

Heart **WATCH** VERANO 2010

UN BOLETÍN PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



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

La supervivencia a largo plazo de las células CD34+ trasplantadas contribuye a una mejor función cardíaca

Resumen: Un grupo de investigadores está rastreando el destino de células CD34+ humanas que se habían inyectado en ratones tras un infarto de miocardio para determinar cuánto tiempo duran en el corazón.

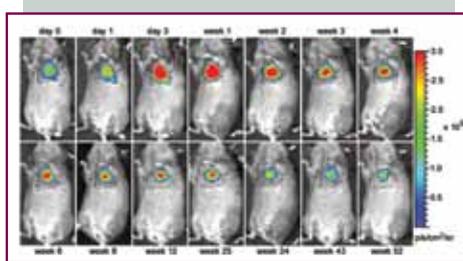
Se están perfeccionando

terapias celulares para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y en estudios clínicos se están usando células CD34+ humanas para el tratamiento del infarto de miocardio. Sin embargo, es difícil rastrear el destino de las células trasplantadas en los corazones que reciben tratamiento, incluso post mórtem. Por consiguiente, no se sabe cuánto tiempo duran estas células en el corazón, a qué mecanismos subyacentes se debe la mejoría funcional ni si esta mejoría es prolongada.

El destino de las células CD34+ inyectadas en el corazón ha sido el punto central de extensas investigaciones realizadas por Edward T. H. Yeh, MD, catedrático y director del departamento de Cardiología del Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas y Erudito McNair del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). Mediante un modelo de infarto de miocardio en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y nuevas técnicas de obtención de imágenes, el equipo de investigación del doctor Yeh ha demostrado que los mecanismos de acción responsables de la mejoría funcional cardíaca tras el tratamiento con células CD34+ son la angiogenia, el efecto paracrina o ambos (*Circ Res* 2010;106:1904-11).

«Hemos demostrado antes que la fusión de las células CD34+ con los cardiomiocitos está mediada por la interacción entre la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la integrina $\alpha 4\beta 1$, después de lo cual las células fusionadas reanudan el ciclo celular y se transforman en nuevos cardiomiocitos», declara el doctor Yeh. «Este descubrimiento tiene importancia biológica porque significa que la miogenia puede bloquearse por anticuerpos contra la VCAM-1 o contra la integrina $\alpha 4\beta 1$, pero no por anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En cambio, la angiogenia puede bloquearse por anticuerpos contra el VEGF pero no por anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 1$. Por consiguiente, la miogenia se puede distinguir de la angiogenia con base en el bloqueo selectivo mediante anticuerpos, y el aporte relativo de la miogenia y la angiogenia a la reparación cardíaca se puede determinar en el modelo con ratones afectados por SCID.»

El doctor Yeh y su equipo construyeron un vector informador de fusión triple que codifica la síntesis de proteína verde fluorescente mejorada para la selección celular, de la luciferasa de las luciérnagas para la obtención de imágenes por bioluminiscencia y de la timidincinasa del virus del herpes simple de tipo 1



En la fotografía de un ratón con SCID (ratón representativo) se superpone la señal de bioluminiscencia del corazón correspondiente a cada uno de los tiempos indicados de muestreo, tras la inyección de células CD34+ humanas. (Reproducida de Wang J, et al. *Circ Res* 2010;106(12):1904-11.)

para la obtención de imágenes por tomografía con emisión de positrones. Los investigadores usaron el vector informador, junto con resonancia magnética y tomografía computarizada, para rastrear las células trasplantadas *in vivo*.

Las imágenes por bioluminiscencia demostraron que las células CD34+ inyectadas sobrevivieron más de 12 meses en el corazón de los ratones con SCID. La resonancia magnética cardíaca mostró que la fracción de eyección ventricular izquierda mejoró notablemente en los ratones que habían recibido tratamiento en comparación con los ratones del grupo de control, por un período de hasta 52 semanas después de la inyección de las células ($P < 0,05$). Además, el tratamiento con anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 1$ inhibió la generación de cardiomiocitos derivados de las células humanas, mientras que el tratamiento con anticuerpos contra el VEGF bloqueó la producción de células endoteliales derivadas de las células humanas. Como dato interesante, la mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierda que se observó en los ratones tratados con células CD34+ se bloqueó completamente con el tratamiento con los anticuerpos contra el VEGF, pero no con el tratamiento con los anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 1$.

«Este estudio contribuyó a resolver muchos interrogantes acerca de las células CD34+, desde la forma fiable de rastrearlas hasta la manera en que mejoran la función cardíaca», afirma el doctor Yeh. «En primer lugar, pudimos corregistrar imágenes por resonancia magnética, microtomografía por emisión

de positrones, microtomografía computarizada y bioluminiscencia para lograr obtener información anatómica y funcional acerca de células CD34+ trasplantadas en ratones con SCID que han sufrido un infarto de miocardio experimental. En segundo lugar, demostramos que las imágenes por bioluminiscencia pueden rastrear a largo plazo las células CD34+ trasplantadas y que podemos usar imágenes de microtomografía por emisión de positrones, microtomografía computarizada y resonancia magnética para ubicar dichas células con exactitud. En tercer lugar, demostramos que la supervivencia a largo plazo de las células CD34+ trasplantadas contribuye a la mejoría prolongada de la función cardíaca. Por último, al usar el bloqueo selectivo con anticuerpos, demostramos que la angiogenia, el efecto paracrina o ambos mecanismos desempeñan un papel fundamental en el mejoramiento de la función cardíaca después de la terapia con células CD34+» ●

