

LAS SEIS TÉCNICAS MÁS VANGUARDISTAS

Así se reparan los corazones rotos

Tratamientos con células madre, terapias génicas, marcapasos diminutos y corazones artificiales se suman a la microcirugía más avanzada para curar las enfermedades cardiacas. Medio siglo después del primer trasplante, hay otra revolución en marcha.

Un reportaje de AINHOA IRIBERRI y LUIS OTERO

Con el mínimo daño. Operación de baipás coronario en el Hospital Saint-Pierre de Bruselas practicada con la ayuda de un robot Da Vinci. Este es manejado desde una consola por el cirujano.

Las enfermedades del corazón tienen hoy mejor pronóstico que antes, pero no hay que bajar la guardia. Según la Sociedad Española de Cardiología (SEC), este tipo de dolencias matan 65 veces más que los accidentes de tráfico. Las cifras del Instituto Nacional de Estadística lo corroboran: en 2013 murieron 117.484 personas

en España por algún trastorno cardiovascular -4.000 menos que el año anterior, pero sin duda un número importante-. A nivel mundial, los fallecimientos por esta causa se elevaron a 17,5 millones, que equivalen a un 31 % de la mortalidad total.

Se habla del corazón como de la máquina perfecta, pero eso no significa que no falle. Entre otras cosas, se estropea, >

» como tantos aparatos, por el paso del tiempo. El mayor desgaste le viene por la aterosclerosis o acumulación de placa de diversas sustancias (colesterol, por citar la más conocida) en las arterias, que las va estrechando hasta llegar a impedir que pase la sangre. Esa es la principal causa de infarto de miocardio, que produce daños al corazón en muchos casos irreparables. En efecto, de todas las muertes por enfermedad cardiovascular en nuestro país, 16.536 fueron directamente atribuibles a él. Pero también es cierto que cada vez más personas sobreviven a un ataque al corazón, aunque la mayoría quedan tocadas. Por suerte, los avances en cardiología están mejorando la calidad de vida de los afectados a pasos agigantados.

Y es que, más allá de la pericia de los médicos, la tecnología juega un papel vital en el manejo de estas dolencias. Tanto que, como de si de modernos Frankens-

16.536 PERSONAS PERDIERON LA VIDA EN ESPAÑA A CAUSA DE UN INFARTO EN 2013

teins se trataran, los científicos investigan la posibilidad de sustituir la bomba vital dañada por una máquina artificial. Ya se ha probado en algunos casos, y aún no se ha encontrado una solución plenamente efectiva, pero sin duda llegará.

España es la primera potencia mundial en trasplantes

El corazón artificial supondrá ir un paso más allá de una práctica que ha salvado miles de vidas y en la que España es líder mundial: la de los trasplantes. Desde que en 1984 se colocó a un paciente el primer órgano cardíaco de un donante muerto, en nuestro país se han implantado 7.289. Solo en 2014, 265 corazones ajenos sirvie-

ron para revivir a otras personas. Pero esto no es la panacea universal: a veces faltan donantes y, en otros casos, hay rechazo. Por eso, la ciencia investiga en la mejora de las alternativas existentes y en la creación de otras nuevas. A continuación, te contamos las seis soluciones más pujantes y punteras en las que trabajan los cardiólogos: reparación de los vasos y válvulas mediante catéter, estents; colocación de un corazón artificial; terapia génica; implantación de un corazón animal de una especie que se pueda modificar genéticamente para que resulte viable en humanos; mejora de la estimulación cardíaca con marcapasos cada vez más pequeños y eficaces; y regeneración del corazón con células madre. ■

1 REPARACIÓN A TRAVÉS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

En 1964, los investigadores estadounidenses Charles Dotter y Melvin Judkins, de la Universidad de Oregón, bautizaron angioplastia –del griego *angio*, ‘vaso sanguíneo’, y *plastia*, ‘reparación’– a un novedoso procedimiento que desde entonces ha salvado muchas vidas. Consiste en introducir un pequeño balón para dilatar una arteria obstruida total o parcialmente por placas de colesterol o por un trombo, con el fin de restaurar el flujo sanguíneo. La introducción se lleva a cabo mediante un catéter o dispositivo con forma de tubo estrecho y alargado, a través de una arteria –normalmente la femoral, la radial o la braquial– hasta localizar el vaso sanguíneo que debe ser reparado. Fue el primer paso en una técnica médica que no ha parado de evolucionar y extenderse.

De hecho, según Ramiro Trillo, presidente de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Car-

diología (SEC), el 80 % de la actividad de los especialistas intervencionistas del corazón actuales se centra en desatascar mediante angioplastias con estents –dispositivo en forma de pequeño muelle– esas arterias atoradas, bien de urgencia o bien porque el paciente presenta síntomas y es posible actuar antes de que se produzca el accidente, que es la situación más deseable.

