han descripto episodios de taquicardia ventricular después de la inyección de células madre, por lo que actualmente el cardiodesfibrilador implantable es una condición necesaria en la mayoría de los estudios.



En un modelo experimental se indujeron arritmias por reentrada, sugiriéndose que eran el resultado de una alta heterogeneidad celular, debido a un acoplamiento eléctrico alterado entre células madre de origen mesenquimal no excitables y los miocitos residentes del miocardio.

Reestenosis Intrastent

En un estudio con perros, la inyección intracoronaria de células madre derivadas de la médula se asoció con evidencia histológica de microinfartos. Un estudio en ratones encontró que la inyección de células madre mesenquimales o células de médula ósea no fraccionada provocó calcificaciones y osificación en el sitio de instilación, que no se encontró después de la inyección de células madre hematopoyéticas o fibroblastos.

Fibrosis Perivascular

Un estudio en ratones evidenció que las células derivadas de médula ósea diferenciadas a miofibroblastos generaban fibrosis perivascular e hipertrofia del músculo cardíaco a través de la fusión celular y transdiferenciación.

Discusión

La utilización de células madres para regenerar el miocardio ha abierto enormes esperanzas para pacientes con enfermedades cardíacas, ofreciendo un enorme potencial terapéutico. No quedan dudas que el cardioimplante de células madres es una técnica novedosa que abre muchas puertas en el tratamiento de la IC avanzada en pacientes refractarios al tratamiento médico convencional.

El interés por la utilización de esta terapia se basa prácticamente en las enormes expectativas que genera este tipo de tratamiento. Sin embargo a la hora de utilizar este tratamiento se debe actuar con cautela, debido a la alta complejidad de la biología celular y a los tantos interrogantes que aun se nos plantean.

Los ensayos clínicos han descrito las diferentes vías de administración de implante de las células madres, la mejoría del remodelado ventricular, de la función sistólica del VI y de la calidad de vida de los pacientes, y hasta una disminución de la mortalidad. Sin embargo presentan varias falencias, como el bajo número de participantes, los distintos criterios de inclusión, las terapias combinadas, los diversos tipos de células en variadas concentraciones, las múltiples vías de abordaje, la seguridad, la duración del seguimiento de los pacientes y los potenciales eventos adversos tanto a corto como a largo plazo.

En estos estudios debe plantearse cuándo es el momento óptimo para realizar el implante de células para que puedan incorporarse al sincicio cardíaco. La respuesta todavía no está aclarada, pero se cree que durante un infarto agudo hay un mecanismo inflamatorio mediado por metaloproteasas, citoquinas y factor de necrosis tumoral que podría no ser un medio favorable para este acoplamiento celular.

Otro punto podría ser cuál es la mejor vía de administración. Probablemente sea la endovascular, gracias a su seguridad en caso de realización por cardiólogos intervencionistas entrenados y por ser un estudio mínimamente invasivo.

Aún quedan muchas preguntas sin responder:

- ¿Es un efecto innato y directo de las células trasplantadas, o se genera a través de diferentes mecanismos paracrinos sobre el miocardio sobreviviente viable?
- ¿Qué cantidad de células se necesitan para poder regenerar el miocardio lesionado?
- ¿Cuál es el momento de evolución de la enfermedad en que se logran los mayores beneficios?
- ¿Cuál es el potencial arritmogénico de las células implantadas?
- ¿Cuál es la duración de los beneficios sobre la función ventricular?
- ¿Es necesario realizar re-implantes sucesivos? ¿Dentro de que intervalos de tiempo?
- ¿Es aplicable la terapia celular en la miocardiopatía dilatada de origen no isquémico?
- ¿Es útil la terapia celular en el remodelado excesivo?

Cuando la medicina regenerativa experimental no ha obtenido una clara respuesta a estos interrogantes, han surgido los estudios clínicos que tampoco han sabido responder estas cuestiones. A pesar de los numerosos ensayos clínicos publicados hasta el momento, es evidente la dificultad de obtener conclusiones sólidas y definitivas.

