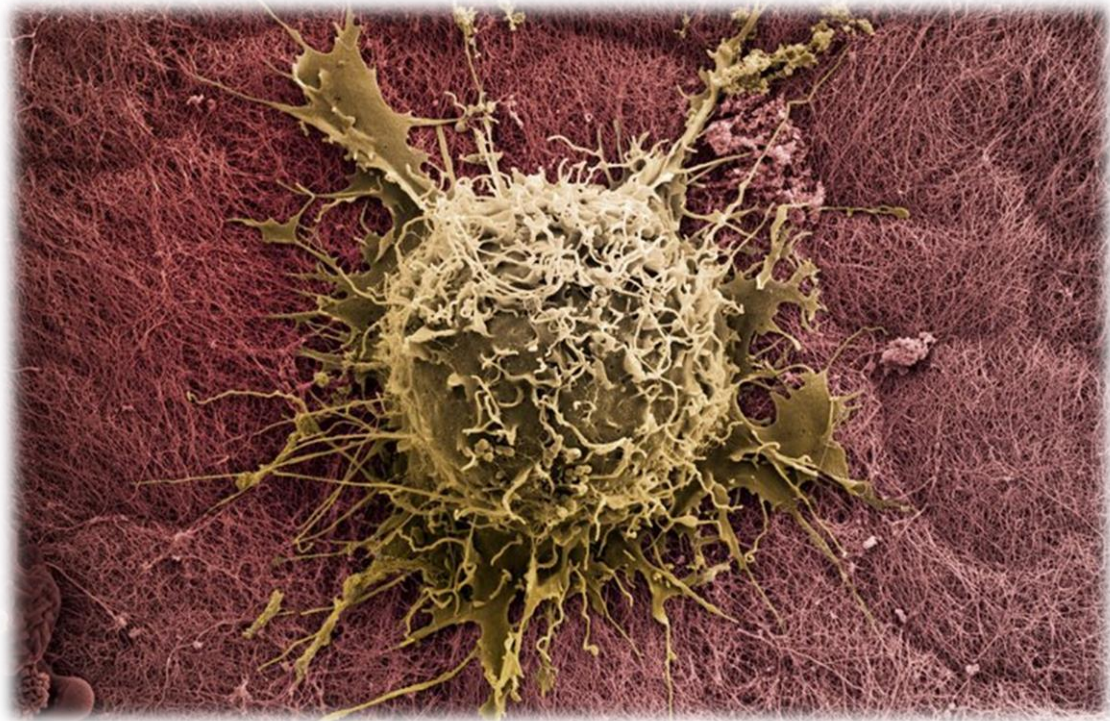


# « HEMATOPOYESIS CLONAL» Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR O CEREBROVASCULAR

---



Una importante cuestión, no resuelta, es porqué muchas personas que sufren ataques cardíacos e ictus (accidente cerebrovascular) no muestran factores predisponentes a tales patologías. Hay personas con un patrón lipídico correcto, glucemia, y «hemoglobina glucosilada» normales, sin hábito tabáquico, y sin antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, que, no obstante, sufren accidentes cardiovasculares o cerebro-vasculares (ictus). Es un asunto no resuelto de la cardiología.

Recientes hallazgos muestran que una acumulación bizarra de células madre mutadas en la médula ósea de los huesos se asocia con un [incremento de mortalidad por ataque cardíaco o ictus, de entre un 40% y un 50% durante la siguiente década de vida](#). Esta condición se denomina «hematopoyesis clonal de origen indeterminado» (CHIP, de su acrónimo en inglés «Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential»).

La formación de clones a partir de células madre mutadas («hematopoyesis clonal») aumenta con la edad: está presente en hasta un 20% de todas las personas en la sexta década de sus vidas; y en hasta un 50% a partir de los 80 años aproximadamente.

La «hematopoyesis clonal» demuestra ser un factor que predispone a un ataque cardíaco o ictus. Tiene una trascendencia similar a otros bien conocidos, como unos niveles elevados de LDL (*Low Density Lipoprotein*) o una presión sanguínea elevada (>90 y/o >130 mm Hg). La «hematopoyesis clonal» es un factor independiente, y relativamente común.

Según algunos expertos, parece que todas las personas encajan en una de las dos situaciones siguientes: los que ya tienen «hematopoyesis clonal»; y los que desarrollarán «hematopoyesis clonal» al cabo de los años. Recordemos que «hematopoyesis clonal» se refiere a la aparición de clones de células hematopoyéticas a partir de una célula mutada.

En opinión de *Peter Libby*, cardiólogo del *Brigham and Women's Hospital*, y profesor de la Facultad de Medicina de *Harvard*, la «hematopoyesis clonal» es el hallazgo más importante en el área de la cardiología desde el descubrimiento de las *estatinas*. [Las denominadas *estatinas* son un grupo de medicamentos, técnicamente «inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-CoA-reductasa», que cataliza la primera etapa en la [biosíntesis de colesterol](#)].

Las mutaciones que subyacen en la «hematopoyesis clonal» no se heredan, sino que se adquieren, tal vez por contacto con tóxicos ambientales (humo de tabaco, por ejemplo), pero probablemente por un sinnúmero de otros factores.

De alguna manera, la «hematopoyesis clonal» es como una «bomba de efecto retardado». El concepto de clones de células madre hematopoyéticas mutadas se descubrió de manera independiente, e inesperada, por varios grupos de investigación, unos estudiando genes relacionados con la leucemia mieloide aguda y otros síndromes *mielodisplásicos*; y otros grupos de investigación, analizando genes vinculados con la esquizofrenia.

