

Innovación en ingeniería de tejidos para la restauración cardíaca postinfarto

Innovation in tissue engineering for post-infarction cardiac restoration

Patricia Alomaliza Capuz¹ (palomaliza2757@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0009-0001-5460-5641>)

Jesus Onorato Chicaiza Tayupanda² (jesusochicaiza@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0000-0002-5777-2971>)

Resumen

La ingeniería de tejidos se presenta como un enfoque innovador para restaurar el tejido cardíaco tras un infarto de miocardio, combinando ingeniería, biología y medicina. La integración de biomateriales, células madre y factores bioquímicos busca promover la regeneración cardíaca y mejorar la recuperación funcional. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad a nivel global, y el infarto de miocardio es un grave problema de salud pública en Ecuador, con más de 36,000 muertes registradas entre 2019 y 2021. El objetivo del presente trabajo de investigación es analizar el impacto de biomateriales utilizados en ingeniería de tejidos para la restauración del miocardio después de un infarto, centrándose en su biocompatibilidad y capacidad para facilitar la regeneración del tejido examinando el rol de las células madre. Para su confección se realizó una revisión sistemática de carácter cualitativa, se utilizó la técnica documental mediante una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones de carácter científico, sobre la literatura científica publicada en áreas asociadas a la cardiología, medicina e ingeniería de tejidos. El estudio contribuye a la reparación del tejido cardíaco y su integración en las matrices de ingeniería de tejidos, además de identificar desafíos y oportunidades: que podrían mejorar los resultados de los pacientes con infarto de miocardio. Se destacan aplicaciones como los parches cardíacos bioingenierizados, que proporcionan soporte mecánico y fomentan la angiogénesis. La comprensión de la fisiopatología del infarto y el diseño de estrategias innovadoras son cruciales para mejorar la salud cardiovascular y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Ingeniería de tejidos, Infarto de miocardio, Regeneración cardíaca

Abstract

Tissue engineering presents itself as an innovative approach to restore cardiac tissue after a myocardial infarction, combining engineering, biology, and medicine. The integration of biomaterials, stem cells, and biochemical factors aims to promote cardiac regeneration and enhance functional recovery. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality globally, and myocardial infarction is a serious public health issue in Ecuador, with over 36,000 deaths recorded between 2019 and 2021. The objective of

¹ Doctora en Medicina. Profesora de la Universidad Técnica de Ámbato. Ecuador.

² Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Cirugía General. Jefe de Cirugía del Hospital General de Latacunga: Latacunga, Provincia De Cotopaxi. Ecuador

this research work is to analyze the impact of biomaterials used in tissue engineering for the restoration of the myocardium after an infarction, focusing on their biocompatibility and ability to facilitate tissue regeneration by examining the role of stem cells. A qualitative systematic review was conducted, utilizing documentary techniques through a bibliographic review of scientific articles and publications related to literature in cardiology, medicine, and tissue engineering. The study contributes to cardiac tissue repair and its integration into tissue engineering matrices while identifying challenges and opportunities that could improve outcomes for patients with myocardial infarction. Applications such as bioengineered cardiac patches are highlighted, providing mechanical support and promoting angiogenesis. Understanding the pathophysiology of infarction and designing innovative strategies are crucial for improving cardiovascular health and the quality of life for patients.

Key words: tissue engineering, myocardial infarction, cardiac regeneration.

Introducción

El campo de la ingeniería de tejidos se ha convertido en un enfoque prometedor para la restauración del tejido cardíaco después de un infarto de miocardio. Esta innovadora área de investigación integra principios de ingeniería, biología y medicina para desarrollar soluciones de vanguardia para la reparación cardíaca (Trombino et al., 2021). La integración de biomateriales, células madre y factores bioquímicos en estrategias de ingeniería de tejidos ofrece vías prometedoras para promover la regeneración cardíaca y la recuperación funcional (Roshanbinfar et al., 2021).

El sistema cardiovascular es una estructura bien organizada, integrada por el corazón con todos sus componentes como miocardio, sistema de conducción y válvulas cardíacas y el sistema vascular con las arterias, venas y capilares. Está diseñado perfectamente para llevar a cabo diversas funciones complejas, que actúan en sincronía para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo a través del bombeo y la corriente de sangre. Por tanto, dado que cumple un papel importante en el mantenimiento de la normalidad fisiológica cualquier fallo o afección suponen un gran impacto para la salud humana, lo que puede generar tendencias significativas hacia un incremento en las tasas de morbilidad (Yu et al., 2021).

Según la Organización Mundial de la Salud (2024), las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad prematura a escala mundial, cobrando alrededor de 17.9 millones de vidas anualmente. Latinoamérica no es ajena a la realidad global, puesto que las Enfermedades Cerebrovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en la región (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Ecuador no es ajeno a esta realidad ya que infarto de miocardio (IM) específicamente representa un problema de salud pública de gran magnitud, con 36.058 muertes registradas entre el año 2019 y 2021 (Espinoso y García, 2023).

El IM también conocido como ataque cardíaco o enfermedad asesina silenciosa tiene un origen multifactorial, uno de los principales factores de riesgo es el sexo masculino

debido a que son más susceptibles a la predisposición de varias comorbilidades como presión sistólica elevada, diabetes, obesidad, función renal deteriorada y el hábito de fumar (Espinosa y García, 2023). Comprender los principios básicos de la ingeniería de tejidos y de medicina regenerativa es trascendental ya que los investigadores y profesionales médicos pueden explorar enfoques innovadores para abordar los desafíos de la restauración cardíaca posinfarto (Scafa et al., 2023).

Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo de investigación es analizar el impacto de biomateriales utilizados en ingeniería de tejidos para la restauración del miocardio después de un infarto, centrándose en su biocompatibilidad y capacidad para facilitar la regeneración del tejido examinando el rol de las células madre. El estudio contribuye a la reparación del tejido cardíaco y su integración en las matrices de ingeniería de tejidos, además de identificar desafíos y oportunidades: que podrían mejorar los resultados de los pacientes con infarto de miocardio.

Desarrollo

Según la Guía Española sobre el diagnóstico y tratamiento de síndromes coronarios agudos de *The European Society of Cardiology* (2023), el infarto agudo de miocardio (IAM) se asocia con la liberación de troponina cardíaca y se basa en la cuarta definición universal del IAM1, aunque existen más categorizaciones según la distribución del daño del tejido cardíaco, como la angina inestable, que es una isquemia miocárdica dada en reposo o con mínimo esfuerzo, caracterizada por hallazgos clínicos específicos de angina prolongada mayor a 20 minutos; la angina severa que es la más frecuente de mayor duración y con un umbral más bajo y finalmente la angina que ocurre tras un episodio de IAM.

El infarto al miocardio (IM) popularmente conocido como ataque cardíaco es una enfermedad asesina silenciosa con origen multifactorial. Se origina principalmente por la formación de un trombo en alguna arteria coronaria induciendo la reducción de la perfusión tisular y consecuentemente la pérdida aguda de las células del tejido cardíaco (Yu et al., 2021).

La mayoría de pacientes que logran sobrevivir a un ataque cardíaco manifiestan deterioro continuo del corazón inmediatamente después de la lesión miocárdica, debido a su incapacidad para restaurar y suplir células dañadas y a la formación de tejido fibroso lo que conlleva a la disminución en la función cardíaca y contractibilidad muscular promoviendo la remodelación gradual del ventrículo izquierdo y reduciendo la función sistólica y diastólica que eventualmente progresa a insuficiencia cardíaca (Katili et al., 2023; Kitsuka et al., 2022).

Se ha demostrado que uno de los principales factores de riesgo engloba a la población masculina debido a la mayor susceptibilidad orgánica y predisposición para múltiples comorbilidades como hipertensión Arterial, diabetes, obesidad, función renal deteriorada, además de que mayoritariamente son los hombres quienes tienen consolidado el hábito de fumar. Se sabe que este grupo de pacientes busca atención

médica tardía cuando ya manifiestan sintomatología clínica compatible con IM como dolor a nivel de pecho. La edad también se considera como un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades de origen cardíaco, mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 55 años, esto debido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento (López y López, 2022).

Según la Organización Mundial de la Salud (2024), las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad prematura a escala mundial, cobrando alrededor de 17.9 millones de vidas anualmente. Según estadísticas del periodo de 2005 a 2014 en Estados Unidos la incidencia anual de infarto de miocardio fue de 605,000 casos nuevos y 200,000 ataques recurrentes, considerando como la edad promedio al momento del primer infarto los 65.6 años en los hombres y de 72.0 años en las mujeres, además se registraron aproximadamente 2.552 muertes diarias debido a enfermedades de origen cardíaco con un total de 931.578 fallecimientos únicamente en el año 2021 (Organización Mundial de la Salud, 2024).

Se determina que la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca representan las principales causas de muertes por Enfermedades Cerebrovasculares (ECV), con un porcentaje del 40,3%, 17,5% y 9.1% respectivamente, la American Heart Association (AHA) menciona que una persona fallece por alguna ECV cada 34 segundos, y aproximadamente cada 40 segundos alguien experimenta un ataque al corazón, por lo que se estima que cada año se registra alrededor de 605.000 casos nuevos de ataques al corazón y 200.000 episodios recurrentes (Kleindorfer et al, 2021; Yukitaka et al, 2024).

Latinoamérica no es ajena a la realidad global, las ECV continúan siendo la principal causa de muerte en la región registrando un alarmante 2.0 millones de personas afectadas en el año 2019 (López y López, 2022). En Ecuador durante el 2019 se observó una tasa de mortalidad por ECV de 115,8 defunciones por 100.000 habitantes, siendo la cardiopatía isquémica la principal causa de hospitalizaciones y fallecimientos, con un preocupante índice de mortalidad del 58,0 por cada 100.000 habitantes (Calero, 2023). El infarto de miocardio (IM) representa un problema de salud pública de gran magnitud en la población ecuatoriana, con 36.058 muertes registradas entre el año 2019 y 2021, y una tasa de mortalidad de 68,5 por cada 100.000 habitantes, siendo más alta en hombre que en mujeres. Además, se identificó que las provincias con los índices mas altos de mortalidad se encuentran en Guayas, Los Ríos, Manabí y Cañar, destacándose Tungurahua en quinto lugar con una tasa de 54,4 por cada 100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2023).

Los enfoques de tratamiento actuales incluido el tratamiento farmacológico, la intervención coronaria percutánea (ICP) y la cirugía de derivación de la arteria coronaria (CABG) buscan obtener resultados óptimos para la eliminación del bloqueo y restauración del suministro de sangre al área dañada del corazón, sin embargo, ninguno de estos tratamientos puede revertir completamente la pérdida de

cardiomiocitos, tampoco detienen la progresión de la remodelación cardiaca patológica (The European Society of Cardiology, 2023).

