



Hemodinamia: una alternativa exitosa para la administración de células totipotenciales en padecimientos cardiacos y diabetes tipo II

Alma Rosa Sánchez Conejo,* Gustavo Acosta Altamirano,** José Antonio Carrasco,** Silvio Cuneo***

RESUMEN

En México, millones de individuos presentan enfermedades cardiovasculares, renales, del sistema nervioso y diabetes mellitus. El tratamiento para estos padecimientos crónico degenerativos que implican la pérdida de la función de diferentes órganos o tejidos, es básicamente farmacológico; en algunos casos el trasplante de órganos representa una buena alternativa terapéutica. El implante de células madre autólogas representa una nueva estrategia para la renovación de células funcionales. En el Hospital Juárez de México, un grupo multidisciplinario de hematólogos, inmunólogos y cardiólogos intervencionistas, realizó los dos primeros casos de implantes de células madre autólogas en una paciente pediátrica con cardiopatía incapacitante y refractaria a tratamiento farmacológico y en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 con tres años de evolución. En ambos casos el concentrado de células madre se administró por catéteres a través de la arteria femoral hasta llegar a las arterias coronarias, en el caso de la cardiopatía y hasta el tronco celiaco y mesenterio superior en el caso del paciente con diabetes mellitus. Actualmente, la actividad física de la paciente con cardiopatía ha mejorado y se encuentra en clase funcional I de la NYHA; el paciente con diabetes tipo II presenta elevaciones importantes de insulina y péptido C y no requiere administración de hipoglucemiantes.

Palabras clave: Hemodinamia, células totipotenciales.

ABSTRACT

In Mexico, million individuals present cardiovascular, renal, of the nervous system diseases and diabetes mellitus. The treatment for these chronic-degenerative sufferings, that imply the function loss of different organs or weaves, is basically pharmacological; in some cases the transplant of organs represents a good therapeutic alternative. The implant of autologous stem cells represents a new strategy for functional cells renovation. In Hospital Juarez de Mexico, an hematologists, immunologists and interventionist cardiologists multidisciplinary group, made two first cases of autologous stem cells implant in a pediatric patient with inability and refractory to pharmacological treatment cardiopathy and in a patient with diabetes mellitus type 2 with three years of evolution. In both cases concentrated of stem cells was administered by catheters through femoral artery until arriving at coronary arteries proximity, in the cardiopathy case and until the celiac trunk and superior mesenteric in the case of the patient with diabetes mellitus. At the moment, the physical activity of the patient with cardiopathy has improved and in infunctional class I of the NYHA; the patient with diabetes type II presents important insulin and peptide elevations and does not require administration of sulfonylureas.

Key words: Hemodynamics, totipotent cells.

INTRODUCCIÓN

En México, millones de personas padecen enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia coronaria, la mayoría de estos pacientes sólo tienen acceso al tratamiento farmacológico. El trasplante cardiaco surgió como una excelente opción terapéutica el 3 de diciembre de 1967, con Christian Neething Barnard.

Los doctores Federico Ortiz Quesada, Manuel Quijano Narezo y Manuel Flores Izquierdo, realizaron el primer trasplante renal en el entonces Centro Médico Nacional (hoy Siglo XXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el año de 1963. Cuatro años después se efectuaron trasplantes en el Instituto Nacional de la Nutrición de la Secretaría de Salud (SSA), en el Hospital Central Militar y en el Instituto de Seguridad Social

* Servicio de Hemodinamia, Hospital Juárez de México.

** Clínica de Inmunodiagnóstico México.

*** Banco de Células de Córdon umbilical A.C.

al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). En 1985 médicos mexicanos realizaron el primer trasplante de hígado; en 1987 de páncreas; en 1988, el doctor Rubén Argüero realizó el primer trasplante de corazón en el Centro Médico La Raza del IMSS, en 1989 de legas; los doctores Jaime Villalba Caloca y Patricio Santillán realizaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la SSA el primer trasplante de pulmón. En relación a páncreas, se han realizado trasplante de islotes pancreáticos provenientes de cadáver con seguimiento a dos años observando que 24% permanece libre de insulina.^{1,2}

No obstante que en la actualidad se cuenta con mejores estrategias de tratamiento para evitar el rechazo por problemas de histocompatibilidad, la supervivencia posterior al trasplante va disminuyendo gradualmente, de tal suerte que en el primer mundo se reportan a los cinco años supervivencias de 75% en México, el paciente que hasta el momento más ha sobrevivido son 17 años. La principal limitante para la práctica del trasplante de órganos es la dificultad de conseguir donadores, sin olvidarnos de los altos costos que representa este tratamiento.