Los científicos analizaron bases de datos de estudios genéticos de decenas de miles de personas de las que se había obtenido ADN de sus leucocitos.

Sorpresivamente, los equipos de investigación convergieron en el mismo fenómeno. De modo inesperado, un gran número de participantes del estudio tenían leucocitos con mutaciones habituales en pacientes con leucemia mieloide aguda. Sin embargo, estas personas no padecían leucemia; sus marcadores tumorales para este tipo de cáncer eran negativos. La primera evidencia fue que la observación no era fruto del azar.

Un tipo de células blancas (más propiamente «células incoloras», etimología de leucocitos) actúan como vigilantes activos del sistema inmunitario. Estas células se forman a partir de células madre (no especializadas) de la médula ósea. Cada día varios cientos de miles de células madre se dividen y reemplazan a las células que mueren.

Eventualmente algunas células madre adquieren una mutación. Esta célula comienza a dividirse rápidamente formando un clon. Todas las células del clon, son portadoras de la mutación de la célula madre original. Muchas de estas mutaciones no tienen (aparentemente) consecuencias. Pero otras, en especial las relacionadas con la leucemia mieloide aguda, tienen mayor supervivencia y terminan por predominar.

Todavía más: algunas mutaciones alteran las propiedades de crecimiento de las células madre favoreciendo su supervivencia en entornos menos favorables. Estas células madre mutadas terminan por imponerse en la médula ósea al estar mejor dotadas para prosperar en entornos hostiles.

Un paradigma se [describió en el año 2014](#): en una mujer de 115 años de edad, casi todos sus glóbulos blancos derivaban de células madre mutadas. En un principio desarrolló dos clones de células madre mutadas en su médula ósea; poco a poco los clones mutados acabaron por prevalecer en toda su médula ósea. La mujer vivió mucho más que el promedio, falleciendo por un proceso canceroso, con más de ¡115 años!

No obstante, analizando los registros médicos se descubrió un hecho inesperado cuando se presentan este tipo de mutaciones de glóbulos blancos: estas personas [tenían un incremento \(54%\) del riesgo de morir durante la década siguiente](#) debido a ataques cardíacos o ictus, en relación a personas que no desarrollaban «hematopoyesis clonal».

*Benjamin Ebert*, responsable del Departamento de Oncología Médica en el *Dana Farber Cancer Institute*, relacionó por primera vez la «hematopoyesis clonal» con los ataques cardíacos e ictus. En colaboración con *Sekar Kathiresan*, cardiólogo e investigador en genética del *Massachusetts General Hospital* y del *Broad Institute*, planificaron la realización de cuatro extensos y exhaustivos estudios.

Los estudios confirmaron que la «hematopoyesis clonal» (CHIP de su acrónimo en inglés – «Clonal Haematopoiesis Indeterminate Potential» -) [duplica el riesgo de ataque cardíaco en pacientes naïve](#) (sin antecedentes de patología cardiovascular); y cuadruplicaba el riesgo en aquellos con historial de ataques cardíacos.

¿Por qué una mutación de los leucocitos predispone a enfermedad cardíaca?

La placa de ateroma está invadida de leucocitos que tratan de destruirla infructuosamente, causando inflamación como táctica para llevar a término su estrategia. Se teoriza que, tras pasado cierto umbral, los propios leucocitos contribuyen a la aterosclerosis acelerando su progresión.

En estudios independientes, *Benjamin Ebert* y *Kenneth Walsh* inyectaron a ratones que habían sido sometidos a trasplante de médula, células mutadas (responsable de la «hematopoyesis clonal») junto a células no mutadas. Aquellas proliferaron más rápidamente; y en las arterias de los ratones aparecieron placas de ateroma, al mismo tiempo que experimentaban inflamación.

Durante varias décadas se ha especulado con que la inflamación arterial juegue un papel trascendente en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Pero no se sabía qué desencadenaba el proceso inflamatorio.

Ahora parece que existe una posible explicación. Además la «hematopoyesis clonal» puede estar implicada en otras enfermedades inflamatorias, como la artritis.

Dado que no hay nada que se pueda hacer en la actualidad para evitar la «hematopoyesis clonal», carece de sentido realizarse un test para determinar si se tiene este factor de riesgo («hematopoyesis clonal»). Además, estos análisis son muy costosos (miles de euros).

Lo único que hoy se puede realizar, si se tiene «hematopoyesis clonal», es actuar sobre otros factores de riesgo (colesterol elevado, alta presión arterial), junto con una dieta saludable y la realización de ejercicio aeróbico acorde con la edad. Tal vez, se puede plantear la toma de «anti-inflamatorios no-esteroides» para reducir la inflamación arterial por su contribución a los ataques cardíacos e ictus.

[Ross Levine, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center](#), ha abierto una clínica CHIP – *Clonal Haematopoietic Indeterminate Potential* -, en parte para indagar si algunos pacientes con «hematopoyesis clonal» tienen un riesgo más elevado de sufrir cánceres hematológicos o problemas cardiovasculares o cerebrovasculares.

Hasta ahora la determinación de la «hematopoyesis clonal» se ha realizado incidentalmente en pacientes sometidos a test genéticos por otras razones.

Zaragoza a 7 de febrero de 2018

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes  
Zaragoza

---