

# Heart WATCH

INVIerno 2011

UN BOLETÍN PARA MÉDICOS PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



 TEXAS HEART<sup>®</sup> INSTITUTE  

---

*at St. Luke's Episcopal Hospital*

# Investigadores usan gadonanotubos para el seguimiento *in vivo* de células madre

**Resumen:** Las nanocápsulas de carbono que contienen gadolinio, llamadas también «gadonanotubos», podrían representar una nueva biotecnología para la marcación y el seguimiento *in vivo* de células madre mediante resonancia magnética en tiempo real.

**En la creación de** tratamientos con células madre hay una demanda cada vez mayor de técnicas de imagenología que permitan el control no invasivo de las células madre trasplantadas *in vivo*. La resonancia magnética (RM) es la modalidad ideal de imágenes diagnósticas para el seguimiento *in vivo* de las células madre porque proporciona imágenes seriadas con alta resolución espacial, no es invasiva y no emplea radiaciones ionizantes.

En muchos procedimientos se emplean medios de contraste para alterar las señales de la resonancia magnética. Los más frecuentes son los medios de contraste paramagnéticos para la obtención de imágenes ponderadas en  $T_1$ , que aumentan las señales de la resonancia magnética para producir un contraste positivo brillante. Sin embargo, estos medios de contraste, que contienen gadolinio, están restringidos al espacio extracelular y no se pueden acumular dentro de las células para aumentar la intensidad de la señal a nivel celular. Por esta razón, uno de los objetivos principales de la investigación sobre medios de contraste con gadolinio es la creación de nuevos medios de contraste que tengan una mayor capacidad de aumentar la velocidad de relajación (*relaxivity*) a fin de mejorar el contraste de la imagen. Como las restricciones biológicas limitan el número de moléculas de medio de contraste que pueden administrarse en la superficie de una célula individual, para visualizar células individuales se requiere que cada unidad de un medio de contraste específico produzca una señal lo suficientemente intensa como para que se pueda detectar en concentraciones nanomolares del medio de contraste. Además, los medios de contraste deben ser inertes desde el punto de vista biológico e inoocuos en las concentraciones de administración adecuadas.

Un grupo de investigadores de la Universidad Rice y del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) trabajó recientemente en la creación de un nuevo medio de contraste con gadolinio en nanotubos de carbono, que tiene un alto rendimiento y marca eficazmente las células en concentraciones iniciales bajas (*Biomaterials* 2010;31:9482–91). El trabajo se realizó con ayuda de una subvención de capital inicial para investigaciones de vanguardia de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos. Estos medios de contraste, que se conocen como «gadonanotubos» (GNT), son segmentos cortos (20–80 nm) de nanotubos de carbono de pared simple

que encapsulan pequeños conglomerados de iones de  $Gd^{3+}$ . Los GNT tienen más capacidad de aumentar la velocidad de relajación que cualquier otro de los materiales que se conocen hasta el momento, con valores de  $170 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (40 °C; 1,5 T) y de más de  $600 \text{ mm}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (40 °C; 0,4 T) por ion de  $Gd^{3+}$ . A las potencias de campo magnético que se usan en la práctica clínica (1,5 T), los GNT tienen un desempeño 40 veces mejor que los medios de contraste con gadolinio con que se cuenta actualmente.

«En nuestro estudio investigamos el desempeño de los GNT como nuevos marcadores intracelulares de células madre mesenquimatosas (CMM) procedentes de médula ósea de cerdo», dice Lesa Tran, estudiante de doctorado en el laboratorio de Lon J. Wilson, PhD,

del Centro de Células Madre del THI en el SLEH y coautor del estudio. «Por ser células progenitoras multipotentes, las CMM tienen capacidad para diferenciarse en una variedad de tipos celulares. Los cultivos marcados con GNT se diferenciaron en adipocitos, osteocitos y condrocitos. Esto indica que la marcación magnética de las CMM con GNT no afectó el potencial de diferenciación de las células y que las CMM marcadas con GNT pueden conservar su potencial terapéutico, lo cual es fundamental en el tratamiento con células madre».

«En la actualidad se están realizando más de 2000 estudios clínicos con células madre en todo el mundo. Por esta razón se requieren mejores sistemas de seguimiento de las células *in vivo*», dice James T.

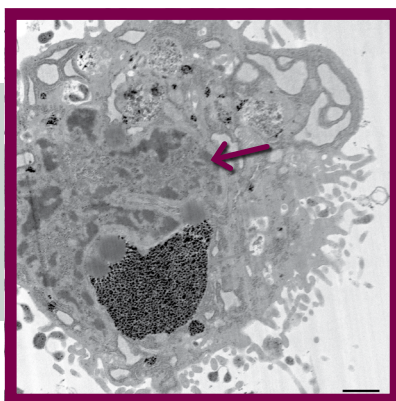


Imagen por microscopía electrónica de transmisión de una célula madre mesenquimatosa marcada con gadonanotubos (GNT). La flecha señala conglomerados de GNT en el citoplasma. Barra de escala = 1  $\mu\text{m}$ .

de la Universidad Rice, y autora principal del estudio. «Sin tener que usar un vehículo de transfección, las concentraciones micromolares de GNT administraron hasta  $10^9$  iones de  $Gd^{3+}$  por célula y no pusieron en peligro la viabilidad celular, el potencial de diferenciación, las características de proliferación ni el fenotipo».