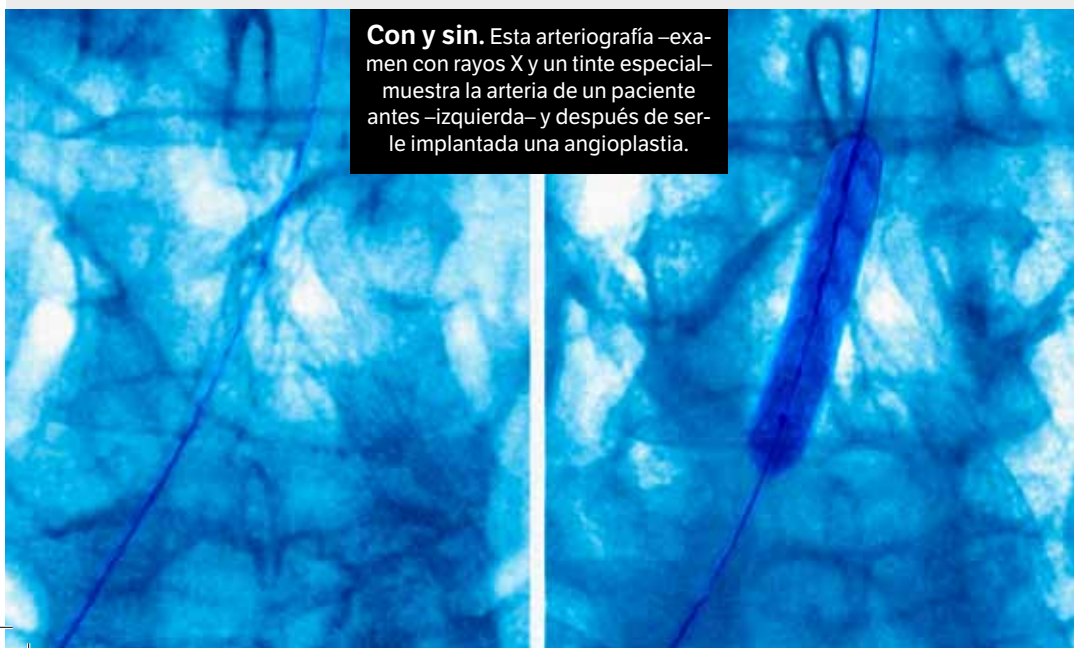
VÁLVULAS DE QUITA Y PON. Pero hay muchas piezas que pueden fallar en el sistema circulatorio, además de las arterias. Las llamadas cardiomiopatías estructurales son anomalías del propio corazón, cuyo manejo y reparación ha avanzado con el paso de los años. La estenosis aórtica es el ejemplo perfecto. Se caracteriza por la imposibilidad de la válvula aórtica de abrirse con normalidad por causa congénita, por una lesión o por envejecimiento. Se repara mediante la sustitución de la pieza *inservible* por otra, que puede ser mecánica

o biológica, usualmente una válvula de cerdo. Hace unos años, esto solo se podía llevar a cabo mediante una compleja cirugía, que implicaba abrir el tórax, parar el corazón y hacer circular la sangre fuera del cuerpo mientras se opera (lo que se conoce como circulación extracorpórea).

Ahora ya no hace falta abrir en canal al paciente. Basta con hacer una pequeña incisión en la arteria femoral, la que pasa por la ingle. Como en la película de Richard Fleischer *Viaje alucinante* (1966), se introduce un catéter, que incorpora una válvula plegada contenida por una vaina. Tras un paseo por los vasos sanguíneos, la pieza se despliega una vez que llega a su destino. “Es una especie de malla metálica que lleva cosida una válvula autoexpandible”, dice Trillo, quien destaca que el paciente puede marcharse a casa en apenas cuatro días.

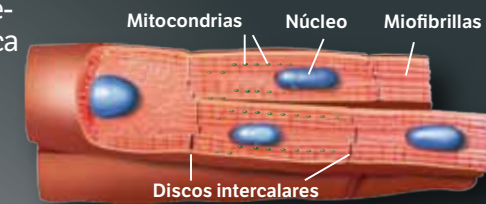
OTROS DEFECTOS SUBSANABLES. A veces, las personas con arritmias desarrollan coágulos en la orejuela izquierda, una pieza similar a un dedo de guante que sale de la aurícula izquierda. Para evitar dicho riesgo, conviene cerrarla, una intervención que se hacía con cirugía y que ahora también se ataja a través de la ingle. Lo mismo ocurre con la válvula mitral, situada entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. A veces no cierra bien y hace que la sangre se *vuelva loca* y fluya hacia atrás en lugar de hacia delante. Pues bien, la simple colocación de un clip resuelve el problema sin necesidad de abrir. Un reto pendiente es precisamente la sustitución completa de esta misma válvula mediante un catéter. Según Trillo, “se trata técnicamente de un problema de ingeniería médica, porque el corazón por dentro es muy complejo”. Sin duda, la solución terminará llegando gracias a los avances en este campo.