Otra patología que muestra gran incidencia es la diabetes mellitus, la OMS establece que en el año 2025 ocupará el séptimo lugar mundial con 12 millones de enfermos, en el 2030 alcanzará 366 millones a nivel mundial, en el 2002 se decía que por cada 100,000 habitantes había 3,000 diabéticos, reportándose 190 pacientes nuevos por año.³

La diabetes representa uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país. México ocupó el décimo lugar mundial en 1995 con casi 4 millones de enfermos. Actualmente 65% de los diabéticos padecen hipertensión arterial y 60% tienen daño moderado a severo en el sistema nervioso, 2.4 veces mayor riesgo de sufrir un evento vascular cerebral, insuficiencia renal, ceguera, amputación de extremidades y ataques cardíacos, por lo que se considera que el problema será mucho más severo de lo que actualmente representa.

El doctor Miguel Escalante Pulido, jefe de la Unidad Metabólica del Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del IMSS, Jalisco, señala que en los últimos cinco años han sido referidos alrededor de 600 niños obesos por alteraciones metabólicas, de los cuales 40% tenían problemas de lípidos (colesterol alto); 12% reportaron diabetes tipo II (cerca de 72 niños) y 35% presentaron hipertensión. Se trata de niños entre cinco y 17 años, aunque la mayoría de los diabéticos tipo II, están entre catorce y quince años.⁴

La incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas día a día van en ascenso y los recursos disponibles tanto materiales como personal altamente capacitado para su atención hacen difícil su tratamiento.

Recientemente el implante de células madre apareció como una nueva estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas, a costos significativamente menores comparados con el trasplante de órganos, más asequible y en la medida que este procedimiento terapéutico se incrementa y sean estratificados los grupos de mayor beneficio los costos podrán disminuirse de manera importante. Las ventajas de la terapia celular son: el abordaje percutáneo (esto es: a través de accesos vasculares selectivos al órgano a tratar) como vía de aplicación celular, el bajo costo, además de que no se requiere inmunosupresión ni anestesia para su aplicación, la estancia hospitalaria corta y la tasa de complicaciones es bastante baja.

La medicina actual pretende, a través de orificios naturales, punciones de arterias o venas, llegar a tratar enfermedades complejas como: malformaciones vasculares, padecimientos oncológicos, enfermedades isquémicas, etc., permitiendo que el paciente se recupere bastante rápido logrando incorporarse a su vida laboral y familiar prácticamente en dos o tres días; de tal manera que la aplicación de células madre es una nueva herramienta de tratamiento que se propone a pacientes que cursan con enfermedades crónicas degenerativas, en los que se vislumbra la posible curación total.

Las células madre pueden ser aisladas del propio paciente⁵ a partir de médula ósea, músculo estriado⁶ y sangre periférica que son las que en la actualidad se aplican con mayor frecuencia. Es posible también tomar células madre de cordón umbilical. Las células progenitoras pueden utilizarse para regenerar miocardio, éstas se pueden identificar por diferentes marcadores presentes en la superficie de las células, ya que pueden transformarse en células endoteliales y favorecer la vascularización del tejido isquémico y las células mesenquimatosas en cardiomiocitos con mejoría de la función miocárdica; de igual manera para aquellos pacientes quienes padecen diabetes mellitus que es otro grupo de alta incidencia.

Existen estudios que han demostrado una mejoría significativa en la fracción de eyección global del ventrículo izquierdo, así como en la movilidad en el área infartada posterior a la administración de células madre por infusión intracoronaria, lo cual es fácil y seguro, además mejora el volumen de fin de sístole y mejora de manera importante la remodelación.^{5,7-10}

Se han encontrado también genes administrados vía intracoronaria con potencial regulación angiogénica, in-

cluyendo fibroblastos factores de crecimiento (FGF) 1 y 2, los cuales se llamaron ácido y base FGF, respectivamente; transformándose en factor de crecimiento (TGF) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimiento de separación de células autólogas para diabetes mellitus y cardiopatía

El procedimiento de extracción fue realizado por dos médicos hematólogos que trabajaron simultáneamente en ambas crestas ilíacas con agujas Harvest Needele with side hole, MD tech BMHN1304VX.