Para más información:

Dr. Edward T. H. Yeh

713.792.6242

LOS DOCTORES DENTON A. COOLEY Y JAMES T. WILLERSON RECIBEN GALARDONES POR SUS LOGROS CIENTÍFICOS

Tanto el presidente como el presidente emérito del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) fueron objeto recientemente de homenajes por sus aportes a la ciencia. El 8 de abril de 2010, durante la 130.ª Reunión Anual de la *American Surgical Association* (Asociación Estadounidense de Cirugía), el doctor Denton A. Cooley, fundador y presidente emérito del THI en el SLEH, recibió la medalla al Logro Científico de 2010. Este galardón, que es el más importante que otorga la Asociación, se debe al «destacado servicio del doctor Cooley a la cirugía» y se suma a más de 120 premios que ha recibido. El 13 de mayo de 2010, el doctor James T. Willerson, presidente y director médico del THI en el SLEH, recibió el premio del *Houston Technology Center* (Centro de Tecnología de Houston o HTC) a los logros de toda una vida en las ciencias biológicas. El doctor Willerson recibió un homenaje con otros cuatro dirigentes de la industria por «la dedicación, la innovación y las nuevas tecnologías que han generado empleo y desarrollo económico», según lo expresó Walter Ulrich, presidente y director ejecutivo del HTC. El doctor Willerson también ha recibido muchos más galardones nacionales e internacionales.

Un simple análisis de sangre es tan eficaz como una biopsia en la vigilancia del rechazo del trasplante de corazón

Resumen: El uso de perfiles de expresión génica para vigilar el rechazo del tejido en pacientes seleccionados que han recibido un trasplante de corazón contribuye a evitar la realización de biopsias endomiocárdicas

La biopsia endomiocárdica

es el principal método para vigilar el rechazo del tejido en los pacientes de trasplante de corazón, pero ocasiona molestias a los pacientes y se asocia con complicaciones graves, aunque poco frecuentes. Una alternativa a la biopsia endomiocárdica que ha surgido recientemente es la evaluación cuantitativa de la expresión génica de células mononucleares en muestras de sangre periférica. Este enfoque ha dado lugar al desarrollo y la validación de un análisis comercial de sangre que se está usando en algunos centros de trasplante. No obstante, hasta hace poco este análisis no se había comparado sistemáticamente con la biopsia habitual en la práctica clínica.

A fin de comparar la posible utilidad de los perfiles de expresión génica frente a la biopsia endomiocárdica, entre los meses de enero de 2005 y octubre de 2009 se llevó a cabo un estudio en 13 centros de trasplante de corazón de los Estados Unidos, entre ellos el Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). Este estudio —aleatorizado, definido por eventos y de ausencia de inferioridad— investigó la atenuación de la vigilancia invasiva mediante la expresión génica y se conoce por su sigla inglesa IMAGE (*Invasive Monitoring Attenuation through Gene Expression*) (*N Engl J Med* 2010;362:1890-1900). En él participaron 602 pacientes que habían recibido un trasplante más de seis meses antes de inscribirse en el estudio y cuyo estado clínico era estable. Se asignó a los pacientes de manera aleatoria a someterse a vigilancia de rechazo del tejido mediante perfiles de expresión génica o mediante biopsia endomiocárdica habitual. Ambos grupos se sometieron además a control clínico y ecocardiográfico.

Las pruebas de expresión génica se realizaron con AlloMap (de la compañía XDX, con sede en Brisbane, California), un análisis de sangre que evalúa los niveles de expresión de 11 genes con capacidad comprobada para distinguir la presencia o ausencia de rechazo del tejido. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 40; las más altas tienen mayor correlación con el rechazo histológico.

«En comparación con la biopsia endomiocárdica habitual, los perfiles de expresión génica —combinados con la evaluación clínica y ecocardiográfica— dieron lugar a menos biopsias y no provocaron un exceso de desenlaces clínicos

«En comparación con la biopsia endomiocárdica habitual, los perfiles de expresión génica —combinados con la evaluación clínica y ecocardiográfica— dieron lugar a menos biopsias y no provocaron un exceso de desenlaces clínicos adversos.»

—Roberta Bogaev, MD

adversos», dice Roberta Bogaev, MD, directora médica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes del THI en el SLEH e investigadora del grupo que realizó el estudio IMAGE.

El criterio principal de valoración fue la primera manifestación de rechazo con compromiso hemodinámico, disfunción del injerto, muerte o retrasplante. La tasa de incidencia del criterio principal de valoración compuesto a los dos años fue similar en los dos grupos, y la vigilancia del rechazo con perfiles de expresión génica no mostró ser inferior a la biopsia endomiocárdica habitual en cuanto a prevenir la manifestación del criterio principal de valoración. Además, los pacientes que se sometieron a vigilancia mediante perfiles de expresión génica tuvieron menos episodios de rechazo que requirieron tratamiento.

