

Heart WATCH

INVIerno 2012

UN BOLETÍN PARA MÉDICOS PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



 TEXAS HEART[®] INSTITUTE
at St. Luke's Episcopal Hospital

Estudios de imagen de gen indicador pueden usarse para el control a largo plazo de células trasplantadas en el corazón porcino

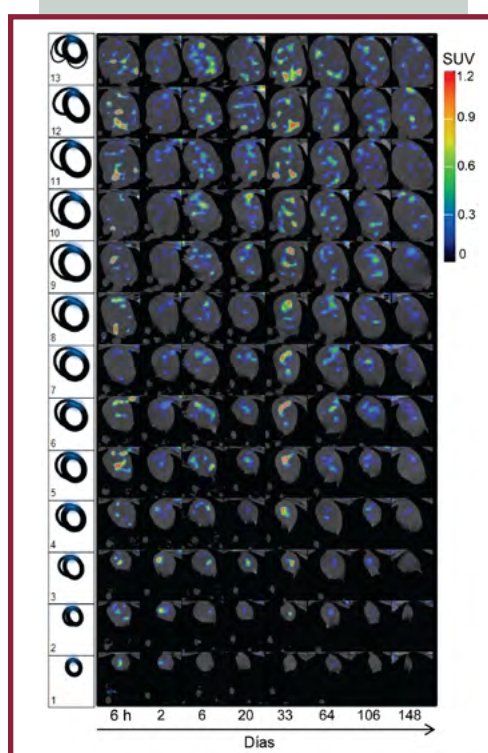
Resumen: Estudios repetitivos de imagen muestran una distribución bifásica de células madre mesenquimatosas trasplantadas que expresan un gen indicador en cerdos con infarto agudo de miocardio.

Aunque la terapia con células madre en pacientes con cardiopatías es prometedora, se desconoce el destino a largo plazo de las células trasplantadas después de que se administran en el corazón. Si fuera posible hacerles seguimiento *in vivo* por un tiempo prolongado, los investigadores podrían determinar mejor los mecanismos subyacentes de la terapia celular e idear formas de mejorar las ventajas de este novedoso método terapéutico.

Un grupo de investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) publicó recientemente los resultados de un estudio sobre técnicas de imagen para el control a largo plazo de células madre mesenquimatosas (CMM) que se habían trasplantado en cerdos con infarto agudo de miocardio (IAM) (*PLoS One* 2011;6:e22949). En el estudio, que se llevó a cabo en colaboración con investigadores del Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, se examinó el uso repetido de la tomografía por emisión de positrones en combinación con tomografía computarizada ([¹⁸F]FEAU PET/CT) para vigilar el destino a largo plazo de CMM que expresaban un gen indicador y que se habían inyectado por vía transendocárdica.

Los investigadores habían transducido las CMM con el gen de la timidina cinasa del virus del herpes tipo 1, una enzima que fosforila los análogos nucleósidos radiomarcados atrapados dentro de las células transducidas. Para vigilar estas células después de inyectarlas por vía transendocárdica, los investigadores obtuvieron imágenes con PET/CT tras la inyección intravenosa de un marcador radioactivo. «Nuestro objetivo era determinar qué tan factible era usar imágenes repetitivas de [¹⁸F]FEAU PET/CT durante un máximo de 5 meses para examinar la biodistribución, supervivencia e implantación a largo plazo de las CMM transducidas que se habían administrado por inyección transendocárdica guiada mediante mapeo con NOGA en cerdos con IAM», declara Emerson C. Perin, MD, PhD, director del Centro de Células Madre del THI e investigador principal del estudio en el THI del SLEH.

«Las modalidades actuales de imagen para el control de la terapia celular cardíaca requieren el marcado directo de las células con radionúclidos, lo cual se complica con un índice alto de falsos positivos y una duración limitada del control, debido a desintegración y eliminación del radionúclido», dice James T. Willerson, MD, presidente y director médico



Imágenes obtenidas mediante [¹⁸F]FEAU PET/CT de corazón porcino en varios tiempos de muestreo tras la administración transendocárdica de CMM transducidas. La columna de la izquierda muestra una representación de los ventrículos (óvalos gruesos), las aurículas (óvalos delgados) y la zona infartada (en azul). (Reimpresión de *PLoS One* 2011;6:e22949).

del THI en el SLEH, y uno de los investigadores del estudio. «En nuestro método, el gen indicador se expresa solamente en células vivas y se transmite a las células hijas. De este modo se pueden obtener imágenes por mucho tiempo y la desintegración del marcador radioactivo no representa un problema».

Los resultados de los estudios repetidos de imagen mostraron una distribución bifásica de las CMM tras la administración transendocárdica. A las 6 horas las células se identificaron claramente en el lugar de inyección y en las zonas de infarto adyacentes, y algunas de ellas habían migrado por

los vasos linfáticos cardíacos (*ver figura*). La señal de [¹⁸F]FEAU disminuyó rápidamente entre 2 y 6 días después de la inyección, pero luego aumentó gradualmente en la zona de inyección y en las zonas periinfartadas desde el día 6 hasta el 33, llegando al valor máximo a los 34 días. A los 64 días, la intensidad de la señal de [¹⁸F]FEAU disminuyó considerablemente en muchas regiones cardíacas pero todavía era detectable en la zona de inyección y en algunas de las zonas periinfartadas, entre ellas los ganglios linfáticos periaórticos y el seno linfático; la señal permaneció estable o presentó disminuciones mínimas por un periodo de hasta 5 meses.