Fueron extraídos 500 mL de médula ósea por punción de la cresta ilíaca del paciente bajo ligera anestesia general, la cual fue recogida en bolsas y se le agregó heparina con el objetivo de evitar la formación de grumos plaquetarios. Al terminar el proceso de extracción, la bolsa conteniendo la sangre de la médula ósea fue etiquetada y transportada hasta el laboratorio para su procesamiento. Posteriormente el paciente regresa a su cama y tres a cuatro horas después regresa a sala de Hemodinamia para el implante, si existe dolor en sitio de la punción se administra analgésicos orales.

Los eritrocitos fueron separados por centrifugación y reinfundidos al paciente. Las células mononucleares fueron separadas mediante gradiente de densidad usando una solución de Ficoll Hypaque especialmente preparada hasta obtener una solución enriquecida en células mononucleares con marcadores de membrana CD34+, CD133+ y CD38-. El promedio de células mononucleares obtenida fue de 569 x 10⁶, el promedio de células con marcadores CD34+ fue de 22,5 x 10⁶ y el promedio de células mononucleares con marcadores CD34+ y CD38- fue de 3,07 x 10⁶.

Paciente 1: Paciente con miocardiopatía dilatada

Criterios de inclusión:

- Consentimiento informado firmado.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Pacientes candidatos a trasplante de corazón.
- Edad sin límite.
- Sexo: ambos.

Criterios de exclusión:

- Cáncer.
- Hepatitis.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Miocarditis de cualquier tipo.
Endocarditis bacteriana.

Con la experiencia de otros grupos en México y el apoyo de la empresa de Sangre de Cordón Umbilical A.C., quienes nos asesoraron y prestaron su equipo, además de capacitarnos y poder aplicar células madre en dos pacientes. Una paciente de 11 años nueve meses de edad quien ingresó en el mes de mayo al Instituto Nacional de Pediatría por presentar síncope hasta 20 por día, el EKG de superficie muestra Bloqueo A-V de 3er grado, crecimiento biauricular, hipertrofia ventricular izquierda y se coloca un marcapaso temporal. Se procede a estudiar a la paciente a quien le diagnosticaron una miocardiopatía dilatada de origen desconocido, después de descartar origen viral o autoinmune. En junio la paciente presenta un cuadro de varicela, motivo por el cual el Servicio de Infectología indica prednisona, la paciente continúa con síncope por lo que se coloca un resincronizador; mejoró su condición clínica ya que la paciente está bajo tratamiento por insuficiencia cardiaca a base de espirolactona 25 mg al día, furosemide 20 mg cada ocho horas, carvedilol 6.25 al día, aspirina 100 mg al día, prednisona 2.5 mg al día. La exploración física TA 90/60 FR 14X', peso 34 kg, talla 1.45 m con peso de manera relevante área cardiaca con choque de la punta en 6to EII con área de choque de 3 cm, levantamiento paraesternal izquierdo; a la auscultación los ruidos cardiacos son rítmicos S5 en foco aórtico II/VI, sin hepatomegalia ni edemas.

EKG. Muestra marcapaso entrando al 100%, crecimiento de AI y ventrículo izquierdo y SSVI.

Eccardiograma. 7 de julio de 2007. DDVI 59 mm, DSVI 51 mm, AI 27 mm, VD 23 mm, FE 16% P:P: 11 aorta 25, FaC 14%, masa del VI 231 g, VI dilatado no hipertrófico con hipocinesia severa, función sistólica deprimida, el VI muestra abundantes trabeculaciones. VD con trabeculaciones muy prominentes en el ápex.

Eccardiograma. 3 de agosto de 2007. Ao 23 mm, DDVI 61 mm, DSVI 54 mm, Septum 12, PP 11 mm, FE de 23%, VI dilatado con múltiples trabeculaciones, hipocinesia generalizada, función sistólica disminuida.

Placa de tórax. 15 de agosto de 2007. Muestra cardiomegalia global grado IV, IC: 75%, hilios y vascularidad pulmonar normal.

Medicina nuclear. Dilatación ventricular izquierda.

