

## **Viabilidad de la Regeneración Miocárdica en Pacientes Cardiópatas**

### ***Viability of Myocardial Regeneration in Patients with Heart Disease***

Castañeda-Torres Gema Leonor

Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas. [gema.castaneda@iest.edu.mx](mailto:gema.castaneda@iest.edu.mx)

**Palabras clave:** cardiopatía isquémica; células madre; regeneración miocárdica; terapia celular.

#### **Resumen**

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo, un problema de salud público. El infarto al miocardio tiene una gran trascendencia debido a que el músculo cardíaco posee una muy limitada capacidad de regenerarse por lo que la necrosis de una región lleva a la formación de una cicatriz fibrosa, que dependiendo de la zona que se vea implicada esta condicionará si habrá una disminución progresiva o irreversible de la función ventricular, es de vital importancia

incrementar el conocimiento de nuevas oportunidades terapéuticas como lo es la terapia celular.

Pretendiendo brindar una perspectiva general de la viabilidad del empleo de células madre mioblásticas y hematopoyéticas en la terapia de celular para la localización de los elementos bibliográficos se utilizaron diversas fuentes documentales de carácter científico propias de la rama de cardiología y medicina regenerativa.

**Key words:** cell therapy; ischemic cardiomyopathy; myocardial regeneration; stem cells.

### **Abstract**

Ischemic cardiomyopathy is the leading cause of mortality and morbidity in the world, a public health problem. Myocardial infarction is of great importance because the cardiac muscle has a very limited capacity to regenerate, so the necrosis of a region leads to the formation of a fibrous scar, which, depending on the area that is involved, will determine whether there will be a progressive or irreversible decrease in ventricular function, it is vitally important to increase the knowledge of new therapeutic opportunities such as cell therapy.

In order to provide a general perspective of the viability of the use of myoblastic and hematopoietic stem cells in cell therapy for the location of bibliographic elements, various scientific documentary sources from the branch of cardiology and regenerative medicine were used.

### **Introducción**

El cuerpo humano ya maduro, está formado por células y líquidos, fundamentalmente agua. Dichas células se diferenciaron en función de los tejidos u órganos, por ejemplo, en células epiteliales, conectivas, musculares, sanguíneas y nerviosas. En el corazón hallamos dos tipos básicos de células cardíacas; las miocárdicas y las células especializadas del sistema de conducción eléctrico del corazón, las primeras encargadas de la contracción y relajación del músculo cardíaco y las segundas delegadas a la generación y conducción de los impulsos nerviosos de este, sin dejar de lado las células mesoteliales del epicardio y las células de músculo liso del endocardio.

Estas células, partiendo desde la fecundación, cuando inicia el contacto de un espermatozoide y un ovocito, la mezcla de los cromosomas de origen materno y paterno en la metafase de la primera división mitótica provienen del blastocito, producto formado tras la entrada de la mórula al

útero. Donde se hallarán las primeras células madre; las denominadas células pluripotenciales, las cuales durante el desarrollo embrionario se diferenciarán dando origen a diversos tejidos y órganos.

No obstante, algunas de estas células madre no alcanzarán la diferenciación. No hay que dar por hecho que esta será única fuente de células madre, pues en la médula ósea se encuentran las células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales que darán origen a las unidades formadoras de colonias esplénicas y a las células precursoras linfoides, estas a su vez conformarán a las futuras células sanguíneas.

## **Desarrollo**

El impacto de la morbilidad y mortalidad de la cardiopatía isquémica ha representado la principal causa de mortalidad a nivel mundial en los últimos 17 años, con una tasa de aproximadamente 10 millones de defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2018).

La cardiopatía isquémica conduce rápidamente a miocardio necrosis, seguida de una formación de cicatrización, cuando la cardiopatía isquémica es reperfundida hay un inicio rápido de necrosis de la banda miocárdica y una intensa cascada de inflamación, que implica la

reabsorción de material necrótico, la formación de cicatrices y la angiogénesis (Jackson et al., 2001).

