



Terapia celular en el infarto del miocardio

Leandro Jorge Riverón Cruzata^{1*}, Lisandra Morales Álvarez², Ana María Gutiérrez Carbonell², Elso Manuel Cruz Cruz³, José Luis Barreda Pavón⁴, Sahily Rojas Pérez⁵

¹Estudiante de 6^o año de Medicina. Instructor no graduado de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas-Cuba.

²Estudiante de 4^o año de Medicina. Alumno ayudante de Terapia Intensiva. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas-Cuba.

³Licenciado en Química. Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas-Cuba.

⁴Especialista de II grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en urgencias médicas. Profesor auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas-Cuba.

⁵Profesora asistente. Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas-Cuba.

Recibido: 27/03/17 | Revisado: 24/08/17 | Aceptado: 26/09/17 | Online: 29/12/17

*Correspondencia: (L.J. Riverón Cruzata). Correo electrónico: lriverson@estudiantes.ltu.sld.cu

Cómo citar este artículo: Riverón LJ, Morales L, Gutiérrez AM, Cruz EM, Barreda JL, Rojas S. Terapia celular en el infarto del miocardio. 16 de Abril. 2017;56(266):187-193.

Resumen

El infarto del miocardio es un proceso mórbido en el cual se afectan inicialmente las arterias coronarias y da como consecuencia la necrosis de una parte del músculo cardíaco. Esto constituyó la segunda causa de muerte en Cuba en 2014, y la terapia celular se ha convertido en una alternativa prometedora para el tratamiento de dicha afección. Se realizó una revisión bibliográfica para describir las modalidades de células madre cardíaca y extracardiacas que permiten la regeneración de este tejido en los pacientes con esta dolencia, mediante la revisión de 24 referencias. Aunque con buenos resultados se aplica la terapia celular, la persistencia de sus efectos a largo plazo aún no se logra totalmente en pacientes infartados. Las células del cordón umbilical parecen tener una mayor capacidad para reparar el daño cardíaco que las células madre estromales, debido a múltiples ventajas.

Palabras clave: infarto del miocardio, células madre, cardiomiocitos, regeneración

Cellular therapy in the heart attack

Abstract

The heart attack is a morbid process in which are affected the coronary arteries initially and gives as consequence the necrosis of a part of the heart muscle. This constituted the second cause of death in Cuba in 2014, and the cellular therapy has transformed into a promising alternative for the treatment of this affection. A bibliographical revision to describe the modalities of cells heart mother and extracardiacas that allow the regeneration of this fabric in the patients with this ailment was performed, by means of the revision of 24 references. Although with good results the cellular therapy, the persistence of its long-term effects is applied it is not still achieved totally in

affected patient. The cells of the umbilical cord seem to have a bigger capacity to repair the heart damage than the cells mother estromales, due to multiple advantages.

Keywords: heart attack, cells mother, cardiomiocitos, regeneration

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las primeras causas de mortalidad en Cuba (infarto del miocardio la segunda causa de muerte en 2014), lo que ha producido 22828 y 23626 defunciones, con la pérdida de 10,5 y 10,9 años de vida potencial, respectivamente. Dichos datos evidencian el incremento de muertes por ese padecimiento desde el año 2000, en el que alcanzó la cifra de 20258. El 67 % de las muertes por enfermedades del corazón ocurre por afecciones isquémicas. De ellas, el 44% por infarto agudo de miocardio (IMA), alcanzando 6706 y 6945 defunciones en los años 2013 y 2014, respectivamente¹.

En la provincia de Las Tunas, son también la segunda causa de mortalidad, 1022 fue la cifra recogida al concluir el año 2014. El IMA es una entidad englobada en el grupo de síndromes coronarios agudos. Es un proceso mórbido el cual afecta inicialmente las arterias coronarias y da como consecuencia la necrosis de una parte del músculo cardíaco².

Según Roger³, la enfermedad es la causa principal de muerte en los estadounidenses. Después de un infarto de miocardio, se ve un significativo daño ventricular que persiste a pesar de la reperfusión oportuna y manejo farmacológico.