«El análisis histológico de tejidos cardíacos obtenidos 35 y 150 días después de la inyección de las células confirmó la presencia de CMM en regiones que correspondían a puntos de acumulación de [¹⁸F]FEAU en las imágenes de PET/CT», dice el doctor Perin. «Además, nuestros estudios mostraron que las células trasplantadas pueden integrarse al tejido fibrovascular y a la vasculatura linfática en desarrollo y que varios tipos de células expresan el gen indicador, entre ellas miofibroblastos, células linfovasculares y células del endotelio microvascular y arterial».

El descubrimiento de que la descendencia de las células trasplantadas había sobrevivido mucho tiempo respalda la hipótesis de que la terapia celular aporta beneficios mediante un mecanismo paracrino. Por otra parte, el interesante descubrimiento de que las CMM pueden injertarse dentro del sistema linfático del corazón indica que las células trasplantadas pueden contribuir a la reparación cardíaca al participar en aspectos linfáticos del proceso de cicatrización.

«Hemos demostrado que es factible obtener imágenes no invasivas y repetidas de [¹⁸F]FEAU PET/CT para el control a largo plazo de CMM transducidas que expresan un gen indicador en cerdos con IAM», afirma el doctor Perin. «Además, hemos proporcionado pruebas preliminares importantes de que estas células pueden integrarse al endotelio linfático, lo cual apunta a la necesidad de estudiar más a fondo el papel que desempeña el sistema linfático en la reparación cardíaca». ●

Para más información:

Dr. Emerson C. Perin

832.355.9405

Dr. James T. Willerson

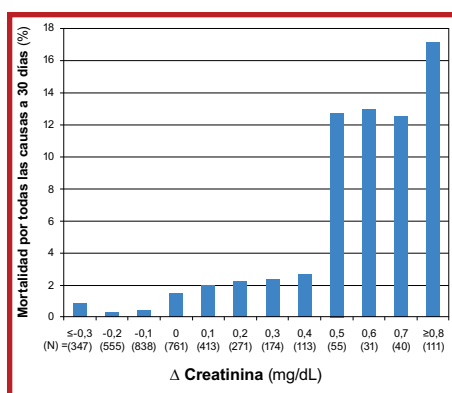
832.355.6839

La creatinina sérica postoperatoria podría ser un biomarcador de mortalidad tras el CABG

Resumen: Los aumentos subclínicos de las concentraciones séricas postoperatorias de creatinina predicen la mortalidad en pacientes que no padecen más que una insuficiencia renal moderada preoperatoria y que se someten a CABG con circulación extracorpórea.

Las concentraciones séricas de creatinina se emplean como biomarcadores del funcionamiento renal y como recurso para la estratificación del riesgo preoperatorio. Sin embargo, no se cuenta con mucha información que determine si las alteraciones postoperatorias de la creatinina sérica se asocian de manera independiente con la mortalidad en pacientes que se someten a cirugía de bypass aortocoronario (CABG, por sus siglas en inglés) con circulación extracorpórea (CEC) y que en el período preoperatorio tienen funcionamiento renal normal o diversos grados de insuficiencia renal. Tampoco se sabe si los desenlaces clínicos tras el CABG se ven afectados por alteraciones subclínicas de las concentraciones postoperatorias de creatinina sérica que no reúnen los criterios de insuficiencia renal según los sistemas de clasificación AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) o RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage*). Por estas razones, un grupo de investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) inició un estudio en el cual se realizó un análisis de regresión logística multifactorial en una cohorte retrospectiva de 3914 pacientes consecutivos que se sometieron a CABG con CEC (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; publicación electrónica anticipada a la impre- sa). Los datos se obtuvieron de la Base de Datos de Investigaciones Cardiovasculares del THI; el Departamento de Bioestadística y Epidemiología realizó los análisis estadísticos, bajo la dirección del doctor MacArthur Elayda. Los investigadores querían determinar si un cambio de la creatinina sérica postoperatoria constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad por todas las causas a 30 días en pacientes con funcionamiento renal normal o con diversos grados de insuficiencia renal preoperatoria. A fin de controlar por sesgos de selección, también realizaron regresión logística multifactorial en una cohorte ajustada por propensión compuesta por 2042 pacientes.

«Existe poca información que determine si los cambios *postoperatorios* de la creatinina sérica sirven de biomarcador independiente de mortalidad tras un CABG con CEC en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal *preoperatoria*», dice Wei Pan, MD, Director de Investigaciones en Anestesiología Cardiovascular del THI en el SLEH, quien es el autor principal del estudio. «Queremos evaluar los cambios de la creatinina sérica para ver si en todos los casos



Mortalidad por todas las causas a 30 días en relación con cada grado de cambio de la concentración de creatinina sérica en un grupo mixto de pacientes con funcionamiento renal preoperatorio normal o con insuficiencia renal preoperatoria leve o moderada. (Reimpreso con permiso de *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; publicación electrónica anticipada a la impre- sa).

«sirven de biomarcador sensible del funcionamiento renal preoperatorio».

Los investigadores descubrieron que las disminuciones de la creatinina sérica se asociaban con la reducción de la mortalidad por todas las causas a 30 días. En cambio, los aumentos subclínicos de la creatinina sérica se asociaban con el aumento de la mortalidad ($P<0,01$), incluso después de ajustar por propensión ($P=0,01$). Los pacientes con disminución de la creatinina sérica postoperatoria constituyeron aproximadamente el 50% de los pacientes con mortalidad más baja. Estos pacientes representaron el grupo base. Para efectos de los análisis estadísticos, los pacientes en los cuales la creatinina sérica no cambió se agruparon con pacientes que tuvieron aumentos leves (de 0,1 y 0,2 mg/dL) en comparación con los valores basales.