«Aunque los perfiles de expresión génica quizá no hayan detectado todos los casos de rechazo asintomático que se identificaron con la biopsia endomiocárdica, no observamos en estos pacientes un aumento del riesgo acumulativo de disfunción del injerto, muerte ni retrasplante. Esto implica que no todos los episodios de rechazo asintomático que se presentan más de 6 meses después del trasplante justifican que haya tratamiento», afirma la doctora Bogaev.

En el momento de la inscripción en el estudio, las puntuaciones de satisfacción del paciente fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, en el transcurso del estudio, las puntuaciones de

satisfacción aumentaron en el grupo que se sometió a los perfiles de expresión génica, mientras que en las del grupo que se sometió a la biopsia endomiocárdica prácticamente no hubo cambios.

«Si tenemos en cuenta que los pacientes de trasplante de corazón tienen por lo general entre 15 y 20 biopsias en los seis meses siguientes al trasplante y entre 2 y 4 en cada año subsiguiente, no era de extrañarse que la satisfacción del paciente fuera mayor con el método menos invasivo.»

«Este estudio es importante porque demuestra que los perfiles de expresión génica son tan eficaces como la biopsia endomiocárdica para vigilar a los pacientes que reciben un trasplante de corazón y para identificar a aquellos que tienen una probabilidad baja de presentar rechazo del órgano. Además, los perfiles de expresión génica disminuyen la cantidad de biopsias que se realizan y minimizan el costo, las molestias del paciente y el riesgo», continúa la doctora Bogaev. «Los médicos podemos fiarnos de esta prueba, que salva a los pacientes de intervenciones invasivas que tal vez no sean necesarias. Y para los pacientes esto significa que tienen más tiempo para disfrutar de la vida fuera del hospital.» ●

Para más información:

Dra. Roberta Bogaev

832.355.3977

Índice

La supervivencia a largo plazo de las células CD34+ trasplantadas contribuye a una mejor función cardíaca	1
Un simple análisis de sangre es tan eficaz como una biopsia en la vigilancia del rechazo del trasplante de corazón	2
La resolvina E1 protege a los cardiomiocitos de lesiones por reperfusión y limita el tamaño del infarto en ratas	3
Los modelos de valoración del riesgo quirúrgico pueden sobreestimar el riesgo de mortalidad en los 30 días siguientes a la cirugía de la aorta torácica	4
La variabilidad del intervalo siguiente a la estimulación predice los patrones globales de activación durante la taquicardia	5
La Red de Investigación en Terapia Celular Cardiovascular está inscribiendo pacientes	6
Calendario	7

La resolvina E1 protege a los cardiomiocitos de lesiones por reperfusión y limita el tamaño del infarto en ratas

Resumen: La resolvina E1, un mediador antiinflamatorio, protege al corazón de rata de lesiones por isquemia-reperfusión y puede tener utilidad clínica en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

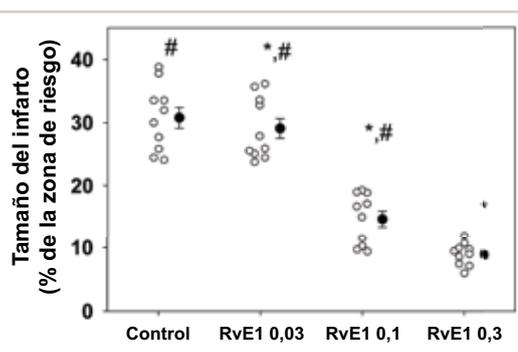
Durante períodos de isquemia cardíaca, la secreción de mediadores inflamatorios y la activación de las vías de la apoptosis pueden causar muerte celular masiva. Además, la reperfusión después de la isquemia causa una entrada rápida de leucocitos a medida que se restablece el flujo sanguíneo, la cual exacerba la inflamación y contribuye considerablemente a las lesiones por reperfusión. Es de suponerse que el control de la inflamación y la activación de vías protectoras en

período de reperfusión, se extirpó el corazón de las ratas para realizar análisis inmunohistoquímicos. Se emplearon técnicas especiales de tinción para determinar la zona de riesgo y el tamaño del infarto en los corazones de las ratas que habían recibido tratamiento con resolvina E1 en comparación con los corazones de control.

«El tratamiento con resolvina E1 redujo considerablemente el tamaño del infarto de manera proporcional a la dosis, sin afectar la frecuencia

a isquemia y reperfusión, pero el tratamiento con resolvina atenuó estos aumentos. Además, la resolvina aumentó la expresión de los mediadores de vías protectoras, como los de la vía fosfoinosítido 3-cinasa/Akt/sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS).»

El grupo del doctor Birnbaum realizó estudios de inmunotransferencia en los corazones extirpados de las ratas que se sometieron a isquemia-reperfusión. Los investigadores observaron que el tratamiento



En las ratas que se sometieron a isquemia-reperfusión, la resolvina E1 (RvE1) disminuyó el tamaño del infarto de una manera proporcional a la dosis. En general, hubo una diferencia considerable en el tamaño del infarto entre los grupos ($P < 0,001$). Los círculos abiertos representan ratas individuales y los cerrados muestran los valores de la media \pm EEM (error estándar de la media). * $P < 0,05$ frente al grupo de control; # $P < 0,05$ frente al grupo que recibió 0,3 mg/kg de RVE1. (Birnbaum Y, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010. Reproducida con permiso de la American Physiological Society).

el corazón proteja al miocardio de estas respuestas nocivas. Yochai Birnbaum, MD, profesor de medicina de la Facultad de Medicina Baylor (BCM) y cardiólogo del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), está estudiando los mecanismos que intervienen en las lesiones por isquemia-reperfusión para idear formas de proteger al miocardio y, por consiguiente, limitar el tamaño de un infarto.

