

Células madre mesenquimales de médula ósea y de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Mesenchymal stem cells from bone marrow and umbilical cord for treating cardiovascular diseases

Dr. José R. Hidalgo Díaz^{1✉}, Dr. Alberto Hernández Cañero^{2†}, Dr. Juan C. Chachques³ y Dr. Ángel Paredes Cordero⁴

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba, y Hospital Militar Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Managua, Nicaragua. Asociación Internacional de Bioasistencia Cardíaca. París, Francia.

² Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (Director Fundador). La Habana, Cuba.

³ Universidad Pierre et Marie Curie y Hospital Europeo Georges Pompidou. París, Francia

⁴ Servicio de Cirugía Cardiovascular. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave: Células madre, Enfermedades cardiovasculares, Terapéutica
Key words: Stem cells, Cardiovascular diseases, Therapeutics

Las células madre (CM) internacionalmente se dividen en embrionarias o fetales y somáticas, en dependencia de su origen¹.

Las CM embrionarias son células pluripotenciales que generan todo tipo de células del organismo y no se emplean por problemas éticos y de legislaciones vigentes que prohíben su uso, además de la oposición de la iglesia. Las células somáticas (**Figura 1**), por el contrario, son las que se usan y ellas son multipotenciales, pero teóricamente solo generan un tipo de tejido específico².

Ya en la década de los '70 del siglo pasado se comenzaron estudios sobre estas interesantes células somáticas multipotenciales, en este caso las células

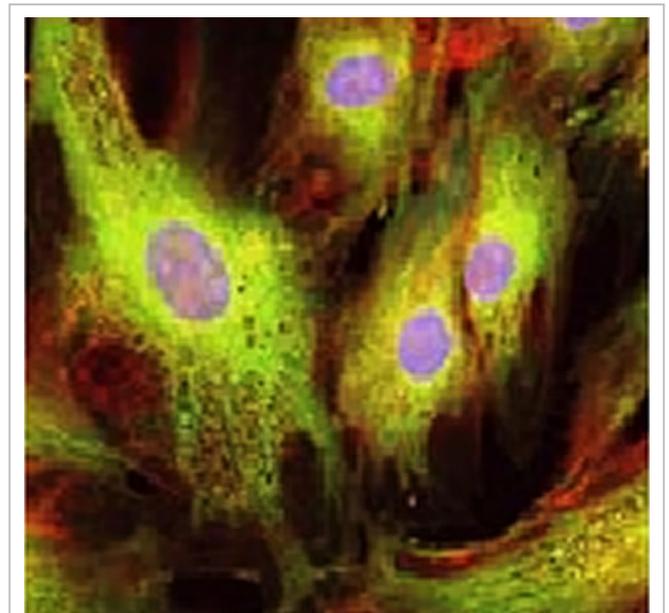


Figura 1. Células somáticas.
Fuente: microfotografía propiedad del autor.

✉ JR Hidalgo Díaz

Del Complejo Policial (Seguridad Personal) Cristian Mungía. 1 Cuadra Arriba, 2 al Lago, Casa # 77, Bloque XXVIII. Managua, Nicaragua.

Correo electrónico: hidalgodiaz2003@yahoo.com

mesenquimales (*mesenchymal stem cells*), y se demostró su amplio potencial de transdiferenciación celular hacia tejidos neuronales y musculares³. Además, posteriormente se comprobó que podían dar origen a condrocitos, células reticulares (sistema conectivo), fibroblastos medulares que producen tejido muscular, adipositos y osteoblastos⁴.

También, más adelante, se emplearon en cirugía cardíaca porque son capaces, al parecer, de diferenciarse en cardiomiocitos⁵.

Por tal motivo estas células mesenquimales son una opción terapéutica para múltiples enfermedades, pero no se cuenta hasta la fecha con una técnica estandarizada para su obtención y ni siquiera en la actualidad hay una nomenclatura aceptada universalmente para clasificarlas.

No se ha identificado una molécula para este tipo celular que permita obtener y distinguir de forma selectiva células mesenquimales⁶.

Recientemente se ha demostrado que estas células mesenquimales tienen una gran plasticidad, que es el poder de transdiferenciación que tienen, por lo que son capaces de diferenciarse a varios tejidos diferentes a los del origen, por lo que podría considerarse, en parte, incluirlas como pluripotentes, pero no con tanta fuerza como las células embrionarias o fetales⁷. Su fuente principal es la médula ósea pero también se encuentran en menor cuantía en sangre periférica movilizada, y hay informes de que también están en el cordón umbilical, que es una fuente muy rica de progenitores hematopoyéticos y, a diferencia de las células mesenquimales de médula ósea, estas presentan el marcador fenotípico CD34 linaje positivo, que no es más que una glicofosfoproteína con la cual pueden ser identificadas y cuantificadas⁸. En este punto no estamos en total acuerdo pues dicho marcador CD34 linaje positivo también se puede encontrar en las células de la médula ósea a través del citómetro de flujo⁹.