Con y sin. Esta arteriografía –examen con rayos X y un tinte especial– muestra la arteria de un paciente antes –izquierda– y después de serle implantada una angioplastia.



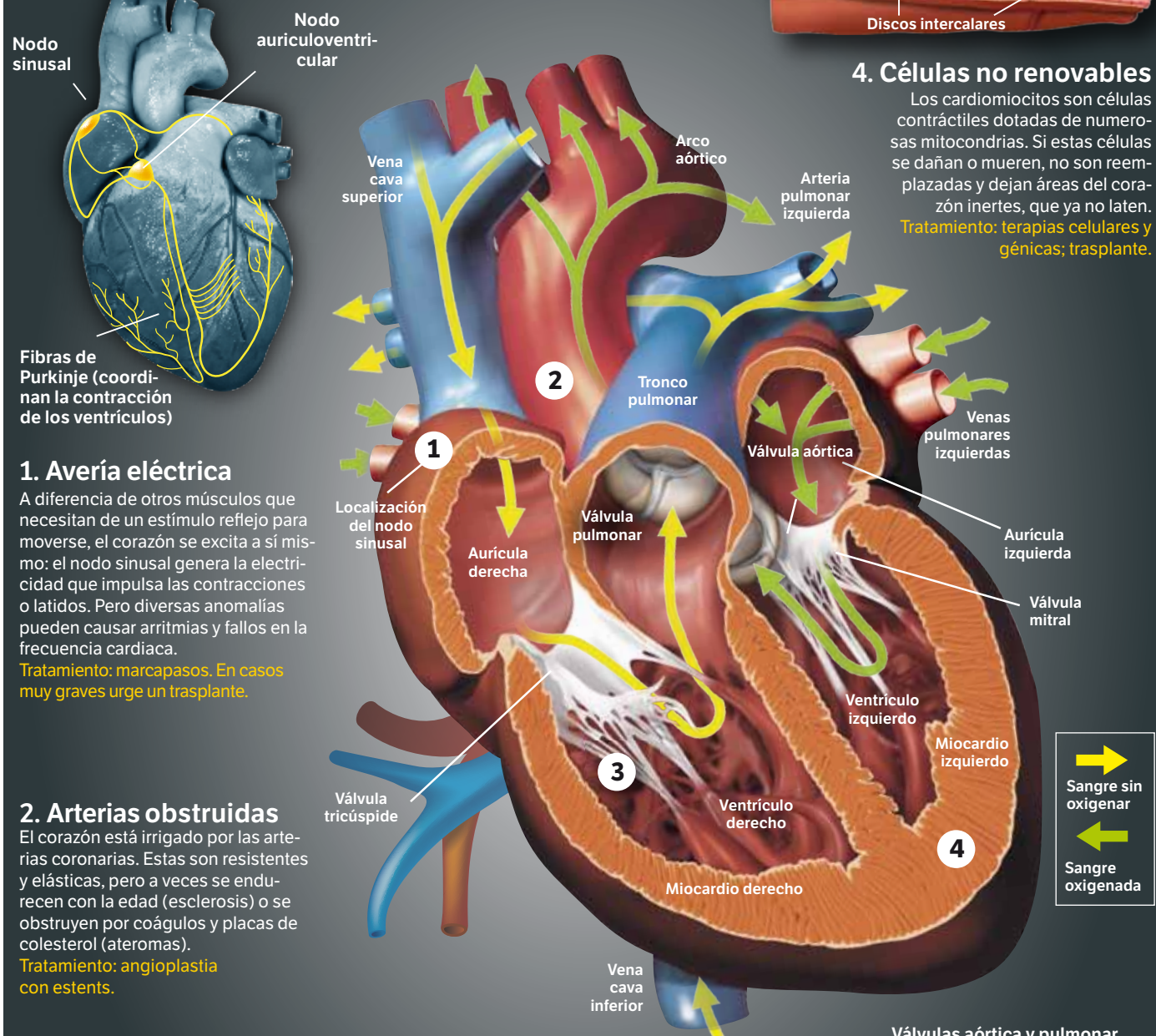
UNA MÁQUINA CASI PERFECTA CON CUATRO DEBILIDADES

Nuestra musculosa bomba vital es un ingenio biológico capaz de hacer circular al día 7.000 litros de sangre mediante 100.000 latidos y a una velocidad de 2 km/h. Sus propias células producen la estimulación eléctrica que necesita para contraerse, pero a veces tiene fallos que pueden resultar fatales. Aquí señalamos sus cuatro puntos más problemáticos.



4. Células no renovables

Los cardiomiocitos son células contráctiles dotadas de numerosas mitocondrias. Si estas células se dañan o mueren, no son reemplazadas y dejan áreas del corazón inertes, que ya no laten. **Tratamiento:** terapias celulares y génicas; trasplante.