«Nuestros resultados muestran que en pacientes que se someten a CABG con CEC, un cambio postoperatorio de las concentraciones séricas de creatinina es un factor pronóstico independiente de mortalidad por todas las causas a 30 días si los pacientes tenían un funcionamiento renal normal o una insuficiencia renal leve o moderada en el período

preoperatorio», dice C. David Collard, MD, jefe de la División de Anestesiología Cardiovascular del THI en el SLEH y coautor del estudio (*ver figura*).

«Además, descubrimos que la disminución de la creatinina sérica tras un CABG con CEC se asocia con la mortalidad más baja; en contraste, incluso los aumentos pequeños de la creatinina sérica que no reúnen los criterios de AKIN ni de RIFLE se asocian con un aumento 3,9 veces mayor de la mortalidad por todas las causas a 30 días».

«Nuestros resultados indican que, independientemente del uso de la creatinina sérica como marcador de las alteraciones inmediatas del funcionamiento renal, los cambios en las concentraciones de la misma durante el período perioperatorio pueden ser un biomarcador sensible y fiable para predecir la mortalidad por todas las causas a 30 días en pacientes que se someten a CABG con CEC», agrega el doctor Pan. «Esto tiene importancia porque los cambios subclínicos de la creatinina sérica pueden ser útiles en el control del desenlace clínico tras un CABG al servir de advertencia temprana de que se requiere intervención clínica». ●

Para más información:

Dr. Wei Pan

Dr. C. David Collard

832.355.2666

Índice

Estudios de imagen de gen indicador pueden usarse para el control a largo plazo de células trasplantadas en el corazón porcino	1
La creatinina sérica postoperatoria podría ser un biomarcador de mortalidad tras el CABG	2
El funcionamiento renal en receptores de dispositivos de asistencia ventricular izquierda que requieren tratamiento sustitutivo renal puede mejorar	3
Se determina que la calcificación endomiocárdica es una causa de insuficiencia cardíaca	4
Novedoso anticuerpo biespecífico podría mejorar la retención de células madre trasplantadas en el miocardio lesionado	5
El Texas Heart Institute participa en primer estudio prospectivo multicéntrico de técnica completamente percutánea de reparación del AAA	6
Calendario	7

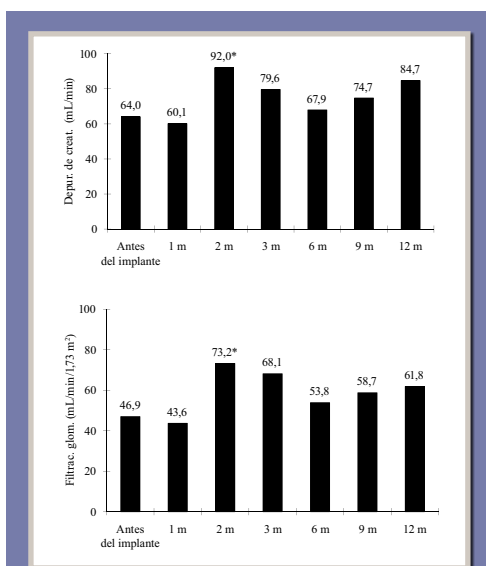
El funcionamiento renal de receptores de dispositivos de asistencia ventricular izquierda que requieren tratamiento sustitutivo renal puede mejorar

Resumen: En pacientes que reciben el HeartMate II y requieren tratamiento sustitutivo renal perioperatorio, los que presentan recuperación clínica después de la implantación pueden recobrar el funcionamiento renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, la implantación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) puede ofrecer un apoyo hemodinámico eficaz y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, la insuficiencia renal puede tener un efecto negativo en los desenlaces clínicos de pacientes con DAVI en quienes el deterioro del funcionamiento renal requiere tratamiento sustitutivo renal (TSR). Además, muchos centros exigen que los candidatos a trasplante cardíaco tengan una depuración de creatinina de 50 mL/min como mínimo. Los médicos emplean medicamentos inotrópicos y balones de contrapulsación intraaórtica en estos pacientes para mejorar el estado hemodinámico y el funcionamiento renal. Sin embargo, los cirujanos del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) han descubierto que la implantación de un DAVI puede ser otra alternativa.

En un estudio reciente (*J Heart Lung Transplant* 2011;30:182-7), O. H. Frazier, MD, director del Centro de Asistencia Cardíaca del THI en el SLEH, y su equipo revisaron sus experiencias con pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que requirieron TSR mediante diálisis por hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), hemodiálisis o ambas, después de recibir el DAVI de flujo continuo HeartMate II (fabricado por Thoratec Corporation, Pleasanton, California). De 107 pacientes consecutivos que recibieron el HeartMate II y sobrevivieron el implante más de 30 días, 15 requirieron TSR debido a acidemia grave, sobrecarga de volumen y diuresis inferior a 400 mL/día que no respondió al tratamiento diurético por más de 24 horas (con creatinina sérica de más de 2,0 mg/dL o una concentración de creatinina 1,5 veces mayor de la que tenían antes del implante). De estos 15 pacientes, 3 se sometieron a HFVVC y 12 recibieron HFVVC más hemodiálisis.