Para la marcación celular magnética se observó que la concentración más eficaz era de  $27 \mu\text{M}$  de  $Gd^{3+}$ , que administraba 0,98 pg (aproximadamente  $10^9$  iones de  $Gd^{3+}$  por célula) sin afectar la viabilidad celular.

Además, los investigadores estudiaron las propiedades de autorrenovación y la cinética de la proliferación de las CMM marcadas con GNT. Los resultados mostraron que los GNT no alteran estas propiedades de las CMM.

«Al cabo de 7 días, la marcación con GNT aumentó la tasa de autorrenovación de las CMM en un 20%», afirma Emerson Perin, MD, PhD, director de Investigaciones en Medicina Cardiovascular, director

Willerson, MD, presidente y director médico del THI en el SLEH, quien es coinvestigador en el estudio. «Las tecnologías avanzadas de imágenes diagnósticas facilitarán la creación de tratamientos con células madre, porque el seguimiento de las células permite esclarecer los mecanismos de migración celular e integración tisular, determinar la dosis eficaz y controlar la administración de las células». ●

## Para más información:

Lesla Tran

713.348.3476

Dr. Emerson C. Perin

832.355.9405

Dr. James T. Willerson

832.355.3710

# Se funda el Centro para la Salud Cardiovascular de la Mujer en el Instituto del Corazón de Texas

**Resumen:** El THI en el SLEH funda el Centro para la Salud Cardiovascular de la Mujer a fin de promover la investigación y la educación en temas cardiovasculares y de fomentar una mejor atención de los pacientes, específicamente las mujeres.

**Según la** Asociación Americana del Corazón (AHA), más de 42,7 millones de mujeres en los Estados Unidos padecen algún tipo de enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en las mujeres. De hecho, cada año mueren más mujeres que hombres a causa de las enfermedades cardiovasculares. Además, las mujeres tienen menos probabilidades de recibir el tratamiento adecuado después de un ataque cardíaco y tienen más probabilidades que los hombres de morir en el año siguiente a un ataque cardíaco.

A pesar de estos datos, se ha demostrado en estudios que, en general, los médicos de atención primaria no están al tanto de estas diferencias entre los sexos cuando diagnostican y tratan las cardiopatías. Por esta razón, el Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) ha fundado el Centro para la Salud Cardiovascular de la Mujer (*Center for Women's Heart & Vascular Health*).

«Con demasiada frecuencia, los médicos de atención primaria, el personal de urgencias y las mujeres mismas hacen caso omiso de las cardiopatías en las mujeres», dice Stephanie Coulter, MD, cardióloga del THI en el SLEH y directora del centro. «En parte se debe a que al pensar en las cardiopatías, la mayoría de las personas creen que suceden principalmente en los hombres. En realidad, la mitad de las mujeres mueren de una enfermedad cardiovascular, como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o insuficiencia cardíaca».

La doctora Coulter espera que el nuevo centro sirva de catalizador para mejorar esta situación. Inicialmente el THI destinará como mínimo cinco millones de dólares al centro. Parte de este dinero financiará iniciativas educativas dirigidas a profesionales médicos y legos en la materia, tanto en Houston como en otras ciudades del país.

Esos fondos facilitarán además los estudios sobre temas cardiovasculares en las mujeres, que están muy rezagados respecto a los relativos a los hombres. Aunque las iniciativas de investigación se han centrado cada vez más en las mujeres en los últimos años, solo cerca de una cuarta parte de los participantes en estudios cardiovasculares son mujeres.

«Gran parte de nuestros conocimientos sobre las cardiopatías y las bases de los métodos habituales de diagnóstico y tratamiento que usamos son

*«Y ese es nuestro objetivo; esa es la misión del THI: reducir los efectos devastadores de las enfermedades cardiovasculares mediante programas innovadores de investigación, educación y atención al paciente».*

*—Stephanie Coulter, MD*

el resultado de investigaciones realizadas en hombres», dice la doctora Coulter. «Aunque los procesos fisiopatológicos subyacentes que llevan a la aparición de las cardiopatías en hombres y mujeres se parecen, la muerte y otros desenlaces clínicos a menudo ocurren más tarde en las mujeres. Estas diferencias ponen de relieve la necesidad de realizar estudios más específicos sobre las mujeres, para que podamos examinar más de cerca la influencia del sexo y ver cómo puede afectar el diagnóstico y el tratamiento. Una estrategia idéntica para ambos sexos tal vez no sea la mejor fórmula».

Otro de los objetivos del centro es la extensión hacia la comunidad. La doctora Coulter se da cuenta de que no toda mujer que necesita atención cardiovascular puede recibirla en el THI en el SLEH.