1. Avería eléctrica

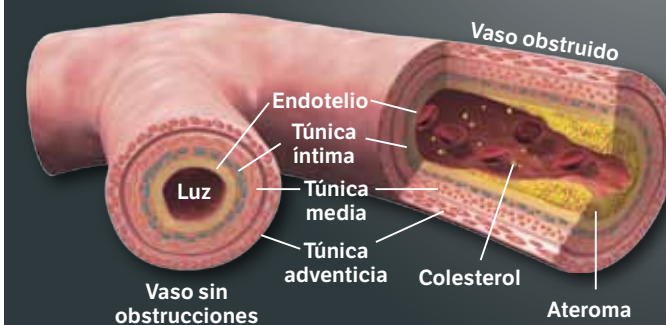
A diferencia de otros músculos que necesitan de un estímulo reflejo para moverse, el corazón se excita a sí mismo: el nodo sinusal genera la electricidad que impulsa las contracciones o latidos. Pero diversas anomalías pueden causar arritmias y fallos en la frecuencia cardíaca.

Tratamiento: marcapasos. En casos muy graves urge un trasplante.

2. Arterias obstruidas

El corazón está irrigado por las arterias coronarias. Estas son resistentes y elásticas, pero a veces se endurecen con la edad (esclerosis) o se obstruyen por coágulos y placas de colesterol (ateromas).

Tratamiento: angioplastia con estents.



3. Válvulas desgastadas

La sangre circula en el sentido correcto gracias a cuatro válvulas herméticas que se abren y cierran en función de la presión. A veces, su desgaste da lugar a rigidez o fisuras que debilitan el corazón.

Tratamiento: reemplazo por válvulas bioartificiales.



2 CORAZÓN ARTIFICIAL

Un cirujano italiano muestra un microcorazón artificial de 11 g de titanio que se implantó provisionalmente a un bebé.

La muerte de su padre por un problema cardíaco animó a Robert Jarvik (Míchigan, 1946) a estudiar Medicina. Luego completó su formación con una ingeniería y fabricó el primer corazón artificial, el Jarvik-7, una prótesis que se implanta para reemplazar al corazón biológico. En 1982, el dentista Barney Clark se convirtió en receptor de este aparato. Fue una operación histórica que no tuvo final feliz, pues Barney murió 112 días después, y el sueño del corazón artificial permanente se aparcó por un tiempo. Sin embargo, no parece inalcanzable, pues según José Luis Lambert, presidente de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la SEC, "la función de este órgano no es tan complicada; se trata de una bomba y lo único que hay que hacer es mantenerla en funcionamiento".

El problema viene de que el cuerpo tiende a rechazar los objetos extraños y la sangre corre peligro de coagularse. En todo caso, el desarrollo de dispositivos para apoyar parcialmente o sustituir al corazón no ha cesado. En el primer caso, se pensaba que sería mejor asistir a los dos ventrículos, las cavidades que reciben y expulsan la sangre de las aurículas. Pero luego se vio que era igual de eficaz ayudar solo al ventrículo izquierdo, el que impulsa la sangre hacia la arteria aorta y de ahí al resto del cuerpo. Así nacieron los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD, por sus siglas en inglés), que se usan tanto para tratar de urgencia a alguien que ha sufrido una afección cardíaca y podrá recuperarse como para quienes padecen una lesión irreversible. Estos aparatos constan de una bomba, una unidad de control externa y unas baterías; algunos modelos llevan casi diez años funcionando. El último prototipo de LVAD pesa 45 gramos y bombea entre ocho y diez litros de sangre

por minuto. Se implanta mediante toracotomía, que supone una mínima incisión en el tórax.

A pesar del éxito de estos dispositivos, la idea del corazón artificial completo no se ha abandonado. El cirujano francés Christian Cabrol probó un modelo como puente provisional que se implanta durante un tiempo hasta que llega un corazón de un donante para el trasplante. Otra vía abierta viene de la impresión de órganos en 3D. Investigadores de la Universidad Carnegie Mellon, en Pittsburgh, han patentado un prototipo de corazón llamado FRESH, pero por ahora está en fase de pruebas.

INCLUSO EN BEBÉS. En 2012, cirujanos italianos en Roma salvaron a un bebé de dieciséis meses al implantarle un microcorazón de titanio de 11 g que lo mantuvo vivo durante trece días hasta que llegó un órgano para el trasplante. Por su parte, la firma francesa Carmat creó un corazón artificial que fue colocado en 2013 a un paciente de 75 años que murió 75 días después de la operación. El prototipo usa sensores electrónicos integrados y se hizo a partir de tejidos animales químicamente tratados.

Mientras, Bud Frazier y Billy Cohn, del Texas Heart Institute, investigan en una idea inédita: fabricar un corazón que haga fluir la sangre de forma continua, esto es, sin necesidad de latir. La duda es si el organismo es capaz de adaptarse a la ausencia total de pulsación, particularmente los vasos sanguíneos, cuyas paredes elásticas están naturalmente diseñadas para reaccionar a las variaciones de ritmo y presión. Frazier y Cohn aún no lo saben, pero ya han probado un prototipo inspirado en el funcionamiento de los LVAD con un paciente terminal, que sobrevivió cuarenta días con él. Aun así, muchos expertos creen que el corazón artificial del futuro funcionará bajo este principio del flujo continuo.

Molécula de telomerasa, enzima cuya ausencia o síntesis defectuosa aparece implicada en algunas afecciones coronarias. La terapia génica podría corregir su mal funcionamiento.

EL SUSTITUTO ARTIFICIAL DEL FUTURO FUNCIONARÁ POR FLUJO CONTINUO, SIN PULSACIONES

3 TERAPIA GÉNICA: GEN BUENO POR GEN MALO

Remodelar genéticamente las células defectuosas del corazón para revertir una dolencia que pone en peligro a su dueño. Este es el objetivo de la terapia génica, que podría arreglar la vida de millones de pacientes de insuficiencia cardíaca o infarto. El método consistiría en introducir con ayuda de un vector –generalmente un virus inocuo– un nuevo gen en el ADN de los cardiomiocitos para que el corazón pueda superar sus propias deficiencias.

Por ahora, algunas pruebas con animales han resultado exitosas. Por ejemplo, científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

lograron en 2014 reactivar el gen de la telomerasa –enzima que permite el alargamiento de los telómeros o guardianes del ADN– en ratones adultos y mejorar su supervivencia tras un infarto. También se investiga la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

UNA TERAPIA INCIPIENTE. Entre los primeros test con personas, algunos se han dirigido a los genes implicados en las enzimas que regulan los movimientos de contracción y relajación del corazón, y cuya actividad disminuye cuando hay insuficiencia cardíaca. Por ahora los resultados son inciertos. Otros ensayos se han encaminado a usar un adeno-

virus asociado tipo 1 (AAV1) para introducir el gen SERCA2 en pacientes afectados por fallo cardíaco. Para Vicente Andrés, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), los adenovirus pueden ser los grandes aliados de la terapia génica en cardiología, pues "son poco inmunogénicos y permiten una expresión del gen a largo plazo".

Investigadores japoneses acaban de publicar un estudio en el que identifican por primera vez genes asociados a la enfermedad arterial periférica. Sin embargo, los expertos creen que queda mucho para que las terapias génicas sean una realidad.

4 TRASPLANTE DE ÓRGANOS ANIMALES

¿Será posible llegar a vivir un día con un corazón de un ser de otra especie distinta a la humana? La ciencia investiga en este campo, conocido como xenotrasplante, que podría aportar importantes ventajas, ya que sería una alternativa a la escasez de órganos provenientes de donaciones. La idea no es nueva; de hecho, el primer intento data de 1964. Lo llevó a cabo en Estados Unidos James Hardy, cirujano de la Universidad de Misisipi, quien implantó el corazón de un chimpancé a un enfermo cardíaco de 68 años, que murió noventa minutos más tarde, cuando el órgano del mono dejó de latir.

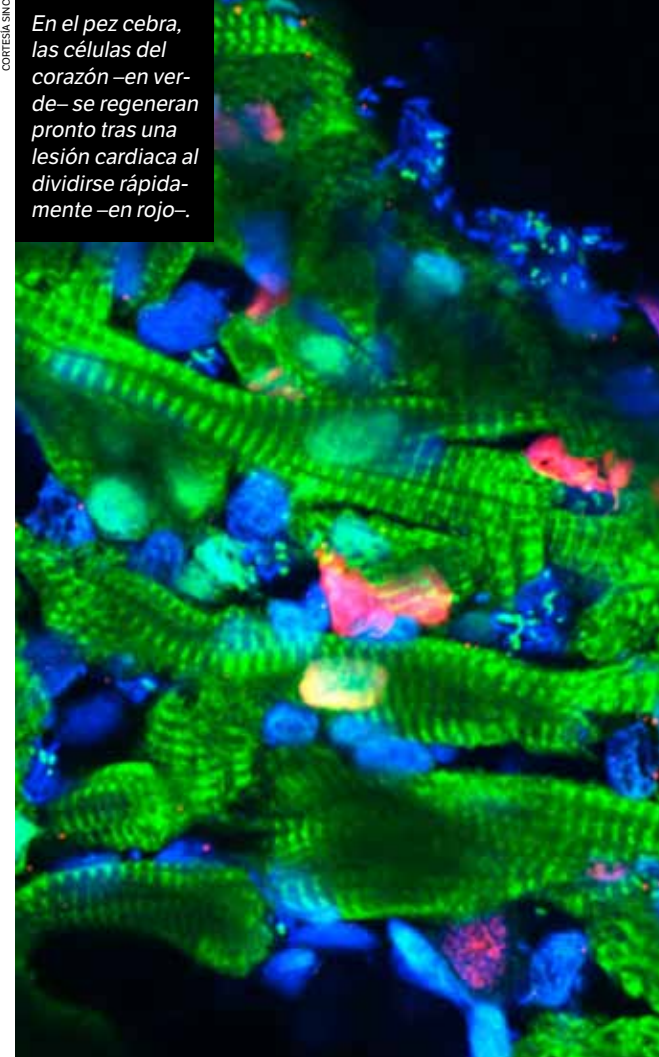
Desde entonces no se ha dejado de investigar en esta línea. Muhammad Mohiuddin, jefe de Trasplantes en el Instituto Nacional del Corazón de Maryland, ha logrado recientemente que un babuino viviera 945 días –más de dos años y medio– con el corazón genéticamente modificado de un cerdo implantado en su abdomen. Por aquí parece ir la estrategia que sigue la ciencia. En primer lugar, se ha visto que los órganos de la especie porcina resultan más viables que los de los primates para adaptarse al cuerpo humano. Por otro lado, hay que modificarlos genéticamente, *humanizarlos*, para que