Actualmente, la terapia de reperfusión continua siendo el método más eficaz para restablecer la circulación aunque como efecto secundario pueda causar una lesión adicional denominada “lesión por isquemia-reperfusión” que contribuye a la apoptosis de los cardiomiocitos y a la fibrosis cardiaca resaltando la necesidad urgente de desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que promuevan la regeneración y restauración de la función cardiaca después de un IM (Coronel y Núñez, 2022). En condiciones fisiológicas normales los cardiomiocitos de un adulto tienen la capacidad de regenerarse anualmente un mínimo del 1% a los 25 años y del 0,45% a los 75 años lo que es insuficiente para recuperar el tejido dañado después de experimentar un IM (Wang et al., 2021).

Aproximadamente en el año 2010 inicia la exploración de diferentes enfoques en ingeniería de tejidos cardiacos encaminados en reparar la lesión miocárdica, prevenir la remodelación ventricular, promover la angiogénesis y proporcionar una protección relativa al corazón, con el fin de mejorar la calidad de vida de quienes desarrollan esta afección. La ingeniería de tejidos se basa en la creación de tejidos funcionales con estructura similar a la anatomía normal, que tengan la capacidad de adaptarse de acuerdo a las necesidades del tejido dañado, asegurando su sobrevivencia y eficacia, mediante la combinación de tres componentes principales: células, moléculas biológicamente activas y andamios (Roacho-Pérez et al, 2022).

El presente trabajo es una revisión sistemática de carácter cualitativa, para la recolección de información se utilizó una técnica documental mediante una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones de carácter científico, sobre la literatura científica publicada en áreas asociadas a cardiología, medicina e ingeniería de tejidos, para su elaboración se tomaron en consideración las directrices establecidas en la declaración PRISMA 2020 lo que garantiza la exhaustividad y la relevancia de la investigación.

Se incluyeron documentos científicos que brindaron resultados respecto al infarto agudo de miocardio y la ingeniería de tejido cardíaco, entre el año 2019 al 2024, a escala internacional en idiomas ingles, portugués y español que correspondan a estudios con evidencia científica tanto en seres humanos como animales. Los documentos utilizados corresponden a artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y reportes de caso. Se excluyeron todos aquellos estudios realizados fuera de la fecha límite, así como, estudios incompletos o que se encuentren en fase de recolección de datos, estudios que no brindaron resultados con el suficiente soporte científico o que no fueron concluyentes, comentarios científicos, cartas al editor y cartas de opinión científica.

Las primeras búsquedas se realizaron en la base de datos Google Académico y PubMed. Posteriormente, se amplió la búsqueda en Springer Link, Scopus, Taylor & Francis Online, Scielo y eBioMedicine mediante el uso de palabras clave como “infarto

de miocardio”, “ingeniería de tejidos”, “terapia celular”, “terapia acelular” y “andamios”, en combinación con operadores lógicos AND, OR y NOT. La búsqueda aportó una serie de resultados en las que se utiliza la ingeniería de tejidos como una estrategia para la regeneración de tejido cardíaco posterior al desarrollo de un infarto de miocardio, lo que amplía las perspectivas sobre los beneficios que presenta no solo a nivel estructural, si no que, también a nivel funcional.

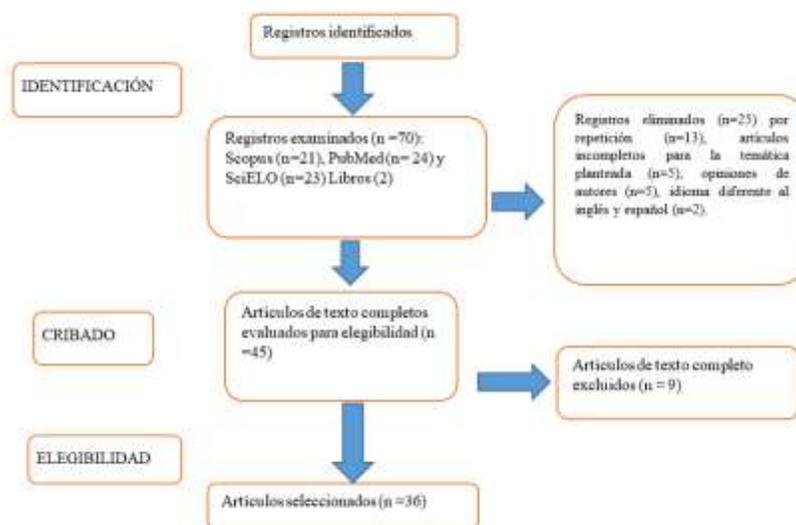
Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2019 hasta 2024 en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y ScieLO. Se utilizaron términos MeSH en inglés y español: cardiovascular diseases, acute myocardial infarction, tissue engineering, scaffolding, myocardial regeneration, cardiac tissue repair, myocardium; enfermedades cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, ingeniería en tejidos, andamiaje, regeneración de miocardio, reparación de tejido cardíaco, miocardio.

Se eligieron artículos científicos como artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y reportes de caso, los cuales proporcionan el cociente de riesgo instantáneo (HR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia (p) sobre el infarto agudo de miocardio y la ingeniería de tejido cardíaco.

Se realizó mediante el uso de un formulario que incluye: autores, año de publicación, diseño, infarto agudo de miocardio y la ingeniería de tejido cardíaco. Además, se utilizó otro formulario para la clasificación final.

Figura 1.

Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA



Fuente: Elaboración de los autores.

La fisiopatología del infarto de miocardio implica una compleja interacción de mecanismos que conducen al daño tisular y la posterior reparación del tejido cardíaco. La fase inicial del infarto se caracteriza por la oclusión de una arteria coronaria, provocando isquemia y posterior muerte celular por necrosis. Este proceso desencadena una respuesta inflamatoria, con la liberación de citocinas, quimiocinas y otras moléculas de señalización, que a su vez reclutan células inmunitarias en el área lesionada., además causa inflamación que contribuye a un mayor daño tisular, pero también es esencial para el inicio de la fase reparadora (Gunata y Parlakpinar, 2021).