«Vamos a identificar a las mujeres que corren más riesgo en nuestra comunidad y luego, en colaboración con organizaciones comunitarias, realizaremos eventos informativos durante los cuales esas mujeres tendrán acceso a un nivel de detección sistemática y recomendación al que normalmente no tienen acceso», dice la doctora Coulter. «No podemos atender a todas

las pacientes, pero si pasamos la voz, si podemos informar a otros médicos, podremos llegar a más pacientes y tendremos un impacto enorme en la comunidad. Y ese es nuestro objetivo; esa es la misión del THI: reducir los efectos devastadores de las enfermedades cardiovasculares mediante programas innovadores de investigación, educación y atención al paciente».

«Esperamos tener un impacto importante en el alivio del sufrimiento humano y de la creciente carga financiera que se asocian con las cardiopatías en las mujeres, y creemos que el nuevo centro ya está marcando una diferencia en ese aspecto», afirma la doctora Coulter. ●

## Para más información:

Dra. Stephanie Coulter

713.790.9401

## Índice

Investigadores usan gadonotubos para el seguimiento <i>in vivo</i> de células madre	1
Se funda el Centro para la Salud Cardiovascular de la Mujer en el Instituto del Corazón de Texas	2
Investigadores caracterizan los metabolitos plasmáticos de pacientes con miocardiopatía dilatada primaria	3
El THI participa en un estudio multicéntrico sobre el uso del ultrasonido enfocado de alta intensidad en el tratamiento de la fibrilación auricular	4
Comparación de los desenlaces clínicos de la revascularización coronaria quirúrgica frente a los de la revascularización endovascular en pacientes con nefropatía crónica	5
Nuevo programa de investigación examinará a estudiantes de escuela intermedia de Houston para detectar problemas cardíacos que se asocian con la muerte súbita cardíaca	6
Calendario	7

# Investigadores caracterizan los metabolitos plasmáticos de pacientes con miocardiopatía dilatada primaria

**Resumen:** El análisis metabolómico revela alteraciones en la concentración de metabolitos plasmáticos en pacientes con miocardiopatía dilatada primaria.

**La miocardiopatía** dilatada (MCD) primaria es un tipo de insuficiencia cardíaca sistólica que se caracteriza por dilatación cardíaca y disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En los últimos 20 años ha habido avances en el tratamiento de la MCD primaria, pero las tasas de morbilidad que se deben a la insuficiencia cardíaca siguen siendo altas. Al entender mejor la patogenia y los indicadores pronósticos de la MCD primaria, los investigadores esperan mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Ali J. Marian, MD, y sus colegas están caracterizando los metabolitos plasmáticos de pacientes con MCD primaria. El doctor Marian es médico de planta de Cardiología del Adulto del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). Además, es el Catedrático Eminente en Investigaciones Cardiovasculares de la Fundación George y Mary Josephine Hamman, del Instituto de Medicina Molecular de la Fundación Brown, que forma parte del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTHSC). En colaboración con investigadores de Metabolon, Inc. (que tiene sede en el complejo de investigaciones científicas Research Triangle Park, de Carolina del Norte), el doctor Marian y sus colegas examinaron recientemente el metaboloma —el conjunto completo de metabolitos de molécula pequeña que se encuentran en una célula, un tejido o un organismo— de pacientes con MCD primaria (*Eur J Clin Invest* 2010, publicación electrónica anticipada a la impreza).

«La metabolómica es un campo nuevo que puede arrojar conocimientos valiosos sobre la patogenia de diversas enfermedades del ser humano, entre ellas la insuficiencia cardíaca. También puede conducir a la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas», dice el doctor Marian.

En su estudio, los investigadores compararon el metaboloma de 39 pacientes que padecían MCD primaria con el metaboloma de un grupo comparable de 31 personas sanas. (Los pacientes para el estudio se consiguieron en parte con ayuda de TexGen, un programa de investigación genética en el que colaboran varias instituciones del Centro Médico de Texas, entre ellas el THI en el SLEH). Todas las muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas. En

*«La metabolómica es un campo nuevo que puede proporcionar conocimientos valiosos sobre la patogenia de diversas enfermedades del ser humano, entre ellas la insuficiencia cardíaca. También puede conducir a la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas».*

—Ali J. Marian, MD

los pacientes con MCD primaria, las concentraciones de 41 metabolitos estaban considerablemente aumentadas y las de 20 metabolitos estaban considerablemente disminuidas.

Entre los metabolitos cuyas concentraciones estaban notablemente alteradas, las de glutamina (que regula la homeostasis proteica e inhibe la degradación de las proteínas) estaban disminuidas. Las de 3-metilhistidina (un indicador de la degradación de la proteína miofibrilar) y las de la prolil-hidroxiprolina (un marcador de la degradación del colágeno) estaban aumentadas. Estas alteraciones probablemente reflejan el aumento de la degradación miofibrilar y del colágeno que se asocia con la MCD.