nuestro organismo los acepte como propios y el sistema inmunitario no los ataque.

En uno de los últimos avances que marchan por esta línea, recogido en la revista *Science*, ha participado el biotecnólogo español Marc Güell. A través de la técnica CRISPR-Cas –cuyas creadoras acaban de recibir el Premio Princesa de Asturias de Investigación–, un equipo dirigido por George Church, de la Universidad de Harvard, ha logrado eliminar el material genético de 62 retrovirus instalados en el ADN del cerdo, un paso para el uso de sus órganos en humanos.

LECCIONES DEL PEZ CEBRA. No es la única especie que puede venir en nuestra ayuda. Tras un infarto, el cuerpo humano sufre graves secuelas, ya que la zona del corazón afectada se necrosa y deja de latir. Pero hay animales a los que un ataque cardíaco apenas les afecta. Por ejemplo, el pez cebra, cuyo corazón es capaz de regenerarse después de una lesión cardíaca gracias a su rápida división celular. Ventajas de estos peces: se mantienen bien en el laboratorio, son casi transparentes durante el desarrollo, ponen muchos huevos y su corazón, aunque tiene solo un ventrículo y una aurícula, está compuesto por cardiomiocitos como los nuestros.

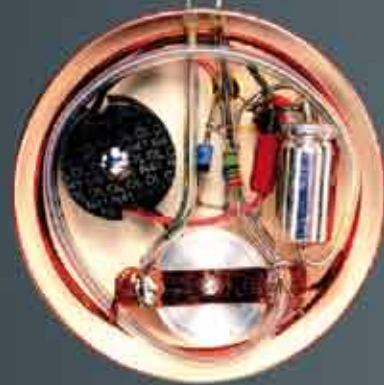
En el pez cebra, las células del corazón –en verde– se regeneran pronto tras una lesión cardíaca al dividirse rápidamente –en rojo–.



Corazón bioartificial creado en el Texas Heart Institute a partir de células cardíacas de cerdo.



Camino de la miniaturización. Aquí vemos la evolución de la tecnología del marcapasos a través de algunos de los modelos más populares. Su peso ha bajado de los 73,4 gramos de 1958 a apenas dos gramos en los prototipos actuales.



1958
Peso: 73,4 g
Volumen: 35 cc



1975
Peso: 60 g
Volumen: 27 cc



1995
Peso: 14 g
Volumen: 6 cc



2009
Peso: 23 g
Volumen: 12,8 cc



2013
Peso: 2 g
Volumen: 1 cc



Un cirujano y su asistente se preparan para implantar un marcapasos a un paciente. Actualmente, más de tres millones de personas en el mundo llevan en su región torácica, debajo de la piel, uno de estos dispositivos que regulan el ritmo cardíaco.

5 CONTROL DEL RITMO CARDIACO CON UN DISPOSITIVO ELECTRÓNICO

Cantaban los Hombres G que el marcapasos de Marta le "animaba el corazón", pero a millones de personas en todo el mundo les hace mucho más que eso. Este invento ha salvado y sigue salvando muchas vidas. Su funcionamiento básico es simple y apenas ha variado desde los primeros ensayos a inicios del siglo XX, aunque en la práctica se generalizó en los años 60. Se trata básicamente de un generador de impulsos eléctricos que se coloca bajo la piel, en un bolsillo subcutáneo practicado en el tórax superior, para controlar el ritmo cardíaco. Si este se altera, desencadena un

estímulo para que el órgano vital recupere el compás. Sin embargo, su aspecto y prestaciones han cambiado notablemente. Los actuales son mucho más ligeros, duraderos, seguros y fiables.