El Hospital le refiere a la madre que es candidata a trasplante cardiaco dado que tiene mal pronóstico en cuanto a sobrevivida, por esta razón la madre es referida de Comunicación Social de la SS para ver la posi-

bilidad de implante celular, con propósito de retrasar el trasplante cardíaco.

Vía de implante coronaria anterógrada

Bajo sedación y aplicación de anestesia local 4 mL de xylocaina simple al 2% en región inguinal derecha, se punciona arteria femoral derecha a través de ésta se pasa un introductor 5 F y se procede a pasar catéter coronario izquierdo Judkins izquierdo asa 3.5 hasta el ostium de la coronaria izquierda inyectándose 2 mL de material de contraste no iónico en OIA 45°, y OAD 30° y 20° de caudal apreciándose arteria permeable de buen diámetro donde se inyecta inicialmente 80 mL de concentrado celular de manera lenta, al finalizar se inyecta nuevamente material de contraste; se observa la permeabilidad de la arteria. Posteriormente se procede a pasar catéter Judkins derecho asa 3.5 hasta el ostium de la arteria coronaria derecha; se inyecta 2 mL de contraste no iónico observado coronaria sin lesiones de buen calibre y se procede a aplicar de manera lenta el resto del concentrado celular; se inyecta al finalizar nuevamente contraste y se observa permeabilidad del vaso; se da por terminado el estudio; se da por terminado el procedimiento y la paciente pasa a su cama. No se observaron complicaciones durante el procedimiento. La paciente se egresa a su domicilio al día siguiente. Se harán seguimiento cada dos semanas con ECO y medicina nuclear.

Paciente 2: Paciente con diabetes mellitus Tipo II

Criterios de inclusión:

Ambos sexos.
Edad: entre 18 y 70 años.
Diabetes Tipo II (corroborado por anticuerpos, cuadro clínico y criterios de laboratorio) en tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina.
Péptido C basal ≥ 1.5 ng/mL (0.5 nmol/L).
Pacientes con Diabetes Tipo II con péptido C basal de ≥ 1 ng/mL (0.33 nmol/L), pueden incluirse si están bajo tratamiento regular con insulina.
Depuración de Creatinina ≥ 50 mL/min.
Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) $\leq 10\%$.

Criterios de exclusión:

VIH positivo.
Hepatitis B o C activas.
Embarazadas y en periodo de la lactancia.
Diagnóstico de cirrosis y otras enfermedades terminales.

Cáncer terminal o bajo tratamiento con quimioterapia.
Diagnóstico de infección activa y/o en tratamiento.
Haber padecido en el mes previo alguna infección aguda severa.
Uso crónico de corticoides.
Anemia moderada a severa.
Diagnóstico de enfermedad hematológica que conlleve a disfunción o insuficiencia medular.
Trastornos de coagulación.
Diagnóstico de DM de causa secundaria.
IAM de menos de tres meses.
Insuficiencia cardíaca descompensada.
Inmunodeficiencias.
Alergia a yodo o medios de contraste.
Antecedente de asma o cualquier enfermedad generadora de insuficiencia respiratoria.
Insuficiencia hepática.
Enfermedad de la aorta torácica o abdominal (aneurisma) incluido el Síndrome de Leriche.
Antecedente de accidente cerebro vascular con secuelas severas.
Ausencia de péptido C en sangre periférica.
Discapacidad mental manifiesta.
Enfermedades metabólicas asociadas a otras endocrinopatías no tratadas: hipofísis, glándulas suprarrenales, tiroides, testículos y ovarios.

Criterios de no evaluación al final de la terapia:

- Infeción aguda severa durante los primeros 90 días post-implante.
- Circunstancias que condicionen severo estrés del paciente post-implante.
- Traumatismo mayor.
- Embarazo.
- Pacientes perdidos 90 días posteriores al implante.
- Paciente con seguimiento o controles incompletos.

Paciente del sexo masculino de 49 años de edad, diabético de tres años de evolución, manejado con metformina de 500 mg antes de cada alimento y dieta, sin antecedentes de importancia, sólo alergia a quinolonas. Exploración irrelevante.

Datos de laboratorio. Glicemia 117, N. ureico 13, creatinina 1.1, colesterol total 787, HDL 35, LDL 139, VLDL 25.

Al paciente se le comenta esta nueva estrategia de tratamiento, la cual acepta.