Se ha demostrado que la resolvina E1 —un potente mediador antiinflamatorio derivado de un ácido graso omega-3, el ácido eicosapentaenoico— favorece la resolución de la inflamación en modelos agudos y crónicos de inflamación. Por lo tanto, el doctor Birnbaum y sus colegas investigaron si la administración de resolvina E1 antes de la reperfusión limitaba el tamaño del infarto en un modelo de isquemia y reperfusión en ratas (*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H153-64).

Los investigadores sometieron a las ratas a 30 minutos de isquemia, seguidos por 4 horas de reperfusión. Antes del período de reperfusión, las ratas recibieron resolvina E1 (en dosis de 0,03; 0,1 o 0,3 mg/kg) o solución salina con amortiguador de fosfatos (PBS), que se administró a modo de control, mediante inyección en la vena de la cola. Tras el

cardíaca ni la tensión arterial», afirma el doctor Birnbaum (*ver figura*). «Además, en comparación con la solución salina con amortiguador de fosfatos, las dosis altas de resolvina E1 disminuyeron en un 90% la entrada de leucocitos a la zona isquémica después de la reperfusión.»

Las lesiones por reperfusión son mediadas, al menos en parte, por vías celulares intrínsecas a los cardiomiocitos. Además de realizar estudios *in vivo*, el grupo del doctor Birnbaum empleó una estirpe celular de cardiomioblastos embrionarios para examinar el efecto de la resolvina E1 en la viabilidad celular y en los mediadores de las vías de supervivencia y apoptosis. Este enfoque *in vitro* les permitió a los investigadores evaluar los efectos celulares directos de la resolvina E1, independientemente de la inflamación aguda que se presenta en el complejo entorno del corazón postinfarto.

«La resolvina E1 protegió a los cardiomiocitos *in vitro* durante la hipoxia y la hipoxia-reoxigenación simuladas», añade el doctor Birnbaum. «Además, aumentó la viabilidad y disminuyó la apoptosis durante la hipoxia pero no afectó a los cardiomiocitos en condiciones de normoxia.»

«Las concentraciones de los factores de la apoptosis caspasa 3 y Bax aumentaron en las células expuestas

con resolvina E1 aumentaba las concentraciones cardíacas de mediadores de supervivencia, como el Akt y la eNOS, y regulaba —disminuyéndolos— a los factores de la apoptosis, como la caspasa 3. Estos resultados respaldan el efecto de protección cardíaca de la resolvina, que habían observado *in vitro*.

«Nuestros estudios demuestran que la resolvina E1 puede actuar de manera más amplia en las vías de supervivencia para proteger contra las lesiones por reperfusión en comparación con otros enfoques intervencionistas», declara el doctor Birnbaum. «La magnitud de este efecto protector del tejido parece indicar que la resolvina tiene realmente un potencial clínico en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.» ●

Para más información:

Dr. Yochai Birnbaum
713.798.2735

Los modelos de valoración del riesgo quirúrgico pueden sobreestimar el riesgo de mortalidad en los 30 días siguientes a la cirugía de la aorta torácica

Resumen: Un estudio de dos modelos de valoración del riesgo de la cirugía cardiovascular demostraron que ambos modelos exageran considerablemente en la predicción del riesgo de mortalidad en los 30 días siguientes a la cirugía de la aorta torácica.

Las intervenciones quirúrgicas de la aorta torácica implican riesgos considerables en cuanto a morbilidad y mortalidad. Como sucede con otros tipos de cirugía, la magnitud exacta de estos riesgos varía entre un paciente y otro. Se han creado muchos modelos para valorar el riesgo quirúrgico de pacientes con enfermedad cardiovascular, pero la mayoría de ellos se idearon para el bypass aortocoronario (CABG) o la reparación de válvulas cardíacas; pocos modelos comprobados se crearon para la cirugía de la aorta torácica. Entre estos pocos modelos se encuentran el Programa de Mejora Continua en Cirugía Cardíaca (CICSP) del Departamento de Asuntos de Excombatientes de los Estados Unidos y el Sistema Europeo de Valoración del Riesgo Quirúrgico Cardíaco (EuroSCORE).

Los modelos de valoración del riesgo deben ser exactos, ya que desempeñan dos funciones importantes. En primer lugar, sirven para estimar resultados en función del riesgo en cada centro quirúrgico. Estas estimaciones se emplean para efectos de garantía de la calidad y para comparar los centros de tratamiento. En segundo lugar, los modelos de valoración del riesgo se usan con pacientes individuales para determinar si el tratamiento quirúrgico es recomendable.

Con el objeto de comprobar la exactitud de los modelos de riesgo CICSP y EuroSCORE en pacientes que se someten a cirugía de la aorta torácica, Joseph S. Coselli, MD; Faisal Bakaeen, MD; y otros colegas efectuaron una recolección retrospectiva de datos de 100 cirugías a cielo abierto de la aorta torácica que se realizaron en el Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center (MEDVAMC) entre 1998 y 2008. El doctor Coselli es jefe de Cirugía Cardíaca de Adultos del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), y profesor y jefe de Cirugía Cardiotorácica de la Facultad de Medicina Baylor (BCM); el doctor Bakaeen es jefe de Cirugía Cardiotorácica del Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center (MEDVAMC), profesor auxiliar del Departamento de Cirugía Cardiotorácica de la Facultad de Medicina Baylor y cirujano cardiovascular de planta del THI en el SLEH. Las intervenciones a las que correspondían los datos que estos investigadores recolectaron abarcaban tanto reparaciones del cayado aórtico como de la aorta ascendente, descendente y toracoabdominal. Los investigadores usaron ambos modelos —CICSP y EuroSCORE— para valorar

el riesgo de mortalidad de cada paciente a 30 días. Luego calcularon la tasa general de mortalidad predicha por cada modelo y la compararon con la tasa real de mortalidad de los pacientes. Examinaron además la correlación entre las valoraciones de riesgo de cada paciente y su supervivencia. Los resultados se publicaron en el *American Journal of Surgery* (2009;198:889-94).

«Las puntuaciones del CICSP y del EuroSCORE indicaron adecuadamente cuáles pacientes corrían más riesgos», dice el doctor Bakaeen, «en cuanto a que los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días después de la cirugía tendían a presentar las puntuaciones más altas. Sin embargo, las tasas de mortalidad calculadas por ambos modelos de valoración del riesgo —el 18,2% con el CICSP y el 18,7% con el EuroSCORE— sobrepasaron en gran medida la tasa real de mortalidad, que fue del 8,0%».

Las razones de que exista esta diferencia no son muy claras. Una posibilidad es que haya diferencias importantes entre los pacientes del MEDVAMC y las poblaciones en las que se crearon los dos modelos de valoración del riesgo. Sin embargo, aunque quizá la población del MEDVAMC —que por lo general es de más edad y casi exclusivamente masculina— se diferencie de la población quirúrgica europea más general en que se basó el EuroSCORE, el CICSP se creó con base en una muestra nacional de pacientes de hospitales de la Administración de Asuntos de Excombatientes de los Estados Unidos. Los pacientes del MEDVAMC son un subconjunto de la población de los pacientes de la Administración, de modo que las dos muestras probablemente sean parecidas.

Otra posible razón de la considerable disparidad entre la mortalidad calculada y la real en este estudio es que, si bien el MEDVAMC tiene solo un volumen moderado de intervenciones de la aorta torácica, los cirujanos que las realizan son muy capacitados y experimentados debido a su práctica profesional simultánea en otros centros quirúrgicos con orientación académica en los que hay un volumen alto de casos aortotorácicos.

«Nuestros resultados demuestran que las intervenciones a cielo abierto de la aorta torácica pueden producir buenos resultados cuando se realizan en un centro del Departamento de Asuntos de Excombatientes que tenga experiencia al respecto», afirma el doctor Bakaeen. «También parecen indicar que los médicos deben usar con cautela el

EuroSCORE o el CICSP al tomar decisiones respecto al tratamiento de un paciente dado.» ●

Para más información:

Dr. Joseph S. Coselli

832.355.9910

Dr. Faisal G. Bakaeen

713.794.7892

NUEVO INVESTIGADOR CIENTÍFICO PRINCIPAL SE INCORPORA AL THI DEL SLEH

Jun Wang, PhD, quien ejercía antes en el Instituto de Ciencias Biológicas y Tecnología del Centro Médico de Texas, se ha incorporado al Laboratorio de Ingeniería de Células Madre del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) con el cargo de investigador científico principal. El doctor Wang trabajará bajo la dirección del doctor Robert Schwartz, jefe del Laboratorio de Ingeniería de Células Madre y del nuevo Centro de Regulación Génica y Terapia Molecular de la Universidad de Houston. Con el respaldo de una subvención de dos años otorgada por la Asociación Americana del Corazón (AHA) y de una subvención de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para cubrir los gastos iniciales, el doctor Wang está estudiando el papel que desempeñan en el desarrollo cardiovascular las llamadas proteínas «SUMO» (unas proteínas modificadoras de bajo peso molecular similares a la ubiquitina). Mediante el proceso de sumoilación, las proteínas SUMO se fijan a factores de transcripción y a mediadores de vías de transducción de señales para modular funciones celulares. Las investigaciones del doctor Wang indican que las proteínas SUMO actúan sobre varias proteínas esenciales en la cardiogénesis y que los componentes de las vías en las que intervienen pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo cardíaco. Aunque los mecanismos de estas vías complejas de la cardiogénesis no se conocen bien, el doctor Wang confía en que habrá avances emocionantes en este nuevo campo.

