

Radiobiología

Revista electrónica

ISSN 1579-3087

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

[http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB5\(2005\)120-123.pdf](http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB5(2005)120-123.pdf)

Radiobiología 5 (2005) 120-123

Regeneración miocárdica mediante implantación de células madre en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Joaquín Alberto Cano Nieto

Médico Interno Residente de Cardiología. H.R.U. Carlos Haya, Málaga. España.



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad
de Málaga (España)



Editor: Grupo de Investigación de Radiobiología
Dpto. Radiología y Medicina Física
Universidad de Málaga (España)

Radiobiología 5 (2005) 120-123

Radiobiología

Revista electrónica

<http://www.rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

Regeneración miocárdica mediante implantación de células madre en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Joaquín Alberto Cano Nieto

Médico Interno Residente de Cardiología. H.R.U. Carlos Haya, Málaga. España.

Resumen

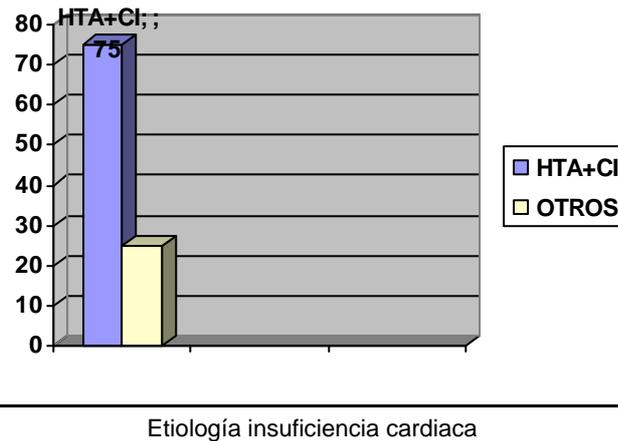
La insuficiencia cardiaca es una enfermedad caracterizada por una serie de síntomas y signos determinados, que tiene una elevada prevalencia en nuestro medio. Una de las opciones en la terapia frente a esta enfermedad que más interés ha despertado sería conseguir la regeneración del tejido cardíaco dañado y recuperar su función. Los objetivos fundamentales de la regeneración miocárdica son la recuperación de los cardiomiocitos perdidos y de la función cardíaca que ellos aportan. Para ello se están estudiando diversas técnicas que permitirían reducir la insuficiencia cardiaca creada: trasplante de stem cell, trasplante de mioblastos esqueléticos y de células de músculo liso, el autotrasplante de cardiomiocitos y la estimulación de la proliferación de cardiomiocitos endógenos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la nueva epidemia de la medicina, principalmente a raíz de la época antibiótica y su desarrollo. Las secuelas de todas las enfermedades cardiovasculares que se desarrollan de curso crónico acaban desarrollando insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad caracterizada por una serie de síntomas y signos determinados, que tiene una elevada prevalencia en nuestro medio (representando el 15% de las muertes de origen cardiovascular en total y más del 30% de estas en varones en España) y una progresión aún más elevada. Aun siendo una patología tan importante, la mortalidad y morbilidad son elevadas pese al gran número de progresos en los campos diagnósticos y terapéuticos, significando un enorme gasto sanitario. Las etiologías del grueso de pacientes con esta enfermedad la representan fundamentalmente la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial.

Una de las opciones en la terapia frente a esta enfermedad que más interés ha despertado sería conseguir la regeneración del tejido cardíaco dañado y recuperar su función. Diversos estudios tanto "in vitro" como en animales muestran posibilidades de esta terapia, sobretodo investigándose en la insuficiencia cardiaca cuya etiología tiene un origen en la cardiopatía isquémica, que por otro lado es la más prevalente, como ya hemos visto ($\frac{3}{4}$ partes de la insuficiencia cardiaca junto a la hipertensión arterial).



