

# USO DE CÉLULAS EN LA REGENERACIÓN DEL MIOCARDIO DAÑADO

Lilia Ortiz Morales, Juan de Dios Díaz Rosales, Omar F. Loera

La terapéutica celular en cardiología se define como cardiomieloplastia celular y su objetivo es limitar la aparición de la insuficiencia cardiaca como consecuencia de la disfunción producida por un infarto al miocardio. Esta terapéutica es atractiva como un procedimiento factible; sin embargo, los ensayos clínicos apenas arrojan sus primeros resultados y los cuestionamientos acerca de su seguridad van en aumento. El motivo del presente artículo es revisar la situación actual de la terapéutica celular en el campo de la cardiología.

Los padecimientos cardíacos son causa de gran morbilidad y mortalidad. A pesar de los avances en el tratamiento de las enfermedades cardíacas, la habilidad para reparar un miocardio dañado y tratar la insuficiencia cardíaca es aún muy limitada. Los avances recientes en el tratamiento farmacológico y el trasplante cardíaco son todavía insuficientes [1]. Es imperativa la búsqueda de nuevos procedimientos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y, en general, de las enfermedades cardíacas, dado el número creciente de pacientes que las sufren. Sin embargo, es inevitable plantear que ninguna terapia puede resolver la totalidad del problema aisladamente [2].

El trasplante celular para reparar o regenerar el miocardio lesionado constituye una nueva alternativa en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares [3]. A este procedimiento se le llama cardiomieloplastia celular y consiste en el implante de células *in situ* con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio lesionado [4].

## USO DE LA TERAPIA CELULAR EN LOS PROCESOS ISQUÉMICO-NECRÓTICOS DEL CORAZÓN

Durante un evento isquémico que finaliza en un infarto, el número de cardiomiositos disminuye debido al daño, y es sustituido por tejido cicatrizal no-contráctil el cual, a la larga, condiciona el desarrollo de insuficiencia cardíaca [1].

Desde 1992 se ha utilizado en diversos modelos experimentales mioblastos indiferenciados cultivados con el objetivo de reparar el tejido cardíaco. En el año 2000 se inició su aplicación en humanos durante la fase clínica en Francia [3], y ya en el 2003 la utilización de células para la reparación cardíaca se había llevado a cabo en Francia, Japón, Holanda, Italia, Alemania, Estados Unidos [3], y, en Latinoamérica, en países como Argentina [5] y Brasil [6].

Los tipos celulares útiles para la cardiomieloplastia celular pueden ser de diversa procedencia; sin embargo, el uso de células autólogas (células obtenidas del mismo paciente) evita complicaciones inmunológicas e implicaciones éticas que, de otra manera, dificultarían este procedimiento.

Uno de los problemas por resolver en la terapia celular es definir qué tipo de célula es la apropiada para la regeneración miocárdica [4,9]. Los tipos celulares con potencial para el uso en la terapia celular son los siguientes:

**1. CÉLULAS MADRE CARDÍACAS.** El viejo dogma que encasillaba al tejido cardíaco como un tejido incapaz de regenerarse es, a la vista de los nuevos descubrimientos, un error [1,8]. Estudios realizados por el equipo de Anversa y Nadal-Ginard [8] han demostrado que el corazón posee un tipo celular capaz de autoreplicarse y regenerarse, que potencialmente podría reparar una lesión en el miocardio. En teoría, es posible estimular la regeneración cardíaca mediante la movilización de estas células madre [7].

**2. MIOBLASTOS ESQUELÉTICOS.** La mayor ventaja de este tipo celular es su alta resistencia a la isquemia, su capacidad de multiplicarse después de una lesión y su alto poder de mitosis múltiple.[4] Este tipo celular no presenta inconvenientes inmunológicos, éticos, de génesis tumoral, o los problemas atribuibles al donante [4,9].

**3. CÉLULAS MUSCULARES LISAS.** Pueden obtenerse de un segmento de arteria, del apéndice cecal o del útero a través de una laparoscopía [4]. Una característica de este tipo celular es su capacidad proliferativa e hipertrófica en respuesta a las contracciones cardíacas [4].

**4. CÉLULAS MADRE DE LA MÉDULA ÓSEA.** Este tipo de células es el que ha demostrado mayor capacidad para diferenciarse en fibras musculares cardíacas o células endoteliales, contribuyendo a la angiogénesis y vasculogénesis [7].

**5. CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS.** A pesar de que este tipo celular tiene el potencial para diferenciarse en cardiomiositos y regenerar el miocardio, su potencial inmunológico, la posibilidad de generar tumores *in vivo*, su potencial arritmogénico, y los aspectos éticos relacionados, limitan su aplicación [7].

Los pacientes tratados en varios estudios clínicos de terapia celular [4] desde junio de 2000 hasta abril de 2003 suman más de 100 en todo el mundo. Las experiencias en Francia y Argentina se realizaron con cirugía de revascularización concomitante en áreas isquémicas que no tenían relación con la zona en que se realizó la cardiomieloplastia [3].

## RESULTADOS

Los resultados más alentadores obtenidos hasta el momento pueden resumirse en una mejoría del 13% en la fracción de eyección, y en que las células implantadas adquirieron contractilidad [3]. También se ha observado alguna incidencia de arritmia [3].

Se ha demostrado que el injerto de células musculares aumenta la elasticidad regional y cambia la matriz extracelular, lo cual previene el remodelado ventricular [4].