La capacidad proliferativa de las células de cordón umbilical es superior a las de la médula ósea¹⁰. Todos los progenitores hematopoyéticos sufren constantemente de diferentes procesos, como son proliferación, diferenciación y apoptosis (muerte celular programada biológicamente). Estas células de cordón umbilical están comprometidas a diferenciarse a líneas celulares sanguíneas que se desarrollan como eritrocitos, leucocitos y plaquetas, pero además tienen cierta cantidad de células mesenquimales –como se explicó anteriormente– y, por tanto, dan origen también a líneas celulares diferentes a las hematopoyéticas.

Todo ser humano al nacer debería almacenar y tener disponible en bancos de células, la sangre de su cordón umbilical para cuando sean requeridas (**Figura 2**).

El primer trasplante de células de cordón umbilical fue realizado en octubre de 1988 aunque los primeros intentos datan del siglo pasado, desde 1972. Todos estos trasplantes eran como fuente de progenitores hematopoyéticos para tratamiento de trasplante de médula ósea en pacientes con hemopatías malignas y síndromes de fallo medular; o sea, su uso era exclusivo para su aplicación clínica restringida a tratamientos de enfermedades hematológicas¹¹. Sin embargo, muchos años después se pudo comprobar que tanto las células de cordón umbilical como las de médula ósea representaban un gran potencial en la terapia de otras enfermedades extramedulares, donde se incluyen las enfermedades cardiovasculares, entre otras.

El 18 de octubre de 2000 fue publicado (en el periódico francés *Le Figaro*) que un equipo médico de ese país, encabezado por el científico Dr. Menasche, implantó mioblastos autólogos a un paciente con un corazón infartado. El procedimiento se realizó meses antes de esta publicación y constituyó el primer ensayo a nivel mundial del empleo de la terapia regenerativa en el tratamiento de enfermedades ex-

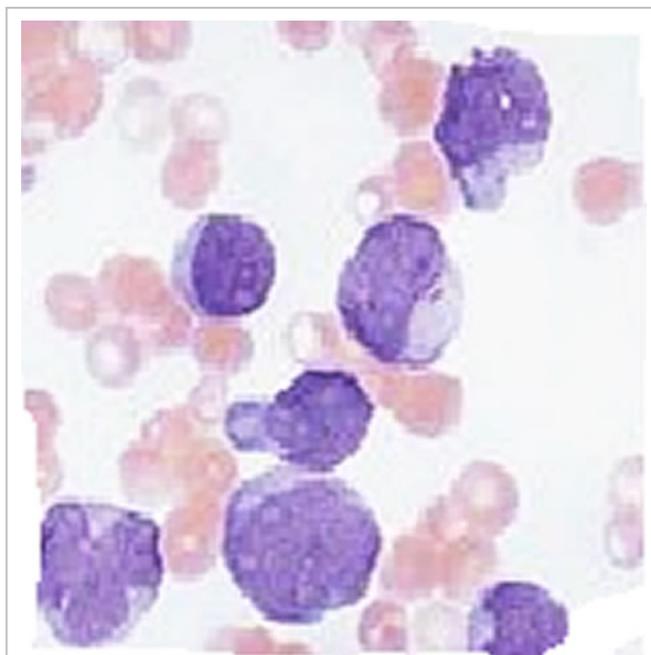


Figura 2. Células inmaduras de cordón umbilical.
Fuente: microfotografía propiedad del autor.

tramedulares.

Este tipo de células se empleó durante varios años, pero rápidamente cayeron en desuso porque no tenían poder de transdiferenciación y su empleo en Cirugía Cardiovascular trajo variadas complicaciones. La primera publicación en América relacionada con el empleo de células en la terapia celular o regenerativa fue en la revista *Cardiología Intercontinental* en 2001, por Chachques *et al.*¹¹ de los Departamentos de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Broussais y Georges Pompidou de París, Francia.

Rápidamente, grupos independientes de varios países altamente desarrollados en sus sistemas de salud, comenzaron a emplear células de médula ósea, en este caso mononucleares donde se incluyen las células marcadas como CD34 linaje positivo, con poder de transdiferenciación¹².

El 27 de febrero de 2004, un equipo de científicos

encabezados por el cirujano cardiovascular, Dr. José Hidalgo Díaz, realizó el primer trasplante cardíaco de CM de médula ósea de Cuba, Centro América y el Caribe, en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana (**Figura 3**).