La fase reparadora implica la activación de células madre cardíacas residentes y el depósito de matriz extracelular para formar una cicatriz. El nuevo tejido cicatricial no es completamente funcional y no se contrae como el músculo cardíaco original, contribuyendo a la remodelación del corazón. La comprensión de estos mecanismos es crucial para el desarrollo de estrategias innovadoras en ingeniería de tejidos para la restauración de la función cardíaca después del infarto (Schirone et al, 2022). El conocer la fisiopatología del infarto de miocardio, los investigadores pueden desarrollar biomateriales, andamios y terapias celulares dirigidas a aspectos específicos del proceso de curación del infarto, lo que conduce a mejores resultados para los pacientes con cardiopatía isquémica (Schumacher et al., 2022).

En el campo de la medicina regenerativa, la ingeniería de tejidos es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias que permitan restaurar la estructura y función de los tejidos dañados, como el tejido cardíaco tras un infarto de miocardio (Yu et al.2021). Esta disciplina involucra el uso de biomateriales, células y moléculas bioactivas para crear estructuras de tejido funcionales que puedan ser implantadas en el organismo, promoviendo así la regeneración y reparación de los tejidos. En el caso específico de la ingeniería de tejidos cardíacos, el objetivo es desarrollar métodos para reemplazar el miocardio dañado y recuperar la función del corazón (Sharma et al., 2021; Basara et al., 2022).

Una de las aplicaciones clave de la ingeniería de tejidos en la medicina regenerativa cardíaca es el desarrollo de parches cardíacos diseñados por bioingeniería, están diseñados para brindar soporte mecánico al tejido cardíaco lesionado, promoviendo la angiogénesis y mejorando la reparación de tejidos (Pomeroy et al, 2020). Estos parches están compuestos por estructuras biocompatibles sembradas con células cardíacas y factores de crecimiento, que pueden implantarse en la superficie del corazón para mejorar su función (Tariq et al., 2022; Li et al, 2021).

Los avances en la investigación de células madre han brindado nuevas oportunidades para la regeneración cardíaca, ya que las células madre tienen el potencial de diferenciarse en células cardíacas y contribuir a la reparación del miocardio dañado. (Sharma, 2021) El uso de células madre pluripotentes inducidas, células progenitoras cardíacas y otros tipos de células es prometedor e innovador para el desarrollo de nuevas terapias regenerativas enfocadas en la reparación cardíaca posinfarto.

La ingeniería tisular cardíaca es una tecnología innovadora que utiliza células, sustratos y señales para crear o inducir sustitutos del tejido cardíaco. Dado que el corazón tiene características electromecánicas y estructurales específicas, los principales objetivos de esta rama de la ingeniería son lograr la sincronización electromecánica entre las células y desarrollar matrices extracelulares especializadas que permitan una contracción cardíaca eficiente y una adecuada vascularización (Lunkenheimer, 2006). Se presenta como una alternativa a la cardiomioplastia celular, basándose en cuatro enfoques principales:

- a) ingeniería tisular in situ, que implica la inyección de células y biomateriales directamente en las áreas dañadas del corazón
- b) ingeniería tisular in vitro, donde células y biomateriales se combinan en el laboratorio antes de ser implantados
- c) ingeniería tisular sin matrices, utilizando solo células, como en la cardiomioplastia celular
- d) ingeniería tisular con matrices, pero sin células.

In Situ

La ingeniería tisular in situ consiste en combinar un biomaterial inyectable con células, administrándolos directamente en la zona que necesita reparación. Entre los biomateriales utilizados se encuentran fibrina, colágeno, matrigel, péptidos autoensamblados, quitosano, alginato y diferentes tipos de hidrogeles sintéticos o híbridos naturales/sintéticos. En algunos casos, también se añaden factores de crecimiento como el IGF-1 (Wang y Guan, 2010).

El uso del biomaterial mejora la retención celular en el sitio de aplicación, lo que ha demostrado mejorar la función del tejido reparado según el biomaterial utilizado. Sin embargo, una desventaja de este enfoque es que no siempre se consideran las propiedades biomecánicas de los biomateriales, aunque estos permiten el paso de nutrientes y oxígeno, y favorecen la migración y supervivencia de las células. El uso de hidrogeles híbridos naturales/sintéticos ayuda a solucionar algunos de estos problemas. Otro desafío es que las células y el biomaterial inyectado pueden formar "islas" que no se integran completamente con las estructuras cardíacas cercanas, lo que impide una recuperación funcional total del área afectada (Li y Guan, 2011).

In vitro

La ingeniería tisular in vitro se basa en la creación de estructuras tridimensionales de tejido cardíaco en el laboratorio, las cuales luego se implantan en el miocardio infartado. Dependiendo de la complejidad y el grado de organización, estos constructos pueden clasificarse en dos tipos: constructos a nivel de tejido y constructos a nivel de órgano (García et al., 2013).

Constructo tisular

Se refieren a la creación en laboratorio de parches o fragmentos de tejido muscular cardíaco listos para su implantación. Estos permiten una mejor distribución y uniformidad de los cardiomiocitos, algo que la cardiomioplastia celular no logra de manera eficiente. Para desarrollar estos constructos se han utilizado dos enfoques: uno que emplea cardiomiocitos con capacidad contráctil y otro que utiliza células madre. En ambos casos, la elección del tipo de célula para el cultivo y la selección de la matriz de soporte en la que crecerán las células son factores clave (Yi et al., 2010).