CONTROL EN RED. Muchos modelos han dejado de tener cables, lo cual supone evitar una fuente de infección. Los primeros del mundo se implantaron en los hospitales Infanta Cristina de Badajoz y de la La Paz, en Madrid. Otro paso importante es que el cardiólogo puede controlar su funcionamiento a través de internet. Así, si el mecanismo falla, se puede detectar precozmente sin tener que esperar,

como antes, a las revisiones anuales. Claro que esto tiene sus inconvenientes: como recordarán los fans de la serie *Homeland*, en una de sus primeras temporadas —¡atención, spoiler!—, el vicepresidente de Estados Unidos era asesinado mediante la manipulación remota de su marcapasos a través de la Web.

Junto a los tradicionales *cardiac pacemakers* —como se llaman estos aparatos en inglés—, coexisten otros dispositivos de la misma familia, como los resincronizadores (TRC), que, en lugar de estimular solo un ventrículo, estimulan los dos. Estos ingenios constan de tres cables y están in-

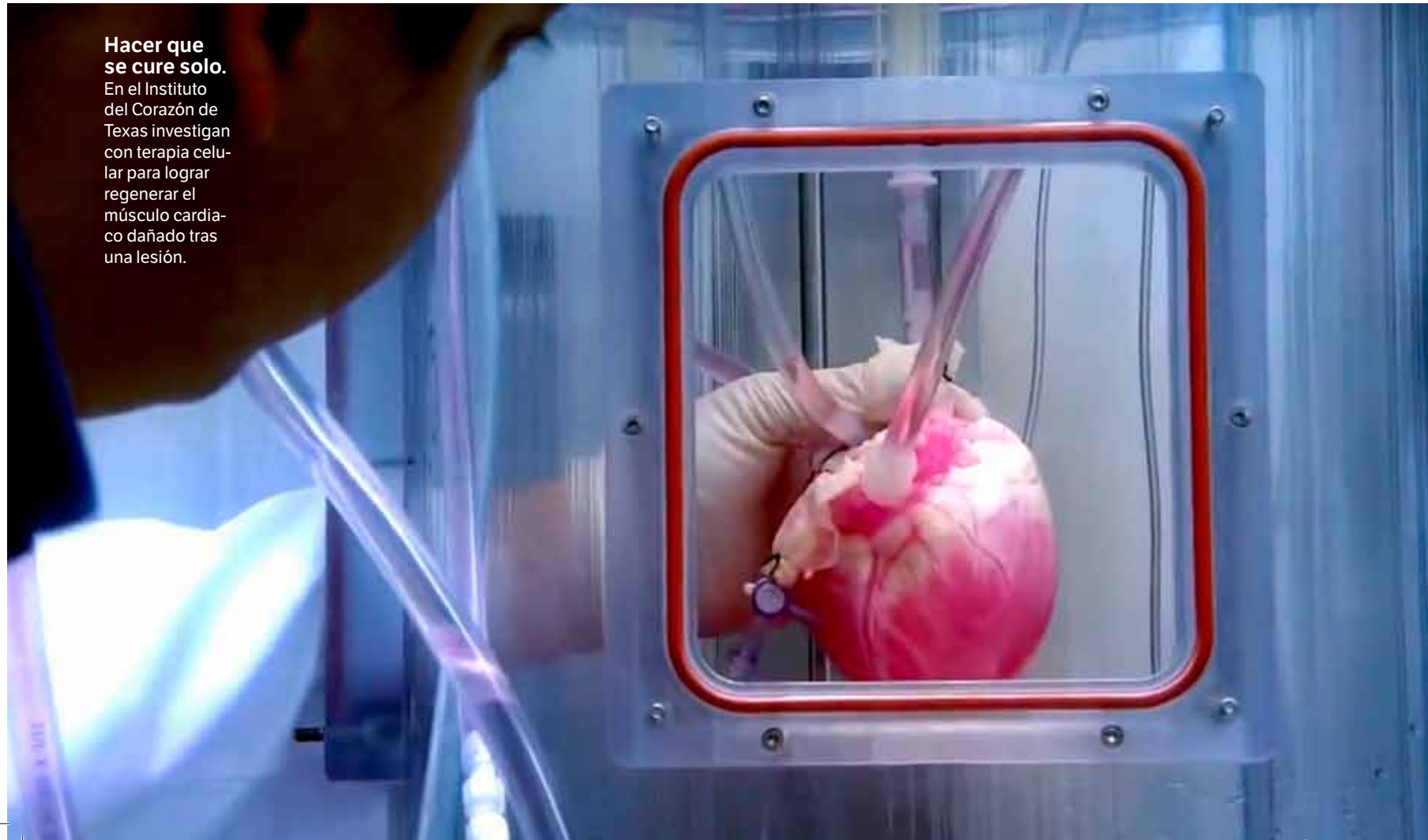
dicados para los casos más serios, al igual que los desfibriladores implantables, destinados a pacientes con arritmias ventriculares graves.