Se realizaron, hasta la fecha, 10 casos; de los cuales 8, han sido por vía quirúrgica (3 con empleo de circulación extracorpórea y parada cardíaca anóxica y 5 sin CEC, a «corazón latiendo»), y dos por vía intracoronaria directa.

El procedimiento hematológico se realiza por punción en el estroma de la médula ósea de la cresta ilíaca, a fin de obtener el material suficiente para lograr, en el laboratorio, CM en concentración suficiente (2×10^6 células/ml) y se determina el porcentaje de células progenitoras (CD34+, CD133+, CD6+, CD38+, HLA-DR-, CD90+, CD117+) de las muestras de médula ósea autóloga obtenidas, así como su viabilidad. Se trasplantan por cirugía, a nivel miocárdico, o intracoronario un total de 20 a 30 ml.

Se debe señalar que si bien en todos los casos publicados de trasplante celular con diferentes tipos de CM y por diferentes vías de administración, el procedimiento ha resultado inocuo, queda por demostrar la efectividad del método en el ser humano. Sin embargo, la comunidad científica internacional se muestra optimista sobre el porvenir de la terapia celular con CM en la regeneración del corazón humano al utilizar células mononucleares y más recientemente, células mesenquimales¹³.

Los integrantes de ese colectivo fueron, además del Dr. Hidalgo que dirigía el grupo, los doctores Ángel Paredes, Consuelo Macías, Elvira Dorticós, José Manuel Ballester, Alberto Hernández Cañero y Porfirio Hernández, entre otros, todos miembros del Grupo de Terapia Regenerativa del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y el Instituto de Hematología de Cuba.

El primer implante de CM por vía intracoronaria en la historia de Cuba, Centro América y el Caribe, fue también realizado en el Instituto de Cardiología el 2 de Abril de 2004 por el hemodinamista del Grupo de Terapia Celular, Dr. Lorenzo D. Llerena Rojas.

Previamente, en el Hospital Broussais de París, Francia, se realizaron los experimentos en animales como corresponde a este tipo de investigaciones (*Contrat Commision Euro-*

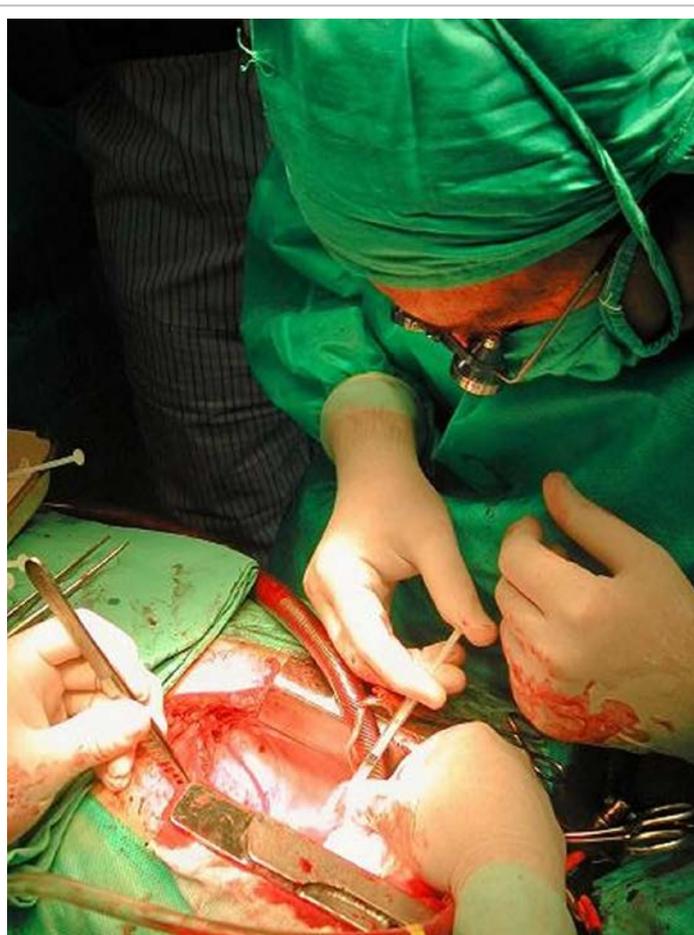


Figura 3. El Dr. José R. Hidalgo Díaz implanta células madre de forma directa (por vía quirúrgica) al corazón de un paciente que había sufrido un infarto de miocardio. Fuente: foto propiedad del autor.

peenne ERB 4001GT957737). No es aceptable internacionalmente hacer estos procedimientos en la actualidad sin caracterizar y contabilizar las células con el empleo de citometría de flujo.