Entre las consecuencias de obstrucción arterial tenemos perfusión inadecuada y la muerte de los cardiomiocitos. Si el flujo no es reestablecido rápidamente, la pérdida de cardiomiocitos puede ser masiva⁴. Disminuciones significativas en las tasas de mortalidad son atribuibles al decrecimiento de la incidencia de IMA junto con mejora de la supervivencia de la revascularización agresiva³. En los últimos años se ha registrado un creciente interés por las posibilidades de reparación miocárdica a partir de la implantación de células madre⁵. Las células madre (CM) son inmaduras,

autorrenovables y capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas. En condiciones adecuadas pueden dividirse indefinidamente conservando siempre una población estable y, con estímulos específicos, se pueden diferenciar hacia diversos tipos de células especializadas de un organismo adulto⁶.

Estas no han teniendo ninguna morfología de tejido específico, se renuevan durante largos períodos por división celular. Al diferenciarse, pueden desarrollar funciones especializadas que constituyen un enorme potencial terapéutico por sus aplicaciones en la regeneración de tejidos dañados y en el restablecimiento fisiológico⁷. Actualmente parece ser la terapia celular uno de los tratamientos más prometedores del IMA. Por lo cual los autores de este trabajo se propusieron dar respuesta a la siguiente interrogante científica: ¿cuáles son las modalidades celulares cardíacas y extracardíacas que permiten la regeneración de este tejido en los pacientes con infarto del miocardio?

Objetivo

Describir las modalidades de células madre cardíacas y extracardíacas que permiten la regeneración de este tejido en los pacientes con infarto del miocardio.

Desarrollo

Las células madre estromales o MSC (por su sigla en inglés *Mesenchymal Stem Cells* o *Mesenchymal Stromal Cells*) son células de tipo pluripotenciales que tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células, tanto *in vivo* como *in vitro* y, desde el punto de vista embrionario, se originan de la capa germinal mesodérmica⁷. Estas pueden clasificarse atendiendo a su origen en dos grandes grupos: células madre adultas (CMA) y células madre embrionarias (CME). En el caso

de las CME se derivan de las células del blastocito, las cuales tienen el potencial de diferenciarse en todas las líneas celulares, generando así un organismo. Las CMA o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo tejido. Estas son poblaciones celulares menores que se encuentran en los órganos de animales adultos y no tienen el potencial de formar un organismo completo, pero se pueden diferenciar en líneas celulares específicas. Las células madre mesenquimales (MSC) pertenecen a este grupo^{6,8}.

En 1912 los experimentos de Carrel sobre cultivos de corazón de embrión de pollo, marcaron nuevas alternativas hacia la medicina regenerativa; sin embargo, fue hasta 1960 cuando McCulloch y Till estudiaron los efectos de las células de la médula ósea en ratones radiados, surgiendo el término de Stem Cells a finales del siglo XX por los histoembriólogos Boveri y Haecker⁶.

En 1998 el Dr. James Thompson cultivó por primera vez células embrionarias humanas. Unos años después, el Dr. Shinya Yamanaka obtuvo y cultivó células pluripotenciales humanas inducidas (en inglés, iPS-cells)⁹. En el 2006 en la Universidad de Kyoto, Japón, el Dr. Shinya Yamanaka y colaboradores producen las células madre pluripotenciales inducidas (iCMP) que se pueden considerar dentro de una nueva clasificación^{10,11}.

La primera aplicación clínica de la terapia celular se reportó por Menasché en un estudio de fase 1 en que se trasplantaron mioblastos esqueléticos. Orlic demostró además que las células madre hematopoyéticas (CMH) podían transdiferenciarse hacia cardiomiocitos en ratones que habían sufrido un daño miocárdico¹². Las CMH se han inyectado, tanto directamente en el tejido muscular que rodea al área infartada, como por vía intracoronaria mediante cateterismo o por vía transendocárdica.

Así comenzaron los estudios experimentales en animales, tratando de explicar todos los mecanismos por los que este proceder podría ser útil¹². Surge,

entonces, el dilema ético de definir cuáles serán los recursos para obtenerlas, procesarlas y determinar la seguridad y eficacia de su uso en la aplicación clínica¹³.

El implante celular en áreas cardíacas no viables, ha tenido amplio desarrollo en la investigación básica con resultados favorables. Dicha terapia persigue varios objetivos: reemplazar los miocitos dañados necróticos e hipofuncionantes por miocitos funcionantes; mejorar la angiogénesis y la vasculogénesis del corazón dañado; limitar la expansión de la escara y de la dilatación ventricular, lo que potencialmente incrementa la contractilidad regional y mejora la función ventricular, y optimizar la función contráctil del corazón¹².