LOS PEQUEÑOS DOMINAN EL MUNDO. Además de la eliminación de los cables y el control telemático, la otra gran revolución en la tecnología del marcapasos ha sido la de la progresiva miniaturización. Desde que en 1958 el cirujano sueco Åke Senning colocara a un paciente el primer *pacemaker* implantable, el peso y tamaño de estos dispositivos se ha reducido notablemente. La compañía estadounidense St. Jude Medical,

una de las principales desarrolladoras de estas prótesis, muestra gráficamente su evolución en su página web. Si el primero, fabricado en 1958, pesaba 73,4 gramos y tenía un volumen de 35 cc, el modelo de 2013, llamado Nanostim, apenas pesa 2 g y ocupa 1 cc. Ese mismo año, su competidora Medtronic dio a luz a Micra, un marcapasos de solo 0,75 cc y 2,4 cm de longitud. La miniaturización es imparable en la medicina cardíaca: en 2015, investigadores de la Universidad de Lehigh, en Pensilvania, han logrado controlar el corazón de una mosca de la fruta a través de un haz de láser.

EL PRIMER MARCAPASOS SIN CABLES DEL MUNDO SE PUSO EN 2014 EN UN HOSPITAL DE BADAJOZ

Hacer que se cure solo. En el Instituto del Corazón de Texas investigan con terapia celular para lograr regenerar el músculo cardíaco dañado tras una lesión.



6 REGENERACIÓN CON CÉLULAS MADRE

Una de las estrategias cardiológicas que asoman la cabeza en los últimos años es intentar regenerar el corazón que ha quedado lesionado o gravemente deteriorado a causa de un infarto, en lugar de reemplazarlo por otro. La ciencia ha dudado mucho tiempo de que fuera viable esta posibilidad, ya que se considera que el corazón adulto de los mamíferos es un órgano con una capacidad proliferativa casi inexistente. Es decir, una vez muertos, los miocardiocitos, en teoría, ya no valen para nada. Pero la terapia celular está cambiando esta concepción, y hoy hay varias investigaciones en marcha.

A finales de 2014 se produjo en el Hospital Europeo Georges Pompidou de París una primicia mundial en este campo: el profesor de Cirugía Torácica y Cardiovascular Philippe Menasché implantó en el corazón de dos pacientes sendos parches compuestos de células creadas a partir de células madre embrionarias humanas. Estas últimas son aquellas que tienen la capacidad de fabricar todos los órganos, con la excepción de la placenta. Este tipo de terapia celular supone una gran esperanza: la de que un día millones de cora-

zones heridos o fatigados vuelvan a entrar en servicio y funcionar como si tal cosa. Se podría combatir la insuficiencia cardíaca, reparar el músculo vital y recuperar el ritmo de sus contracciones gracias a nuevas células de refresco capaces de especializarse y convertirse en eficientes miocardiocitos. Pero aún hay que esperar para que llegue ese momento. Un año después de la intervención, Menasché se muestra prudente: "El procedimiento resulta seguro, pero es difícil valorar su eficacia. Implantamos los parches durante dos operaciones a corazón abierto de baipás coronario, en casos con arterias y zonas del músculo muy dañadas. Los pacientes han mejorado, pero es difícil saber si se debe a los parches celulares. Parece poco probable que las células nuevas hayan podido colonizar el área lesionada y autotransformarse para crear nuevo tejido", admite este doctor.

METAMORFOSIS COMPLICADA. La idea de introducir células en el corazón no es nueva. Hace años se planteó esta terapia a partir de células madre mesenquimales, procedentes de la médula ósea, y la idea no se ha abandonado. Son más accesibles y fáciles

de conseguir, menos expuestas al rechazo y teóricamente son capaces de convertirse en cualquier otra. El reto es refinar el procedimiento para lograrlo. En laboratorio ya se ha hecho, pero en la práctica clínica está por ver.

Otra estrategia consiste en fomentar la capacidad proliferativa de los miocardiocitos, que es muy escasa, pero no inexistente. De hecho, hasta los veinte años de edad, el corazón puede renovar hasta el 1% de sus células musculares, porcentaje que decae a medida que envejecemos. Algunos investigadores intentan identificar las moléculas del ciclo celular que pueden afectar a la proliferación.

La última vía a mencionar trabaja con la llamada respuesta fibroproliferativa: cuando el tejido cardíaco muere tras un infarto, no desaparece. Ahí queda una cicatriz que, en realidad, pretende curar. En ella se forman los fibroblastos, las células más comunes del tejido conectivo. El científico japonés Shinya Yamanaka logró con ratones en 2006 convertir fibroblastos en células madre pluripotentes inducidas, capaces, teóricamente, de convertirse en cualquier célula adulta, incluidas las del corazón. ¿Lo veremos en humanos?