

## Editorial

# Regeneración miocárdica. Trasplante celular

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados, siendo la insuficiencia cardíaca (IC) la más relevante. Durante años ninguna alternativa terapéutica podía ya ofertarse a dichos pacientes, hasta que en la década de los 80 el trasplante cardíaco se convierte en una realidad<sup>1-3</sup>. Por desgracia, tampoco ésta parece ser la solución idónea, ya que sólo en un discreto tanto por ciento éste constituía realmente una alternativa, sin olvidar el problema que la limitada disponibilidad de donantes supone en muchos países. Esto ha conducido a la búsqueda de nuevas soluciones, abriéndose así diversas líneas de investigación como son el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas basadas en el concepto de la restauración ventricular: terapias de resincronización, dispositivos de asistencia ventricular, terapias genéticas y moleculares, y finalmente terapias de regeneración celular<sup>4-8</sup>.

## REGENERACIÓN CELULAR

Su aplicación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca consiste en repoblar aquellas zonas en que el miocardio ha sido sustituido por tejido cicatricial fibroso con nuevos elementos celulares con el fin de recuperar su capacidad funcional (contráctil) al tiempo que mejoramos su irrigación. Es decir, persigue un doble objetivo: miogénesis (capacidad de regeneración celular y organizarse en miotubos o producir miofibrillas) y angiogénesis (neoformación de vasos sanguíneos).

Existen tres posibles formas teóricas de lograrlo:

- Estimular la reentrada de los miocitos residuales en el ciclo celular.

Correspondencia:  
Alberto Juffé  
Servicio de Cirugía Cardíaca  
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo  
Las Xubias de Arriba, 84  
La Coruña  
E-mail: alberto.juffe@canalejo.org

## Alberto Juffé

Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca  
Director del Programa de Trasplantes Cardíacos  
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña

- Estimular la transformación de los fibroblastos que constituyen el tejido cicatricial en elementos celulares contráctiles.
- Repoblar la zona con células contráctiles exógenas.

En los dos primeros casos serían necesarias técnicas de transferencia viral de genes para así lograr que la célula siga el camino deseado, lo cual conlleva cierto riesgo desde el punto de vista inmunológico, así como problemas de tipo eticolegal.

## TRASPLANTE CELULAR

Cuando uno se plantea realizar un trasplante celular la primera cuestión que debe resolver es qué célula (tipo celular) resultará la más idónea para alcanzar nuestro objetivo. Parece lógico utilizar células obtenidas del propio paciente al que vamos a tratar (autólogas) para así obviar cualquier tipo de problema inmunológico, pero también se está trabajando con células de origen transgénico, el llamado xenotrasplante celular, y células alogénicas provenientes de la masa central de los embriones humanos.

Podemos clasificar las poblaciones celulares potencialmente útiles en dos grandes grupos: células diferenciadas y células indiferenciadas.

## Células diferenciadas

### *Mioblastos esqueléticos*

Obtenidos del músculo del propio paciente, constituyen el primer tipo celular con el que se ha trabajado. Sus ventajas incluyen su origen autólogo; su capacidad de regenerarse, multiplicarse y constituir nuevas fibras musculares en respuesta a situaciones de estrés; su fácil obtención y disponibilidad, y su tolerancia a la isquemia, hasta varias horas sin sufrir lesiones irreversibles. Inconvenientes: no son capaces de diferenciarse hacia células musculares cardíacas sino que conservan las características de células musculares esqueléticas, siendo incapaces de formar uniones GAP con los miocitos del receptor, es decir,

no logran una total integración electromecánica con el entorno; además, carecen de capacidad angiogénica<sup>9</sup>.

### *Miocitos fetales*

Experimentalmente se ha demostrado la existencia de uniones GAP entre ellas y las células del paciente, participando así activamente en la mejoría de la función sistólica<sup>10</sup>. Al margen de su escasa disponibilidad y su origen no autólogo, su obtención trae consigo innumerables problemas de tipo ético.

### *Células musculares lisas*

Se ha demostrado su capacidad de proliferar y sobrevivir adecuadamente tras el implante, pero no lo son de contraerse espontáneamente.

### *Células endoteliales*

Con ellas se consigue estimular el desarrollo de neovascularización (angiogénesis), pero evidentemente no producen ningún efecto miogénico. Su principal utilidad radicaría en emplearlas previamente al implante de células contráctiles con el objeto de revascularizar la zona y así mejorar las condiciones locales para garantizar una mejor supervivencia de las mismas (precondicionamiento).

### **Células indiferenciadas**

#### *Células embrionarias*

Se trata de *stem cells* capaces de diferenciarse hacia cualquier tipo celular del organismo. Su utilización plantea problemas similares a los miocitos fetales, sin olvidar que en la actualidad resulta todavía difícil de controlar por completo su proceso de diferenciación, con el consiguiente riesgo de que proliferen en exceso hasta la formación de teratomas<sup>11</sup>.