CONCEPTOS BÁSICOS

Existe un concepto clásico que afirma que el tejido cardiaco, al igual que el del sistema nervioso central, es incapaz de renovar sus células en la vida adulta. Los cardiomiocitos se obtienen a partir de precursores celulares en la vida fetal, apareciendo en ellas miofibrillas contráctiles, conservando la capacidad de dividirse hasta los 4 meses de vida postnatal. Según esto, se tendría un número máximo de cardiomiocitos a esta edad y su número iría en descenso hasta el final de la vida del individuo. Estudios recientes indican que existe un pequeño número de células cardiacas que estarían en mitosis e incluso que estas se multiplicarían por 10 en el paciente que ha sufrido un infarto agudo de miocardio.

Aceptado es que en situaciones que requieren un aumento de la capacidad contráctil cardiaca, las células cardiacas son capaces de aumentar el número de sarcómeros produciendo una hipertrofia. El estímulo que lo provoca sería el estiramiento mecánico de la pared celular, que a su vez producirá una respuesta bioquímica con la transcripción de genes a través de protooncogenes. En este mecanismo tendrá una importancia relevante el calcio citoplasmático como mensajero entre la angiotensina y la calcineurina. El “abuso” de este mecanismo puede desencadenar en que se produzca muerte celular y apoptosis. Este proceso descrito ya iba en contra del concepto clásico de la inmovilidad del ciclo celular del miocito en el corazón adulto.

En modelos animales se pudo observar que existe una proteína que en la vida adulta está activada e impide la proliferación celular. Esta se denomina proteína del retinoblastoma. En la vida fetal no se detecta dicha molécula, en cambio sí se expresa la proteína p107 que está implicada directamente en la diferenciación celular. La hipótesis cada vez más aceptada es aquella que afirma que el corazón adulto tiene un número residual de células que mantendrían dicha expresión proteica y seguramente otras por descubrir, que les permitirían la característica de la proliferación.

¿DE DONDE OBTENEMOS CÉLULAS MADRE?

Los objetivos fundamentales de la regeneración miocárdica son la recuperación de los cardiomiocitos perdidos y de la función cardiaca que ellos aportan. Para ello se están estudiando diversas técnicas que permitirían reducir la insuficiencia cardiaca creada. Estas técnicas son el trasplante de stem cell (de origen embrionario o medular), la movilización de stem cell de origen medular, el trasplante de mioblastos esqueléticos (MBE) y de células de músculo liso, el autotrasplante de cardiomiocitos y la estimulación de la proliferación de cardiomiocitos endógenos. Cada técnica tiene características definitorias que veremos a continuación:

1. Trasplante de stem cell de origen embrionario: su origen es el blastocito. Pueden generar células con características contráctiles que podrían tener potencial terapéutico. Además de las objeciones éticas