### **Células madre**

Una célula madre o célula troncal es aquella capaz de dividirse infinitivamente y diferenciarse a distintos tipos celulares especializados, tanto de manera morfológica como funcional. Las células troncales se clasificarán según su potencialidad de diferenciación y de acuerdo con su origen. De acuerdo con su potencialidad de diferenciación:

1. Células madre totipotenciales. Capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario (placenta y membranas fetales).
2. Células madre pluripotenciales. Capaces de diferenciarse a cualquier tipo celular. Las células madre pluripotenciales siempre restringirán su potencialidad de diferenciación a tejidos derivados de cualquiera de las tres capas germinativas, es decir, endodermo, mesodermo y ectodermo.

Acorde a su origen estas se clasificarán:

1. Células madre embrionarias. Derivadas del blastocito o de la cresta gonadal, se les considera prácticamente inmortales debido a su capacidad de proliferación sin diferenciación. Poseen la capacidad de sofisticarse a cualquier tejido orgánico, incluyendo tejido somático (hígado, hueso, pulmón, cerebro, etc.) (Moore et al., 2016).
2. Células madre adultas. Derivadas de alguno de los tejidos adultos (Prósper et al., 2006).

### **Células madre adultas**

Estas células derivadas de los tejidos adultos poseen dos características: auto renovación y diferenciación. Sin embargo, su capacidad proliferativa y de diferenciación es relativamente menor que el de las células madre de origen embrionario. Se han identificado células madre adultas en medula ósea, musculo esquelético, epidermis, intestino, testículos, hígado, y de forma más reciente en tejidos como el SNC [sistema nervioso central] o el corazón, (Prósper et al., 2006).

Se les considera células madre multipotenciales por el hecho de poseer una diferenciación celular limitada, principalmente en función de su origen embrionario.

### **Terapia celular con células madre**

Clínicamente la viabilidad de la terapia celular se limita al empleo de las células madre adultas. Las aplicaciones de dichas células se pueden dividir de acuerdo con su potencialidad de diferenciación, pudiendo ser utilizadas en las patologías cardíacas, o, acorde a su uso en la genoterapia como en el tratamiento de la hemofilia o terapias antiangiogénicas (Prósper et al., 2006). Se han planteado resultados parcialmente efectivos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

### **Terapia celular en la cardiopatía isquémica**

La terapia celular, el nuevo enfoque del siglo XXI para abordar el tratamiento de la cardiopatía isquémica. La demanda de reparación celular incrementa tras un evento cardíaco, de manera que las células madre

propias del corazón no son capaces de compensar el daño tisular al que se expuso esta víscera.

La terapia celular promete que mediante el injerto de células troncales en la localización de la lesión puede resolver este fallo, aunque este hecho aún es controversial, pues a pesar de haberse demostrado mejora en el potencial de la contracción muscular del corazón, la transdiferenciación celular aún no es posible.

### **Terapia celular con células madre mioblásticas**

Las células madre mioblásticas o también conocidas como células madre musculares, podrían tener aplicabilidad práctica, pues su potencial muscular refiere que ha permitido mejorar la función contráctil del corazón (Chachques et al., 2004). Además de que presenta ciertas ventajas porque su uso no implica reacción del complejo mayor de histocompatibilidad puesto que estas células son obtenidas a partir de la médula ósea del propio paciente, y para su buen augurio tampoco problemas éticos.

El grupo de Menasché, pionero en la utilización de mioblastos obtenidos a partir de musculo esquelético realizaron el primer trasplante



de mioblastos autólogos en un paciente con un IM [infarto al miocardio] en junio del 2000 (Menasche et al., 2003). Su estrategia consistió en la obtención de una biopsia muscular del propio paciente entre las dos o tres semanas previas a la cirugía de revascularización, uno de sus criterios de inclusión fue que los pacientes que se sometieran a dicha terapia debieron haber cursado un cuadro de IM previamente. Durante la cirugía se procedió al implante por inyección intramiocárdica de células cultivadas in vitro en la región del peri-infarto. Se demostró seguridad y eficacia de su terapia mediante diversos estudios realizados (Herreros et al., 2003; Sim et al., 2005).

Tanto estudios en modelos experimentales como los estudios clínicos indican la capacidad de los mioblastos para implantarse y diferenciarse como células musculares esqueléticas, sin embargo, se sigue sin demostrar si estas células son capaces de transmitir señales electromecánicas derivadas de células musculares cardíacas o de lograr una transdiferenciación.

### **Terapia celular con células madre hematopoyéticas**

Se obtienen de la médula ósea mediante múltiples punciones en ambas crestas iliacas posteriores del propio paciente, de manera que presentan las ventajas ya mencionadas en el tipo celular anterior.