Las células madre multipotenciales son capaces de diferenciarse a un espectro más limitado de tipos celulares maduros, dentro de un mismo linaje germinal. Se encuentran en prácticamente todo órgano de los organismos multicelulares. Las más estudiadas en cardiología corresponden a las células mononucleares de médula ósea (BMMC), células madre mesenquimales (MSC) y células madre cardíacas (CSC)¹⁴.

Las MSC han sido aisladas en diversos tejidos adultos (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, placenta). Dada su baja inmunogenicidad, las MSC de jóvenes sanos o cordón umbilical pueden ser implantadas en pacientes de edad avanzada o con patologías crónicas¹⁴.

Esta propiedad alogénica resulta particularmente útil considerando que la efectividad de la terapia celular depende de la capacidad proliferativa de las células administradas, capacidad afectada negativamente por la edad, los factores de riesgo cardiovascular y patologías crónicas (insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus entre otras)¹⁴.

Mecanismos de acción de células madre en el corazón patológico

La capacidad de transdiferenciarse en células endoteliales y músculo liso vascular explicaría parcialmente el aumento en la densidad capilar, así como en el aumento de vasos colaterales descritos en

modelos animales de IMA y miocardiopatía dilatada, sometidos a terapia celular. Como mecanismo alternativo a la transdiferenciación, algunos autores han planteado una fusión de las células infundidas con cardiomiocitos residentes¹⁴.

Las células madre ejercen además un importante efecto paracrino, sintetizando y secretando una amplia variedad de factores de crecimiento y citoquinas con efectos antiapoptóticos (bFGF, IGF-1), proangiogénicos (VEGF) y antifibróticos (TNF α , metaloproteinasas). El efecto de estas citoquinas explicaría parcialmente la inhibición de apoptosis y fibrosis, la neovascularización y la mejoría del remodelamiento ventricular, reportado en modelos experimentales. Las células madre han demostrado un considerable efecto inmunorregulatorio, pudiendo inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6) y estimular la expresión de otras antiinflamatorias (IL-10)¹⁴.

La capacidad de las células trasplantadas a injertar ha sido demostrada por una serie de investigadores¹⁵, pero el grado del injerto es bajo, y probablemente no puede dar cuenta de la magnitud del efecto, lo que sugiere que los mecanismos alternativos jueguen un papel importante. Uno de estos mecanismos es complementario al efecto paracrino, en el que las células madre mesenquimales (MSC) puede mediar la mejora funcional a través de la secreción de citocinas solubles y factores de crecimiento¹⁶.

Por otra parte, la exposición segura de MSC demostró que favorece la capacidad reparadora de MSC mediante la promoción y diferenciación en un progenitor de las células cardíacas. MSC derivadas de médula ósea son las células madre prototípicas de una población, y aunque generalmente eficaz, genéticamente tiene estrategias de modificación ya que en algunos estudios han sido requerida para demostrar un efecto beneficioso¹⁷.

Según Francisco² el miocardio adulto tiene cierta capacidad de renovación, de la que parecen ser responsables células madre extracardiacas cuyo origen podría ser la médula ósea. Las CME son otra posible fuente de precursores para la terapia celular. Estos

miocardiocitos pueden desplegar todos los fenotipos posibles, es decir, pueden ser miocardiocitos atriales, ventriculares, marcapasos, de tejido de conducción, etc. Esto se ha conseguido modificando genéticamente las células madre para que expresen un gen reporter, bajo control de un promotor específico de miocardiocitos.

Las células madre adultas son una alternativa importante a las embrionarias para la cardiomioplastia celular. Estas células pueden obtenerse de la médula ósea del propio paciente, con lo que se evitan futuros problemas de rechazo. A partir de ella se ha conseguido, en ratones, una línea celular cardiomiogénica.

Por otro lado las células hematopoyéticas de la médula ósea, inyectadas en el corazón a través de las coronarias, se diferencian no sólo en miocardiocitos sino también en tejido conectivo y en vasos que irrigan la zona afectada por el infarto. Los miocardiocitos así diferenciados tienen fenotipos fetales e inmaduros, pero expresan conexina-43, lo que sugiere un buen acoplamiento eléctrico con el tejido cardíaco preexistente¹⁸.

En experimentos realizados en ratones a los que se les indujo un infarto se ha registrado una importante mejoría en la función cardíaca, atribuible tanto a la formación de nuevo miocardio como a la neovascularización inducida. No obstante, en las pruebas clínicas será necesario esperar algunos años para comprobar la evolución de los tejidos cardíacos tratados con estas nuevas técnicas. Estudios en humanos sugieren la misma posibilidad¹⁸.