#### *Células madre de la médula ósea (MO)*

Células también pluripotenciales que podemos subclasicar en dos grupos: células madre hematopoyéticas y células estromales<sup>12</sup>, lo que se logra es básicamente promover la angiogénesis. El empleo de células pluripotenciales mesenquimales tendría por objeto su diferenciación hacia miocitos cardíacos. Problemas: constituyen un porcentaje muy pequeño de la población celular de la MO (menos de un 2%). La solución consiste en emplear factores que estimu-

len su proliferación y movilización hacia la sangre periférica como el G-CSF.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción podemos dividirlas en dos clases:

- Aquellas que producen mejoría en la función ventricular directamente, gracias a su total integración y acoplamiento con los miocitos del receptor. Se trata de las células madre de la MO, células embrionarias y miocitos fetales.
- Aquellas que lo logran fundamentalmente por mecanismos indirectos, lo cual incluiría todos los demás tipos mencionados. En este caso la mejoría se debería sobre todo a la limitación en el tamaño y fibrosis de las zonas cicáticas, atenuando el proceso de remodelado ventricular postinfarto al minimizar la dilatación ventricular izquierda y la reducción en el espesor de su pared.

## VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En cuanto a la vía de administración a utilizar existen varios abordajes posibles:

- Vía epicárdica: utilizada en los primeros ensayos clínicos. Consiste en realizar múltiples inyecciones abarcando toda la zona preinfarto y la zona central de la cicatriz.
- Endovenricular: por vía percutánea transfemoral<sup>13</sup>.
- Intracoronaria: consistiría en inyectar células en la zona infartada después de su reperfusión mediante angioplastia; probablemente no la más idónea en pacientes con cardiopatía isquémica.
- Endovenosa: empleando una vía venosa central, su principal inconveniente sería la distribución no selectiva de las células inyectadas, quedando atrapadas la mayor parte de ellas en la circulación pulmonar. Una variante más atractiva e introducida más recientemente sería la canulación percutánea selectiva del seno coronario<sup>14</sup>.

## LIMITACIONES

Son las siguientes: a) dificultad para obtener algunos tipos de células; b) problemas a la hora de identificar precozmente a probables candidatos, para así poder actuar sobre el remodelado ventricular antes de que esté totalmente instaurado; c) identificar el tipo celular idóneo para la regeneración cardíaca efectiva;

d) problemas éticos en el caso de utilizar células de origen embrionario; e) faltan estudios a largo plazo que confirmen la mejoría clínica y de la función ventricular izquierda de estos pacientes, así como estudios prospectivos aleatorizados, y f) incorporación de las células implantadas al sistema de conducción del corazón.

## EL FUTURO

El futuro pasa por: a) elegir el tipo de terapia celular adecuada para cada paciente; b) determinar el tiempo adecuado desde el infarto agudo de miocardio hasta la realización del trasplante celular; c) asociar miogénesis a angiogénesis; d) combinar la transferencia de genes y la terapia celular (VEGF y factores de crecimiento  $\beta$ ); e) cuantificación de las células transplantadas; f) realización de estudios prospectivos aleatorizados; g) establecer cuáles son las ventajas y desventajas de cada una de las opciones celulares, y h) preacondicionamiento celular durante el cultivo, mediante estimulación eléctrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Figuera D, Pradas G, Pulpón LA, et al. Heart Transplant Program: The Initial Experience of the Clínica Puerta de Hierro. *J Heart Transplantation* 1986;5:46-50.
2. Juffé A, Pradas G, Castillo-Olivares JL, et al. Aspectos quirúrgicos del trasplante cardíaco. *Clínica Cardiovascular* 1985;3:29-31.
3. Juffé A, Rodríguez MA, Caputo E, Cuenca J, Crespo M. Long-term results of cardiac transplantation. *J Cardiac Surg* 2003;18:183-9.
4. Juffé A, Castillo-Olivares JL, Goiti J, Márquez J, Zavanella C, Figuera D. Uso experimental del músculo esquelético como ventrículo artificial. *Prensa Med Argentina* 1974; 61:787-9.
5. Chachques JC, Duarte F, Cattadori B, et al. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:245-53.
6. Rendal ME, Juffé A, Pérez A, et al. Clinical cellular cardiomyoplasty using myoblasts. *2nd International Congress of the Cardiac Bioassist Association. European Hospital Georges Pompidou*; 9-11 octubre 2003; París.
7. Van den Bos EJ, Davis BH, Taylor DA. Transplantation of skeletal myoblasts for cardiac repair. *J Heart and Lung Transpl* 2004;23:1217-27.
8. Prosper F, Herreros J, Barba J. Perspectivas futuras de tratamiento en la insuficiencia cardíaca: del trasplante de células a la regeneración cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:981-8.
9. Menasché P. Myoblast-based cell transplantation. *Heart Fail Rev* 2003;8:221-7.
10. Reffelmann T, Leor J, Muller-Ehmsen J, Kedes L, Kloner RA. Cardiomyocyte transplantation into the failing heart-new therapeutic approach for heart failure? *Heart Fail Rev* 2003; 8:201-11.
11. Gerecht S, David R, Zaruba M. Human embryonic stem cells for cardiovascular repair. *Cardiovasc Research* 2003; 58:313-23.
12. Askari AT, Penn MS. Tratamiento con células pluripotenciales para la cardiopatía isquémica. *Tratado de cardiología intervencionista*. Elsevier-Saunders; 2004. p.1077-85.
13. Thompson CA, Nasseri BA, Makower J, et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel non-surgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1964-71.
14. Ylä-Herttuala S. Percutaneous transcoronary venous access for cellular cardiomyoplasty. *Lancet* 2003;362:1252.



# BIO MED



unidix

# Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es

