

Del ratón al hombre en menos de treinta días. Tratamiento del infarto de miocardio con células progenitoras de médula ósea

Rubén P. Laguens*

Departamento de Ciencias Básicas de la Patología. Universidad Favaloro. Buenos Aires.

From mouse to man in less than sixty days. Treatment of myocardial infarct with adult bone marrow stem cell.

A fines de siglo pasado se comunicó que la inyección por vía endovenosa de neuroblastos inmaduros cultivados in vitro en ratones irradiados daba origen a células sanguíneas (1). Esta observación, diferenciación de cerebro en sangre, y otras similares: médula ósea diferenciada en hígado, músculo esquelético en sangre, sangre en neuroglía, médula ósea en músculo (2-4), dieron por tierra con el dogma de que la única posibilidad de diferenciación de una célula progenitora una vez alojada en un tejido es la de producir exclusivamente las células pertenecientes a ese tejido y no otras estirpes celulares. Estos estudios abrieron una nueva era, la de la biología de las células tronco (stem cells) y del trasplante celular. Desde ese momento se incorporaron nuevas palabras al lenguaje biomédico, tales como plasticidad y transdiferenciación.

En el número de abril de 2001 de la revista *Nature*, Orlic y colaboradores comunicaron que el trasplante de células adultas de médula ósea en el infarto de miocardio experimental del ratón inducía la aparición de nuevas células musculares, además de proveer nuevos vasos sanguíneos (5). Pese a lo incompleto de este estudio, que se realizó solamente a los nueve días después del infarto, y cuya evolución posterior no se estudió, el 26 de agosto de ese mismo año, cuatro meses y veinte días más tarde, apareció publicado el primer ensayo de trasplante de médula ósea autóloga en humanos con infarto agudo de miocardio, después de un seguimiento de diez semanas (6). Ello permite estimar que en sesenta días se seleccionó al paciente apropiado para el estudio, se obtuvo la autorización de un comité de ética, se escribieron los resultados, fueron analizados por un comité editorial y, finalmente, se publicaron. Un año después, los mismos investigadores publicaron los resultados de un ensayo de fase 1 con 20 pacientes, 10 de los cuales recibieron por vía intracoronaria células de médula ósea después de una angioplastia exitosa, realizada en la fase postaguda del infarto (7), y el año pasado se publicaron los resultados de otros dos estudios, uno aleatorizado con 60 pacientes (8), y otro no aleatorizado, sobre el efecto que producía la inyección intracoronaria de células mononucleares de la médula ósea o de células mononucleares obtenidas de sangre periférica sobre la evolución de infartos agudos (9). Por último, un mes atrás, en marzo de este año, en la Sesión Científica Anual del *American College of Cardiology*, se comunicaron los resultados de dos nuevos estudios en humanos. Estos, realizados en pacientes con infartos no demasiado severos, mostraron una mejoría modesta, pero significativa, de la función cardíaca.

Como era de esperar, esta nueva modalidad terapéutica despertó la imaginación y el entusiasmo del mundo médico. Y, en lo que es quizá un ejemplo del exceso de información, en cuatro años han aparecido 121 trabajos y 49 revisiones en las bases de datos de la literatura médica, todo esto sobre la base de solamente tres publicaciones, con resultados todavía no definitivos.

En una época en la que la Medicina basada en la evidencia parece ser un requisito esencial para imponer una terapéutica, y en la que las exigencias para la realización de ensayos terapéuticos humanos son cada vez más estrictas, en especial en lo que respecta a los criterios de seguridad y eficacia, cabe preguntarse si se cumplieron con esos requisitos.

¿Qué es lo que no se hizo y se debió hacer antes de introducir células autólogas en el corazón de un ser humano?

Por ejemplo, no se determinó en modelos experimentales la eventual toxicidad de este tratamiento, o cuál es la mejor variedad de célula para inyectar (médula ósea total, progenitores aislados por citometría de flujo, mononucleares de sangre periférica, con o sin cultivo previo), el número óptimo de células y la mejor vía de inoculación (intraarterial o intramiocárdica), el momento óptimo después del infarto para el tratamiento, o el destino de las células inyectadas. Todavía hoy esos interrogantes siguen sin respuesta.

La conclusión obvia es que los estudios publicados son experimentos realizados con seres humanos.