Constructo orgánico

Se basa en el uso del andamiaje cardíaco completo tras la descelularización del corazón. Este enfoque es considerado más rápido y efectivo en comparación con la creación de corazones completos a partir de células, soportes y señales. En el caso específico del corazón, se han descelularizado corazones de rata mediante la perfusión de detergentes a través de las coronarias, lo que permite obtener el andamiaje completo de la matriz extracelular. Posteriormente, se repueblan con células cardíacas neonatales y células endoteliales de aorta, manteniéndolas en condiciones de estimulación fisiológica para garantizar una maduración orgánica adecuada (Choi, 2012).

Ingeniería tisular con células y sin matrices

Los constructos de monocapas preparados para ser implantados han sido desarrollados utilizando diferentes enfoques. Se han empleado monocapas de células cardíacas y también múltiples capas de células mesenquimales, que han demostrado favorecer la vascularización (Miyahara et al., 2006). Asimismo, se han superpuesto monocapas de cardiomiocitos neonatales, comprobándose su acoplamiento eléctrico y estructural mediante microscopía electrónica de transmisión. Sin embargo, debido a la falta de vascularización, el número de capas celulares está limitado a tres o cuatro. Además, uno de los principales inconvenientes es la baja capacidad mecánica de las pocas capas de células musculares que sobreviven tras el implante (Stevens et al., 2009).

Ingeniería tisular sin células y con matrices

La ingeniería tisular sin células y con matrices utiliza como mejores sustitutos las matrices extracelulares de tejidos vivos que han sido descelularizados y procesados, como se mencionó en la ingeniería tisular in vitro para constructos a nivel de órgano. Diversos órganos se han utilizado como fuente para obtener láminas de matriz extracelular descelularizadas. El uso de estas matrices facilita la remodelación en una variedad de tejidos. En el contexto cardíaco, las matrices suelen asociarse a distintos tipos de células, como se ha explicado anteriormente. No obstante, en algunos casos se han utilizado matrices extracelulares o sus sustitutos sintéticos de manera aislada para reparar la pared cardíaca (Stevens et al., 2009).

En general, los conceptos y aplicaciones de la medicina regenerativa desempeñan un papel crucial a la hora de impulsar la innovación en la ingeniería de tejidos cardíacos y tienen un gran potencial para la restauración de la función cardíaca después de un infarto de miocardio. Chachques (et al., 2011) en su ensayo clínico observacional, no aleatorizado fase I evaluó la seguridad y eficacia de una matriz biodegradable de colágeno tipo I (Pangen 2) impregnada con células mononucleares de médula ósea (CMNMO) para el tratamiento del infarto de miocardio en ratas Sprague Dawley. A 45 ratas se les realizó una ligadura de la arteria descendente anterior y, dos semanas después, recibieron diferentes tratamientos a través de punciones subepicárdicas. Los tratamientos incluyeron inyecciones de medio M199 sin células, CMNMO, CMNMO con la matriz de colágeno impregnada, y solo la matriz de colágeno sin células.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):

- Los grupos que recibieron tratamiento con CMNMO (B y C) mostraron un aumento significativo en la FEVI en comparación con los valores basales, sin diferencias significativas entre ellos (Grupo B: 34,46% vs 29,3%; Grupo C: 34,74% vs 30,1%; $p < 0,001$).
- Los grupos sin tratamiento celular (A y D) no mostraron un incremento significativo en la FEVI (Grupo A: 22,56% vs 30,6%; Grupo D: 24,31% vs 29,5%; $p < 0,0002$) y los valores postratamiento fueron significativamente menores que en los grupos B y C.

Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI):

- El grupo C (CMNMO + matriz de colágeno) presentó un menor VTDVI (62,52 μ l) en comparación con el grupo B (71,09 μ l; $p < 0,005$), el grupo A (89,52 μ l; $p < 0,0001$) y el grupo D (86,75 μ l).

Grosor de la pared ventricular en la región del infarto:

- El grupo C mostró un grosor de pared ventricular significativamente mayor (0,75 mm) en comparación con el grupo A (0,56 mm; $p < 0,001$), grupo B (0,57 mm; $p < 0,001$) y grupo D (0,59 mm; $p < 0,001$).

Estos resultados sugieren que la combinación de CMNMO con una matriz de colágeno biodegradable puede ser más eficaz para mejorar la función ventricular y la estructura cardíaca en comparación con los tratamientos sin células o solo con la matriz de colágeno.

Por su parte Yu (et al., 2021) resume el manejo con 2 elementos, el uso de células madre y el depósito en una matriz extracelular que puede ser tanto natural como biomateriales naturales incluyen Matrigel, ácido hialurónico, gelatina, quitosano, alginato, colágeno, fibrina, elastina, membrana amniótica y proteínas de seda de araña y por otro lado, los biomateriales sintéticos abarcan polietileno glicol (PEG), ácido poliláctico-glicólico (PLGA), poliacrilamida (PAA), polin-isopropilacrilamida (PNIPAAm), policaprolactona (PCL) y poliuretano (PU). Recientemente, se están desarrollando

hidrogeles híbridos naturales/sintéticos como una alternativa que combina materiales naturales y sintéticos mediante injertos covalentes o entrecruzamientos. Así, reconoce el uso células madre embrionarias (ESCs) y las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) que pueden diferenciarse en células cardiovasculares, que incluyen células progenitoras cardíacas (CPCs), cardiomiocitos (CMs), células endoteliales (ECs) y células musculares lisas (SMCs), estas células madre son candidatas para la ingeniería de tejidos cardíacos.