En cambio, Dorticós¹¹ plantea que la capacidad de regeneración es limitada y no es suficiente para reemplazar los miocitos dañados después de un IMA. Por lo tanto, para reestablecer la función cardíaca, se ha planteado que es necesaria la terapia celular mediante el trasplante de células que puedan producir nuevos miocitos. Varios estudios han demostrado que la infusión intracoronaria de células mononucleadas de la médula ósea en pacientes con IMA mejora la función

ventricular¹⁸. Sin embargo, existe menos información sobre esta terapia en la fase crónica de un infarto.

Según informan otros autores¹⁹, a los 6 meses y al año de la terapia celular se observó una ligera mejoría clínica y de la función ventricular, más acusada en un grupo de pacientes respondedores. Estos se caracterizaban por haberse sometido a revascularización de forma más cercana a la terapia celular. Se observó una relación inversa entre los parámetros funcionales y los biológicos que traducen un estado de actividad proclive a la migración.

En cuanto a la duración del tratamiento luego de su aplicación, en la Revista Española de Cardiología se publicó un estudio²⁰ que plantea que el efecto a largo plazo del trasplante intracoronario de células madre de médula ósea tras un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) es controvertido.

En este estudio se pudo realizar resonancia magnética cardíaca basal, al sexto mes y a largo plazo (24-35 meses). Y concluyeron que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró significativamente, mejora que se mantuvo en el seguimiento a largo plazo.

La enfermedad coronaria multivaso es un importante factor pronóstico postinfarto²¹. Aunque las cinéticas de liberación de diferentes poblaciones de células progenitoras endoteliales en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio con enfermedad monovaso y con enfermedad multivaso fueron similares, su número fue mayor en los pacientes con enfermedad coronaria monovaso.

En otro estudio²² se coloca stent liberador de droga en la lesión culpable y se estimula la médula ósea con factor estimulante de colonias de granulocitos. Se implantan por vía intracoronaria las células mononucleares obtenidas mediante aféresis. Se obtuvo una mejoría de la función ventricular demostrado por los métodos evaluados, sin eventos cardiovasculares mayores, por lo que se concluye que la implantación por vía intracoronaria de células madre, obtenidas por aféresis, luego de estimulación de la médula ósea

durante el infarto agudo del miocardio demostró ser un proceder eficaz y seguro.

Con el uso de la ecocardiografía como principal determinante de eficacia, se observó que la entrega de MSC post-IM no dio lugar a una recuperación significativa y no tuvo impacto en la disminución de la función cardíaca en el post-infarto de miocardio¹⁷. Numerosos estudios experimentales han señalado que el trasplante de células madre autólogas o alogénicas es capaz de mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), disminuir el tamaño del infarto y prevenir el remodelamiento ventricular patológico⁷.

A medida que la población de células se ha convertido en más refinada, los beneficios de la administración han ido mejorando y en informes recientes se ha reportado el éxito de la administración de células de una especificación cardíaca²⁴.

El impacto de terapias celulares con células mononucleares de médula ósea (BMMC) sobre la función ventricular y la prevención del remodelamiento patológico han sido evaluadas por más de 50 estudios clínicos. Entre los estudios con células mononucleares de médula ósea con BMMC autólogas de médula ósea, destaca el estudio BALANCE, cohorte con seguimiento a 60 meses que ha concluido que el trasplante intracoronario de BMMC, conduce a una mejoría significativa y prolongada de la función ventricular, mejorando también la calidad de vida y la mortalidad post IMA¹³.

Estos resultados han sido corroborados por TOPCARE-AMI y STIM, que señalan una mejoría persistente de la FEVI y una reducción significativa del tamaño de infarto. Por otro lado, el estudio reportó mejorías significativas de la FEVI a 6 meses de la infusión intracoronaria de BMMC en pacientes infartados, aunque no demostró ningún efecto persistente sobre este parámetro a 18 y 60 meses de seguimiento¹³.

Otro tema de interés en este acápite son las células madre del cordón umbilical. Estas células son abundantes, se obtienen fácilmente y con el riesgo de rechazo rebajado¹³.

Las células con un potencial de diferenciación más amplia pueden tener una mayor capacidad para reparar el daño cardíaco que las MSC. Como ya se había analizado, una de ellas es de las células del cordón umbilical, que son células somáticas.

