

**CARTAS AL EDITOR****La matriz extracelular en el infarto agudo de miocardio****Jhan Sebastián Saavedra-Torres<sup>1</sup>, Nelson Adolfo López Garzón<sup>1</sup>, Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón<sup>1</sup>.**

1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Cardiounicauca, Popayán, Colombia.  
hipocratesjst@hotmail.com

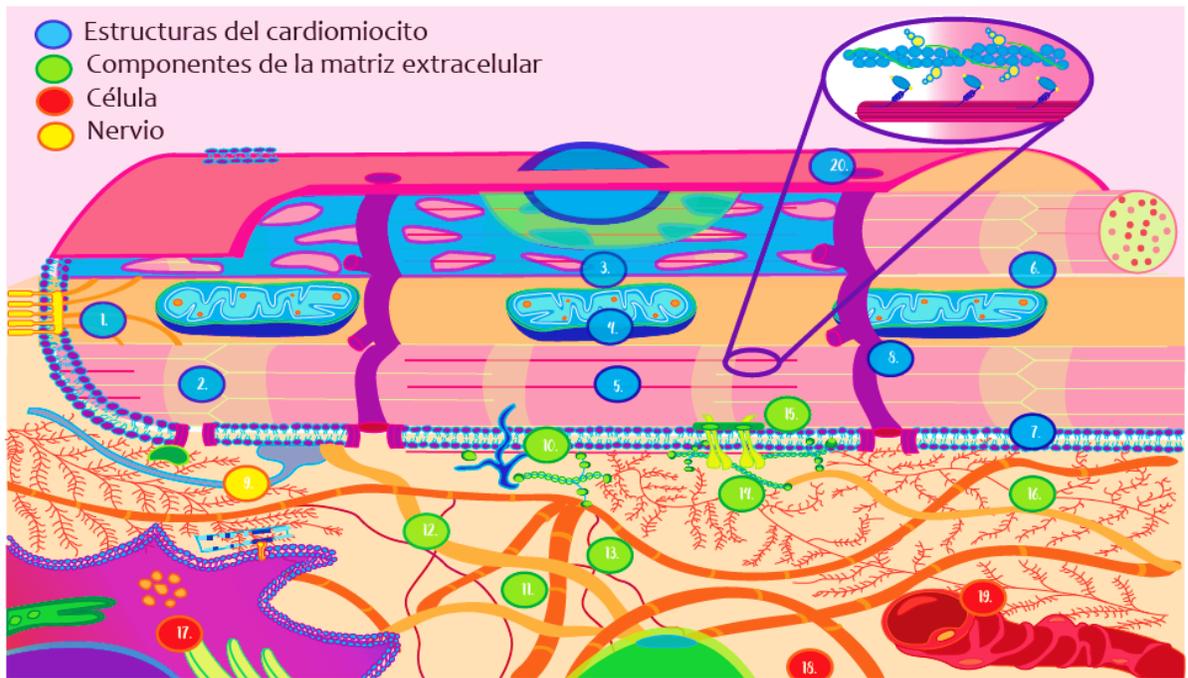
---

**LA MATRIZ EXTRACELULAR EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO****Introducción**

La matriz extracelular – (MEC) se define como una red tridimensional que engloba las células (1,2). 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 (3-5). En el infarto agudo de miocardio se denota una falta de multiplicación celular, preservación, y señalización intracelular en pro de procesos inflamatorios y de cicatrización, creando disminución de la supervivencia celular (6,7); Para lograr estas funciones, es necesaria la vitalidad tisular, que está estrechamente relacionada con la tríada de: capilares, matriz extracelular y células (3-5).

**Infarto y Matriz Extracelular**

Mientras que en el infarto agudo de miocardio la matriz actúa como una cicatriz que no genera protección, nutrición e inervación celular a las células que se encuentran aún en actividad y funcionalidad, se reconoce que la continuación del estrés que las células cardíacas reciben, inducen mecanismos de apoptosis. Sin embargo, ninguno de los procesos que ocurren durante la contracción cardíaca puede ser completamente comprendido sin tener en cuenta el papel de la MEC. 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 (8,9). (Ver Figura No.1). Se ha visto que las nuevas terapias como el trasplante de células para la regeneración del miocardio isquémico están limitadas por la escasa viabilidad del injerto y la retención celular baja; esto da una perspectiva de investigación a buscar nuevas formas de regenerar la matriz, reconociendo que en la miocardiopatía isquémica, la matriz extracelular está profundamente alterada (1,10-12).



**Figura No.1. Esquema general de la matriz extracelular cardíaca:** 1. 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: Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, Jhan Sebastián Saavedra Torres - Universidad del Cauca. Colaboración y edición por - Mary Cruz Romero Rodríguez - Universidad Nacional de Colombia.**

### Evidencia de la terapia celular en la matriz cardíaca

La regeneración del miocardio a gran escala utilizando células derivadas de la médula ósea se informó por primera vez en 2001 (1,10-12). Si bien es importante resaltar el estudio (Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): Clinical Feasibility Study) se evaluó la posibilidad de usar la terapia celular bajo la siembra de células en matriz extracelular, con el objetivo de ser ubicadas sobre los ventrículos infartados, con un total de 20 pacientes que se dividieron en dos grupos; los tratados con células o con sembrados de células en matriz, teniendo como criterio de inclusión cicatrices miocárdicas pos isquémicas del ventrículo izquierdo, anexo se evaluaron los pacientes con base a los protocolos de ética que avaló el estudio y se llevó a cabo la terapia celular bajo indicación quirúrgica (13). Se logró ver que el trasplante de células para la

regeneración del miocardio isquémico está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la retención celular baja que se evidenció con los pacientes que recaían meses después de haber visto una mejoría leve y moderada (11,13).

Sin embargo, la evolución de los pacientes con implantes celulares, hace que sea evidente que la presencia de células madre nativas de ese corazón cicatrizado cumpla con el proceso fisiológico de la autorenovación del miocardio, evidenciando en todo el estudio que es un mecanismo insuficiente para resolver el daño al corazón que ha tenido el evento isquémico, porque los pacientes refieren una mejoría por meses en el estudio pero no superan el año de referir mejoría total; teniendo claro que no se evidenciaron taquicardias ventriculares sostenidas, no se observaron en ninguno de los grupos tratados con células o con sembrados de células en matriz. Además se logró ver cómo la FEVI aumentó significativamente en ambos grupos a los  $10 \pm 3,5$  meses de seguimiento, concomitante, cuando se compensa el corazón del paciente con alteración o lesión cardiaca con manejos médicos, control de la dieta, actividad física y demás cosas que evitan que el corazón empeore (manejo farmacológico) (14); llega un punto en que el corazón sufre cascadas de activación progresiva a insuficiencia cardiaca; esto se puede analizar como incapacidad celular con base en sus vías de regeneración y reparación; todo esto se puede resumir en que la migración de las células madre implantadas de la fuente extracardiaca es limitada. Pero no todo es negativo; se demostró además que en la ingeniería tisular es muy viable y factible la implantación de células madre (cardiomioplastia celular); si se usa la matriz de colágeno sembrada con células, porque se evidenció que 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, sin olvidar que además ayuda a mejorar la función diastólica (13).

En la búsqueda de células madre para usar como potencial terapia de reconstitución en la fisiología de los pacientes, se logró identificar y aislar células madres en el corazón humano y de murinos que pueden ser potencial respuesta y perspectiva de investigación para innovar en los pacientes con falla cardiaca y cardiopatía isquémica en búsqueda de mejorar la perfusión y función sistémica de los pacientes (10,12). Claro está que se requiere de hacer también trasplante de matriz extracelular para poder optimizar los procesos de reparación y adaptación de los cardiomiocitos *in vitro* (13). El uso de una matriz celular de colágeno favorece la retención de células intramiocárdica y crea un microambiente que promueve la supervivencia celular; contando que ahora último existen publicaciones recientes han puesto en relieve el potencial de la matriz sembrada con células de médula ósea (CMO), 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 (15,16).

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.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Jhan Sebastian Saavedra Torres. LFZC. La matriz extracelular : un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. *Morfolia*. 2015;7(1):12-35.
2. Juliana L. Dreyfuss. JSRO. Matriz extracelular e enzimas degradatórias na hematopoeise e doenças. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(5):398-405.
3. Heine H. La matriz extracelular y su regulación. *Med Biológica*. 1993;1.
4. Naranjo, T., Noguera- Salva, A., Guerrero F. La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *REV ESP PATOL* 2009. 2009;42(parte I):249-61.
5. Silvera, L., Barrios de Zurbarán C. La matriz extracelular : El ecosistema de la célula. *Salud Uninorte Barranquilla*. 2002;16:9-18.
6. Reinecke H, Poppa V MC. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34(1):241-9.
7. Sadia Mohsin., Daniele Avitabile. MK. Stem Cells and Cardiac Repair. *Stem Cells Int*. Volume 201(1):2 pages.
8. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. *Nature*. 2001;414(1):88-91.
9. Tara L. Rasmussen. Getting to the Heart of Myocardial Stem Cells and Cell Therapy. *Circulation*. 2011;123(1):1771-9.
10. Hierlihy, A.M., Seale, P., Lobe, C.G., Rudnicki, M.A., and Megeney LA. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett*. 2002;530(1):239-243.
11. Laflamme, M.A. and Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol*. 2005;23(1):845-856.
12. Messina, E., De Angelis, L., Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004;95(1):911-921.
13. 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 901-908.
14. Pfeffer, M.A. and Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction (Experimental observations and clinical implications) . *Circulation*. 1990;81(1):1161-1172.
15. Piao, H., Kwon, J.S., Piao S et al. Effects of cardiac patches engineered with bone marrow-derived mononuclear cells and PGCL scaffolds in a rat myocardial infarction

- model. *Biomaterials*. 2007;28(1):641–649.
16. Barandon, L., Couffinhal, T., Dufourcq P et al. Repair of myocardial infarction by epicardial deposition of bone-marrow-cell-coated muscle patch in a murine model. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):1409–1417.
-