El grupo Anversa y Orlic reconocidos por sus grandes avances en la medicina regenerativa, han utilizado poblaciones seleccionadas de células madre hematopoyéticas de MO [médula ósea] (Lin-Kit+) (Díaz & Hidalgo, 2004), demostrando la capacidad de dichas células de injertarse, diferenciarse a células musculares cardíacas y endoteliales, y de contribuir a la mejoría de la función cardíaca.

Sin embargo, aunque demostrada la capacidad de las células madre hematopoyéticas de adquirir características de músculo esquelético y muchos otros tejidos más tales como neuronas, células de la glía, epitelio gastrointestinal, renal o de la piel (Blau & LaBarge, 2002), ninguno de los estudios publicados hasta el momento sustenta que una célula madre hematopoyética pueda contribuir de manera estructural y funcional a la regeneración de otro tejido que no sea el hematopoyético, lo que indica que no cumplen con los criterios adecuados para hablar de versatilidad (Martin-Rendon & Watt , 2003).

## Conclusión

La posibilidad de utilizar células madre para regenerar el músculo cardíaco degenerado representa una enorme esperanza para un número muy importante de pacientes, pues, de primera instancia se estima que el pronóstico para los pacientes que se sometan a este tipo de terapias, disminuiría la posibilidad de evolución de cardiopatía isquémica a insuficiencia cardíaca terminal, además de reducirse costos en la práctica usual clínica para esta patología puesto que los trasplantes cardíacos oscilan entre un 1382400 dólares según la *Universidad de Okasaka en Japón*, otras ventajas que presenta esta terapia implican que no se necesita de un donante compatible por lo que se reducirán los riesgos de rechazo orgánico, así mismo el tiempo de espera. La terapia celular vislumbra como una de las estrategias con mayor futuro en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Aunque las células embrionarias sean aquellas con mayor capacidad de proliferación y diferenciación en cualquier tipo de tejido orgánico, su empleo presenta limitaciones, desde el punto de vista bioético no se ha demostrado que la obtención de estas no implique la destrucción de embriones, el desarrollo limitado de los mismos y el fenómeno de fisión gemelar.

Así mismo la capacidad proliferativa de estas ha demostrado en diversos estudios en modelos animales, la presencia de tumores (teratomas y teratocarcinomas). De otra manera, no se puede dejar de lado que el empleo de este tipo celular requeriría del uso de inmunosupresores durante toda la vida con sus consecuentes efectos adversos. Además, eludir el problema de histocompatibilidad no es algo desde el punto de vista económico y científico viable.

Por lo que las células madre adultas como las mioblásticas y hematopoyéticas, son empleadas en experimentos en modelos animales y en la clínica pues su capacidad diferenciativa un tanto menor a la de las células madre embrionarias, actúa como un control de estas, orientando su diferenciación en función de su origen embrionario.

El valor de esta técnica de la medicina regenerativa recae en que se podrán recuperar partes dañadas del tejido cardíaco como medio de obtención de tejido muscular y endotelial a partir de las propias células del paciente, promoviendo numerosos beneficios no solo de manera orgánica sino también a nivel socioeconómico.

## Bibliografía

- Blau, M. A. (2002). Biological Progression from Adult Bone Marrow to Mononucleate Muscle Stem Cell to Multinucleate Muscle Fiber in Response to Injury. *Cell Press*, 589-601.
- Eugene K.W. Sim, G. M. (2005). Myoblast transplantation for heart failure – From bench to bedside. *Cirugía Cardiovascular Myoblast transplantation for heart failure – From bench to bedside* , 209-214.
- F. Prósper, J. J. (2006). Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 219-234.
- Jesús Herreros, F. P.-V.-C.-H.-S. (2003). Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2012-2020.
- Juan C. Chachques, C. A.-N. (2004). Cellular Cardiomyoplasty: Clinical Application. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1121-1130.
- Kathyjo A. Jackson, S. M. (2001). Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 1395-1401.
- Keith L. Moore, T. V. (2016). *Embriología Clínica*. Elsevier.
- Organización Mundial de la Salud. (24 de Mayo de 2018). *The top 10 causes of death*. Obtenido de who.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Philippe Menasche, A. A.-T.-P. (2003). Autologous Skeletal Myoblast Transplantation for Severe Postinfarction Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 1078-1083.