
APLICACION DE STEM CELLS EN LA REGENERACION DEL MIOCARDIO INSUFICIENTE

Silvia Andrea Barslund, Egle Vanesa Honnorat, Gisela Elizabeth Wendler.
Dra.: Paola Mariana Torrez

Resumen:

Los conocimientos sobre la aplicación de stem cells en la regeneración del miocardio insuficiente han provocado expectativas de que las células madres vayan a contribuir a la curación de múltiples enfermedades cardíacas, esto consiste en el trasplante de células progenitoras indiferenciadas en el miocardio patológico, para regenerar células cardíacas a través de mecanismos de angiogénesis y biogénesis cuya finalidad principal es evitar el trasplante cardíaco. Esta terapéutica debería sustentarse en sólidos conceptos científicos y en los estudios clínicos randomizados que aseguren que la balanza se encuentra más desplazada hacia los beneficios que a potenciales perjuicios.

Palabras claves: Stem cells, células madres, insuficiencia cardíaca, medicina regenerativa, infarto de miocardio.

Summary

The Knowledge about the Stem Cells application in the insufficient myocardial regeneration have create hope about mothers cells would help to cure many cardiac hilliness.

This is about not differentiate progenitor mother cells trasplanting in the pathologic myocardial to regenerate cardiac cells through angiogenesis and biogénesis mechanisms whose main purpose is to avoid the cardiac trasplanting.

This therapeutics should be based in solid scientific concepts and the randomized clinical studies that could guarantee that there are more advantages than potential disadvantages.

INTRODUCCION

En los últimos años se ha visto como las células madres, han pasado de ser un concepto de interés científico, a ocupar tantas páginas en las revistas científicas como esperanzados comentarios en la prensa. Los conocimientos que en éste campo de la medicina se vienen produciendo de forma casi diaria han disparado las expectativas de los enfermos y de los médicos; de que las células madres vayan a contribuir a la curación de múltiples enfermedades humanas, como Diabetes, Enfermedad de Parkinson, el Infarto de Miocardio entre otras.⁽¹⁾

En el dominio de la cardiología estas técnicas se han integrado dentro de la subespecialidad bioasistencia cardíaca, la cual consiste en el trasplante de células progenitoras indiferenciadas en el miocardio patológico para regenerar células cardíacas a través de mecanismos de angiogénesis y biogénesis cuya finalidad principal es evitar el trasplante cardíaco.⁽²⁾

Objetivo:

El objetivo de ésta revisión es comentar algunos de los aspectos básicos sobre éste tema, en especial, el interés que ha provocado la terapia con células madres en reparación de miocardios lesionados.

Método:

Para dicha revisión se utilizó base de datos electrónicos (google, Medline, Lilacs), cuya palabras claves fueron: "Stem cells", "células ma-

dres", "insuficiencia cardíaca", "medicina regenerativa", "infarto de miocardio".

DESARROLLO

¿Que es la célula madre? Células Madres (stem cells) se define como una célula progenitora capaz de regenerar uno o más tipos celulares diferenciados y con capacidad de auto renovarse.^(3,4)

Clasificación: Las Células Madres se pueden clasificar según su potencial de diferenciación:

- *Células Madres Totipotenciales:* son capaces de producir tejido embrionario y extra embrionario; y en consecuencia un órgano completo (a partir de un Blastocistos y sus células).
- *Células Madres Pluripotenciales:* tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias.
- *Células Madres Multipotenciales:* son capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares, procedente de la misma capa embrionaria.

Dentro de éstas podemos diferenciar: *Células Madres Embrionarias:* obtenidas al someter al embrión en la etapa de Blastocisto a una solución química para disgregarlo, separando las células que lo forman, dichas células son indiferenciadas, es decir, no se han especializado en funciones particulares, pero éstas mismas células darán origen a otras células especializadas en tareas concretas, como lo son células musculares, glóbulos rojos o neuronas entre otras.^(5,6) *Células Madres Adultas:* se obtienen

mediante la biopsia del órgano donde se piensa que habrá. En éste caso, como es evidente no se pone en peligro la vida ni la salud del sujeto que las aporta. Se encuentran en Médula ósea, Cordon Umbilical, Placenta y Organos Fetales.⁽⁷⁾

Cardiomioplastía Celular:

La Cardiomioplastía Celular consiste en el implante de células en el Miocardio con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de Angiogénesis en el Miocardio lesionado. Este tratamiento con células vivas puede contribuir a mejorar tanto la función ventricular sistólica como diastólica y a revertir el procedimiento de remodelado post isquémico.