Es interesante mencionar que los investigadores descubrieron que las concentraciones de indol-3-propionato —un cardioprotector producido por bacterias que habitan el tubo gastrointestinal— están disminuidas en un 40% en pacientes con MCD primaria. Este resultado respalda pruebas crecientes de que el tubo gastrointestinal desempeña un papel en la evolución de la insuficiencia cardíaca.

La mayoría de los pacientes con MCD del estudio estaban recibiendo tratamiento farmacológico (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] o furosemida). Cuando los pacientes que recibían tratamiento farmacológico se retiraron del grupo de MCD, la cantidad de metabolitos que presentaban alteraciones considerables disminuyó. Sin embargo, varios metabolitos continuaron mostrando diferencias significativas entre los dos grupos.

Al comparar los metabolitos plasmáticos de los hombres con los de las mujeres se observaron diferencias notables en el grupo de control, pero no en el grupo de pacientes con MCD. En particular, las concentraciones de metabolitos de los andrógenos estaban disminuidas en los hombres con MCD primaria, lo cual parece indicar la «feminización» de los hombres que padecen esta enfermedad. No se pudo determinar con seguridad si esta reducción era un efecto primario de la insuficiencia cardíaca o un efecto secundario de los medicamentos.

«El metabolismo, como lo refleja el metaboloma, es un proceso dinámico que está sometido a la influencia de muchos factores internos y externos, como la alimentación y la toma de medicamentos. Es posible que la medición de los metabolitos plasmáticos solo refleje parcialmente alteraciones en estas moléculas en los pacientes con MCD primaria», afirma el doctor Marian. «Se requieren más estudios para determinar la utilidad de los metabolitos plasmáticos en la detección temprana, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca». ●

## Para más información:

Dr. Ali J. Marian

713.500.2312

Parte del apoyo para este trabajo provino de subvenciones del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI), de un Premio al Científico Clínico en Investigación Traslacional del Fondo Burroughs Wellcome y de la Fundación Comunitaria de la Zona Metropolitana de Houston (proyecto TexGen). El estudio se realizó en colaboración con científicos de Metabolon, Inc., que realizaron el análisis de metabolitos sin costo alguno para los investigadores.

# El THI participa en un estudio multicéntrico sobre el uso del ultrasonido enfocado de alta intensidad en el tratamiento de la fibrilación auricular

**Resumen:** El THI en el SLEH está participando en un estudio cuyo fin es demostrar si el sistema de ablación cardíaca Epicor LP es inocuo y eficaz en el tratamiento de la fibrilación auricular durante una cirugía cardíaca concurrente.

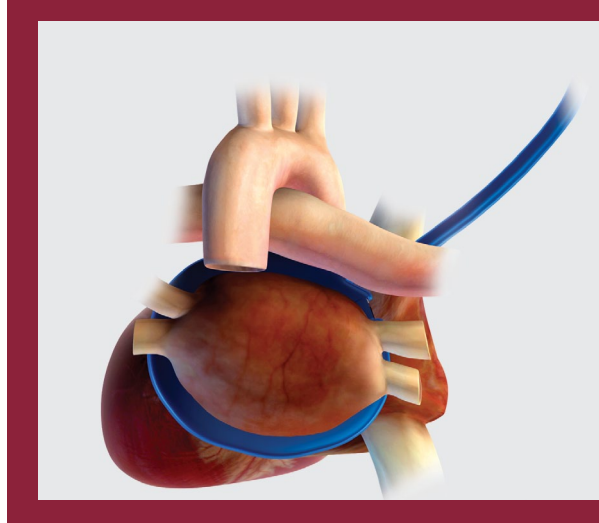
## El Texas Heart Institute

(Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) es uno de los centros de los Estados Unidos que están ensayando el sistema de ablación cardíaca Epicor LP (de St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) permanente durante una cirugía cardíaca concurrente. Según Ross M. Reul, MD, director de Innovaciones Quirúrgicas del THI en el SLEH y uno de los investigadores principales del estudio, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) había aprobado el uso del sistema Epicor para la ablación del tejido cardíaco durante la cirugía a corazón abierto. En el estudio actual, «Evaluación concurrente del tratamiento auricular izquierdo con Epicor para la FA», que se conoce por la sigla «CONVERT-AF\*», los investigadores están tratando de demostrar que el sistema es inocuo y eficaz específicamente para el tratamiento de la FA en estas circunstancias.

La norma de referencia actual para el tratamiento de la FA es la cirugía de Cox (técnica de laberinto), creada por Cox y sus colegas en 1987. La versión III de la intervención, que se prefiere desde 1992, es una operación complicada que por lo general requiere circulación extracorpórea. Aunque normalmente se combina con reparación o reemplazo valvular (por lo general de la válvula mitral) o con bypass aortocoronario (CABG), la técnica de laberinto alarga los tiempos de exclusión cardíaca y de bypass y supone un riesgo de hemorragia.

