

OTOÑO 2007

Heart WATCH

UN BOLETÍN PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



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

Nuevos predictores de reestenosis carotídea intrastent podrían ayudar a establecer pautas terapéuticas

Resumen: Los pacientes con stents carotídeos tienen un mayor riesgo de reestenosis si tienen antecedentes de endarterectomía carotídea o radioterapia cervical.

La implantación percutánea de stents carotídeos es una alternativa inocua y eficaz y, en algunos casos, superior a la endarterectomía carotídea (EAC) en pacientes con estenosis carotídea sintomática y asintomática. Aunque son raros los casos de reestenosis (incidencia, 1,8% a 6,7%) tras la colocación de stents carotídeos, actualmente no existen pautas para predecir o tratar tal reestenosis. Por consiguiente, algunos investigadores, entre ellos George A. Younis, MD, y Zvonimir Krajcer, MD, cardiólogos del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), decidieron que se precisaba más información.

«A fin de determinar los predictores de reestenosis —dice el doctor Younis—, emprendimos un estudio retrospectivo unicéntrico de 399 procedimientos de colocación de stents carotídeos en 363 pacientes. También queríamos examinar la presentación clínica de la reestenosis y evaluar la eficacia de las técnicas endovasculares para su tratamiento» (*Cathet Cardiovasc Interv* 2007;69:673-82).

Su análisis reveló dos posibles predictores de reestenosis tras la colocación de stents carotídeos: antecedentes de EAC homolateral y radioterapia cervical.

Tras una EAC, el riesgo de reestenosis es mayor durante los primeros años y disminuye posteriormente. Dado que una segunda EAC entrañaría un riesgo mayor, la colocación de stents carotídeos se considera una inocua y eficaz alternativa a la reintervención. Sin embargo, tras colocar stents en 57 arterias carótidas con reestenosis post-EAC, los doctores Younis y Krajcer descubrieron que se produjo reestenosis intrastent en seis pacientes (un 10,5%), lo cual sugiere que los pacientes con reestenosis post-EAC también tienen un mayor riesgo de reestenosis intrastent.

La incidencia de enfermedad carotídea registrada en pacientes que han recibido radioterapia cervical es tanto como el 30%. El tratamiento quirúrgico es difícil debido a diversas complicaciones de la radioterapia, entre ellas la esclerosis arterial, periarterial y cutánea inducida por la radiación; la parálisis de nervios craneales; la mala cicatrización cutánea; la dehiscencia de la anastomosis; y la infección arterial. El tratamiento preferido para estos pacientes es la implantación de stents carotídeos; sin embargo, los datos reunidos por los doctores Younis y Krajcer sugieren que los pacientes con antecedentes



A) Angiograma que muestra una estenosis de arteria carótida interna izquierda proximal ulcerada de un 85% y una estenosis ostial de un 50% a 60%. **B)** Angiograma obtenido tras angioplastia con balón, colocación de un Wallstent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) de 10x31 mm y posdilatación con un balón de 5x20 mm. **C)** Angiograma obtenido un año más tarde que muestra una estenosis intrastent de al menos un 80%. **D)** Angiograma obtenido tras la predilatación con un balón de corte de 5x20 mm (Boston Scientific) y la colocación de un stent Precise (Cordis Corporation, Miami Lakes, Florida) de 8x40 mm. La posdilatación se realizó con un balón de 5x40 mm. (De *Cathet Cardiovasc Intervent* 2007;69:673-82; citado con permiso.)

de radioterapia también tienen un mayor riesgo de reestenosis carotídea intrastent.

«El mecanismo más común de reestenosis intrastent es la hiperplasia miointimal con proliferación de células musculares lisas», dice el doctor Younis. «Por consiguiente, la colocación de stents en pacientes con hiperplasia post-EAC o fibrosis posradiación preexistentes podría implicar una mayor tasa de reestenosis intrastent que la colocación de stents en pacientes que presentan por primera vez aterosclerosis carotídea.»

Lamentablemente, las mejores opciones para tratar la reestenosis carotídea intrastent no están bien definidas, y el tratamiento quirúrgico puede ser particularmente difícil en estos pacientes de alto riesgo. En la serie de 363 pacientes del THI en el SLEH, ninguno necesitó tratamiento quirúrgico.