El Miocardio Adulto es incapaz de reparar en forma efectiva la zona necrosada después de un infarto, debido a la escasez de células progenitoras. Por ésta razón han sido diseñadas estrategias de trasplante celular para el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca de etiología isquémica y no isquémica con el fin de reemplazar las células destruidas con otras células que puedan realizar el trabajo cardiaco.^(2,8)

Esta terapia celular de regeneración miocárdica puede utilizar diferentes tipos de células. Clínicamente se han usado mioblastos autólogos (células madres extraídas de músculo estriado), células madres derivadas de la médula ósea y células progenitoras circulantes en sangre. Investigaciones actuales permiten suponer un futuro promisorio para las células mesenquimatosas de la médula ósea.^(2,9)

Selección Celular:

Una de las mayores cuestiones pendientes que concierne a la terapia celular en el tratamiento en la Insuficiencia Cardiaca es ¿Que tipo de célula es la apropiada para la regeneración del miocardio? Las Células implantadas en el Miocardio Patológico actuarían produciendo Miogénesis o Angiogénesis, que ayudarían a regenerar el tejido contráctil y la matriz extracelular.⁽¹⁰⁾

A continuación se describen los tipos celulares utilizados experimentalmente, así como en la fase dos clínica, clasificado según el mecanismo predominante:⁽²⁾

Inducción de Miogénesis y/o Cardiomiogénesis:

- Células musculares esqueléticas
- Células mesenquimales de la médula ósea
- Células embrionarias
- Células musculares lisas
- Cardiomiocitos fetales y neonatales
- Cardiomiocitos atriales
- Cardiomiocitos ventriculares adultos

Inducción de Angiogénesis y Arteriogénesis:

- Células mononucleares seleccionadas de médula ósea.
- Células mononucleares aisladas de sangre periférica.
- Células sanguíneas y/o medulares progenitoras endoteliales.
- Células progenitoras del cordón umbilical.
- Células endoteliales vasculares.
- Células mesoteliales extraídas del epiplón.
- Células progenitoras extraídas de tejido adiposo.

Mecanismo de Acción:

El mecanismo de acción por el cual las células implantadas mejorarían función cardiaca permanece en controversia. Las células implantadas contribuirían a través de tres mecanismos:

1. Transdiferenciación (plasticidad de célula madre).
2. Fusión con células residentes (quimerización).
3. Efecto parácrino: liberación de citoquinas (factores de crecimiento angiogénicos).

La inducción de angiogénesis y miogénesis se ha involucrado directa o indirectamente como contribuyente de los beneficios funcionales luego del trasplante de células madres.^(1, 3, 8, 11)

Los efectos positivos de la cardiomioplastía celular pueden atribuirse a:⁽¹⁾

- Reducción de la extensión y de la densidad de la fibrosis de las zonas infartadas.
- Aumento de la viabilidad y del espesor de la pared del ventrículo.
- Restablecimiento de la elasticidad regional del miocardio.
- Recuperación histológica y funcional de las zonas intermediarias parcialmente isquémicas.

Vías de administración de las Células Madres:

1. Intracoronaria.
2. Transendocárdica (por medio de un catéter intracavitario).
3. Intramiocárdico (ideal para pacientes con revascularización quirúrgica aunque más invasivo; es una vía directa y segura de aplicación de las células en el territorio afectado por la necrosis).
4. Intravenosa (vía ideal por su facilidad pero se ignora el número de células que deberían inyectarse para que una cantidad suficiente llegue al miocardio).^(10,12)

Selección de pacientes para la aplicación terapéutica:

La Cardiomioplastía Celular puede aplicarse clínicamente en pacientes que presentan Insuficiencia Ventricular Post isquémica y en Cardiomiopatía no Isquémicas (Chagásica).

Criterios de exclusión:

- a. Edad menor de 18 años o mayor de 75 años.
- b. Mujer en edad fértil.
- c. Shock cardiogénico.
- d. Sospecha o evidencia de complicación mecánica.
- e. Portador de desfibrilador o candidato para su implantación.
- f. Historia de carcinoma en los últimos cinco años.
- g. Cualquier enfermedad que pueda afectar a la supervivencia post terapia. ^(2,9,11,13)

Ensayo Experimental y Clínicos:

Se ha demostrado en experimentos realizados en ratas que células madres adultas de la médula ósea, son capaces de desarrollarse en tres tipos celulares (cardiomiocitos, célula endotelial y célula de músculo liso); cuando son transplantadas en la pared del ventrículo dañado, señalando que son capaces de responder a señales enviadas por el miocardio dañado. El poder reemplazar tejido dañado con nuevas células tiene una gran ventaja sobre el trasplante de corazón debido a que es muy limitado el número disponible de corazones para trasplante.