- del proceso de obtención, la dificultad para su aislamiento celular y su probable efecto proaritmógeno han hecho que se investiguen con más fuerzas otras técnicas de obtención celular.
2. Trasplante de stem cell de origen medular: frente al anterior grupo, esta técnica permite una obtención sencilla, sin problemática ética, proporciona un celularidad antóloga que no necesita de inmunosupresión y ya ha sido aplicada clínicamente con éxito (Strauer et al., 2003). Además existen diversas formas de administración, tanto por cirugía como por aplicación mediante catéter.
 3. Movilización de stem cell de origen medular: en animales de experimentación (roedores) se ha comprobado la posibilidad de movilizar células medulares hasta la región cardiaca infartada y diferenciándose a cardiomiocitos, consiguiendo la reducción de la zona, con la administración de citocinas.
 4. Trasplante de cardiomiocitos fetales: estudios realizados en la década de los 90 mostraron mejoría de la función ventricular (Li et al., 1996) y la contractibilidad. Esto era así porque dichas células podían formar uniones con los cardiomiocitos nativos y contraerse de forma simultánea. Además eran capaces de estimular la angiogénesis. Pero existen impedimentos para su aplicación clínica, como son las cuestiones éticas obvias, la posibilidad de rechazo, con el uso derivado de inmunosupresores, y la alta tasa de muerte celular por la alta sensibilidad de estas células a la isquemia (Zhang et al., 2001).
 5. Trasplante de mioblastos esqueléticos: localizadas junto a la lámina basal de las miofibrillas, se obtienen mediante biopsia muscular del propio paciente, se cultivan in vitro y son inyectadas a la pared miocárdica. No existen por tanto limitación ética o inmunológica. En estudios con esta técnica (Minami et al., 2003) se visualizó que aunque poseían poder contráctil, carecían de acoplamiento electromecánico dado que no eran capaces de desarrollar gap junctions. Además era difícil la obtención de un número importante de células, ya que estas se reducen con la edad.
 6. Trasplante de células musculares lisas: se ha empleado en estudios animales con cicatrices miocárdicas necróticas o miocardiopatía dilatada hereditaria con buenos resultados (Yoo et al., 2000). Sus defectos son la baja contractibilidad que demuestran y que tampoco desarrollan gap junctions.
 7. Autotrasplante de cardiomiocitos: es sabido que el corazón enfermo es capaz de expresar cardiomiocitos en situación de insuficiencia cardiaca terminal (Kajstura et al., 1998) aunque se pensó que dicha capacidad era muy reducida y su importancia anecdótica. Posteriores estudios visualizaron la posibilidad del autotrasplante de cardiomiocitos, previo cultivo. Carece de limitación ética y no requiere tratamiento inmunosupresor. Una ventaja extra es que se observa una mayor contracción celular sincrónica. Estos estudios están realizados en animales, por lo que se deben esperar a ensayos clínicos para ver su auténtica utilidad en humanos.
 8. Estimulación de la proliferación de cardiomiocitos endógenos: estimulación con plásmidos que codifican factores de crecimiento como el VEGF, que permiten la movilización del ciclo celular en determinadas células (Laguens et al., 2002). Al igual que la anterior técnica, solo disponemos de estudios en animales para apoyar esta práctica.

Métodos de obtención de células madre

Trasplante de stem cell de origen embrionario
 Trasplante de stem cell de origen medular
 Movilización de stem cell de origen medular
 Trasplante de cardiomiocitos fetales
 Trasplante de mioblastos esqueléticos
 Trasplante de células musculares lisas
 Autotrasplante de cardiomiocitos
 Estimulación de la proliferación de cardiomiocitos endógenos

Ventajas de usar población celular autóloga

- Ausencia de problemática ética
 - No necesidad de fármacos inmunosupresores ni riesgo de rechazo
 - Aplicación clínica ya realizada con éxito
-

DISCUSIÓN

La investigación con animales de experimentación en este campo datan de los primeros años de los 90, pero la investigación y los ensayos con humanos son mucho más recientes. La variabilidad de técnicas en la obtención de nuevo material cardíaco expresa el enorme interés y la brillante originalidad de los investigadores, en un tema tan importante para la medicina en general y para la cardiología en particular. Las dificultades mayores a las que se han visto sometidos dichos investigadores fueron las objeciones éticas por el uso de embriones humanos, la necesidad de inmunosuprimir a los pacientes con trasplantes alogénicos, dificultad para obtener un número importante de células, la aparición de tejido con capacidad arritmogénica y la elevada sensibilidad de los “nuevos” cardiomiocitos. Aún teniendo en cuenta dichas limitaciones, se puede afirmar viendo la amplia bibliografía, los numerosos grupos de trabajo y el enorme interés que en las distintas sociedades de cardiología levanta este tema, que la regeneración miocárdica mediante implantación de células madre será un arma terapéutica fundamental contra una enfermedad tan importante en nuestro tiempo y entorno como la insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS

- Avilés, Román, García et al. Regeneración miocárdica mediante implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev. Esp. Cardiología* 2004; 57.
- Kajstura et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95.
- Laguens et al. Entrance in mitosis of adult cardiomyocytes in ischemic pig hearts after plasmid-mediated rh VEGF 165 gene transfer. *Gene Ther* 2002; 9.
- Li et al. In vivo survival and function of transplanted rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1996; 78.
- Minami et al. Skeletal muscle metes cardiac muscle. Friends or foes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41.
- Prósper, Herrero y Alegría. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev. Esp. Cardiología* 2003; 56.
- Strauer et al. Stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003; 107.
- Yoo et al. Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70.
- Zhang et al. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair.: graft cell death and anti-death strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33.