«Puede ser muy difícil realizar la técnica de laberinto al tiempo con otras intervenciones complejas», dice J. Michael Duncan, MD, cirujano adjunto del THI en el SLEH e investigador del estudio CONVERT-AF. «Por esto los cirujanos han tratado de modificar el procedimiento mediante el uso de fuentes de energía de radiofrecuencia, microondas, láser y crioterapia en vez de técnicas con bisturí y suturas. Sin embargo, cuando la fuente de energía se aplica desde el endocardio, el cirujano no tiene forma de determinar si la lesión que se produce es transparietal. Si se aplica demasiada energía al intentar crear una lesión transparietal, se pueden lesionar los tejidos circundantes. Y si la fuente de energía se aplica desde el epicardio, pueden presentarse complicaciones graves».

Los cirujanos creen que este problema puede resolverse con el uso de ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU, por la sigla en inglés de *High-*



El dispositivo UltraCinch (en azul) se coloca alrededor de la pared auricular izquierda y se usa para crear una lesión circunferencial transparietal desde el epicardio de la aurícula izquierda.

*Intensity Focused Ultrasound*). El sistema de ablación médica Epicor consta de un regulador y generador de energía acústica controlado por un microprocesador y de una serie de transductores de HIFU incorporados en dos dispositivos de ablación: el UltraCinch, que rodea la aurícula izquierda y produce una lesión circunferencial transparietal alrededor de los orificios de las venas pulmonares (*ver figura*) y el dispositivo de mano UltraWand, con el que se pueden crear lesiones lineales adicionales. Cuando este enfoque terapéutico se ensayó como alternativa simplificada a la técnica de laberinto de Cox en un estudio multicéntrico en Europa, la ausencia de FA al cabo de 6 meses fue del 80% en pacientes que sufrían FA permanente por una cardiopatía estructural de larga duración (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803).

El dispositivo UltraCinch viene en siete tamaños. La disección quirúrgica se limita a retirar las reflexiones pericárdicas alrededor de ambas venas cava para que se pueda emplear un medidor adecuado a fin de determinar el contorno exacto de la aurícula izquierda. Después de definir el tamaño, el UltraCinch se ubica alrededor de la pared de la aurícula izquierda, por arriba del antro de los orificios de las venas pulmonares, y se asegura con dos torniquetes. Luego se emplea para causar una lesión circunferencial transparietal desde el epicardio de la aurícula izquierda. Los cirujanos también pueden usar el dispositivo UltraWand para crear una lesión

lineal que vaya desde el orificio venoso inferior izquierdo hasta el anillo de la válvula mitral. La técnica se realiza en el corazón latiente antes de la fase intracardiaca de la cirugía concurrente.

«Con el dispositivo UltraCinch, el algoritmo promedio de 10 minutos está completamente automatizado, de modo que el cirujano puede aprovechar este intervalo para prepararse para la intervención concurrente», dice el doctor Duncan. «El procedimiento con el UltraCinch no aumenta el tiempo de circulación extracorpórea ni de exclusión cardíaca y prolonga el tiempo operatorio general solo en unos minutos».

«Si con el sistema Epicor se logra tratar con éxito la FA permanente durante una cirugía concurrente a corazón abierto, creemos que este sistema servirá para crear lesiones cardíacas similares a las de la técnica de laberinto, si la FDA lo aprobara para este uso», agrega el doctor Reul. ●

## Para más información:

Dr. J. Michael Duncan

832.355.4914

Dr. Ross M. Reul

832.355.5884

\* [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

Código de identificación: NCT00519194

# Comparación de los desenlaces clínicos de la revascularización coronaria quirúrgica frente a los de la revascularización endovascular en pacientes con nefropatía crónica

**Resumen:** En pacientes con nefropatía crónica, la revascularización coronaria quirúrgica mejora la supervivencia pero también eleva el riesgo de dependencia de la hemodiálisis en comparación con la revascularización percutánea.

**La arteriopatía coronaria** es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con nefropatía crónica. En estudios de observación se vio que el bypass aortocoronario (CABG, por su sigla en inglés) suele tener tasas de supervivencia más altas y tasas de revascularización más bajas que la intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes con nefropatía crónica, pero que conlleva más riesgo de complicaciones y de empeoramiento del funcionamiento renal. Sin embargo, muchos de estos datos provienen de la era del stent metálico sin recubrimiento. En los últimos años, el uso de stents liberadores de fármacos ha mejorado las tasas de supervivencia a largo plazo y reducido las tasas de eventos cardiovasculares adversos importantes.

Para evaluar de nuevo las ventajas relativas del CABG y de la ICP y estudiar sus efectos en el funcionamiento renal, unos investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) realizaron el primer estudio para comparar los desenlaces clínicos de estas dos técnicas en la arteriopatía coronaria que afecta muchos vasos en dos tipos de pacientes con nefropatía crónica: los que no dependían de la hemodiálisis, con filtración glomerular (FG) de entre 15 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y los que padecían nefropatía terminal (que dependen de la hemodiálisis o con FG de menos de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los resultados se publicaron en el *American Journal of Cardiology* (2010;106:348-53).

Bajo la dirección de James M. Wilson, MD, cardiólogo de planta, director de Educación en Cardiología del THI e investigador principal del estudio, los investigadores hallaron en la Base de Datos de Investigación del THI a 812 pacientes con arteriopatía coronaria y nefropatía crónica no dependiente de hemodiálisis (n=725) o con arteriopatía coronaria y nefropatía terminal (n=87), que se habían sometido a CABG o a ICP con implantación de stent liberador de fármacos entre mayo de 2003 y diciembre de 2006. Se estudiaron estos desenlaces clínicos: mortalidad a los 30 días, mortalidad a largo plazo, eventos cardiovasculares adversos importantes a los 30 días (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, dependencia de la hemodiálisis y necesidad de repetir la revascularización), así como la dependencia de la hemodiálisis después de la revascularización. Ningún otro investigador ha examinado estos factores en esta población.

«Puesto que en el estudio se usaron datos de observación, los grupos de pacientes mostraban diferencias en varios aspectos», dice el doctor Wilson. «Entre quie-

nes se sometieron a un CABG había más antecedentes de tabaquismo, EPOC y obstrucción proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda que en los que tuvieron una ICP. Además, hubo más intervenciones de CABG para arteriopatía de tres vasos que de dos. Fue necesario hacer un análisis de la probabilidad individual de recibir el tratamiento (*propensity score*) para tener en cuenta estas diferencias».

En el grupo que no dependía de hemodiálisis, no hubo diferencias considerables en las tasas no ajustadas de mortalidad a los 30 días ni en las tasas ajustadas de mortalidad a largo plazo entre los subgrupos de CABG y de ICP. Asimismo, entre los pacientes con nefropatía terminal, las tasas no ajustadas de supervivencia a largo plazo después del CABG (71%) no mostraban diferencias considerables comparadas con las tasas después de la ICP (62%) ( $P=0,6$  en la prueba del rango logarítmico).

En otros desenlaces clínicos hubo diferencias mayores entre los grupos. En general, el CABG se asoció con más eventos cardiovasculares adversos importantes a corto plazo que la ICP ( $P=0,002$  en pacientes no dependientes de hemodiálisis;  $P=0,01$  en pacientes con nefropatía terminal). Sin embargo, entre quienes no dependían de la hemodiálisis, la repetición de la revascularización en los 30 días siguientes se requirió en menos pacientes del grupo de CABG que en los pacientes del grupo de ICP ( $P=0,04$ ). Esto se había visto también en estudios parecidos de stents sin recubrimiento.

Los pacientes que no dependían de hemodiálisis se estratificaron según si la arteriopatía afectaba a 2 o a 3 vasos. En la de 2 vasos, la mortalidad ajustada después del CABG y de la ICP fue similar. En cambio, en la de 3 vasos la mortalidad ajustada fue un poco más baja después del CABG que después de la ICP (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*]: 0,61; intervalo de confianza del 95%: 0,36–1,03;  $P=0,06$ ).

El método de revascularización también influyó en el funcionamiento renal. En el análisis monofactorial, los pacientes que no dependían de hemodiálisis tenían más probabilidades de volverse dependientes de hemodiálisis en los 30 días siguientes al CABG (4,2%) que en los 30 días posteriores a la ICP (1,5%;  $P=0,02$ ). En el análisis multifactorial, el CABG predijo de manera independiente el inicio de la dependencia de la hemodiálisis (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 3,2;  $P=0,03$ ), lo cual se puede atribuir al desplazamiento de líquidos y al uso de circulación extracorpórea durante el CABG, que pueden empeorar la disfunción renal.

«El bypass aortocoronario implica más riesgo de que el paciente requiera hemodiálisis permanente después de la intervención. Sin embargo, nuestros resultados corroboran pruebas anteriores de que los vasos en que se realiza el injerto resisten la progresión de la enfermedad mejor que los que reciben tratamiento percutáneo», sostiene el doctor Wilson. «Llegamos a la conclusión de que el CABG se traduce en una mejor supervivencia que la ICP con implantación de stent liberador de fármacos, pero que se deben considerar los riesgos renales al elegir entre estos tratamientos». ●

## Para más información:

Dr. James Wilson

713.529.5530

## NUEVO PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EXAMINARÁ A ESTUDIANTES DE ESCUELA INTERMEDIA DE HOUSTON PARA DETECTAR PROBLEMAS CARDÍACOS QUE SE ASOCIAN CON LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA

El Centro para el Estudio de las Anomalías de las Arterias Coronarias (CCAA, por su sigla en inglés) del THI lanzó un programa de investigación para identificar a estudiantes que corren el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC). Este problema cardíaco ha atraído mucha atención debido a noticias sobre atletas jóvenes que fallecieron mientras participaban en actividades deportivas. La MSC puede precipitarse por una anomalía de una arteria coronaria o por miocardiopatía hipertrofica, ninguna de las cuales tiene siempre síntomas obvios. Para detectar estos problemas cardíacos, los investigadores irán a más de 20 escuelas intermedias de la zona de Houston y obtendrán electrocardiogramas, resonancias magnéticas y antecedentes médicos de miles de estudiantes. Estos exámenes indoloros serán gratuitos. Para realizarlos se usará una unidad móvil especial de imagenología. «Con métodos ultramodernos de imágenes diagnósticas se puede hallar temprano a los estudiantes propensos e impedirles que participen en actividades que impliquen alto riesgo», afirma el doctor James T. Willerson, presidente y director médico del THI, e investigador principal del CCAA. «Esperamos que los resultados de este estudio cambien la forma en que el público en general y los médicos perciben la MSC», agrega el doctor Paolo Angelini, fundador y director médico del CCAA.