En el futuro, los stents liberadores de fármacos podrían ser el tratamiento más apropiado para la reestenosis carotídea intrastent en pacientes con antecedentes de EAC y radioterapia. La literatura médica que trata sobre la enfermedad coronaria sugiere que los stents liberadores de fármacos podrían

reducir la incidencia de reestenosis en estos pacientes. Otro tratamiento posible es el uso de clopidogrel a largo plazo a fin de evitar las complicaciones trombóticas.

«Obviamente —dice el doctor Younis—, se precisan ensayos clínicos adicionales para poder evaluar mejor los factores que pueden predecir la reestenosis carotídea intrastent, y determinar si el diseño del stent, su tamaño o la técnica de colocación afecta a la reestenosis en pacientes con antecedentes de EAC y radioterapia. Hasta que estos factores se aclaren, será necesario seguir observando cuidadosamente a los pacientes en estos subgrupos de alto riesgo.» ●

Para más información:

Dr. George A. Younis

713.790.0400

Dr. Zvonimir Krajcer

713.790.9401

El tratamiento endovascular de la enfermedad de la aorta torácica es beneficioso en ciertos pacientes

Resumen: A pesar de sus posibles complicaciones, la reparación endovascular podría ser la mejor estrategia terapéutica para ciertos tipos de aneurismas y disecciones de la aorta torácica.

Debido al riesgo de ruptura, los aneurismas y disecciones de la aorta a menudo deben repararse quirúrgicamente. Cuando estas lesiones se producen en la aorta torácica, las intervenciones reparadoras son muy agresivas y requieren el pinzamiento de la aorta. Tales procedimientos son particularmente peligrosos en pacientes con reserva fisiológica limitada.

Por estos motivos, se ha hecho un gran esfuerzo por desarrollar intervenciones endovasculares para la enfermedad de la aorta torácica. Entre los cirujanos a la vanguardia de este esfuerzo se encuentra Joseph S. Coselli, MD, jefe de Cirugía Cardíaca de Adultos del Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital. El doctor Coselli ha escrito más de 100 artículos para boletines y capítulos de libros sobre cirugía aórtica y es coautor de *Guidelines for Credentialing of Practitioners to Perform Endovascular Stent-Grafting of the Thoracic Aorta* («Pautas para la verificación de credenciales médicas para la colocación endovascular de endoprótesis cubiertas en la aorta torácica») de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de los Estados Unidos (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:530-2).

«La decisión de realizar una reparación endovascular en lugar de una reparación abierta se basa principalmente en dos factores: la reserva fisiológica del paciente y la ubicación y complejidad de la enfermedad», dice el doctor Coselli. «La reparación endovascular requiere una menor reserva fisiológica que la reparación abierta, porque el método endovascular es mucho menos agresivo y se realiza sin necesidad de pinzar la aorta. Sin embargo, una reparación endovascular podría no ser factible si el segmento aórtico enfermo es demasiado complejo anatómicamente. Por ejemplo, un método puramente endovascular a menudo da buen resultado en la aorta torácica descendente: dado que este segmento tiene pocas ramas, una sencilla prótesis tubular puede colocarse en su interior sin obstruir el flujo de sangre a arterias importantes. En cambio, la aorta toracoabdominal tiene muchas ramas y, por consiguiente, una prótesis tubular colocada allí debe tener múltiples fenestraciones, ramas, o ambas cosas, para que la sangre pueda pasar a esos vasos. Es difícil colocar correctamente una prótesis de este tipo empleando un método puramente endovascular, y la prótesis, típicamente, debe hacerse a la medida del paciente. Eso puede tomar varias semanas y, por consiguiente, el tratamiento endovascular de la



Un stent endovascular en la porción descendente de la aorta torácica. Un bypass de la arteria carótida primitiva izquierda mantiene el flujo de sangre a la arteria subclavia izquierda, cuya base está cubierta por el stent. (Imagen creada por Scott Weldon para la Facultad de Medicina Baylor. Usada con permiso.)

enfermedad de la aorta toracoabdominal sigue siendo poco común.»

Las reparaciones aórticas endovasculares también están relacionadas con varias posibles complicaciones. Algunas de ellas se producen en el punto de acceso —típicamente la arteria femoral— donde el orificio de punción podría, con el tiempo, causar pseudoaneurismas, trombosis e incluso ruptura arterial.