Por otra parte, el seguimiento de estos pacientes es de suma importancia para valorar el resultado de esta técnica. Sin embargo no existe un método diagnóstico ideal; las estrategias de seguimiento histológico utilizados en modelos animales no son aplicables en seres humanos, ni tampoco se recomienda su uso.

Conclusión

La IC avanzada es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo entero, a pesar del tratamiento farmacológico y no farmacológico intensivo del que se dispone actualmente.

El cardioimplante de células madre tiene como objetivo en la etapa aguda de un infarto de miocardio salvar el músculo amenazado para evitar la expansión de la lesión y un

remodelado negativo, mientras que en la etapa crónica consiste en tratar de revertir el remodelado ya instaurado garantizando una mejor contractilidad cardíaca.

Hasta el momento, los primeros resultados nos muestran que el implante de células madre en el miocardio dañado es factible y seguro clínicamente, pero no se dispone de evidencia suficiente y sólida basada en la evidencia para responder si esta técnica es eficaz y libre de complicaciones a largo plazo.

Los resultados de los diversos ensayos clínicos publicados hasta ahora alientan la realización de nuevos estudios. Pese a la amplia gama de opciones terapéuticas disponibles, la IC es una enfermedad de alta prevalencia que puede ser prevenible. Se hace énfasis en que los cardiólogos adopten un papel más activo con sus pacientes, respecto a la prevención y al diagnóstico precoz de la enfermedad.

Sir Thomas Lewis en 1993 afirmó que “la verdadera esencia de la medicina cardiovascular está en la identificación de la IC en su fase inicial”. En los próximos años, con el advenimiento de nuevos ensayos aleatorizados, controlados y de mayor escala, seguramente podremos esclarecer varios aspectos que hasta el momento permanecen inconclusos.

Bibliografía

1. Griffin B, Topol E. Manual de Medicina Cardiovascular. España, Wolters Kluwer, Lippincott, 2009:126-145.
2. Goldman L, Braunwald E. Cardiología en atención primaria, Identificación y tratamiento de los pacientes con Insuficiencia cardíaca. España, Editorial Harcourt, 2000:316-336.
3. Gelpi R, Donato M. Fisiopatología cardiovascular, bases racionales para la terapéutica. Rosario, Argentina, Editorial Corpus, 2010:169-175.
4. Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2008; 29:2388–2442.
5. Gelpi R, Donato M. Fisiopatología cardiovascular, bases racionales para la terapéutica. Rosario, Argentina, Editorial Corpus, 2010:223-232.
6. Chachques JC, Herreros J, Trainini J. Regeneración miocárdica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Magíster Eos, 2005:1-6.
7. Fernández Santos ME y col. Principios fundamentales de la terapia celular aplicada al miocardio. España, Editorial Ars Médica, 2008:1-5.
8. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. Circ Res. 1998; 83(1):1-14.



9. Quaini F et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002; 346:5-15.
10. Sutton J, Sharpe N. Left Ventricular Remodelling After Myocardial Infarction. *Pathophysiology and Therapy*. *Circulation*. 2000; 101:2981-2988.
11. Argibay P. *Medicina Regenerativa, de la terapia celular a la ingeniería de tejidos*. Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes Editorial, 2005; 55-82.
12. Cardoso F, Herreros González J. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(10):935-939.
13. Trainini J, Lago N y col. Células madre, lo que sabemos, presente y futuro. Buenos Aires, Argentina, Editorial Lumen, 2010:27-34.
14. Scassa ME y col. Diferenciación en cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias humanas. *Revista Argentina de Cardiología*. 2009. VOL 77.
15. Chachques JC, Herreros J, Trainini J. *Regeneración miocárdica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Editorial Magíster Eos, 2005:61-65.
16. Chachques JC, Herreros J, Trainini J. *Regeneración miocárdica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Editorial Magíster Eos, 2005:71-74.
17. Chachques JC, Herreros J, Trainini J. *Regeneración miocárdica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Editorial Magíster Eos, 2005:127-134.
18. Davani S. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiovascular Research*. 2005:305-316.
19. Fernández-Avilés F, de la Fuente Galán L. Capacidad regenerativa de las células de la médula ósea antólogas después de un infarto agudo de miocardio. *Rev. Esp. Cardiol*. 2005; 58:27-31.
20. Braunwald E y col. *Tratado de Cardiología*. Barcelona, España, Editorial Elseiver Saunders, 2009: 697-714.
21. Frangioni J, Hajjar R. In Vivo Tracking of Stem Cells for Clinical Trials in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004; 110:3378-3383.
22. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:2070.
23. Chang MG, Tung L, Sekar RB et al. Proarrhythmic potential of mesenchymal stem cell transplantation revealed in an in vitro coculture model. *Circulation*. 2006; 113:1832.
24. Taylor DA, Matthew JR. Fundamentos de la terapia celular para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares: no hay una célula adecuada para todo. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(9):1032-44