# Liposomas aniónicos se dirigen selectivamente a los ateromas en conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria

**Resumen:** Como los liposomas aniónicos tienen afinidad por la placa ateromatosa metabólicamente activa y rica en lípidos, pueden tener un potencial diagnóstico y terapéutico.

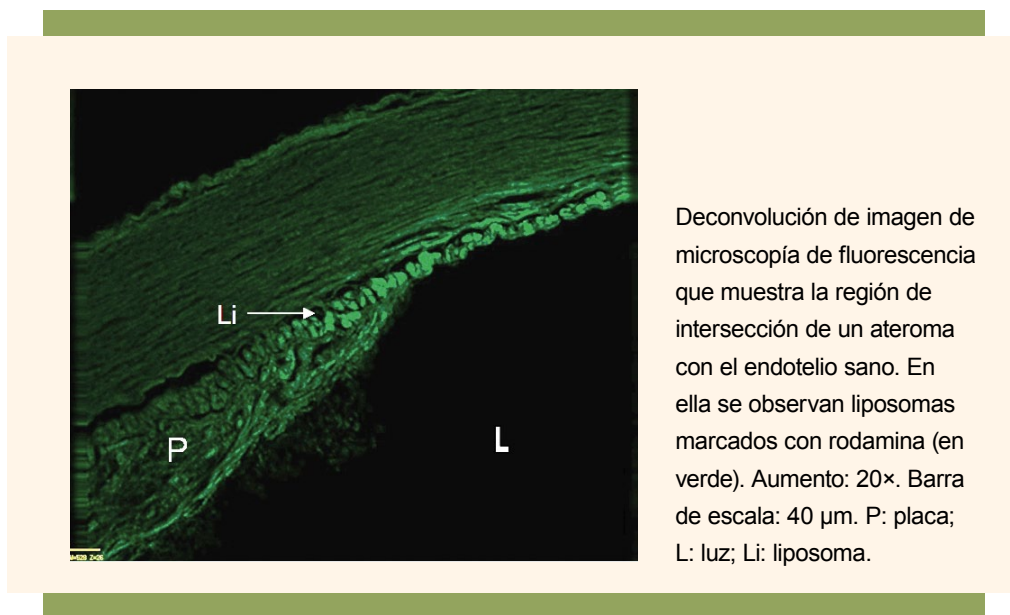
## La placa metabólicamente

activa y rica en lípidos (es decir, la placa vulnerable) tiene una incidencia alta de ruptura de la cubierta fibrosa, que puede causar trombosis aguda de vasos sanguíneos, la cual conduce a accidentes cerebrovasculares y a otros eventos isquémicos adversos. Es difícil identificar *in vivo* la placa vulnerable y dirigir a ella el tratamiento, porque las técnicas tradicionales de imágenes diagnósticas revelan las características anatómicas más que la actividad metabólica. Sin embargo, la tecnología molecular está avanzando rápidamente hacia la superación de las limitaciones de las técnicas tradicionales de imágenes y de administración de fármacos. Se ha demostrado que los liposomas —partículas esféricas que contienen una capa doble de fosfolípidos impermeable a las cargas eléctricas— son útiles en la imaginología molecular y en la administración dirigida de fármacos, pero solo se han utilizado en raras ocasiones en el aparato cardiovascular.

Brian Walton, MD, y sus colegas están usando liposomas para dirigir selectivamente a los ateromas en conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria (WHHL, por su sigla en inglés). El doctor Walton es director de Imaginología Cardiovascular Experimental y Terapéutica del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). Las placas aórticas de estos conejos tienen características similares a las de los ateromas humanos. Recientemente los investigadores estudiaron un liposoma que se creó específicamente para mejorar la captación liposómica en los componentes metabólicamente activos de los ateromas (*Vascular Medicine* 2010;15:307-13).

«Podemos modificar la composición fosfolipídica de la capa doble de lípidos para crear un liposoma con una carga o propiedad específica», afirma el doctor Walton. «Nuestro objetivo al usar un liposoma de carga negativa era dirigirlo selectivamente a los macrófagos, que se acumulan en las regiones metabólicamente activas de los ateromas y fagocitan de manera preferencial las partículas con carga negativa. La potente carga negativa de los liposomas puede hacer que los macrófagos los fagociten, con lo cual se forman células espumosas y acumulación de lípidos; esto impediría la eliminación rápida de los liposomas».