La variabilidad del intervalo siguiente a la estimulación predice los patrones globales de activación durante la taquicardia

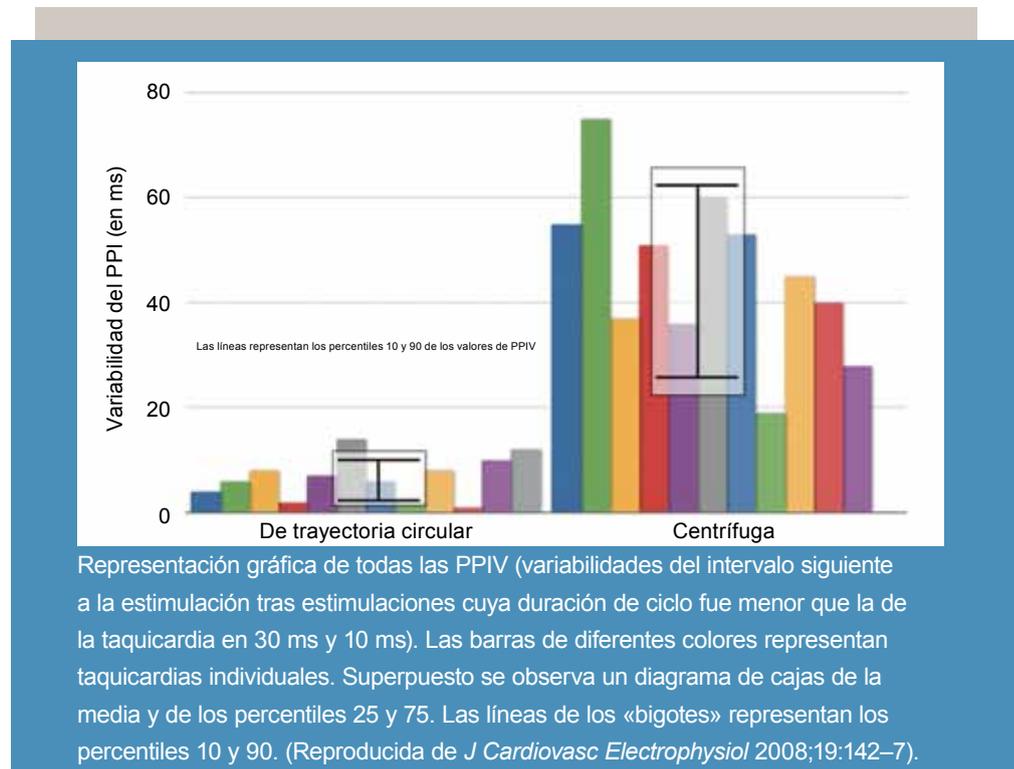
Resumen: Los electrofisiólogos del THI en el SLEH han demostrado que el patrón global de activación de las arritmias se puede determinar rápidamente con una simple maniobra de estimulación..

El éxito de la ablación en toda arritmia exige que se conozca el patrón de activación. Por ejemplo, la ablación por radiofrecuencia de la taquicardia ventricular que tiene un patrón de activación centrífuga (es decir, con un origen focal y que se propaga en sentido radial hacia el exterior) puede tener éxito si se realiza en el sitio de activación más precoz. Sin embargo, es posible que el mismo método no sea tan eficaz para tratar la taquicardia ventricular que tiene un patrón de activación de trayectoria circular (taquicardia por macrorreentrada).

Ilyas Colombowala, MD; Mehdi Razavi, MD; y otros colegas han demostrado que el patrón global de activación de las arritmias auriculares se puede determinar rápidamente mediante una simple maniobra de estimulación llamada variabilidad del intervalo siguiente a la estimulación (PPIV, del inglés *postpacing interval variability*) (*J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:142–7). El doctor Colombowala es electrofisiólogo del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). El doctor Razavi es director de Investigación Clínica de Arritmias y electrofisiólogo del THI en el SLEH. Más recientemente, estos investigadores han demostrado que la PPIV también puede usarse para determinar con rapidez y precisión el patrón global de activación ventricular durante la taquicardia ventricular (*PACE* 2010;33:129–34).

«En nuestro primer estudio observamos que el patrón global de activación de las arritmias auriculares se puede determinar comparando las diferencias de los intervalos siguientes a la estimulación (PPI) que se obtienen mediante sobreestimulación con una longitud de ciclo 10, 20 y 30 ms más corta que la de la taquicardia», declara el doctor Razavi. «Esto se puede lograr al estimular desde un solo sitio—casi siempre el seno coronario proximal—, independientemente de la distancia a que se halle del foco o del circuito de la taquicardia. La estabilidad relativa del intervalo siguiente a la estimulación (PPI) indica de modo convincente un patrón de activación de trayectoria circular, mientras que la variabilidad del PPI es diagnóstica de un patrón de activación centrífuga.»

La PPIV se midió de manera parecida en ambos estudios. Durante la taquicardia se emitieron 2 trenes de sobreestimulación mediante un catéter; cada tren—cuya duración fue de 5 segundos— se sincronizó a partir del último latido detectado y se administró con



Representación gráfica de todas las PPIV (variabilidades del intervalo siguiente a la estimulación tras estimaciones cuya duración de ciclo fue menor que la de la taquicardia en 30 ms y 10 ms). Las barras de diferentes colores representan taquicardias individuales. Superpuesto se observa un diagrama de cajas de la media y de los percentiles 25 y 75. Las líneas de los «bigotes» representan los percentiles 10 y 90. (Reproducida de *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:142–7).

una intensidad correspondiente al doble del umbral diastólico. Se dejaron transcurrir 30 segundos entre los dos trenes de impulsos. Si la estimulación no lograba terminar la taquicardia, se medía el intervalo transcurrido desde el último latido captado en los bipolos distales del catéter hasta el primer latido detectado en los mismos bipolos y se definía como el PPI. La longitud de ciclo del primer tren de impulsos fue 10 ms más corta que la del ciclo de la taquicardia (TCL). El PPI siguiente a ese tren se denominó PPI-10. La longitud de ciclo del segundo tren fue 30 ms más corta que la TCL y al PPI siguiente a ese tren se le llamó PPI-30. La PPIV es la diferencia entre el PPI-10 y el PPI-30.

