

## Una Década de Terapia con Células-tronco de Médula Ósea: ¿Qué nos Falta?

Hans Fernando Rocha Dohmann

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

El uso de células autólogas de la médula ósea en seres humanos completa diez años en un área en que la cardiología brasileña goza del reconocimiento internacional por haber sido pionera en el tema<sup>1</sup>. Hace una década fueron tratados los primeros casos de pacientes con cardiopatías isquémicas crónicas terminales, cuya publicación vio la luz dos años después<sup>2</sup>. El artículo de Vilas Boas et al<sup>3</sup>, publicado en este número de los Archivos, representa otra acción pionera de la cardiología brasileña en ese campo: la aplicación en la Enfermedad de Chagas (EC). En esta edición, los autores presentan una serie de casos de 28 pacientes con IC en razón de la EC con clase funcional NYHA III e IV que fueron sometidos a trasplante de células mononucleares derivadas de la médula ósea (TCMMO) a través de inyección coronaria.

Así como toda evidencia científica, los artículos de terapia celular deben sufrir un proceso de evaluación crítica. Para ese fin, además de los criterios generales para un artículo de terapia<sup>4</sup>, aprendemos en esos diez años, que algunas consideraciones específicas deben ser hechas sobre los artículos de TCMMO.

El primer punto es demostrar cuáles son las células que fueron inyectadas (y sus subtipos), su viabilidad y el grado funcionalidad, especialmente cuando un estudio es negativo<sup>5</sup>. En 2006, un mismo número del NEJM fue presentado en dos estudios, con metodologías similares en el escenario del IAM: un estudio sugería un beneficio y el otro no, lo que generó mucha controversia en aquella época<sup>6,7</sup>. Los autores se dedicaron a entender el por qué de la diferencia y hoy ya sabemos que el estudio negativo había utilizado células con una capacidad funcional deprimida. Así, las principales preguntas que serán hechas son: ¿cuáles son las células que se inyectaron? ¿Cuáles test de viabilidad y de funcionalidad fueron hechos y cuál es la experiencia del grupo que los realizó?

Otro punto fundamental del estudio de TCMMO se refiere a los eventos adversos. Habitualmente estamos siempre interesados en la relación riesgo-beneficio de una nueva terapia. En el caso de la terapia celular, no existe hasta el

momento eventos adversos importantes establecidos<sup>8</sup>. Si ese hecho se comprueba, el criterio para la toma de decisión clínica cambia, en la medida en que la relación riesgo-beneficio se convierte en algo más favorable.

En el estudio de Vilas Boas et al<sup>3</sup>, un total de 240 millones de células se inyectó vía intracoronaria, y a pesar de no existir un ensayo funcional o tipificación celular, la viabilidad fue alta (96%), y el centro de manipulación tiene una enorme experiencia en el área. No hubo eventos adversos relacionados con la recolección de células o con su implante. Durante el seguimiento de seis meses, cuatro decesos se reportaron, habiendo una mejoría de los parámetros clínicos (NYHA, calidad de vida, test de esfuerzo de 6 minutos) y ecocardiográficos (FEVI).

Cuando consideramos las evidencias disponibles, una revisión sistemática del TCMMO en el ámbito de la enfermedad isquémica crónica nos demuestra beneficios en la FE en esos pacientes<sup>8</sup>. Curiosamente, existe una desproporción entre la mejoría de la FE y la mejoría clínica acentuada. Datos de cinco años de nuestro grupo demuestran una supervivencia por encima de la esperada y la evaluación de la calidad de vida por el SF-36 y Minnesota, con relación a la población general en la misma franja etaria<sup>9</sup>. Podríamos argumentar que los datos de calidad de vida son subjetivos y que reflejan una influencia psicológica positiva. Pero ese hecho queda sin su real caracterización, por el desempeño de los pacientes en el test ergométrico, también desproporcionadamente mejores que las ganancias de la FE y que son sostenibles a largo plazo (influencias psicológicas no acostumbran a tener efectos de cinco años). Mientras más grave fue el estado de los pacientes, más ellos se beneficiaron en el desempeño del TE<sup>9</sup>.

Una posible explicación sería un complejo mecanismo de acción, multidimensional, diferente de los agentes químicos (que actúan en un punto específico de la cascada fisiopatológica). Las CMMO, aunque tengan su capacidad de transdiferenciación en cardiomiocito discutidas hasta la actualidad, han demostrado una capacidad angiogénica de restauración del sistema nervioso intrínseco del corazón y del tejido de sustentación del órgano reorganizando el esqueleto colágeno cardíaco y modulador de la inflamación<sup>10</sup>.

Después de diez años, ¿por qué todavía no tenemos una evidencia definitiva en la terapia celular? Sencillamente, porque las CMMO no son susceptibles de patentar, no generan el interés necesario para el fomento. Eso demuestra cuán importante es el papel de la industria en el desarrollo de las nuevas tecnologías cardiovasculares. En el caso de la EC, una evidencia más robusta patrocinada por el Ministerio de la Salud, no arrojó beneficios para los pacientes<sup>11</sup>. Desdichadamente, el estudio no pone a disposición datos

### Palabras clave

Células-tronco, terapéutica/tendencias, médula ósea.

**Correspondencia:** Hans Fernando Rocha Dohmann •

Av. Nossa Senhora de Copacabana, 2/602 - Leme - 22010-120 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: hdohmann@cardiol.br, hans.dohmann@globo.com

Artículo recibido el 07/06/11; revisado recibido el 08/06/11; aceptado el 08/06/11.



sobre la funcionalidad de las células administradas, lo que nos mantendrá siempre en vilo: ¿la terapia con CMMO no beneficia la EC, o las células inyectadas no eran las correctas?

“Editorial sob responsabilidade do Cardiosource em Português. <http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/default.asp>”

## Referencias

1. McMahon DS, Singer PA, Daar AS, Thorsteinsdottir H. Regenerative medicine in Brazil: small but innovative. *Regen Med.* 2010;5(6):863-76.
2. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003;107(18):2294-302.
3. Vilas Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota ACA, Almeida AJA, et al. Transplante de células da medula óssea na insuficiência cardíaca chagásica: relato da primeira experiência humana. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):325-31.
4. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. *JAMA.* 1993;270(17):2096-7.
5. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(6):766-72.
6. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1199-209.
7. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1210-21.
8. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):989-97.
9. Dohmann HFR. Terapias celulares na doença arterial coronariana: resultados clínicos e morfofuncionais [Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
10. Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation.* 2007;30(3-4):97-104.
11. Carvalho ACC. Terapia celular no Brasil. In: IV Simpósio Internacional Terapias Avançadas & Células-Tronco. Recife; 2009.