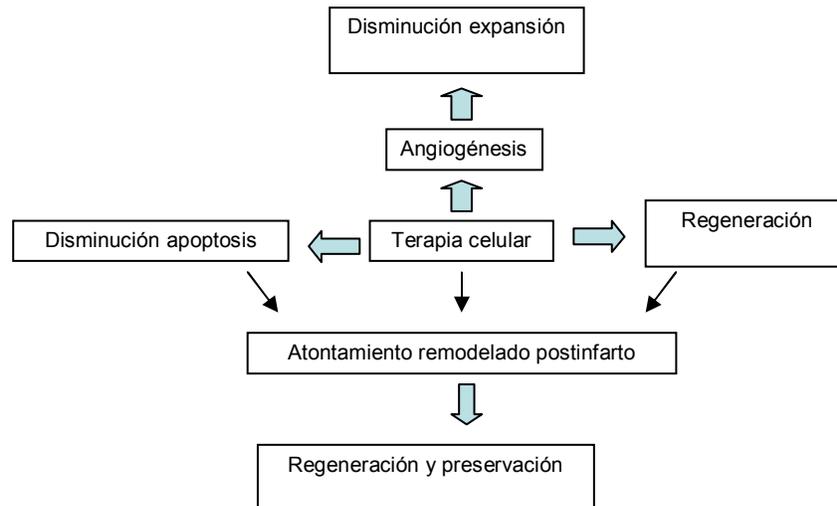


Figura 1. Mecanismos potenciales de beneficio de la terapia celular luego de un infarto de miocardio. El desarrollo de nuevos vasos disminuye la apoptosis de los cardiomiocitos nativos y ofrece la irrigación necesaria para la supervivencia de nuevas células originadas por células madre. En conjunto, estos elementos disminuyen el remodelado ventricular y preservan la función ventricular. Modificado de Forrester J, Price M, Makkar R. Stem cell repair of infarcted myocardium. *Circulation* 2003;108:1139-1145.

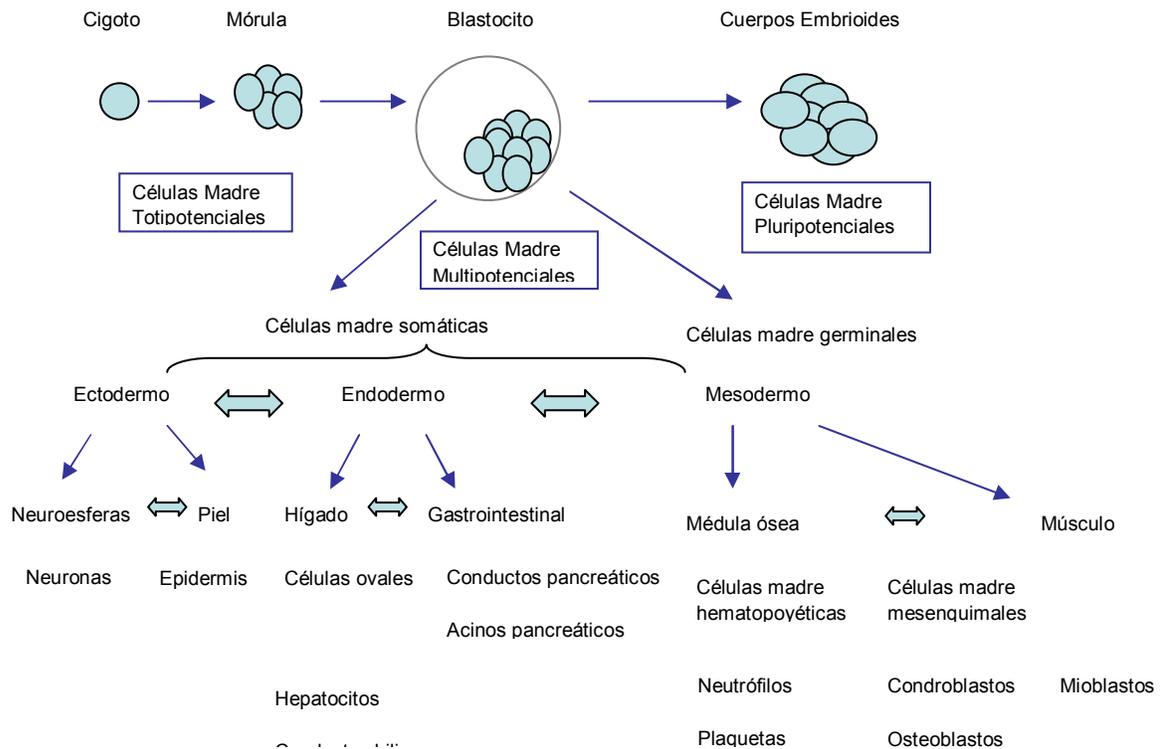


Figura 2. Modelo de las células madre de acuerdo con su potencial. Stem cells embrionarias se diferencian en las tres líneas germinales. Modificado de Chachques J.C., Herreros J., Trainini J. Regeneración miocárdica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Magíster Eos, 2005.

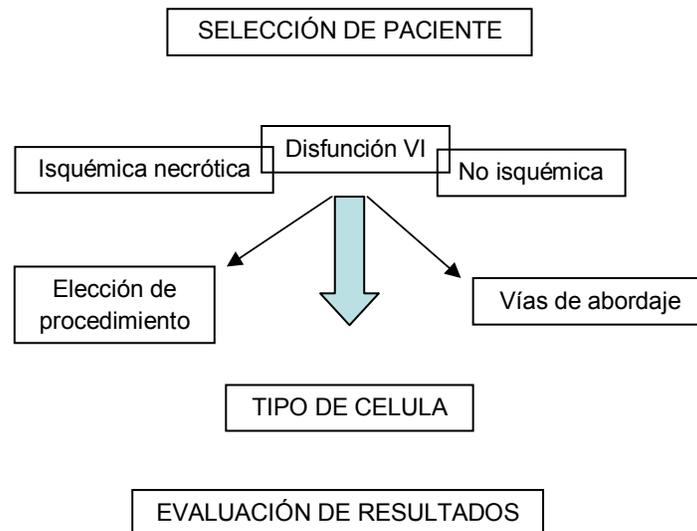


Figura 3. Selección de pacientes para cardioimplante celular autólogo. Modificado de Chachques JC, Herreros J, Trainini J. Regeneración miocárdica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Magíster Eos; 2005)