Recientemente se ha demostrado que existen en el miocardio humano células primarias capaces de activar la regeneración de los tejidos cardiacos pero eso ocurre solo de forma parcial. ⁽¹⁴⁾

Por lo que en la actualidad existe una tendencia a utilizar células de médula ósea seleccionada; se trata de ensayos en fase uno con escasos números de pacientes, utilizando diversas vías de administración intracoronaria, transendocárdica, etc. No se presentaron arritmias severas, ni otros efectos adversos significativos; observándose mejoría de la fracción de eyección en casos graves, reducción del volumen sistólico, aumento de la contractilidad regional y una mejor clase funcional. ^(14,15,16)

En aquellos casos en que el injerto se efectuó en áreas no necróticas, sino isquémicas, se observó mejoría en la perfusión miocárdica, sugiriendo un efecto angiogénico de las células transplantadas. ^(7,13)

Cuestiones aún no resueltas:

Esta terapia generó diversas cuestiones: ^(9, 14, 16)

1. Posibilidad de un acoplamiento mecánico entre las células implantadas y el miocardio huésped.
2. Eficacia según la vía de inyección y el tipo de célula:
 - Vía epicárdica vs. Vía endocárdica vs. Vía intracavitaria; inyecciones en el

centro del infarto y/o en la zona periférica.

3. Implante celular único o sucesivos.
4. Beneficios e inconvenientes de los diferentes tipos de células; mioblastos vs. Células medulares vs. Células embrionarias.
5. Suero humano autólogo o suero bovino para cultivos celulares.
6. Efectos funcionales: aumento de la contractilidad o solo limitación de la dilatación ventricular y del remodelamiento post isquémico.
7. Indicación de la terapia celular: ⁽¹⁷⁾
 - Infarto Agudo
 - Infarto Crónico
 - Insuficiencia Mitral Isquémica
 - Cardiopatía no isquémica
 - Enfermedad de Chagas
8. Eventual formación de progenies celulares diferentes de células musculares; por ejemplo células tumorales o fibroblastos. ^(15,17)

CONCLUSION

A pesar de todas las controversias existentes en éste campo, no cabe dudas de que la utilización de Células Madres en el futuro a despertado enormes expectativas. Sin embargo, es fundamental recordar que para conseguir que las células madres se transformen en una realidad terapéutica es imprescindible continuar la investigación básica y rigurosa ya que la inclinación final de la eficacia de ésta terapéutica en el manejo del infarto, tanto agudo como crónico, debería sustentarse en sólidos conceptos científicos y en los estudios clínicos randomizados que aseguren que la balanza se encuentra mas desplazada hacia los beneficios que a potenciales perjuicios. Y que la experiencia acumulada hasta ahora muestra la ausencia de efectos perjudiciales para el paciente.

Por lo tanto, no se atenta frente a uno de los principios hipocráticos fundamentales de la medicina: no producir daño.

Se cree por lo tanto que la realización de estudios y aplicación de ésta terapia en humanos es justificada, quizás a un nivel mas mecanista para responde en forma paulatina a las preguntas que van surgiendo y para generar hipótesis para estudios posteriores más amplios.

BIBLIOGRAFIA

1. Zeledóns F, Morales O y col. Células Madre en la reparación de tejido miocárdico: Biología y clínica. Revista Costarricense de Cardiología, [en línea] mayo 2005 [30 de octubre del 2006]; 7:(1-11). URL disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422005000200003&lng=es&nrm=iso
2. Chachques J. Miocardio bioartificial y trasplante celular para asistir y regenerar el miocardio isquémico. Revista