Un PPIV bajo, que se define como ≤ 10 ms, predice un patrón de activación de trayectoria circular (con un 94% de sensibilidad y un 100% de especificidad). Un PPIV alto, que se define como ≥ 30 ms, predice un patrón de activación centrífuga, según se determinó por mapeo electroanatómico (con un 92,8% de sensibilidad y un 100% de especificidad).

«En el estudio ventricular, nuestros resultados se parecieron en cuanto a que el patrón de activación

global de la taquicardia ventricular monomórfica se pudo valorar rápidamente al comparar las diferencias de los PPI», dice el doctor Razavi. «Además, observamos una respuesta similar en las taquicardias ventriculares derechas e izquierdas, de modo que para usar la prueba de la PPIV no es indispensable saber el origen ni el mecanismo de la taquicardia.»

«Creemos que esta maniobra sencilla y precisa de estimulación se puede usar para determinar el patrón global de activación de las arritmias auriculares o ventriculares», dice, por último, el doctor Razavi. «Aunque nuestra técnica no proporciona detalles exactos y específicos del mecanismo de la taquicardia, sí permite la planificación veloz de estrategias de ablación al comienzo del estudio electrofisiológico y puede usarse fácilmente en combinación con otras maniobras para facilitar el mapeo y la ablación.» ●

Para más información:

Dr. Mehdi Razavi

713.529.5530

La Red de Investigación en Terapia Celular Cardiovascular está inscribiendo pacientes

Resumen: Se ha formado una red compuesta por cinco centros clínicos primarios y muchos centros satélites con el objeto de investigar la inocuidad y eficacia de la terapia celular en las enfermedades cardiovasculares graves.

En el año 2007, el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Estados Unidos (NHLBI) creó la red *Cardiovascular Cell Therapy Research Network* (Red de Investigación en Terapia Celular Cardiovascular o CCTRN) para facilitar estudios clínicos tempranos de fase I y fase II sobre terapia celular en cardiopatías avanzadas. Se seleccionaron cinco centros clínicos mediante un proceso de evaluación a cargo de expertos en el curso del cual cada centro presentó solicitudes acompañadas de propuestas para la realización de estudios. Los centros escogidos fueron: University of Florida (Universidad de la Florida), Cleveland Clinic Foundation, Minneapolis Heart Institute, adscrito al Abbott Northwestern Hospital, Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y Vanderbilt University. Para ser seleccionados, los centros debían contar con un equipo multidisciplinario de mucha experiencia que pudiera hacerse cargo de todos los aspectos de los protocolos de terapia celular, desde la adquisición, el procesamiento y la inyección de las células hasta el seguimiento de los pacientes y el apoyo necesario para la presentación ante la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) de las solicitudes de calificación para productos en fase de investigación clínica.

James T. Willerson, MD, presidente y director médico del THI en el SLEH, está a la cabeza del equipo del THI. «Nos complace muchísimo haber sido elegidos para formar parte de la red», dice el doctor Willerson. «Nuestros estudios y los de otros investigadores han demostrado que las terapias celulares tienen un potencial enorme para el tratamiento de pacientes con cardiopatía aguda o crónica avanzada; sin embargo, siempre ha sido difícil inscribir suficientes pacientes para reunir los estrictos criterios de inclusión de los estudios de fase I y fase II. La estructura de la red, que es financiada y patrocinada por el NHLBI, supera este obstáculo.»

Después de revisar los protocolos de cada uno de los centros, el comité directivo de la red decidió seguir adelante con tres estudios iniciales, que luego fueron examinados por un comité de revisión de protocolos, es decir, un grupo independiente de expertos del NHLBI. En cuanto se aprobaron los protocolos, el Comité Independiente de Monitorización de Datos patrocinado por el NHLBI los revisó. A continuación se presentaron ante la FDA las solicitudes de calificación de los productos en fase de investigación

PROTOCOLOS ACTUALES DE LA RED DE INVESTIGACIÓN EN TERAPIA CELULAR CARDIOVASCULAR

TIME (Evaluación de trasplante en infarto de miocardio): Estudio clínico aleatorizado de fase II, con grupo de control tratado con placebo y doble anonimato, para evaluar el efecto del tiempo en la administración de células mononucleares de médula ósea (BMMNC) en pacientes con infarto agudo de miocardio

Late-TIME: Estudio clínico preliminar aleatorizado de fase II, con grupo de control y doble anonimato, para evaluar la inocuidad y el efecto de la administración de células mononucleares de la médula ósea al cabo de dos a tres semanas de un infarto agudo de miocardio

FOCUS: Estudio aleatorizado de fase II, con grupo de control y doble anonimato, de la inyección intramiocárdica de células mononucleares de médula ósea autóloga guiada con técnicas electromecánicas en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y disfunción ventricular izquierda

clínica. Por último, los estudios fueron revisados y aprobados por los respectivos comités de ética.