También pueden producirse complicaciones en la misma aorta. Por ejemplo, la coaptación incompleta de la endoprótesis a la aorta puede producir una endofuga, filtrándose la sangre a la porción disecante o aneurismática de la aorta. Sin una intervención adicional, una endofuga de este tipo puede causar una ruptura potencialmente mortal. Además, durante las reparaciones endovasculares de la aorta descendente, la endoprótesis (particularmente una no cubierta) puede desgarrar una porción del cayado aórtico, haciendo necesaria una reparación quirúrgica de emergencia.

También puede haber complicaciones isquémicas con la reparación endovascular. Los frágiles trombos y ateromas en la pared aórtica pueden desprenderse durante el procedimiento, desplazarse al cerebro, el tracto gastrointestinal, los riñones o las extremidades, y causar una embolia. Cubrir el tronco braquiocefálico o la arteria subclavia izquierda con la endoprótesis cubierta —algo que se hace comúnmente para alargar la zona de apoyo del dispositivo— puede causar una disminución del riego sanguíneo cerebral que puede dar lugar a un ataque cerebral. Análogamente, la oclusión de las arterias intercostales causada por la endoprótesis cubierta puede derivar en paraplejía inmediata o tardía.

Aunque hay posibles complicaciones relacionadas con la reparación aórtica endovascular, su frecuencia y gravedad son comparables o menores a las complicaciones relacionadas con las intervenciones

abiertas en pacientes cuya enfermedad aórtica y anatomía son apropiadas para el tratamiento endovascular. Por consiguiente, los métodos endovasculares para tratar la enfermedad aórtica son cada vez más populares.

«A medida que la población envejezca, es probable que la reparación endovascular pase a ser el tratamiento habitual para la enfermedad no compleja en partes de la aorta que son adecuadas para la implantación de endoprótesis», dice el doctor Coselli. «Para otros tipos de enfermedades aórticas, la combinación de procedimientos quirúrgicos y endovasculares parece muy prometedora como opción terapéutica en pacientes con reserva fisiológica limitada.» ●

Para más información:

Dr. Joseph S. Coselli
832.355.9910

Índice

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Nuevos predictores de reestenosis carotídea intrastent | 1 |
| Tratamiento endovascular de la enfermedad de la aorta torácica | 2 |
| La inflamación contribuye al delicado proceso de apoptosis en el corazón insuficiente | 3 |
| Un haplotipo del gen de la lectina de unión a manosa predice el infarto de miocardio tras bypass coronario | 4 |
| Las células madre se fusionan con los cardiomiocitos del receptor en la miogenia | 5 |
| Inserción transvenosa de cables de marcapasos en el ventrículo izquierdo en pacientes con prótesis vasculares tricúspides | 6 |
| Calendario | 7 |

La inflamación contribuye al delicado proceso de apoptosis en el corazón insuficiente

Resumen: El factor de necrosis tumoral activa múltiples vías que conducen a la apoptosis cardiomiocítica y el remodelamiento cardíaco.

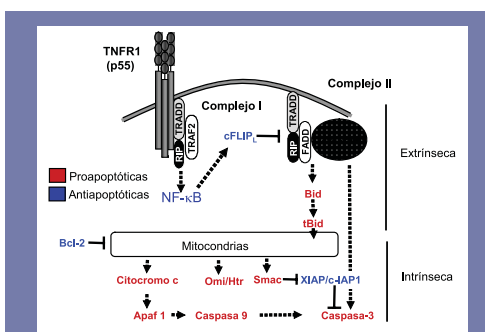
La muerte programada,

o apoptosis, de cardiomiocitos contribuye al remodelamiento cardíaco y la insuficiencia cardíaca progresiva. Dos vías independientes conducen a la apoptosis: (1) una vía extrínseca iniciada por la unión de ligandos a receptores de muerte en la superficie celular y (2) una vía intrínseca controlada por la liberación intracelular de proteínas proapoptóticas de las mitocondrias. Una multitud de moléculas, receptores y citocinas interactúan para regular el delicado equilibrio de vida y muerte en una célula (*ver figura*).