- Argentina de Cirugía Cardiovascular, [en línea] Octubre 2005 [30 de octubre del 2006]; 3:(152-158). URL disponible en:
<http://www.raccv.caccv.org/Vol03N03/miocardiobioartificalytrasplante celular.htm>
3. Aviles F, De La Fuente L. Terapia Celular Aplicada a las enfermedades cardiovasculares. Revista colombiana de cardiología, [en línea] Agosto 2005 [13 de noviembre del 2006]; 12: (1-5) URL disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332005000400001&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
 4. González Jiménez N, Bazán Milián M, Obregón Santos A, Aroche Aportela R y Valdés García M Stem Cells, una alternativa al trasplante cardiaco en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Revista Cubana de Medicina, [en línea] Agosto 2005 [6 de Noviembre de 2006]; 44:(1-9). URL disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol44_3-4_05/med093-405.htm
 5. Morales Ortiz L, Díaz Rosales J, Loera o. Uso de Células en la regeneración del miocardio dañado. Revista Elementos, ciencia y Cultura, [en línea] octubre-diciembre 2004 [11 de noviembre de 2006]; 11:(57-59). URL disponible en:
<http://www.elementos.buap.mx/num55-56/htm/57.htm>
 6. Linares Casas J. El trasplante de células precursoras y la reparación del miocardio insuficiente. Revista Editorial, [en línea] 1994-2003 [6 de noviembre de 2006]; (1-4). URL disponible en:
<http://www.fac.org.ar/revista/03v32n3/edito/edit01/linacas.PDF>
 7. Senior M, Velásquez O, Cuéllar F y col. Trasplante de células progenitoras derivadas de médula ósea por vía intracoronaria, movilizadas con factor de crecimiento granulocito-macrófago. Revista Colombiana de Cardiología, [en línea] julio/agosto 2004 [6 de noviembre de 2006]; 11:(213-218). URL disponible en:
<http://www.scc.org.co/documents/v11n4a5.pdf>
 8. Prósper Cardoso F, Herreros Gonzalez J, Alegría Ezquerro E. Perspectivas futuras del tratamiento en la insuficiencia cardiaca: utilización de células madres para la regeneración miocárdica. Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular, [en línea] septiembre-octubre-noviembre 2003 [27 de diciembre de 2006]; 1:(15-23). URL disponible en:
<http://www.raccv.caccv.org/Vol01N01/regenaracioncardiaca.htm>
 9. Bigalli D, Bico A, Gossio E. Cardioimplante Celular para reparar tejido cardíaco ¿Un nuevo Concepto Terapéutico? Revista Uruguaya de Cardiología, [en línea] Noviembre 2005 [11 de diciembre de 2006]; 20:(158-170). URL disponible en:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0797-00482005000300005&lng=en&nrm=iso
 10. Chachques J, Herrero Gonzalez J, Trainini J. Cardiomioplastia Celular. Revista Argentina de Cardiología, [en línea] marzo-abril 2003 [29 de noviembre de 2006]; 71:(138-145). URL disponible en:
<http://www.sac.org.ar/rac/2003/V2/car2-19.pdf>
 11. Luengo CM, Sánchez FPL, Cañizo C, González-Santos JM y col Terapia celular para mejorar la función ventricular y la insuficiencia cardiaca "Cardiorregeneracion". Medigraphic, [en línea] Abril-Junio 2004 [6 de noviembre de 2006]; 74:(462-467). URL disponible en:
<http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-archi/e-ac2004/e-ac04-2/em-ac042bp.htm>
 12. Trainini J, Lago N, Masoli O, Mouras J y col. Implante Cardiaco de Mioblastos. Resultado en el seguimiento a tres años. Revista Argentina de Cardiología, [en línea] Julio-Agosto 2006 [28 de noviembre de 2006]; 74: (1-12) URL disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482006000500008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 13. Gómez Morales E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, una nueva perspectiva. Gaceta Médica México., [en línea] 2003 [7 de noviembre]; 139:(105-106). URL disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gms033k.pdf>
 14. Aviles F, San Ramón J, Frade J y col. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. Revista Española de Cardiología, [en línea] Marzo 2004 [7 de noviembre de 2006]; 57 (201-208). URL disponible en:
http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13059101
 15. Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. Es urgente basar los ensayos clínicos sobre terapia celular en datos sólidos obtenidos en animales experimentales relevantes para los humanos. Revista Española de Cardiología, [en línea] noviembre 2006 [7 de noviembre de 2006]; 59:(1175-1189). URL disponible en:
http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13095786&desde=masleidos
 16. Chachques J, Acar C, Couetil J, Fabiáni JN, Carpentier A. Bio-asistencia Cardiaca. Revista argentina de cirugía cardiovascular, [en línea] Noviembre 2003 [14 de diciembre del 2006]; 1:(1-14). URL disponible en:
<http://www.raccv.caccv.org/Vol01N01/bioasistenciaincardiaca.htm>
 17. Pasi6n A, Rodríguez R. Cardiomioplastia Celular: ¿una alternativa terapéutica? Avances en cardiología 2005, [en línea] 2005 [3 de diciembre 2006]; 25:(95-108). URL disponible en:
http://www.svcardiologia.org/pdf/AC25_4/Pasissn.pdf