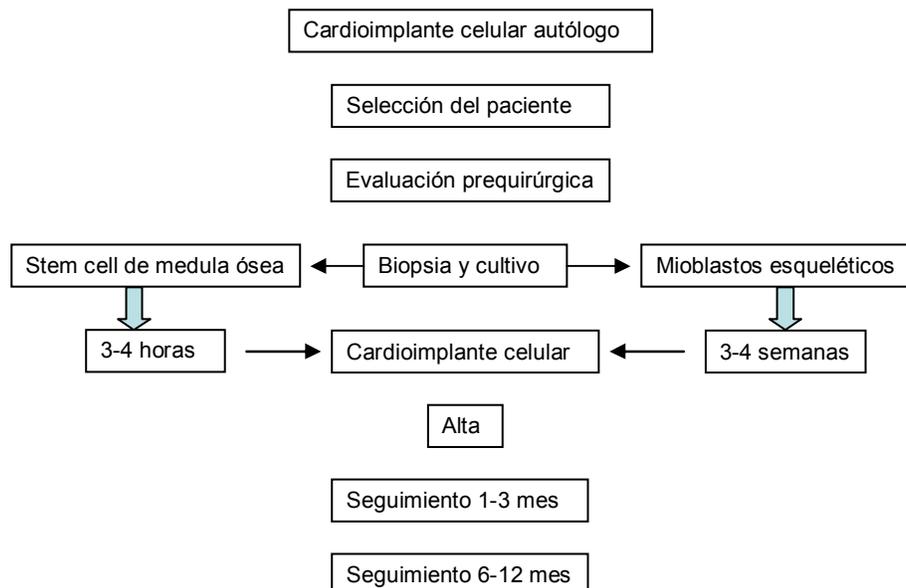


Fig. 4 Cronograma del cardioimplante celular. Modificado de Chachques JC, Herreros J, Trainini J. Regeneración miocárdica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Magíster Eos; 2005

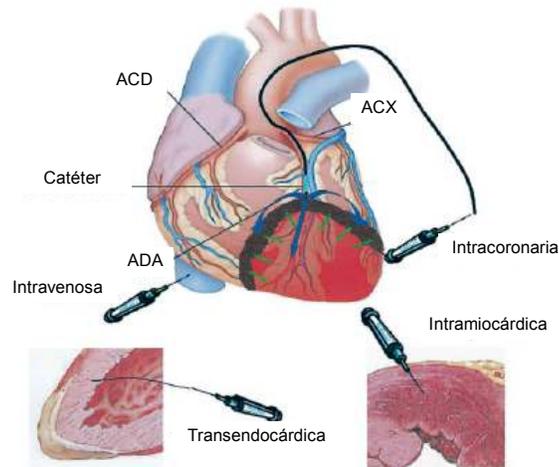


Figura 5 Diferentes opciones para el implante de células madre en el miocardio. El área en rojo representa un infarto apical y las flechas en azul las posibles rutas de migración de las células por la circulación coronaria. ACX: arteria circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior. Modificado de Strauer B., Kornowski R. *Circulation*.2003;107:929-934.

1. Remodelado ventricular:

- Reduce el tamaño y la fibrosis de las escaras infartadas.
- Disminuye la dilatación ventricular.
- Aumenta el espesor de la pared miocárdica.
- Induce modulación en el remodelado de la matriz extracelular.

2. Función diastólica:

- Mejora la tensión parietal.
- Mejora la rigidez dinámica.
- Invierte el deslizamiento diastólico.

3. Función sistólica:

- Mejora el movimiento regional ventricular.
- Incrementa la presión.
- Mejora la contracción ventricular global.

Tabla 1. Mecanismos de acción de la cardiomioplastía. Modificado de Chachques J, Herreros González J, Trainini J. *Cardiomioplastía celular. Rev Argen Cardiol.* 2003; 71:138-145.

	Problemas éticos	Rechazo	Oncogenicidad
Cardiomiocitos fetales	SI	SI	NO
Células del músculo esquelético	NO	NO	NO
Células madre embrionarias	SI	SI	SI
Células madre de médula ósea	NO	NO	NO

Tabla 2. Generalidades de los tipos celulares principales para cardiomioplastia celular Modificado de Strauer B, Kornowski R, Circulation 2003; 107:929-934