Procedimiento de implante

Previa asepsia y antisepsia de región inguinal derecha se procede a infiltrar con xylocaina al 2% 10 mL de xylocaina simple, posteriormente por punción de la arteria

femoral se pasa un introductor de 6 F a través de éste se pasa una guía teflonada de 0.35". En este paciente se realizó arteriografía coronaria, observando coronaria izquierda tronco sin lesiones, descendente anterior, ramas diagonales y septales sin lesiones, circunfleja y ramos marginales sin lesiones, posteriormente se canula coronaria derecha con catéter Judkins derecho asa 3.5 y se observa coronaria con una pequeña placa medial de aproximadamente 20%. Posteriormente se procede a pasar catéter Simons 6 F hasta raíz de aorta; se comienza a descender hasta a nivel del diafragma y en posición lateral izquierda, se canula inicialmente tronco celíaco donde se administran 120 mL de concentrado celular y al final arteria mesentérica superior donde se inyecta el restante. Se da por terminado el procedimiento y el paciente se pasa a su cama sin complicaciones.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se empleó por primera ocasión hemodinamia para la administración de células totipotenciales autólogas en los pacientes con padecimientos como la diabetes mellitus tipo II y cardiopatía (miocardiopatía dilatada de origen desconocido), prometiendo ser una alternativa exitosa para el tratamiento de cardiopatías y diabetes. En ambos casos se aplicó la técnica de implantación de células madre autólogas por el personal médico especializado del Servicio de Hemodinamia del Hospital Juárez de México, sin presentar alguna complicación durante la realización de dicho procedimiento. En la actualidad, ambos pacientes son valorados periódicamente por el grupo multidisciplinario involucrado en el presente estudio. La utilización de células totipotenciales de médula ósea, su aislamiento, purificación y administración en la cercanía de los tejidos afuncionales a través de cateterismo representa una innovación en el campo de la medicina y podrá ser adaptado para su aplicación en los padecimientos mencionados y ampliarse en padecimientos neurológicos, oncológicos, dermatológicos y hematológicos.

REFERENCIAS

1. Soria B. In-vitro differentiation of pancreatic b-cells. *Differentiation* 2001; 68: 205-19.
2. Soria B, Andreu E, Berná G, Fuentes E, Gil A, León-Quinto T, et al. Engineering Pancreatic Islets *Pflügers Archiv- Eur. J Physiol* 2000; 440: 1-18.
3. Andreea L, George G, Holz ND, Mehboob A. In vivo derivation of glucose competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003; 111: 843-50.

4. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
5. Grossman JD, Grossman W. Angiogénesis. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 138-44.
6. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams W, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD341 cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95: 952-8.
7. Bonaros N, Yang SH, Kocher OA, Song A. Cell therapy for the ischemic for heart disease. *Panminerva Médica* 2004; 46: 13-23.
8. Fernández VJ, Saslavsky L, Camozzi L, Ferreira da Silva J, Vrsalovic AO, Saslavsky M. Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cells infusion in children with type 1 diabetes: six-month follow-up results. *Sydney Australia; June 24-27, 2004.*
9. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local Implantation of Autologous Bone Marrow Cells for Therapeutic Angiogenesis in Patients With Ischemic Heart Disease *Clinical Trial and Preliminary Results. Jpn Circ J* 2001; 65: 845-7.
10. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets. *Science* 2001; 292: 1389-94.
11. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema único de información. *Epidemiología* 2001. www.epi.org.mx (en línea).
12. Shapiro J. Clinical Islet transplantation: advances and immunological challenges. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 259-68.
13. Shapiro J. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *NEJM* 2006; 55: 1318-30.
14. Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem-cells normalize glycaemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 157-16.
15. Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to β -cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 44: 407-15.
16. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg V, et al. Repair of Infarcted Myocardium by Autologous Intracoronary Mononuclear Bone Marrow Cell transplantation in Humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-18.
17. Taylor DA. Cellular cardiomyoplasty with autologous skeletal myoblasts for ischemic heart disease and heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 208-10.
18. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Alma Rosa Sánchez Conejo
Servicio de Hemodinamia,
Hospital Juárez de México
Av. Politécnico Nacional 5160,
Col. Magdalena de las Salinas,
C.P. 07760, México, D.F.