«El funcionamiento renal mejoró en los dos meses siguientes al inicio del apoyo con DAVI», afirma Rajko Radovancevic, MD, subdirector del Centro de Asistencia Cardíaca y coautor del estudio. «En 10 pacientes, el funcionamiento renal mejoró a tal punto que se pudo suspender el TSR. Posteriormente, dos de estos pacientes recibieron un trasplante de corazón, uno recibió trasplante de corazón y riñón, y dos fallecieron en casa por enfermedades que no tenían relación con el funcionamiento renal. Los otros cinco pacientes continúan teniendo una buena calidad de vida mientras esperan el trasplante de corazón».



Depuración de creatinina y filtración glomerular desde antes del implante hasta el seguimiento a los 12 meses o en el último resultado antes del trasplante o del fallecimiento (15 pacientes a 1, 2 y 3 meses; 12 a los 6 meses; 9 a los 9 meses; y 6 a los 12 meses).

*Los valores promedio alcanzaron significación estadística tras 2 meses de asistencia cardíaca ($P=0,041$ en la depuración de creatinina y $P=0,032$ en la filtración glomerular). (Reimpreso con permiso de *J Heart Lung Transplant* 2011;30:182-7).

El doctor Frazier y su equipo descubrieron que todos los indicadores de funcionamiento renal de los 10 pacientes después de retirar el TSR habían mejorado notablemente ($P<0,05$) en comparación con los valores obtenidos antes de implantar el HeartMate II. Antes del implante, las concentraciones de nitrógeno ureico y de creatinina sérica eran de 44 ± 25 y de $1,9\pm 0,6$ mg/dL respectivamente. La depuración de creatinina era de 64 ± 39 mL/min y la filtración glomerular era de $46,9\pm 20,7$ mL/min/1,73 m². En los 10 pacientes con HeartMate II en quienes se suspendió el TSR, las concentraciones de nitrógeno ureico y de creatinina sérica eran de 27 ± 15 y de $1,3\pm 0,6$ mg/dL respectivamente. La depuración de creatinina era de 96 ± 57 mL/min y la filtración

glomerular era de $78,4\pm 47,6$ mL/min/1,73 m².

«Podimos suspender el TSR en los 10 pacientes que se recuperaron del implante del DAVI y mejoraron hasta alcanzar la clase funcional I según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA). El funcionamiento renal comenzó a normalizarse dentro del primer mes de asistencia con el DAVI», dice el doctor Frazier. «Hacia el segundo mes, los valores de nitrógeno ureico, creatinina, filtración glomerular y depuración de creatinina eran normales en estos pacientes».

Independientemente de si el TSR continuó o se suspendió en los 15 pacientes que lo requirieron, el funcionamiento renal se normalizó dentro del primer mes de asistencia con DAVI y permaneció dentro de límites aceptables durante todo el año de seguimiento de los pacientes que seguían recibiendo asistencia con el HeartMate II o en el último resultado obtenido antes del trasplante de corazón o del fallecimiento (ver figura).

«Nuestros resultados muestran que la disfunción renal que requiere TSR tras el implante de un DAVI de flujo continuo mejoró lo suficiente como para suspender la asistencia renal en los pacientes que presentaron recuperación clínica», afirma el doctor Frazier. «Nuestra experiencia ha demostrado que un dispositivo de asistencia ventricular izquierda no tiene que ser pulsátil para mantener el funcionamiento normal del órgano afectado, en particular en lo que respecta al funcionamiento renal. Con base en nuestros resultados, las bombas de flujo continuo pueden ofrecer tasas aceptables de supervivencia incluso en pacientes con funcionamiento renal muy deteriorado que requieren TSR». ●

Para más información:

Dr. O. H. Frazier
832.355.3000

Se determina que la calcificación endomiocárdica es una causa de insuficiencia cardíaca

Resumen: En un caso poco común, la calcificación cardíaca extensa e inexplicable causó insuficiencia renal progresiva en un varón joven.

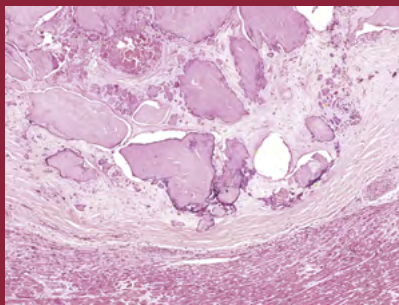
La calcificación masiva del miocardio es poco común. El calcio puede depositarse en el interior del miocardio a consecuencia de alteraciones en la homeostasis del calcio o de procesos patológicos locales. La calcificación importante del miocardio puede causar cardiomiopatía dilatada y restrictiva, que finalmente conduce a insuficiencia cardíaca congestiva resistente al tratamiento.

Los patólogos cardiovasculares del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) hallaron recientemente un caso poco común e inexplicable de calcificación cardíaca masiva en un varón de 20 años con cardiomiopatía restrictiva grave. Sus resultados figuran en un caso clínico publicado en *Cardiovascular Pathology* (2011;20:e185–e188).

«Nos remitieron al paciente para evaluación previa a un trasplante de corazón», dice Ana María Segura, MD, MPH, científica de investigaciones en Patología Cardiovascular del THI en el SLEH, quien intervino en el caso. «A pesar del tratamiento médico intensivo, el paciente tenía insuficiencia cardíaca de clase funcional IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York [NYHA], en fase D. En la tomografía computarizada sin contraste se observaba hipertrofia cardíaca considerable —especialmente de la aurícula izquierda— y el ventrículo izquierdo y el anillo mitral mostraban calcificación extensa. El paciente no presentaba elevación importante de la resistencia pulmonar ni gradiente transpulmonar, lo cual indicaba que era candidato idóneo para un trasplante de corazón».

En sus antecedentes médicos figuraban muchas hospitalizaciones entre los 6 y los 8 años por infecciones respiratorias y obstrucciones bronquiales. Cuando el paciente tenía 8 años se descubrió que tenía dilatación de la aurícula izquierda e insuficiencia de la válvula mitral por debilitamiento del tejido conjuntivo de las valvas. Posteriormente presentó disnea durante el ejercicio aeróbico y su estado empeoró progresivamente. A los 15 años le diagnosticaron una forma leve de cardiomiopatía restrictiva, que continuó empeorando durante los siguientes cinco años.

Después de que lo evaluáramos en el THI, el paciente ingresó a la lista de espera para trasplante de corazón. Cinco meses más tarde se sometió con éxito a un trasplante ortotópico. En esa ocasión, en cortes microscópicos del corazón original del paciente se observaron múltiples nódulos de calcio que se asociaron con necrosis e inflamación granulomatosa



Corte histológico que muestra numerosos nódulos calcificados en el ventrículo izquierdo del corazón natural de un paciente de 20 años que se sometió a trasplante de corazón debido a cardiomiopatía restrictiva e insuficiencia cardíaca progresiva (hematoxilina y eosina, aumento $\times 10$). (Reimpreso con permiso de *Cardiovascular Pathol* 2011;20:e185–e188).

(ver figura). Los nódulos se encontraban en la región subendocárdica, extendiéndose de manera focal al interior del miocardio. Las tinciones especiales para bacilos acidorresistentes y hongos fueron negativas.

«La calcificación masiva que se observaba en el corazón de este paciente era sorprendente», dice L. Maximilian Buja, MD, director de Investigaciones en Patología Cardiovascular del THI en el SLEH, quien revisó el caso. «Examinamos atentamente los antecedentes del paciente y la presentación clínica en busca de posibles causas de la calcificación endomiocárdica».

Las causas más comunes de la calcificación miocárdica comprenden un infarto previo de miocardio, fibrosis endomiocárdica, infecciones (como la tuberculosis), insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo. También puede presentarse calcificación miocárdica en pacientes con enfermedades subyacentes, como trastornos autoinmunitarios, que predispongan al corazón a las calcificaciones. Además, los tumores de miocardio —en especial los mixomas, los fibromas y los osteosarcomas metastásicos— pueden contener focos de calcificación.

«Como dato sorprendente, nuestro paciente no había tenido antes un infarto de miocardio ni se pudo detectar ninguna otra enfermedad que pudiera

explicar la causa de los nódulos calcificados del corazón», comenta el doctor Buja. «Diecinueve meses después del trasplante, el paciente permanece en la clase funcional I, según la NYHA. Hasta donde sabemos, este es el primer caso documentado de calcificación nodular endomiocárdica idiopática que ocasiona insuficiencia cardíaca». ●

Para más información:

Dr. L. Maximilian Buja

713.500.3062

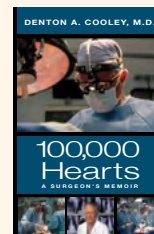
Dra. Ana María Segura

832.355.7202

DENTON A. COOLEY, MD, FUNDADOR DEL TEXAS HEART INSTITUTE, PUBLICA SUS MEMORIAS

Denton A. Cooley, fundador, cirujano en jefe y presidente emérito del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI), escribió el libro *100,000 Hearts: A Surgeon's Memoir* («100.000 corazones: memorias de un cirujano»), que está a la venta por Internet y en librerías. El título hace

referencia al número de operaciones de corazón abierto que el doctor Cooley y su equipo realizaron en el THI durante su larga y excepcional carrera. El doctor Cooley, famoso por haber realizado el primer implante de corazón artificial en 1969, relata en el libro cómo un muchacho tímido de Houston llegó a ser un cirujano de renombre mundial. Comienza con los recuerdos de la infancia y luego narra sus experiencias en la Universidad de Texas, a la que asistió con una beca de basquetbol. El doctor Cooley describe sus años de práctica en la Facultad de Medicina Johns Hopkins, (donde participó en 1944 en la famosa intervención quirúrgica para la cianosis congénita, que estimuló su interés en la cirugía cardíaca) y en el hospital Brompton para Enfermedades del Tórax de Londres. El libro también habla de su vida personal y de su enemistad y posterior reconciliación con su rival, el cirujano cardíaco Michael E. DeBakey. Puesto que el doctor Cooley fue pionero de muchas operaciones que hoy en día se consideran corrientes, está singularmente calificado para describir los albores y la evolución de la cirugía cardiovascular.



Novedoso anticuerpo biespecífico podría mejorar la retención de células madre trasplantadas en el miocardio lesionado

Resumen: Un nuevo anticuerpo biespecífico promueve la adhesión de células precursoras histoespecíficas del estroma derivadas de la médula ósea a un antígeno marcador del miocardio lesionado.

La terapia con células

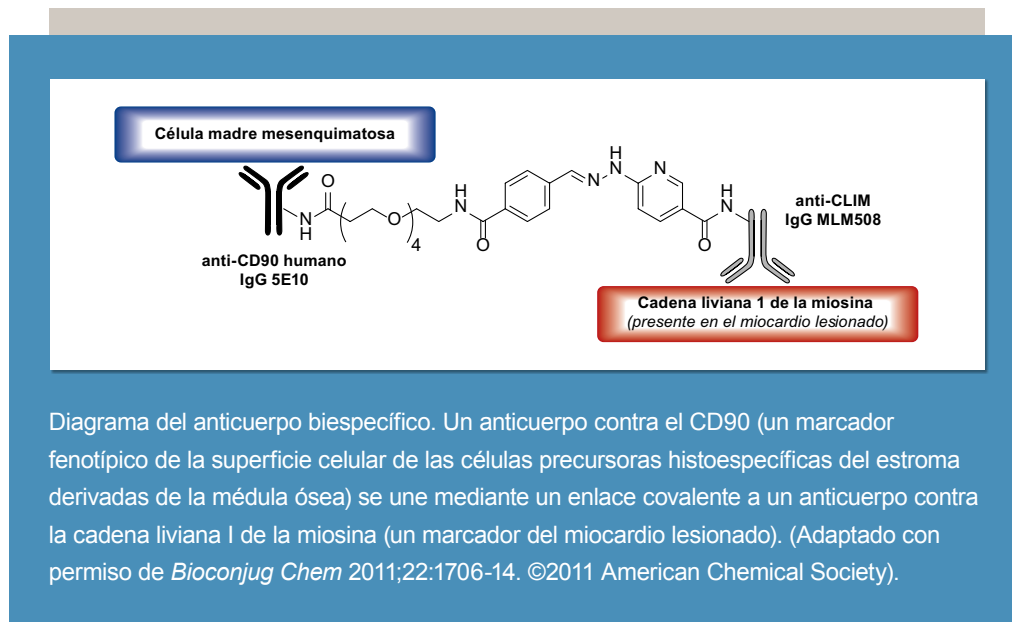
madre es un tratamiento prometedor para pacientes con cardiopatías. Sin embargo, su eficacia puede verse limitada por las bajas tasas de retención e implantación de las células madre. Una forma de mejorar la retención es dirigir las células madre a los tejidos lesionados mediante un anticuerpo biespecífico, es decir, un anticuerpo con especificidad doble: tanto por la célula madre como por el tejido lesionado. Este método se ha usado para enviar células madre hematopoyéticas CD34+ al miocardio infartado en roedores.

Un grupo de investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y del Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas ha ampliado esta tecnología al crear un anticuerpo biespecífico dirigido contra otro tipo de células madre: las células precursoras histoespecíficas del estroma derivadas de la médula ósea (cuyo nombre abreviaremos aquí como «CPHEMO») (*Bioconjug Chem* 2011;22:1706-14). Se trata de células de tipo mesenquimatoso que pueden diferenciarse en muchas líneas celulares. En estudios preclínicos se ha demostrado que mejoran el funcionamiento cardíaco después del infarto agudo de miocardio.

«El objetivo de este estudio era crear y ensayar un novedoso anticuerpo biespecífico que enviara las CPHEMO al miocardio lesionado», explica Darren G. Woodside, PhD, subdirector del Laboratorio de Investigación en Cardiología Molecular Wafic Said del THI en el SLEH.

El anticuerpo biespecífico creado por el doctor Woodside y sus colegas está compuesto por dos anticuerpos unidos por enlaces covalentes (*ver figura*). El brazo del anticuerpo cuya diana es el tejido cardíaco contiene un anticuerpo monoclonal específico contra la cadena liviana I de la miosina (CLIM), que se encuentra en el tejido intersticial del miocardio lesionado. El brazo cuya diana es la célula madre contiene un anticuerpo monoclonal que reconoce el marcador fenotípico de superficie CD90, que se encuentra en las CPHEMO.

Los investigadores generaron el anticuerpo biespecífico anti-CD90 × anti-CLIM en un proceso de dos pasos. Primero, cada anticuerpo individual se modificó con una sustancia que constituyera su par reactivo desde el punto de vista químico. Luego, los dos anticuerpos se unieron mediante estas modificaciones covalentes. El sistema específico



de enlace químico que se empleó en este estudio tiene varias ventajas: impide la formación de homodímeros de los anticuerpos (que solo se unirían a uno de los antígenos), permite la cuantificación rápida de modificaciones del anticuerpo y facilita el control inmediato de la generación de anticuerpos biespecíficos sin destruirlos.

«Después de generar el anticuerpo, tuvimos que asegurarnos de que cada brazo pudiera unirse a su antígeno diana después de haber pasado por la modificación química», dice el doctor Woodside. «Nuestros estudios *in vitro* mostraron que la inmunoreactividad de cada anticuerpo no se había reducido en la forma combinada: el anticuerpo biespecífico podía unirse a las CPHEMO porcinas y a la CLIM recombinante purificada».

«También realizamos análisis de diferenciación osteogénica, adipogénica y condrogénica en presencia de anticuerpo anti-CD90 no modificado y confirmamos que la unión de dicho anticuerpo a las CPHEMO no impide su capacidad de diferenciación», agrega el doctor Woodside.

Por último, para determinar si el anticuerpo biespecífico podía aumentar la unión de las CPHEMO a la CLIM (el marcador de miocardio lesionado), los investigadores realizaron análisis en cámara de flujo con placas paralelas, en los que las CPHEMO porcinas previamente tratadas con

el anticuerpo biespecífico se perfundieron en una cámara de flujo que contenía CLIM inmovilizadas. «Estos análisis indicaron que el anticuerpo biespecífico puede fijar las CPHEMO a la CLIM *in vitro*, incluso en condiciones fisiológicas de auténtico estrés, superiores a las que las células encuentran al emigrar de la vasculatura en un entorno inflamatorio», afirma el doctor Woodside.