¿Cuáles fueron las razones para ese proceder? Salvo por la posibilidad del deseo de notoriedad y el afán de la prioridad que mueve el accionar de algunos científicos, en una época de ciencia extremadamente competitiva, motivaciones que pueden ser sospechadas pero no confirmadas, es difícil encontrar una explicación para la premura en extender resultados obtenidos en ratones a la enfermedad humana en tan poco tiempo. La situación del infarto agudo no es la misma que la de los pacientes con angina de pecho, otra de las enfermedades del corazón debidas a la obstrucción de las arterias que lo irrigan, y en la que también se realizan ensayos terapéuticos con trasplante de células progenitoras de la médula ósea. A diferencia de lo que ocurre en el infarto agudo, los pacientes con angina de pecho seleccionados para los ensayos son aquellos en los que han fracasado todas las medidas terapéuticas, pacientes designados "sin opción". Por el contrario, los que tenían un infarto agudo ya habían sido tratados con éxito por medio de métodos que eliminan la obstrucción arterial. ¿Qué habría ocurrido si hubieran aparecido efectos adversos, o alguna muerte, durante el tratamiento? Además de la interrupción de los estudios, seguramente se hubieran prohibido durante largo tiempo, privando a la medicina de una terapéutica potencialmente útil. Afortunadamente, por lo menos durante más de un año después del implante celular, no parece haber efectos adversos.

La otra duda que surge es si se cumplieron las normas éticas exigidas en la actualidad para los ensayos terapéuticos. Dado que se trata de un trasplante celular autólogo, todavía no existe intervención de los organismos de control, tales como al FDA en los Estados Unidos de América, o el ANMAT en nuestro país, y como todavía no se ha legislado sobre el tema, el consentimiento de los pacientes y la aprobación de los comités de ética vinculados a los centros donde se realizan los ensayos serían suficientes para cumplir con los requisitos éticos mínimos.

A pesar de estas objeciones, la terapéutica celular en las enfermedades del corazón parece haber llegado para quedarse. Después de los ensayos ya publicados, en numerosos centros, tanto en el nuestro como en otros países, se ha comenzado a tratar pacientes. La profusión de estos estudios se debe, en primer lugar, a su accesibilidad. Cualquier institución de mediana complejidad, que cuente con un equipo de cateterismo cardíaco y con hematólogos entrenados para separar células mononucleares de la médula ósea, está en condiciones de realizarlos con eficacia y seguridad. Si a ello se le agrega un costo pequeño y la ausencia de requisitos éticos difíciles de cumplir, es sencillo explicar el auge de esta terapéutica.

Ante esta realidad surge la pregunta de si es correcto que se haya procedido de esta manera. Si bien la respuesta por sí o por no es opinable, existe una situación que debe ser tenida en cuenta. Debe recordarse que todo ensayo terapéutico en humanos es, en última instancia, un experimento, muchas veces con resultados indeseados, pese a las precauciones que se adoptan. Basta recordar la reciente experiencia con los compuestos inhibidores de la ciclooxigenasa, que debieron ser retirados del mercado después de la aparición de accidentes cerebrovasculares y muertes. Quizá el proceder no haya sido todo lo correcto de desear, pero el hecho de que haya médicos con el coraje y la decisión para tomar un atajo cuando existen razonables perspectivas de que mejoren sus pacientes, sin producir daños importantes, señala por lo menos un cambio de actitud. Por primera vez en muchos años, se ensaya en humanos una terapéutica sin cumplir con la mayoría de los requisitos exigidos, en la que no participan ni la industria farmacéutica, ni los organismos de control, solamente médicos que toman decisiones, algunas veces arriesgadas, para mejorar la salud de sus pacientes. Lo que es de desear es que los estudios futuros sean multicéntricos y con protocolos únicos, de manera tal que en el menor tiempo posible se sepa si el trasplante celular es de utilidad para el tratamiento de las enfermedades cardíacas, que debe recordarse son la mayor causa de mortalidad humana.

Bibliografía.

1. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283: 534-7.
2. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4080-5.
3. Azizi SA, Stokes D, Augelli BJ, DiGirolamo C, Prockop DJ. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats-similarities to astrocyte grafts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3908-13.
4. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528-30.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
6. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Myocardial regeneration after intracoronary transplantation of human autologous stem cells following acute myocardial infarction. *Dtsch med Wschr.* 2001; 126: 932-938.
7. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
8. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al..Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19; 44:1690-9.
9. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004; 364:141-8.

*Director del Departamento de Ciencias Básicas de la Patología.

Universidad Favaloro. Buenos Aires.

rlaguens@ffavaloro.org


ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**
Número 1, año 4, mayo 2005
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar