

Respuestas del corazón: hipertrofia y cicatriz fibrosa

En los humanos adultos los cardiomiocitos no se multiplican. Giulio Bizzozero, en 1894, llamó a las células en las que no encontraba mitosis, células perennes (*elementi perenni*), son post-mitóticas, no se multiplican¹. Las pruebas nucleares hechas en la atmósfera (~1950-1960), durante la Guerra Fría, provocaron un aumento extraordinario del ¹⁴C de la atmósfera, el ¹⁴C se incorporó en el ADN de las células y, como el ADN es estable después de la última división nuclear, la concentración de ¹⁴C en el ADN indica cuándo nacieron esas células y que no se dividieron desde entonces. Un estudio del 2015, basado en este hecho, informa que el número de cardiomiocitos permanece constante durante toda la vida, y que se renuevan menos del 1% por año en la vida adulta². No se multiplican, casi no se renuevan. Cualidades que se hacen evidentes en dos respuestas: cuando aumenta la carga del corazón se hipertrofian, y cuando un daño irreversible los destruye una cicatriz fibrosa los reemplaza, “cicatrices imborrables de un pasado tormentoso”.

Dijimos que para adaptarse a un aumento de la carga los cardiomiocitos no se multiplican, aumentan el tamaño, la cantidad de material contráctil, el número de núcleos y el número de cromosomas de los núcleos (poliploidia)³. Es hipertrofia, no hiperplasia porque el número de células es el mismo. La hipertrofia es reversible, disminuida la carga el corazón disminuye el tamaño y el grosor del ventrículo izquierdo, hecho comprobado en enfermos tratados por hipertensión arterial con sustancias hipotensoras o por lesiones de la válvula aórtica reparadas con una válvula protésica^{4,5}. ¿Disminuye entonces el tamaño de los cardiomiocitos?

¿En un ser humano vivo podemos seguir en el tiempo los cambios microscópicos de los cardiomiocitos en la reversible hipertrofia? Sí, hay quienes lo han hecho.

Encontramos un trabajo con ratones a los que aumentaron la carga del ventrículo izquierdo estrechándoles la aorta ascendente con un clip que luego se retiró. Los autores también incluyeron seis humanos adultos con insuficiencia cardíaca terminal a quienes hicieron biopsias del ventrículo izquierdo antes y después de colocarles un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVDA, *Left Ventricular Assist Device*). Es un agregado al objetivo principal, los ratones eran los protagonistas, y no hay detalles sobre causa y consecuencias de la insuficiencia cardíaca de esos seis humanos. Estos son los resultados: Los corazones sobrecargados de los insuficientes cardíacos, antes de la colocación del dispositivo tienen, en el intersticio, aumento de las fibras de colágeno, gruesas y finas, aumento del número de fibroblastos y miofibroblastos, y desorganización en la disposición lineal de los miocardiocitos; después de la colocación del dispositivo las fibras gruesas de colágeno se reducen, persisten las finas, disminuye el número de fibroblastos y miofibroblastos y los cardiomiocitos, siguen desordenados e hipertróficos, pero mucho menos que en la situación anterior. Quizás la masa que se reduce al disminuir la carga se deba más a la reducción de la matriz extracelular y las células del intersticio que a disminución del tamaño de los cardiomiocitos⁶.

Vamos a la otra respuesta. Cuando un daño irreversible destruye los cardiomiocitos de los humanos adultos no los reemplazan nuevos cardiomiocitos, los reemplaza una cicatriz fibrosa. Pero en algunos animales los cardiomiocitos pueden multiplicarse y reparar integralmente daños graves, a estos modelos se recurre para entender esta capacidad. El pez cebrá es uno de ellos, si se le reseca el 29% de su único ventrículo repara la pérdida con proliferación cardiomiocitos en dos meses⁷. Los ratones recién nacidos (un día) a los que se les reseca la punta del ventrículo izquierdo reparan la pérdida en 21 días

y la función se normaliza a los dos meses. Esta capacidad regenerativa se pierde dentro de la primera semana de vida, coincide con la aparición de cardiomiocitos binucleados y su retiro del ciclo celular⁸. El ratón Murphy Roths Large (MRL), el ratón de Spallanzani, es capaz de “regenerar cartílago, piel, folículos pilosos y miocardio con casi perfecta fidelidad y sin cicatrices”⁹.

¿Cómo podemos aprovechar estas capacidades del pez cebra, ratones recién nacidos, y ratones MRL de reparar pérdidas del miocardio sin inútiles cicatrices fibrosas? Para ello prolíficos grupos de investigación producen una masa de artículos y revisiones que confunde, intimida, apabulla, y periódicamente necesitan despejarse con un consenso¹⁰. ¿Cómo redactar una nota corta para llamar la atención sobre tema tan interesante? Lo intentamos a sabiendas de los riesgos.

La medicina regenerativa cardíaca ensayada en humanos ha consistido en inyectar en las áreas dañadas, en la circulación general o coronaria varios tipos de células, entre ellas células mononucleares de la médula ósea, mioblastos esqueléticos, células progenitoras hemopoyéticas y endoteliales, células cardíacas madres (CSCs) o progenitoras (CPCs), células madres mesenquimáticas (MSCs), células pluripotentes embrionarias o células madre pluripotentes inducidas, y sus combinaciones. Los resultados de esos ensayos clínicos, hasta ahora, “no han emulado las promesas de los datos preclínicos en los ensayos clínicos y resultaron en heterogéneos resultados y crítica falta de traslación”, decide una revisión reciente¹¹. En pocas palabras: fallida medicina traslacional. Otro camino es el de estimular las discutidas células madres cardíacas residentes, inexistentes para algunos, necesarias para explicar un renuevo de cardiomiocitos en los humanos adultos, del 0.5 al 1% por año².

Para atemperar resultados entusiastas conviene las revisiones críticas. Dos revisiones del año 2017 ayudan a ubicarnos. Una de ellas insiste desde el título sobre la inexistencia de las células progenitoras locales¹². Para la otra existen y hay mayor inclinación al intento de estimularlas¹³. En ambas se señala que los efectos de las terapias celulares pueden deberse a que las células inyectadas mejoran la función cardíaca a través de múltiples mecanismos “rejuvenecedores”, mecanismos paracrinos, indefinidos por ahora. ¿Y cuál es el destino de las células inyectadas si no se transforman en cardiomiocitos? Muy pocas persisten al año de inyectadas, insuficientes para justificar la mejor función¹⁴.

Son muchas las clínicas en el mundo que ofrecen tratamientos de medicina cardíaca regenerativa a infartados e insuficientes cardíacos, los resultados los describen, cuando menos, de “dramáticos”. También está interesada la industria farmacéutica y biotecnológica (Astra Zeneca, CellProthera, Capricor).

Finalmente, un intento cercano de cambiar tejido fibroso por cardiomiocitos. En este ensayo se infunden a humanos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, en la circulación general, células madre mesenquimáticas de cordón umbilical (U-MSCs). La publicación pone a prueba la interpretación de la estadística, y la paciencia y atención de los lectores. Los resultados al año del tratamiento: los infundidos mejoraron la función ventricular izquierda, el estado funcional y la calidad de vida¹⁵. Habrá que cruzar la Cordillera, confiar en los efectos paracrinos, y recordar que los cardiomiocitos no se multiplican.

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. Bizzozero G. An address on the growth and regeneration of the organism. *Brit Med J.* 1894; 1: 728-32.
2. Bergmann O, Zdunek S, Felker A, et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell* 2015; 161: 1566-75.
3. Brodsky VY, Sardsov DS, Arefyeva AM, Panova NW, Gvasava IG. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts: range of values. *Virchows Archiv* 1994; 424: 429-35.
4. Soliman EZ, Prineas RJ. Antihypertensive therapies and left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19:79.
5. Breitenbach I, Harringer W, Tsui S, et al. Magnetic resonance imaging versus echocardiography to ascertain the regression of left ventricular hypertrophy after bioprosthetic aortic valve replacement: Results of the REST study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:640-5.
6. Dadson K, Kovacevic V, Rengasamy P, et al. Cellular,

- structural and functional cardiac hypertrophy and healing remodelling following pressure overload and unloading. *Int J Cardiol* 2016; 216: 32-42.
7. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science* 2002; 298: 2188-90.
 8. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011; 331: 1078-80.
 9. Heber-Katz E, Leferovich J, Bedelbaeva K, Gourevitch D, Clark L. The scarless heart and the MRL mouse. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004; 359: 785-93.
 10. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte regeneration. A Consensus Statement. *Circulation* 2017; 136: 680-6.
 11. Cambria E, Steiger J, Günter J, et al. Cardiac Regenerative Medicine: The potential of a new generation of stem cells. *Transfus Med Hemother* 2016; 43: 275-81.
 12. Cai CL, Molkentin JD. The elusive progenitor cell in cardiac regeneration: slip slidin' away. *Circ Res* 2017; 120: 400-6.
 13. Tzahor E, Poss KD. Cardiac regeneration strategies: Staying young at heart. *Science* 2017; 356, 1035-9.
 14. Tang XL, Li Q, Rokosh G, et al. Long-term outcome of administration of c-kit(POS) cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: Transplanted cells do not become cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. *Circ Res* 2016; 118:1091-105.
 15. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: A phase 1/2 randomized controlled trial. (RIMECARD Trial). *Circ Res* 2017; 121:1192-204.