Usar sangre periférica y movilizar las células mononucleares con los diversos factores de movilización existentes y solo centrifugarla, sin emplear el método de Ficoll o la aféresis, es una grave violación de los métodos de obtención de CM para fines terapéuticos que infringen lo estipulado en la declaración de Helsinki en lo referente a procedimientos terapéuticos en humanos. Lo mismo ocurre cuando se emplea sangre periférica de un paciente para implantarlo en otro. Más grave aún es cuando se emplean células de animales cuya progenie o linaje es incompatible con el del ser humano.

Igualmente está contraindicada la terapia regenerativa con el fin de «eliminar oclusiones arteriales significativas» de arterias coronarias (Cardiología y Cirugía cardiovascular) o extremidades (Angiología), pues estas células no tienen esa función. La terapia regenerativa se asocia en estos casos a los baipases coronarios o de arterias periféricas, o al uso de *stents* (medicados o no), y su empleo complementario es para tratar zonas isquémicas cardíacas o vasculares periféricas, no oclusiones arteriales. El poder «angiogénico» de las CM en estos casos jamás ha sido probado con estudios angiográficos. Los vasos de neoformación, vistos en contados casos, son totalmente rudimentarios y funcionalmente ineficaces. Sin embargo, el poder «miogénico» de estas células sí ha sido probado por ecocardiografía (colorquinesis) y estudios complementarios de medicina nuclear cardíaca tres meses después de los implantes celulares. Está más que probado el efecto «anti-remodelación» del tejido miocárdico que producen estas células al ser implantadas en sitios de la escara fibrosa producidas por los infartos miocárdicos¹⁴.

Los cultivos celulares para la obtención de CM son métodos aceptados internacionalmente y se emplean, entre otros, para crear piel disgregando las células con tripsina y con colagenasa. Se cultivan también condrocitos usando la misma colagenasa.

El INIBIC (Instituto de Investigaciones Biomédicas de A Coruña, España) separa células mesenquimales y de otros tipos como las de tejido celular subcutáneo (células grasas), entre otras. La ingeniería de tejidos avanza rápidamente y el futuro de la terapia regenerativa con CM sigue siendo promisorio e impactante para el tratamiento de múltiples enfermedades en seres humanos.

En relación al empleo del producto pVEGF (fac-

tor de crecimiento de endotelio vascular) en humanos, que lleva muchos años en uso y finalmente en desuso, los científicos que realizan el procedimiento lo acompañan de revascularización coronaria, lo que es más realista a la hora de abordar una indicación de esta índole. Esto no lo hacen todos los grupos de trabajo. Se deben evaluar otras vías para inyectar el producto angiogénico, como la intracoronaria, a través del seno coronario, vía transendocárdica u otra sistémica, lo que podría resolver este problema sin la administración del pVEGF mediante cirugía; pues la sola realización de un procedimiento quirúrgico mayor para implantar una solución angiogénica provoca más costos que beneficios en relación a este problema, y éticamente no debería avalarse el procedimiento de administración del producto por vía quirúrgica sin realizar baipases coronarios propiamente dichos o revascularizaciones vasculares de otra índole. Eso es éticamente inaceptable y viola lo referente a la declaración de Helsinki en cuanto a tratamiento en seres humanos.

El mencionado producto (pVEGF) no es parte de los tratamientos inherentes a la competencia de la terapia regenerativa con CM y, a pesar de la larga investigación de que ha sido objeto y de los innumerables ensayos clínicos a los que se ha sometido, jamás cumplió con las expectativas creadas.

La bioasistencia cardíaca con empleo de CM es una propuesta ideal y emergente de la comunidad científica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, igual que en otros innumerables campos de la medicina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tam SK, Gu W, Mahdavi V, Nadal-Ginard B. Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 752:72-9.
2. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res.* 1998;83(1):1-14.
3. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, *et al.* Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1131-41.

4. Nadal-Ginard B. Inducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(5):543-50.
5. Anversa P, Torella D, Kajstura B, Nadal-Ginard B, Leri A. Myocardial regeneration. *Eur Heart J*. 2002;4(Supl. G):G67-G71.
6. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*. 1998;279(5356):1528-30.
7. Orlic D, Bodine DM. Pluripotent hematopoietic stem cells of low and high density can repopulate W/W^v mice. *Exp Hematol*. 1992;20(11):1291-5.
8. Orlic D, Fischer R, Nishikawa S, Nienhuis AW, Bodine DM. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cell populations expressing high levels of c-kit receptor. *Blood*. 1993;82(3):762-70.
9. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701-5.
10. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002;346(1):5-15.
11. Chachques JC, Hidalgo J, Cattadori B, Duarte F, Shafy A, Argyriadis P, et al. Cardiomioplastia Celular: Un nuevo enfoque terapeutico para la Disfuncion ventricular. *Cardiología Intercontinental*. 2001;10(1):11-15,
12. Scorsin M, Hagège A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samuel JL, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(6):1169-75.
13. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106(15):1913-8.
14. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107(18):2294-302.