«En resumen, hemos creado un novedoso anticuerpo biespecífico anti CD90 × anti CLIM que puede dirigir las CPHEMO al tejido cardíaco lesionado y potenciar los beneficios de la terapia con células madre», dice el doctor Woodside. «Cada brazo del anticuerpo es funcional y el anticuerpo puede fijar las CPHEMO a la CLIM en condiciones *in vitro* rigurosas. El siguiente paso es ensayar el anticuerpo biespecífico en un modelo porcino y determinar si aumenta la retención de células madre trasplantadas en el miocardio lesionado». ●

Para más información:

Dr. Darren G. Woodside

832.355.9084

El Texas Heart Institute participa en primer estudio prospectivo multicéntrico de técnica completamente percutánea de reparación del AAA

Resumen: El primer estudio prospectivo multicéntrico de una reparación completamente percutánea del aneurisma de aorta abdominal con la técnica de «precierre» ha tenido resultados iniciales prometedores.

El tipo más común de aneurisma aórtico es el aneurisma de aorta abdominal (AAA), cuyo tratamiento se realiza, por lo general, por vía endovascular. En la reparación endovascular normalmente se inserta por la arteria femoral un catéter que lleva una endoprótesis cubierta (*stent-graft*) y se hace avanzar hasta el interior de la aorta abdominal, donde se despliega la endoprótesis para excluir el aneurisma de la circulación. Esta intervención implica un trauma quirúrgico mucho menor que la reparación abierta del aneurisma. La reparación aórtica endovascular completamente percutánea (RAEP) requiere por lo general solo dos heridas por punción en la porción proximal de la arteria femoral para insertar las cánulas. Sin embargo, en los AAA que requieren endoprótesis cubiertas más grandes, los orificios de punción a veces son lo suficientemente grandes como para que las complicaciones de las heridas sean motivo de preocupación.

Periféricas del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y un grupo de colegas de otros 18 centros de los Estados Unidos están realizando el primer estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado de RAEP con técnicas establecidas de precierre.

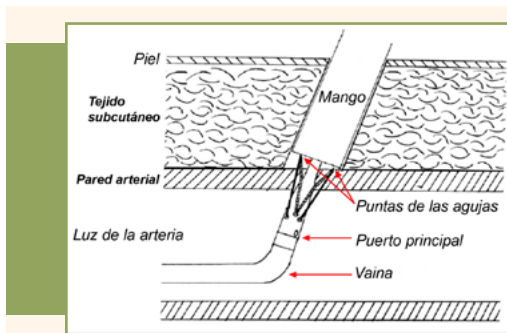
Antes de que se iniciara la asignación aleatoria para el estudio, cada uno de los centros participantes tuvo que realizar dos intervenciones de RAEP para demostrar la competencia de los médicos en la técnica de precierre. Como resultado, se obtuvieron datos preliminares de 38 pacientes (2 de cada uno de los 19 centros) entre abril de 2010 y mayo de 2011. Estos resultados se publicaron recientemente en el *Journal of Cardiovascular Surgery* (2011;52:651-9). El nombre del doctor Krajcer figura en primer lugar entre los autores del artículo.

Todos los pacientes tenían un AAA de más de 5 cm de diámetro o que estaba aumentando de tamaño rápidamente (las indicaciones corrientes de

días fueron alentadores. De los 37 pacientes en los que tuvo éxito la técnica, solo uno tuvo complicaciones importantes después de la intervención. Este paciente, que no guardó reposo en cama durante la recuperación, presentó un pseudoaneurisma de la porción proximal de la arteria femoral con oclusión e isquemia del miembro inferior. El tratamiento de estas complicaciones las resolvió con éxito.

Otros datos postoperatorios indican también que la RAEP con cierre arterial percutáneo se asocia con una recuperación rápida. El tiempo promedio desde la intervención hasta el alta hospitalaria fue de 1,4 días. Además, durante el alta se pidió a los pacientes que calificaran el dolor en la ingle en una escala de 0 (ausencia de dolor) a 10 (el peor dolor imaginable), obteniéndose una calificación media de 1,6.

«Estos resultados preliminares indican que la RAEP con cierre arterial percutáneo es inocua y eficaz», concluye el doctor Krajcer. «Claro está que esperamos tener datos mucho más concluyentes durante este año que sigue, cuando termine el estudio aleatorizado». ●



Dispositivo de cierre percutáneo que introduce agujas de sutura en la luz de la arteria para cerrar la herida más adelante.

Para solucionar este problema, algunos médicos recomiendan el uso de dispositivos de cierre arterial percutáneo durante la RAEP. Estos dispositivos se usan en la técnica de «precierre», mediante la cual las agujas de sutura se introducen en la porción proximal de la arteria femoral al comienzo de la intervención endovascular y se usan para cerrar la herida al final de la intervención (*ver figura*). Este técnica le permite al intervencionista suturar punciones más grandes que las que podría cerrar si las agujas de sutura no se introdujeran sino hasta el final de la intervención.

