



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

Guillermo Wilson Muñoz Ordoñez. MD, Esp, Cirujano, Vascular. ¹

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón.²

Jhan Sebastián Saavedra Torres.²

¹Profesor Titular, Médico y Cirujano, Especialista en Cirugía General, Cirujano Vascular, Departamento de Cirugía General, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: gwmunoz@gmail.com.

²Estudiante del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación CardioUniCauca, Correspondencia: jhansaavedra@unicauca.edu.co - lfzuniga@unicauca.edu.co.

La matriz extracelular (MEC) se define como una red tridimensional que engloba las células. Recordemos que el padre de la patología, Virchow, la definió en sus tiempos como "la unidad anatómofisiológica del organismo y macromoléculas situadas en el espacio intersticial". Además la matriz es considerada un complejo ecosistema de funciones vitales para la célula y tejidos en los procesos como: multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y de señalización; los cuales son procesos indispensables para la supervivencia de los tejidos.

El cuerpo humano, presenta un sistema fisiológico complejo, con subsistemas de control que al interactuar establecen la homeostasis corporal. En este caso el sistema de control es la MEC, que interacciona con todos los sistemas fisiológicos de forma continua y sin exclusión de procesos. No se puede dejar a un lado la responsabilidad de la MEC en determinar la especificidad tisular y así mismo, se debe asociar de manera específica a todo tipo de enfermedades.

La Organización Mundial de la Salud (OMS): Documenta que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. La arterioesclerosis es una enfermedad que compromete las arterias de grande y mediano calibre y está perfectamente reconocida como causa de la enfermedad coronaria isquémica, la cual se decidió nombrar por la OMS como Cardiopatía Isquémica (CI). La enfermedad cardíaca es una práctica frecuente y mortal. Las enfermedades cardiovasculares son una epidemia mundial.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. En las nuevas terapias celulares para pacientes con IAM es importante tener en cuenta toda la relación e interacción célula- sistema. Sin embargo, ninguno de los procesos que ocurren durante la contracción cardiaca puede ser completamente comprendido sin tener en cuenta el papel de la Matriz Extracelular (MEC). La regeneración del miocardio a gran escala utilizando células derivadas de la médula ósea se informó por primera vez en 2001. En la zona infartada, la MEC es modificada, el colágeno tipo I disminuye entre el 80 al 40% y el colágeno tipo III aumenta del 10 al 35%, creando una fibrosis patológica. El resultado es un remodelado ventricular adverso, dilatación y disfunción tanto diastólica como sistólica. **(Figura.1.)**

Si seguimos hablando de la matriz, esta estructura tridimensional sirve como esqueleto para todas las células contenidas en el miocardio pero, lejos actuar como mero andamio, sus funciones a muchos otros niveles hacen posible un amplio abanico de procesos cardiacos. Al actuar como base de anclaje para los componentes celulares del miocardio y nexos de comunicación entre estos, la MEC integra en cada excitación el aporte de cada célula individual, permitiendo la contracción coordinada y conjunta del tejido a nivel macroscópico.

El entorno tridimensional que aporta al miocardio (en conjunto referido como espacio extracelular) hace posible la distribución de una gran variedad de proteínas y otras moléculas solubles relacionadas con multitud de procesos. **(Figura.2.)** Además, diversos componentes de la MEC sirven como lugares específicos de anclaje para muchas de estas moléculas solubles, que ven afectadas su disponibilidad y circulación. Otros componentes, extremadamente hidrofílicos, desarrollan un papel fundamental acumulando agua, que aporta una excelente resistencia a la compresión.

La organización, composición y densidad de la MEC son dinámicas, no sólo en condiciones patológicas, sino en condiciones normales. Estas tres propiedades se mantienen en constante cambio atendiendo a eventuales demandas, y todas tienen un importante impacto sobre la función del miocardio.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

Por todo lo expuesto, no resulta coherente estudiar el espacio extracelular como una entidad aislada e independiente, sino que es necesario tener en cuenta la presencia de todos aquellos elementos que pueblan el espacio tridimensional provisto por la MEC para justificar la presencia de ésta.

A nivel cardiovascular, la comunicación célula a célula es indispensable, en condiciones normales, para la embriogénesis cardíaca, la transmisión del impulso eléctrico, la sincronización de la actividad contráctil cardíaca, la transmisión de señales reflejas vasculares, entre otras funciones biológicas; en cuanto a las condiciones patológicas, a causa de mutaciones genéticas heredadas o adquiridas, participan en el desarrollo de cardiopatías congénitas, arritmogénesis y remodelación eléctrica cardíaca, aterosclerosis e isquemia miocárdica, hipertensión arterial y remodelación miocárdica, en donde la MEC está completamente comprometida.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

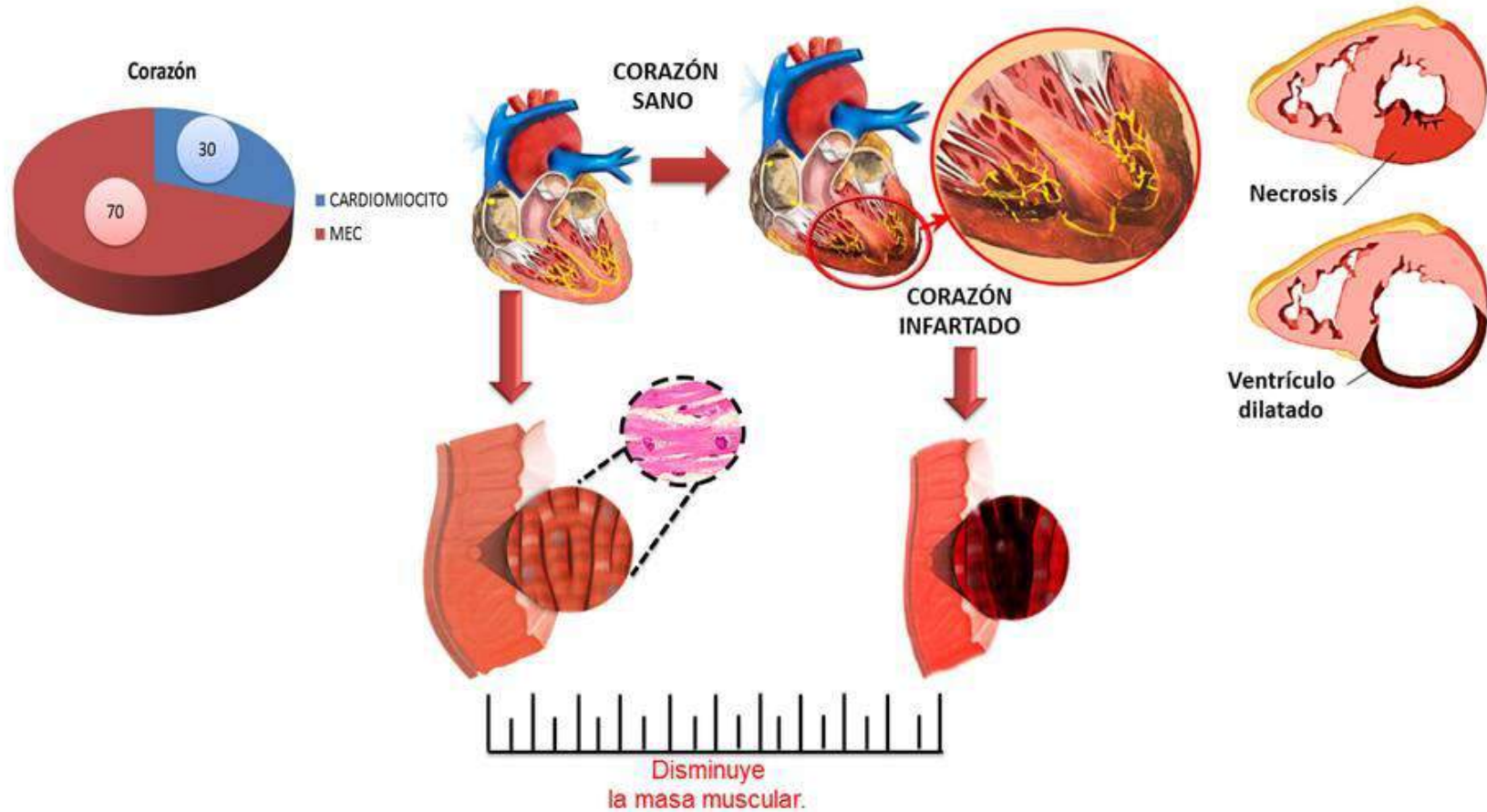


Figura No-1. Fisiopatología Infarto Agudo de Miocardio (IAM). En la miocardiopatía isquémica, la matriz extracelular está profundamente alterada.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

CONSECUENCIAS SISTÉMICAS Y CELULARES EN UN CORAZÓN INFARTADO

Necrosis de coagulación

Deterioro de la Matriz extracelular

Muerte de los cardiomiocitos

Lesión de células endoteliales

Se forma una cicatriz de colágeno permanente,
que daña la arquitectura cardíaca

Conduce los impulsos eléctricos más lentamente,
riesgo de desencadenar arritmias.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