Tipos de células	Ventajas	Desventajas
Cardiomiocitos fetales	Fenotipo estable Alta proliferación Acoplamiento eléctrico	Necesidad de inmunosupresión Debates éticos Supervivencia corta Límite de disponibilidad
Mioblastos esqueléticos	Implante autólogo Resistencia isquémica Alta capacidad de división en cultivo Alta disponibilidad	Arritmias Ausencia de uniones estrechas Necesidad de expansión <i>in vitro</i>
Líneas celulares	Alta capacidad proliferativa Alta disponibilidad	Potencial tumorigeno
Stem cells embrionarias	Pluripotencialidad Alta capacidad de expansión Acoplamiento eléctrico	Debates éticos Potencial tumorigeno Baja o nula biodisponibilidad
Stem cells adultas	Implante autólogo Pluripotencialidad	Se desconoce supervivencia Difícil aislamiento Difícil expansión <i>in vitro</i>

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los principales tipos celulares para cardioimplante. Tomado de Argibay P. Medicina Regenerativa, de la terapia celular a la ingeniería de tejidos. Buenos Aires, Universidad Nacional de Quilmes Editorial, 2005; 55-82.



	Placebo	Células autólogas de médula ósea	Valor de P
FEY basal	47 ± 1	48 ± 1.5	0.31
FEY a los 4 meses	50 ± 1.5	54 ± 1.1	0.021
Cambio absoluto en FEY	5.5 ± 0.7	3 ± 0.7	0.014

Tabla IV. Cambios en la Fracción de eyección a los cuatro meses de seguimiento. Modificado de Schachinger V., Erbs S., Elsasser A., Haberbosch W., Hambrecht R., et al. Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI Investigators). Engl J Med. 2006; 355:1210-1221.

Estudio	Enfermedad	Tipo celular	Vía de administración	Tto/ctrol	Puntos finales	Resultados
Straeur y cols.	IAM	Células madre mesenquimales	Intracoronaria	10/10	Factibilidad Seguridad FSVI	Factible Seguro Sin mejoría
Wollert y cols.	IAM	Células madre mesenquimales	Intracoronaria	30/30	Factibilidad Seguridad FSVI	Factible Seguro Mejoría significativa
Meyer y cols.	IAM	Células madre mesenquimales	Intracoronaria	30/30	Factibilidad Seguridad FSVI	Factible Seguro Sin mejoría largo plazo
Assmuss y cols.	IAM	Células madre mesenquimales	Intracoronaria	20/11	Factibilidad Seguridad FSVI Volumen FSVI Viabilidad	Factible Seguro Mejoría significativa Reducción significativa. Mejoría significativa
Trainini y cols.	ACE	Células endoteliales CD 34+	Epicárdica	9/0	Mejoría CF Seguridad Viabilidad FSVI	Mejoría significativa Seguro Mejoría significativa Mejoría significativa
Hamano y cols.	ACE	Células madre de médula ósea	Epicárdica	5/0	Seguridad Viabilidad FSVI	Seguro Mejoría significativa Mejoría significativa
Tse y cols.	ICC	Células madre mesenquimales	Endoventricular	8/0	Factibilidad Seguridad FSVI Grosor parietal Motilidad parietal	Factible Seguro Sin mejoría significativa Mejoría significativa Mejoría significativa
Assmus y cols.	IAM	24 pacientes (CMP) 28 pacientes (BMSC) 23 pacientes control	Intracoronaria	24/28/23	FSVI Tipo celular	Mejoría significativa (BMSC)
Schachinger y cols.	IAM	BMPC	Intracoronaria	101/103	FSVI Muerte/recurrencia de IAM/ Revascularización	Mejoría significativa Disminución significativa en grupo tratamiento.

TABLA V Resumen de los trials más importantes publicados hasta el momento. **CMP**: células madre periféricas. **BMSC**: células madre de médula ósea. **BMPC**: células progenitoras de médula ósea. **FSVI**: función sistólica del ventrículo izquierdo Modificado de: Daban S, Deschaseaux F, Chalmers D, Tiberghien P, Kantelip P. Can stem cells mend a broken heart? Cardiovascular Research 2005; 65: 305-316.