El respaldo que recibe la técnica de precierre se basa en los resultados de estudios de centros individuales y en casos clínicos conocidos. Para aclarar el valor del uso de esta técnica con dispositivos de cierre percutáneo, Zvonimir Krajcer, MD, codirector del Servicio de Enfermedades Vasculares

que se requiere intervención en los casos de AAA). Los demás criterios para participar en el estudio consistían en tener una anatomía vascular que se prestara para la exclusión endovascular del AAA y para la sutura mediante la técnica de precierre de los puntos de acceso de la porción proximal de la arteria femoral. En todos los casos, la técnica de introducción previa de las agujas de sutura se realizó con uno de los siguientes dispositivos fabricados por Abbott Vascular (de Redwood City, California): el sistema Perclose ProGlide y el sistema Prostar XL.

«La técnica se realizó con éxito en 37 de los 38 pacientes, incluso en los 6 pacientes en los cuales se realizó una segunda intervención con precierre en la arteria femoral opuesta», dice el doctor Krajcer. «El tiempo promedio para lograr la hemostasia fue de solo 6 minutos. Además, todos los desenlaces clínicos a 30

Para más información:

Dr. Zvonimir Krajcer

713.790.9401

EL TEXAS HEART INSTITUTE LANZA SU PRIMERA APLICACIÓN INFORMÁTICA

El Texas Heart Institute lanzó su primera aplicación para iPhone, iPad y Android. Se trata de *Auscultation Primer*, una herramienta que les permite a médicos, enfermeras y estudiantes de medicina practicar a oír los ruidos del corazón para diagnosticar enfermedades cardiovasculares. *Auscultation Primer* contiene algunos de los ruidos y soplos más comunes del corazón, tomados de grabaciones en vivo. Cada grabación está acompañada por un fonocardiograma y un electrocardiograma para establecer la correlación temporal de los eventos cardíacos. El doctor James M. Wilson, director de Educación en Cardiología del THI, dirigió el equipo que creó la aplicación, que se puede descargar gratis de muchos sitios. En los primeros 10 días después del lanzamiento hubo más de 1100 descargas del programa por parte de usuarios de todo el mundo. La aplicación ha recibido excelentes calificaciones de los críticos. Al ofrecer un alcance global, la aplicación se ha constituido en la herramienta más reciente del THI para reducir los efectos de las enfermedades cardiovasculares a través de la investigación y la educación.

TEXAS HEART INSTITUTE

Scientific Publications

Mail Code 1-194

P.O. Box 20345

Houston, TX 77225-0345

texasheart.org

HeartWATCH

CONSEJO EDITORIAL

Roberta C. Bogaev, MD
Benjamin Y. C. Cheong, MD
William E. Cohn, MD
Patrick J. Hogan, MD
Scott A. LeMaire, MD
George J. Reul, MD
James M. Wilson, MD

COMISIÓN CONSULTIVA

Denton A. Cooley, MD
Joseph S. Coselli, MD
O. H. Frazier, MD
Zvonimir Krajcer, MD
James T. Willerson, MD

REDACCIÓN

Rebecca Bartow, PhD
Chrissie Chambers, MA, ELS
Virginia Fairchild
Elizabeth Massey Gendel, PhD
Diana Kirkland
Marianne Mallia, ELS
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Nicole Stancel, PhD

DISEÑADORES DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo, ACE
James Philpot, ACE

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

© 2012 TEXAS HEART INSTITUTE
at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas



Portada: Joya donada por Mariquita Masterson para la exposición *Celebration of Hearts* (Celebración de corazones) en el Museo Wallace D. Wilson del Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital, edificio Denton A. Cooley.

Calendario de eventos

SIMPOSIOS DE FORMACIÓN MÉDICA CONTINUA DEL TEXAS HEART INSTITUTE

Second Annual DERC Diabetes Symposium

Marriot Medical Center
28 de enero de 2012 • Houston, Texas
Directores del programa: Mandeep Bajaj, MD,
y Lawrence Chan, MD

Thirteenth Symposium on Cardiac Arrhythmias: Practical Approach to Heart Rhythm Disorders

The Houstonian Hotel
18 de febrero de 2012 • Houston, Texas
Director del programa: Ali Massumi, MD

Houston Echo Review 2012: Echo for the Echo Board

Texas Heart Institute
13-14 de abril de 2012 • Houston, Texas
Director del programa: Raymond Stainback, MD

REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

Society of Thoracic Surgeons 48th Annual Meeting

28 de enero-1 de febrero de 2012 •
Fort Lauderdale, Florida
www.sts.org/education-meetings/sts-annual-meeting

International Society for Heart and Lung Transplantation 32nd Annual Meeting and Scientific Sessions

18-21 de abril de 2012 • Praga, República Checa
www.ishlt.org/meetings/annualMeeting.asp

American Association for Thoracic Surgery 92nd Annual Meeting

28 de abril-2 de mayo de 2012 • San Francisco, California
www.aats.org/annualmeeting/

Heart Rhythm Society 33rd Annual Scientific Sessions

9-12 de mayo de 2012 • Boston, Massachusetts
www.hrsonline.org/sessions/

Para obtener más información sobre las actividades de FMC del Instituto del Corazón de Texas, por favor escriba a cme@texasheart.org o llame al 832.355.2157. Para ver o realizar algunos cursos de FMC (se ofrecen certificados en línea), visite www.cme.texasheart.org. Se agregan cursos nuevos periódicamente.



Durante 21 años consecutivos, el Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital ha figurado entre los 10 mejores centros de cardiología de los Estados Unidos en la guía anual de *U.S. News & World Report*, «America's Best Hospitals» (Los mejores hospitales de los Estados Unidos).