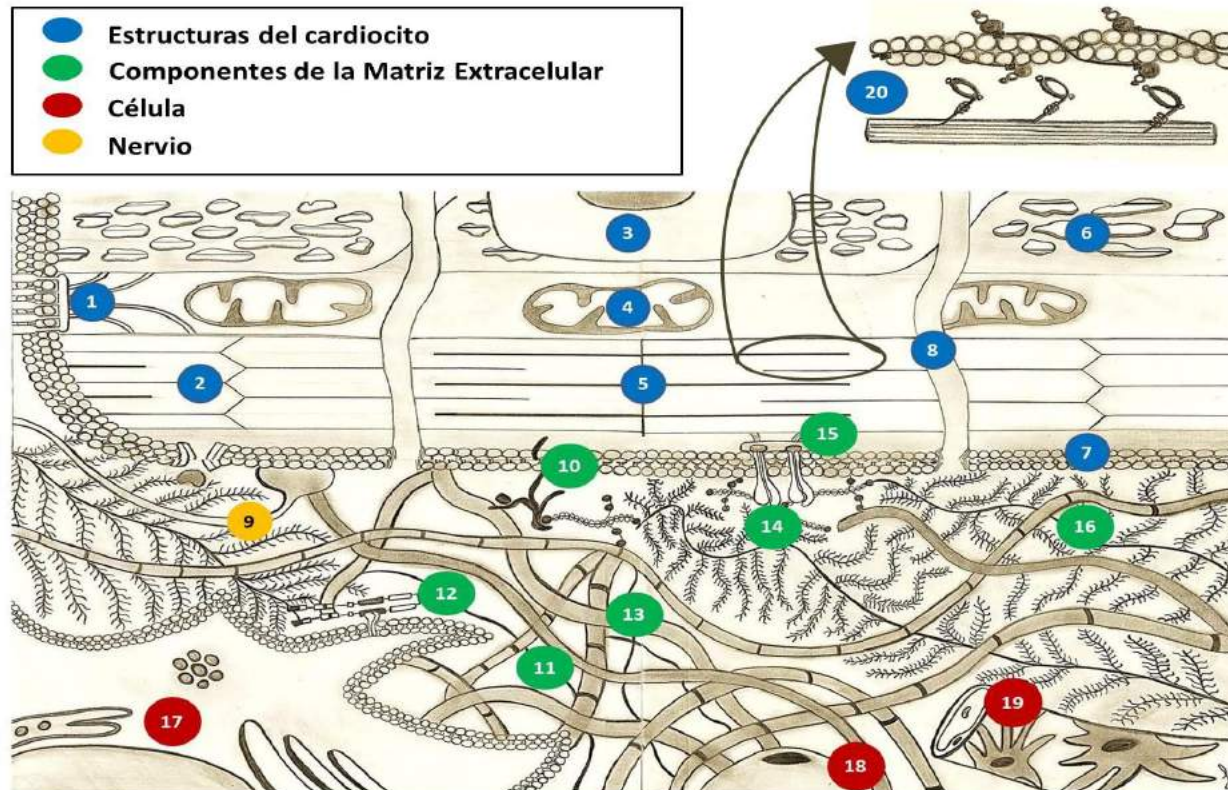


Figura.1. Esquema general de la matriz extracelular cardíaca: Desmosoma (Discos intercalares) 2.Disco Z (sarcómeros) 3.Núcleo de cardiomiocito 4. Mitocondria 5. Línea M (miofilamento grueso- miosina) 6. Retículo endotelial 7. Bicapa lipídica 8. Túbulo en T 9. Terminal nerviosa 10. Sindecano (Proteoglucano) 11. Fibra de elastina 12. Fibronectina 13. Fibra de colágeno tipo I 14. Laminina 15. Hemidesmosoma, integrina $\alpha 6\beta 4$ 16. Ácido hialurónico (glucosaminoglicanos) 17. Fibroblasto 18. Adipocito 19. Capilar (célula endotelial y pericito) 20. Fibra de actina y miosina; el monofilamento de actina se encuentra asociado a la troponina (I, C, T), Tropomiosina. **Autoría por Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, Jhan Sebastián Saavedra Torres - Universidad del Cauca.**



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

ÍTEMS DE ACTUALIDAD ACERCA DE LA TERAPIA CELULAR A NIVEL CARDIACO:

- ✓ El trasplante de células para la regeneración del miocardio isquémico está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la retención celular baja.
- ✓ En la ingeniería tisular es muy viable y factible la implantación de células madre (cardiomioplastía celular); la matriz de colágeno sembrada con células aumenta el grosor de la cicatriz del infarto con tejido viable y ayuda a normalizar la pared cardiaca en las regiones lesionadas, lo que limita la remodelación ventricular, además ayuda a mejorar la función diastólica; pero los pacientes siguen después de 6 a 12 meses de mejoría a recaer con cambios hemodinámicos y progreso de su falla cardiaca.
- ✓ Sin embargo, la evolución de los pacientes con implantes celulares hace que sea evidente que, incluso en presencia de células madre nativas, la auto renovación del miocardio es, al menos, un mecanismo insuficiente para resolver el daño al corazón. Además, la migración de las células madre de la fuente extra cardiaca es limitada.
- ✓ Cuando se compensa el corazón del paciente con alteración o lesión cardiaca con medicaciones médicas, control de la dieta, actividad física y demás cosas que evitan que el corazón empeore; llega un punto que el corazón sufre cascadas de activación progresiva a insuficiencia cardiaca.
- ✓ En el uso de células pluripotentes, también hay posibilidad de un periodo de compensación que luego activara la progresión de fallos compensatorios y se obtenga una lesión cardiaca.
- ✓ Publicaciones recientes han puesto de relieve el potencial de matriz sembrada con células de médula ósea, para promover los efectos paracrinos en los tejidos isquémicos (por ejemplo, la secreción de factores angiogénicos), y sugieren que la señalizaciones paracrinas, en lugar de incorporación celular, promueve la recuperación funcional.
- ✓ El trasplante de células para la regeneración del miocardio isquémico está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la retención celular baja.
- ✓ El uso de una matriz celular de colágeno favorece la retención de células intra miocárdica y crea un microambiente que promueve la supervivencia celular.
- ✓ La terapia celular ha demostrado en diversos trabajos la mejora de los síntomas, pero no se demostró ningún beneficio en la mortalidad.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

- ✓ El aumento notorio en la FEVI y reducción de las dimensiones de Ventrículo Izquierdo, se ha visto prometedor en la terapia celular, pero aún falta modificar y optimizar las células que se trasplantan.
- ✓ Sin embargo, la evolución de los pacientes con implantes celulares, hace que sea evidente que, incluso en presencia de células madre nativas, la auto renovación del miocardio es, al menos, un mecanismo insuficiente para resolver el daño al corazón. Además, la migración de las células madre de la fuente extra cardiaca es limitada.
- ✓ Publicaciones recientes han puesto de relieve el potencial de matriz sembrada con células de médula ósea, para promover los efectos paracrinos en los tejidos isquémicos (por ejemplo, la secreción de factores angiogénicos), y sugieren que la señalizaciones paracrinas, en lugar de incorporación celular, promueve la recuperación funcional.

No hay pruebas suficientes de un efecto beneficioso del tratamiento celular en los pacientes con IAM. Sin embargo, la mayoría de las pruebas provienen de ensayos pequeños que no mostraron diferencias en resultados clínicamente relevantes. Se necesitan ensayos adicionales con poder estadístico suficiente, y hasta entonces la eficacia de esta intervención aún no se ha comprobado.

Un reto importante en la medicina regenerativa es el gran número de células que necesitan ser reemplazadas; en un paciente con IAM, estas células son ~ 1 - mil millones de cardiomiocitos se pierden en el infarto. "número paradoja": el trasplante de células se traduce en una serie de efectos beneficiosos.



LA MATRIZ EXTRACELULAR, IMPLICADA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

REFERENCIAS:

1. Saavedra J, Zúñiga L, Vásquez J, Navia C, Mosquera L BS. La matriz extracelular: un ecosistema influyente que interacciona con todos los sistemas fisiológicos de forma continua y sin exclusión de procesos. *Morfología*. 2015;7(1).
2. Luisa Fernanda Zuñiga Cerón., Sofia Isabel Freyre Bernal., Carlos Alberto Navia. JSST. Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cáncer. *Morfología*. 2014;6(2):3-19.
3. Jaitovich, A., Jaim G. Moléculas De Adhesión: Su Papel En La Fisiopatología Cardiovascular. *Med (B Aires)*. 2004; 64(5).
4. Cardiovascular YR. Cardiopatía Isquémica : Marcadores De Inflamación. *Rev Cuba Med*. 2000; 39(2):120-40.
5. Laflamme MA MC. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol*. 2005; 23(1):845-56.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001; 410(1):701-5.
7. Juan C. Chachques. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): Clinical Feasibility Study. *Soc Thorac Surg*. Volume 85(Issue 3):Pages 901-8.
8. Tara L. Rasmussen. Getting to the Heart of Myocardial Stem Cells and Cell Therapy. *Circulation*. 2011; 123(1):1771-9.