El equipo de investigadores del THI en el SLEH, del que también forma parte Emerson Perin, MD, PhD, director de Investigación Clínica para Medicina Cardiovascular y director médico del Centro de Células Madre, ha estado inscribiendo pacientes para los tres protocolos, que están dirigidos a pacientes con arteriopatía coronaria y disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección <45%). Dos de los protocolos, llamados «TIME» y «Late-TIME», evaluarán los efectos que tienen las células mononucleares de médula ósea autóloga en la disfunción ventricular izquierda en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. Para inscribirse, un paciente debe haber tenido un infarto de miocardio extenso y debe haberse sometido con éxito a terapia de perfusión. El tercer protocolo, denominado «FOCUS», evaluará la inocuidad y eficacia de las células mononucleares de médula ósea autóloga en pacientes cuya actividad se ve limitada por síntomas de insuficiencia cardíaca (clases funcionales II y III según la Asociación Cardiológica de Nueva York) o de angina (grados II, III y IV según la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense), y que no tienen alternativas de revascularización. Los pacientes deben tener además disfunción miocárdica reversible documentada mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). En el estudio FOCUS las células se administrarán mediante un catéter intraventricular para administración miocárdica, guiado mediante mapeo electromecánico con NOGA.

«Los protocolos TIME y Late-TIME también evaluarán si el tiempo de administración de las células afecta el resultado clínico», explica el doctor Perin. «En el protocolo TIME, las células o el placebo se administrarán entre 3 y 7 días después del infarto de miocardio. En el Late-TIME, se administrarán entre 14 y 21 días después del infarto de miocardio.

En ambos protocolos se hará seguimiento de los pacientes durante 24 meses. Hasta el momento se han inscrito 56 pacientes en el protocolo TIME, de un total de 120, y en el Late-TIME se han inscrito 46 de 87. En el protocolo FOCUS se han inscrito 40 de 87 pacientes. El periodo de seguimiento en este estudio será de 60 meses.»

La red CCTRN comprende mucho más que esos cinco centros primarios (ver *J Cardiovasc Trans Res* 2009;23:30-36). Un Centro de Coordinación de Datos se encarga del control administrativo y reglamentario diario. Se ha creado un «biobanco» para examinar la relación que existe entre los resultados clínicos de la terapia celular y las características de las células, como fenotipo y función. Los laboratorios centrales (para la realización de ecocardiografías, resonancias magnéticas cardíacas, SPECT y determinaciones del consumo miocárdico de oxígeno) garantizan la coherencia y la precisión en el análisis de las variables de respuesta. Además, la red cuenta con muchos centros satélites, cada uno vinculado a un centro clínico primario, para aumentar la inscripción de participantes, diversificar la población de estudio e incluir más investigadores en los estudios.

«Si no fuera por el trabajo en equipo de la red entera, sería más difícil llevar a cabo estos y otros estudios futuros de manera oportuna», agrega el doctor Willerson. «Esta red nos permitirá aprovechar importantes descubrimientos científicos de los investigadores que trabajan en terapias celulares y ponerlos rápidamente al alcance de nuestros pacientes.»●

Para más información:

Dr. Emerson Perin
832.355.9405

Dr. James T. Willerson
832.355.3710

Sitio web de la CCTRN: www.cctrn.org

TEXAS HEART INSTITUTE

Scientific Publications

Mail Code 1-194

P.O. Box 20345

Houston, Texas 77225-0345

texasheart.org

HeartWATCH

CONSEJO EDITORIAL

Roberta C. Bogaev, MD
Benjamin 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
Christie Chambers, MA, ELS
Virginia Fairchild
Marianne Mallia, ELS
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Angela Townley Odensky
Nicole Stancel, PhD

DISEÑADORES DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo
James Philpot

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

© 2010 TEXAS HEART INSTITUTE
at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX



Portada: Obra donada por Sharon Bush 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

**Houston Echo Review 2010:
Boot Camp for Echo Board**
Texas Heart Institute
16 y 17 de julio de 2010 • Houston, Texas
www.cme.texasheart.org

REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

**The Society for Cardiovascular
Angiography and Interventions**
Simposio de Cardiología Intervencionista
Pediátrica y de Adultos
18-21 de julio de 2010 • Chicago, Illinois
www.picsymposium.com

**American Heart Association
Basic Cardiovascular Sciences
2010 Scientific Sessions**
19-22 de julio de 2010 • Rancho Mirage, California
www.americanheart.org

**International Academy of Cardiology
15th World Congress on Heart Disease:
Annual Scientific Sessions 2010**
24-27 de julio de 2010 • Vancouver,
Columbia Británica, Canadá
www.cardiologyonline.com

**Heart Failure Society of America
14th Annual Scientific Meeting**
12-15 de septiembre de 2010 • San Diego, California
www.hfsa.org

**American College of Cardiology
Arrhythmias in the Real World 2010**
23-25 de septiembre de 2010 • Washington, DC
www.acc.org

**American Society of Nuclear Cardiology
15th Annual Scientific Session**
23-26 de septiembre de 2010 • Filadelfia, Pensilvania
www.asnc.org

**American College of Surgeons
96th Annual Clinical Congress**
3-7 de octubre de 2010 • Washington, DC
www.facs.org

**American Society of Anesthesiologists
Annual Meeting**
16-20 de octubre de 2010 • San Diego, California
www.asahq.org

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



Durante 19 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).