Si embargo, también se debe tener claro que la baja tasa de injerto celular es uno de los principales factores que limita la efectividad de la terapia de transferencia celular para la reparación cardíaca, como lo compara el estudio de Maiullari et al en el 2018 donde fabricaron un tejido cardíaco vascularizado utilizando células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (miPSC-CMs) mediante un hidrogel de alginato y PEG/fibrina extruido a través de una cabeza de impresión microfluídica. Este estudio logró generar con éxito un parche funcional hecho de miPSC-CMs que se alineó en la dirección de impresión de las fibras. Además, se observó que una vascularización preformada en el tejido cardíaco 3D tiene el potencial de anastomosarse rápidamente con los vasos del huésped, proporcionando sangre al injerto implantado.

Por otro lado, Lee (et al., 2019) describieron una técnica de impresión 3D para construir andamios de colágeno complejos destinados a la ingeniería de vasos, modelos de ventrículo cardíaco contráctil, válvulas cardíacas tricúspides e incluso corazones humanos de escala neonatal. La gelificación del colágeno se controló mediante la modulación del pH y la resolución de impresión (hasta 10 μm). Con esta técnica, las células se integraron con éxito en los andamios de colágeno.

Por otra parte, Lai (et al., 2010) utilizaron vesículas extracelulares (VEs) derivadas de células madre mesenquimatosas en un modelo de isquemia y reperfusión en ratones, observando una notable reducción en el tamaño del infarto. Arslan et al. en el 2013 empleando el mismo modelo animal, hallaron que estas VEs aumentaban los niveles de ATP, disminuían el estrés oxidativo y activaban la vía PI3K/Akt, lo que resultó en una reducción del remodelado adverso del miocardio y en la preservación de la función cardíaca. Además, se han realizado diversos estudios preclínicos para evaluar el uso de las VEs como vehículos para la liberación controlada de ácidos nucleicos y proteínas, obteniendo resultados muy prometedores para la regeneración cardíaca tras un infarto de miocardio.

Otros investigadores como Chen (et al., 2014) inyectaron células madre mononucleares de médula ósea autólogas (BM-MNC) encapsuladas en un hidrogel de ácido hialurónico en cerdos infartados. Un mes después del infarto, observaron mejoras significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en los grosores sistólico y diastólico del tabique interventricular. Waters et al. en el 2018 desarrollaron un hidrogel inyectable a base de gelatina y arcillas sintéticas (Laponite®), que modula la liberación de las VEs mediante interacciones electrostáticas, otorgando

al gel un comportamiento tixotrópico. La inyección de Laponite® en un modelo de rata con infarto agudo de miocardio por oclusión de la arteria coronaria ascendente izquierda resultó en un aumento de la angiogénesis y de la función cardíaca, así como en una reducción del tamaño del infarto.

Conclusiones

Los biomateriales biodegradables, especialmente aquellos como la matriz de colágeno, han demostrado ser efectivos en la restauración del miocardio postinfarto. Su biocompatibilidad y capacidad para facilitar la regeneración celular son fundamentales para mejorar la función cardíaca, como se evidenció en el aumento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en modelos experimentales. Las células madre, incluidas las células madre mesenquimatosas y las pluripotentes inducidas, juegan un papel crucial en la reparación del tejido cardíaco. Su integración en matrices de ingeniería de tejidos potencia la regeneración del miocardio y la recuperación funcional, sugiriendo que la combinación de estas células con biomateriales puede optimizar los resultados clínicos en pacientes con infarto de miocardio.

Los factores bioquímicos, al interactuar con células madre y biomateriales, son esenciales para promover la supervivencia celular y mejorar la función cardíaca. Estudios recientes han mostrado que la activación de vías como la PI3K/Akt por vesículas extracelulares (VEs) derivadas de células madre puede reducir el estrés oxidativo y mejorar la viabilidad miocárdica.

A pesar de los avances, la baja tasa de injerto celular sigue siendo un desafío significativo. Sin embargo, el desarrollo de nuevas tecnologías, como la impresión 3D de andamios y el uso de hidrogeles, representa oportunidades emocionantes para mejorar la eficacia de la terapia de transferencia celular y la regeneración cardíaca. La combinación de estrategias de medicina regenerativa con ingeniería de tejidos ofrece un gran potencial para la restauración cardíaca postinfarto. Se requieren más estudios clínicos y preclínicos para validar estas técnicas y su aplicabilidad en la práctica clínica, especialmente en el contexto de las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con las enfermedades cardiovasculares. Dada la alta carga de enfermedades cardiovasculares, especialmente en regiones como Latinoamérica, es imperativo avanzar en la investigación y desarrollo de soluciones innovadoras en ingeniería de tejidos que puedan mejorar la atención y los resultados en pacientes que sufren infartos de miocardio.

Referencias bibliográficas

Arslan, F., Lai, R. C., Smeets, M. B., Akeroyd, L., Choo, A., Aguior, E. N. E., et al. (2013). Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research*, 10(3), 301–312. <http://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>

- Basara, G., Bahcecioglu, G., Ozcebe, S. G., Ellis, B. W., Ronan, G. & Zorlutuna, P. (2022). Myocardial infarction from a tissue engineering and regenerative medicine point of view: A comprehensive review on models and treatments. *Biophysics Reviews*, 3(3). <https://doi.org/10.1063/5.0093399>
- Calero Moscoso, C. (2023). Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Cerebro Vascular Aguda Isquémica. *Rev. CAMbios-HECAM*, 22(2), 1-17. <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.929>
- Chachques, J. C., Herreros, J., Trainini, J. C., Lago, N., Díez-Solórzano, L., Tascón, V. y Genovese, J. (2011). Ingeniería tisular y miocardio bioartificial. *Cirugía Cardiovascular*, 18(3), 217-224. [https://doi.org/10.1016/S1134-0096\(11\)70057-2](https://doi.org/10.1016/S1134-0096(11)70057-2)
- Chen, C. H., Chang, M. Y., Wang, S. S. y Hsieh, P. C. (2014). Injection of autologous bone marrow cells in hyaluronan hydrogel improves cardiac performance after infarction in pigs. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 306(7), H1078–H1086. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00801.2013>
- Choi, Y. C., Choi, J. S., Kim, B. S., Kim, J. D., Yoon, H. I. y Cho, Y. W. (2012). Decellularized extracellular matrix derived from porcine adipose tissue as a xenogeneic biomaterial for tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods*, 18(11), 866-876. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559904/>
- Coronel, K. y Núñez, L. (2022). *Aplicación de la ingeniería de tejidos en el desarrollo de válvulas cardíacas y miocardio*. [Tesis de pregrado, Universidad Técnica de Ambato] <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/34966/1/BQ%20307.pdf>
- Espinosa-Yépez, K. R. y García-Cevallos, M. P. (2023). Infarto agudo de miocardio en Ecuador: carga de la enfermedad y distribución geográfica. *Revista MetroCiencia*, 32(3), 20-7. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/3/2023/18-27>
- García Muñoz, F., Crespo Ferrer, P. V. y García López, J. M. (2013). Ingeniería tisular cardíaca. *Actualidad Médica*, 98(789), 101-105. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/36353?show=full>
- Gunata, M. y Parlakpınar, H. (2021). A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment. *Cell biochemistry and function*, 39(2), 190-217. <https://10.1002/cbf.3587>

- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (2023). 01 N°-01-2023-ECEH Registro Estadístico de camas y egresos hospitalarios. Dirección de Estadísticas Sociodemográficas. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2022/Boletin_tecnico_ECEH_2022.pdf
- Katili, P.A., Karima, A.P., Azwani, W. et al. (2023). Application of Human Induced Pluripotent Stem Cells for Tissue Engineered Cardiomyocyte Modelling. *Regen. Eng. Transl. Med*, 9, 431–446. <https://doi.org/10.1007/s40883-023-00294-1>
- Kitsuka, T., Takahashi, F., Reinhardt, J., Watanabe, T., Ulziibayar, A., Yimit, A., Kelly, J. y Shinoka, T. (2022). Advances in Cardiac Tissue Engineering. *Rev. Bioengineering*, 9(11). 696. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110696>
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockroft, K.M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W.N., Kittner, S.J., Leira, E.C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T.N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, Tanya N. Turan, T. D., Williams, L. S. (2021). 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *AHA/ASA Guideline Stroke*, 52(7). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- Lai, R. C., Arslan, F., Lee, M. M., Sze, N. S. K., Choo, A. y Chen, T. S. (2010). Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research*, 4(3), 214-222. <http://doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003>
- Lee, A., Hudson, A. R., Shiwarski, D. J., Tashman, J. W., Hinton, T. J., Yerneni, S., Bliley, J. M., Campbell, P. G. y Feinberg, A. W. (2019). 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*, 365, 482–487. <https://doi.org/10.1126/science.aav9051>
- Li, M., Wu, H., Yuan, Y., Hu, B. y Gu, N. (2021). Recent fabrications and applications of cardiac patch in myocardial infarction treatment. *Rev. View*, 03, 20200153. <https://10.1002/VIW.20200153>
- Li, Z. y Guan, J. (2011). Hydrogels for cardiac tissue engineering. *Polymers*, 3(2), 740-761. <https://doi.org/10.3390/polym3020740>
- Lopez-Jaramilo, P. & Lopez-Lopez J. (2022). Factores de riesgo y muerte cardiovascular en América del Sur. *Rev. Clínica e Investigacion en arteriosclerosis*, 35(4). 195-200. [10.1016/j.arteri.2022.12.001](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.12.001)
- Lunkenheimer, P. P., Redmann, K., Westermann, P., Rothaus, K., Cryer, C. W., Niederer, P. et al. (2006). The myocardium and its fibrous matrix working in concert as a spatially netted mesh: A critical review of the purported tertiary structure of the ventricular mass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 29(Suppl 1), S41-S49.