Esto se considera un precursor de MSC, tiene un fenotipo de superficie diferente, más amplio perfil en la diferenciación, y tiene la ventaja de no ser invasiva. Estas características favorables pueden proporcionar efectos terapéuticos más que las MSC; sin embargo, una comparación directa de la eficacia de estas con las MSC no ha sido formulado²⁴.

Conclusiones

Es posible aislar y expandir CSC que tienen un mayor compromiso de diferenciación hacia cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales. Aunque con buenos resultados se aplica la terapia celular, la persistencia de sus efectos a largo plazo aún no se logran totalmente en pacientes infartados. Las células del cordón umbilical parecen tener una mayor capacidad para reparar el daño cardíaco que las células madre estromales debido a múltiples ventajas.

Autoría

Todos los autores participaron en igual medida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

- Anuario Estadístico de Salud [en línea] 2014. Edición 2014. La Habana [citado 8 de abril 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;125:e2-220.
- Jeziarska-Wozniak K, Mystkowska D, Tutas A, Jurkowski MK. Stem cells as therapy for cardiac disease-a review. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49:13-25.
- Bartolucci J, Verdugo J., Larrea R. Stem cells for the treatment of cardiovascular diseases. *Rev Méd Chile*. 2014;142(8).
- Avilés F, San Román J, García J, Valdés M, de la Fuente L, Peñarrubia M. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev EspCardiol*. 2010;57(3):201-208.
- Tim UK. Stem cell therapy in retinal diseases. *Retinal Physician*. 2011;5:26-9.
- Olavez D, Salmen S, Padron K, Lobo C, Diaz N, Berrueta L, Solorzano E. Aislamiento y cultivo de células madre posnatales de dientes primarios. *Univ Odontol*. 2014;33(70):187-193.
- Cruz E. Células madre y terapia celular. *Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2015;40(3).
- Brunt K, Weisel RD, Li RK. Stem cells and regenerative medicine future perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 327-35.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell*. 2008;2: 113-17.
- Dorticós E, Hernández R. Células madre en enfermedades del corazón. *Rev Chilena Med Regenerat*. 2011;1:146-152.
- Moya G. Aspectos antropológicos de las terapias con células madre [en línea]. *Vida y ética*. 2012;13(2). [citado 27 de febrero 2015]. Disponible <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/revistas/aspectos-antropologicos-terapias-celulas-madre>
- Penn MS, Ellis S, Gandhi S, Adventitial delivery of an allogeneic bone marrow-derived adherent stem cell in acute myocardial infarction: Phase I clinical study. *Circ Res*. 2012;110:304-11.
- Flynnnet AL. Stem Cell Research & Therapy a comparison of the efficacy of transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and unrestricted somatic stem cells on outcome after acute myocardial. *Stem Cell*. 2015;6(4).
- Gharaibeh B, Lavasani M, Cummins JH, Huard J. Terminal differentiation is not a major determinant for the success of stem cell therapy-cross-talk between muscle-derived stem cells and host cells. *Stem Cell Res Ther* 2011;2:31.
- Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, Nesbitt JJ, Rowe LA, Perez-Terzic C, et al. Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:721-734.
- Mozid AM, Arnous S, Sammut EC, Mathur A. Stem cell therapy for heart disease. *Br Med Bull*. 2011;98:143-59.

18. Bonafede RJ., Vallés R, Nieto R. Cardioimplante autólogo de células madre de médula ósea en territorios miocárdicos necróticos. *Insuf Card.* 2013;8(4).
19. Suárez de Lezo J, Herrera C, Romero R, Jiménez R. Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular. *Rev Cardiol Esp.* 2010;12(6).
20. Revilla A, López J, Arnold R. Long-Term Changes in Left Ventricular Function Following Intracoronary Stem Cell Transplantation for Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):334-337.
21. Navarro J, Manuel F, González FJ. Coronary Disease Extension Determines Mobilization of Endothelial Progenitor Cells and Cytokines After a First Myocardial Infarction With ST Elevation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1123-1129.
22. Bartolucci J, Verdugo FJ, Larrea R. Stem Cells disease. *Rev Chil Cardiol.* 2013;32(1).
23. Lin CS, Lin G, Lue TF. Allogeneic and xenogeneic transplantation of adipose-derived stem cells in immunocompetent recipients without immunosuppressants. *Stem Cells Dev.* 2012;12(2).
24. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomized phase 1 trial. *Lancet.* 2011;378:1847-1857.