Otra ventaja que tienen los liposomas aniónicos en comparación con los catiónicos es que la pérdida de



Deconvolución de imagen de microscopía de fluorescencia que muestra la región de intersección de un ateroma con el endotelio sano. En ella se observan liposomas marcados con rodamina (en verde). Aumento: 20×. Barra de escala: 40  $\mu$ m. P: placa; L: luz; Li: liposoma.

glucocáliz (una capa compuesta de glucoproteínas y glucolípidos que tapiza el endotelio) en las regiones ateroscleróticas de las paredes arteriales facilita la penetración de los liposomas aniónicos al ateroma; los tejidos aórticos normales no permiten este proceso.

El doctor Walton y sus colegas inyectaron liposomas conjugados con rodamina y nanopartículas de oro en el interior de la aorta descendente de 5 conejos WHHL e inyectaron solución salina estéril en 1 conejo WHHL. Los segmentos arteriales de interés se fijaron por perfusión y se evaluaron mediante inmunohistoquímica, microscopía de luz y microscopía electrónica. La deconvolución de imágenes de microscopía de fluorescencia reveló una marcación de rodamina en la intersección entre la capa fibrosa y el endotelio sano en ateromas avanzados, pero no en las zonas adyacentes sanas de la aorta de los conejos. Además, la microscopía electrónica de transmisión mostró que las concentraciones más altas de marcación con nanopartículas de oro y los restos de liposomas se encontraban en las zonas de los ateromas que tenían gran densidad de lípidos.

Los investigadores también descubrieron que los liposomas estaban ubicados cerca de la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas (LpPLA<sub>2</sub>), un biomarcador inflamatorio que se expresa principalmente en los macrófagos activados, en la intersección entre la capa fibrosa y el endotelio sano en ateromas avanzados. Puesto que la LpPLA<sub>2</sub> es un indicador de la

presencia de una placa metabólicamente activa, las características de distribución compartida de liposomas aniónicos, acumulación de lípidos y LpPLA<sub>2</sub> en los ateromas parecen indicar colectivamente que la captación de liposomas se asocia con zonas de placa metabólicamente activa.

«Los liposomas aniónicos son vehículos potencialmente eficaces para el transporte de sustancias diagnósticas y terapéuticas cardiovasculares debido a que su doble capa de fosfolípidos protege el contenido del núcleo de procesos de degradación enzimática», dice el doctor Walton. «Además, por su carga negativa, estos liposomas son vehículos ideales para dirigirse específicamente a los ateromas ricos en macrófagos. Nuestros resultados pueden proporcionar nuevas oportunidades para dirigir el tratamiento hacia la placa vulnerable». ●

## Para más información:

Dr. Brian Walton  
713.790.9985

TEXAS HEART INSTITUTE

Scientific Publications

Mail Code 1-194

P.O. Box 20345

Houston, TX 77225-0345

[texasheart.org](http://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  
Sarah Bronson  
Chrissie 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

© 2011 TEXAS HEART INSTITUTE  
at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX



Portada: Bandeja diseñada por la artista Teresa Golan y donada 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

#### Twelfth Symposium on Cardiac Arrhythmias

The Houstonian Hotel  
19 de febrero de 2011 • Houston, Texas  
Director del programa: Ali Massumi, MD

#### Future Direction of Stem Cells in Cardiovascular Disease Satellite Symposium at American College of Cardiology Scientific Sessions

The Westin Canal Place  
2 de abril de 2011 • Nueva Orleans, Luisiana  
Director del programa: James T. Willerson, MD

#### Third Annual Denton A. Cooley Lectureship

Conferencista: Frank Spencer, MD  
Texas Heart Institute  
12:00–1:00 p.m.  
8 de abril de 2011 • Houston, Texas  
Directores del programa: Denton A. Cooley, MD, y  
James J. Livesay, MD

Para obtener más información sobre las actividades de FMC del Instituto del Corazón de Texas, por favor escriba a [cme@heart.thi.tmc.edu](mailto: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.cme.texasheart.org](http://www.cme.texasheart.org). Se agregan cursos nuevos periódicamente.

### REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

#### Society of Thoracic Surgeons 47th Annual Meeting

31 de enero–2 de febrero de 2011 • San Diego, California  
[www.sts.org/sections/annualmeeting/](http://www.sts.org/sections/annualmeeting/)

#### American College of Cardiology 60th Annual Scientific Session

2–5 de abril de 2011 • Nueva Orleans, Luisiana  
[www.accscientificsession.org/Pages/home.aspx](http://www.accscientificsession.org/Pages/home.aspx)

#### International Society for Heart and Lung Transplantation 31st Annual Meeting and Scientific Sessions

13–16 de abril de 2011 • San Diego, California  
[www.ishlt.org/meetings/annualMeeting.asp](http://www.ishlt.org/meetings/annualMeeting.asp)

#### Heart Rhythm Society

32nd Annual Scientific Sessions  
4–7 de mayo de 2011 • San Francisco, California  
[www.hrsonline.org/sessions/](http://www.hrsonline.org/sessions/)

#### American Association for Thoracic Surgery 91st Annual Meeting

7–11 de mayo de 2011 • Filadelfia, Pensilvania  
[www.aats.org/annualmeeting/](http://www.aats.org/annualmeeting/)



Durante 20 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).