- Maiullari, F., Costantini, M., Milan, M., Pace, V., Chirivi, M., Maiullari, S., Rainer, A., Baci, D., Marei, H. E., Seliktar, D. (2018). A multi-cellular 3D bioprinting approach for vascularized heart tissue engineering based on HUVECs and iPSC-derived cardiomyocytes. *Scientific Reports*, 8, 13532. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31848-x>
- Miyahara, Y., Nagaya, N., Kataoka, M., Yanagawa, B., Tanaka, K., Hao, H., Ishino, K., Ishida, H., Shimizu, T., Kangawa, K., Sano, S., Okano, T., Kitamura, S., y Mori, H. (2006). Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nature Medicine*, 12(4), 459-465. <https://doi.org/10.1038/nm1390>
- Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024). Enfermedades cardiovasculares. https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_2
- Organización Panamericana de Salud (OPS, 2021). La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019. Portal de Datos de NMH. <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>
- Pomeroy, J. E., Helfer, A. & Bursac, N. (2020). Biomaterializing the promise of cardiac tissue engineering. *Rev. Biotechnology advances*, 42. 107353. [10.1016/j.biotechadv.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.009)
- Rocho-Pérez, J. A., Garza-Treviño, E. N., Moncada-Saucedo, N. K., Carriquiry-Chequer, P. A., Valencia-Gómez, L. E., Matthews, E. R., Gómez-Flores, V., Simental-Mendía, M., Delgado-Gonzalez, P., Delgado-Gallegos, J. L. et al. (2022). Artificial Scaffolds in Cardiac Tissue Engineering. *Rev. Life*, 12, 1117. <https://doi.org/10.3390/life12081117>
- Roshanbinfar, K., Esser, T. U. & Engel, F. B. (2021). Stem cells and their cardiac derivatives for cardiac tissue engineering and regenerative medicine. *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(3), 143-162. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.819>
- Scafa Udriște, A., Niculescu, A. G., Iliuță, L., Bajeu, T., Georgescu, A., Grumezescu, A. M. & Bădilă, E. (2023). Progress in biomaterials for cardiac tissue engineering and regeneration. *Polymers*, 15(5), 1177. <https://doi.org/10.3390/polym15051177>
- Schirone, L., Forte, M., D'Ambrosio, L., Valenti, V., Vecchio, D., Schiavon, S., ... & Sciarretta, S. (2022). An overview of the molecular mechanisms associated with myocardial ischemic injury: state of the art and translational perspectives. *Cells*, 11(7), 1165. <https://doi.org/10.3390/cells11071165>
- Sharma, V., Dash, S. K., Govarthanan, K., Gahtori, R., Negi, N., Barani, M., ... & Ojha, S. (2021). Recent advances in cardiac tissue engineering for the management of myocardium infarction. *Cells*, 10(10), 2538. <https://doi.org/10.1002/sml.202003765>

- Stevens, K. R., Kreutziger, K. L., Dupras, S. K., Korte, F. S., Regnier, M., y Muskheli, V. (2009). Physiological function and transplantation of scaffold-free and vascularized human cardiac muscle tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39), 16568-16573. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903543106>
- Tariq, U., Gupta, M., Pathak, S., Patil, R., Dohare, A. & Misra, S. K. (2022). Role of biomaterials in cardiac repair and regeneration: therapeutic intervention for myocardial infarction. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 8(8), 3271-98. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00454>
- The European Society of Cardiology (2023). *Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y tratamiento de síndromes coronarios agudos*. https://secardiologia.es/images/2024/Gu%C3%ADas/Gu%C3%ADa_ESC_2023_sobre_SCA.pdf
- Trombino, S., Curcio, F., Cassano, R., Curcio, M., Cirillo, G. & Iemma, F. (2021). Polymeric biomaterials for the treatment of cardiac post-infarction injuries. *Pharmaceutics*, 13(7), 1038. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071038>
- Tsao, C., Aday, A., Almarzooq, Z., Alonso, A., Beaton, A., Bittencourt, M., Boehme, A., Buxton, A., Carson, A., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M., Evenson, K., Eze-Nliam, C., Ferguson, J., Generoso, G., Ho, J., Kalani, R., Khan, S., Kissela, B., Knutson, K., Levine, D., Lewis, T., Liu, J., Loop, M., Ma, J., Mussolino, M., Navaneethan, S., Perak, A., Poudel, R., Rezk-Hanna, M., Roth, G., Schroeder, E., Shah, S., Thacker, E., VanWagner, L., Virani, S., Voeks, J., Wang, N., Yaffe, K., Martin, S.; Comité de Estadísticas de Prevención y el Subcomité de Estadísticas de Ataque o Derrame Cerebral de la American Heart Association (American Heart Association (2022). *Actualización de estadísticas sobre enfermedades cardiovasculares. Un informe de la American Heart Association*. <https://doi:10.1161/CIR.0000000000001052>
- Valikeserlis, I., Athanasiou, A. A. & Stakos, D. (2021). Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. *Rev. Coronary Artery Disease*, 32(6), 567-77. <https://10.1097/MCA.0000000000000997>
- Wang, F. y Guan, J. (2010). Cellular cardiomyoplasty and cardiac tissue engineering for myocardial therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(7-8), 784-797. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.006>
- Wang, L., Serpooshan, V. y Zhang, J. (2021) Engineering Human Cardiac Muscle Patch Constructs for Prevention of Post-infarction LV Remodeling. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, (8). <https://10.3389/fcvm.2021.621781>

- Waters, R., Alam, P., Pacelli, S., Chakravarti, A. R., Ahmed, R. P. H. y Paul, A. (2018). Stem cell-inspired secretome-rich injectable hydrogel to repair injured cardiac tissue. *Acta Biomaterialia*, 69, 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.025>
- Yi, B. A., Wernet, O., y Chien, K. R. (2010). Pregenerative medicine: Developmental paradigms in the biology of cardiovascular regeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(1), 20-28. <https://doi.org/10.1172/JCI41263>
- Yu, D., Wang, X., & Ye, L. (2021). Cardiac tissue engineering for the treatment of myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(11), 153. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110153>
- Yu, D., Wang, X. y Ye, L. (2021). Cardiac Tissue Engineering for the Treatment of Myocardial Infarction. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(11), 153. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110153>
- Yukitaka, I., Toru, U., Yoshihiro, Y., Shogo, T., Hidekazu, N., Takashi, K., Manabu, S., Koichi, T., Toshiaki, F., Mamoru, T. & Haruhiko, K. (2024). Technique for Recanalization of Sheath Introducer Occlusion due to Captured Thrombus during Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Technical Note. *Journal of Neuroendovascular Therapy*, 18(5), (149-154). <https://doi.org/10.5797/jnet.tn.2023-0099>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información para el artículo, así como en su diseño y redacción.