La experiencia del grupo de Chachques y Cols. [4, 9] se ha realizado con el empleo de mioblastos autólogos expandidos con suero humano autólogo; con esto disminuye el riesgo de contaminación por priones, virus o zoonosis.

Los efectos benéficos de la cardiomieloplastia celular son la reducción del tamaño y la fibrosis de la cicatriz en el área infartada, la limitación del remodelado ventricular post-isquémico, el mejoramiento tanto en el espesor de la pared del ventrículo izquierdo como en su distensibilidad y el aumento de la contractilidad regional del miocardio [9].

Las técnicas de abordaje utilizadas para implantar las células pueden influir en la eficacia de la cardiomieloplastia; [4] las vías de abordaje para el implante celular dependen del sitio a implantar, en el epicardio se utiliza la técnica quirúrgica mínimamente invasiva y por toracoscopía. Si el sitio es endoventricular se utiliza cateterismo con mapeo electromecánico 3D o fluoroscopía biplana y guía ultrasónica como guías de procedimiento. Si el sitio de abordaje es intravascular, la vía puede ser intracoronaria, intravenosa coronaria o intravenosa sistémica.

## CONCLUSIÓN

Trainini y Cols.[2] afirman que si no existe una solución para la gran mayoría de pacientes afectados por insuficiencia cardíaca crónica severa, se le debe buscar. Esta solución puede encontrarse a partir de variantes de trasplante cardíaco, como el xenotrasplante, dispositivos de asistencia circulatoria, uso de colgajos musculares pediculados electroestimulados [2] y, recientemente, el cardioimplante celular [1].

Según Chachques y Cols. [4], el trasplante celular se está reconociendo como una estrategia factible para mejorar la viabilidad miocárdica y limitar el infarto. Las mejores perspectivas para programas experimentales futuros son el precondicionamiento para la diferenciación de las células madre antes del trasplante, el mejoramiento del acoplamiento electromecánico entre las células implantadas y las nativas y la optimización en el promedio de células que sobrevivan al procedimiento del trasplante [4, 9].

Tal como lo afirman Rojas-Martínez y Cols. [10], la medicina molecular representa una nueva concepción en la cual la salud y la enfermedad están determinadas por un universo cambiante y de arquitectura flexible, constituido por moléculas como ácidos nucleicos, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, etcétera, que generan subsistemas termodinámicos de complejidad creciente: células, tejidos, órganos, sistemas y, finalmente, el cuerpo.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Loera O.F., Ortiz-Morales, L., Díaz-Rosales, J.D. (2004), Regeneration: the future of cardiac therapy, *Asian Stud Med J*, 1:4; <http://www.asmj.org/200414.htm>.
- <sup>2</sup> Trainini, J.C., Barisani, J., Cabrera-Fisher, E. (1999), Bases estructurales de la cardiomioplastia, *Rev Arg Cardiol*, 8:243-246.
- <sup>3</sup> Trainini, J.C., Cichero, D., Bustos, N. (2002), Cardioimplante celular autólogo, *Rev Arg Cardiol*, 70:137-142.
- <sup>4</sup> Chachques, J.C., Herreros-González, J., Trainini, J.C. (2003), Cardiomiplastia celular, *Rev Arg Cardiol*, 71:138-145.
- <sup>5</sup> Trainini, J.C., Lago, N., De-Paz, J., Cichero, D., Giordano, R., Mouras, J., Barisani, J.L. (2002), Trasplante de mioblastos esqueléticos para el reparo de necrosis miocárdica, *Rev Arg Cardiol*, 70:324-327.
- <sup>6</sup> Vilas-Boas, F., Soares-Feitosa, G., Soares, M., Pinho-Filho, J.A., Mota, A., Gonçalves-Almeida, A.J., Carvalho, C., Ghisconi de Carvalho, H., Dourado de Oliveira, A., Ribeiro dos Santos, R., Salvador, B.A. (2004), Transplante de células de medula óssea para o miocárdio em paciente com insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas, *Arq Bras Cardiol*, 82:181-184.
- <sup>7</sup> Prósper-Cardoso, F., Herreros-González, J., Alegría-Ezquerra, E. (2003), Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca, *Rev Esp Cardiol*, 56:935-936.
- <sup>8</sup> Nadal-Ginard, B. (2001), Inducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante, *Rev Esp Cardiol*, 54:543-550.
- <sup>9</sup> Chachques, J.C., Aca, C., Herreros, J., Trainini, J.C., Prosper, F., D'Attellis, N., Fabiani, J.N., Carpenter, A.F. (2004), Cellular cardiomioplasty: clinical application, *Ann Thorac Surg*, 77:1121-1230.
- <sup>10</sup> Rojas-Martínez, A., Ortiz-López, R., Delgado-Enciso, I. (2001), Genética y medicina molecular en cardiología, *Rev Esp Cardiol*, 54:91-108.

Los autores agradecen a la ingeniera Cristina Rosas por su valiosa crítica y apoyo en la estructura del texto.

**Lilia Ortiz-Morales, Escuela de Medicina, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; Juan de Dios Díaz-Rosales, Internado médico de pregrado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, juandedios@salud.gob.mx; Omar F. Loera, Departamento de Patología, Hospital General de Ciudad Juárez, omar\_fidel@salud.gob.mx.**

© John O'Leary, Barrio de San Cristóbal Teponla, Cholula, Puebla, 2001.