Contribuyendo al reciente entendimiento de la apoptosis en las cardiopatías, Douglas L. Mann, MD, jefe de Cardiología del Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital y director del Centro Winters para la Investigación de la Insuficiencia Cardíaca de la Facultad de Medicina Baylor, ha dedicado los últimos años a desenmarañar el complicado papel de un mediador inflamatorio, el factor de necrosis tumoral (TNF), en la muerte celular programada.

Inducido en el corazón insuficiente, el TNF activa tanto las vías antiapoptóticas como las proapoptóticas en los cardiomiocitos. En un modelo murino caracterizado por la sobreexpresión de TNF restringida al corazón, el grupo del doctor Mann demostró que una mayor apoptosis de cardiomiocitos se correlaciona con un adelgazamiento progresivo de la pared ventricular izquierda, un componente clásico del remodelamiento cardíaco adverso (*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1303-11). A medida que avanzaba la insuficiencia cardíaca, aumentaba la apoptosis de cardiomiocitos en ratones con sobreexpresión de TNF. También hubo una disminución de la Bcl-2, una proteína antiapoptótica protectora que inhibe la muerte celular.

«Aunque durante mucho tiempo fue considerado el beso de la muerte, el TNF podría actuar de manera más sutil y compleja al provocar la apoptosis», dice el doctor Mann. «Durante la transición a la insuficiencia cardíaca, los cardiomiocitos se vuelven frágiles y cada vez más propensos a morir. Nuestros resultados sugieren que dicha fragilidad se debe a la pérdida progresiva de proteínas citoprotectoras durante la inflamación persistente. Además, nuestro estudio demuestra que una de las consecuencias de la pérdida de proteínas citoprotectoras es la activación concomitante de múltiples vías de muerte celular, que altera el delicado equilibrio, inclinando la balanza a favor de la muerte celular.»



Proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas que rigen las vías de muerte celular extrínseca e intrínseca. La proteína citoprotectora Bcl-2 impide la activación de la vía de muerte celular intrínseca (mitocondrial), mientras que la proteína citoprotectora cFLIP (proteína inhibidora de FLICE) impide la activación del complejo II y, por consiguiente, la activación de la vía de muerte celular extrínseca.

A fin de delinear el papel de los mecanismos citoprotectores en la apoptosis cardiomiocítica, el grupo del doctor Mann empleó una estrategia genética específica—el desarrollo de ratones bitransgénicos con sobreexpresión de Bcl-2 y TNF restringida al corazón— para inhibir la muerte celular programada (*J Clin Invest* 2007;117:2692-701). La sobreexpresión cardíaca de Bcl-2 redujo la apoptosis inducida por TNF y evitó el adelgazamiento de la pared ventricular. Además, estos investigadores demostraron que la Bcl-2 podría contribuir a evitar la muerte celular al bloquear la liberación de proteínas proapoptóticas de las mitocondrias, un paso clave para iniciar la vía intrínseca. Sin embargo, la Bcl-2 no eliminó por completo la apoptosis de cardiomiocitos, y estudios posteriores demostraron que la vía apoptótica extrínseca, que es independiente de la Bcl-2, puede ser activada por la exposición prolongada a TNF.

La pérdida progresiva de miocitos debido a la muerte celular programada contribuye significativamente al remodelamiento cardíaco adverso. Dado que la apoptosis está regida por una interacción de factores tanto positivos como negativos, puede producirse una recuperación miocárdica si se da a las células el tiempo suficiente para que prevalezcan las respuestas protectoras.

«Nuestros hallazgos demuestran la complejidad de las vías de muerte celular de los cardiomiocitos en las cardiopatías», dice el doctor Mann. «Una molécula específica, tal como el TNF, no impulsa la apoptosis. En cambio, la exposición prolongada a TNF, como se ve en las respuestas inflamatorias a las lesiones cardíacas, podría hacer a los miocitos propensos a morir al reducir progresivamente las proteínas protectoras que impiden la activación de las vías tanto intrínseca como extrínseca. A medida que avanza la insuficiencia cardíaca, las células oscilan precariamente entre la vida y la muerte, y el desenlace depende de cómo la célula interpreta el cóctel de señales extracelulares. Entender la integración de estas señales nos ayudará a desarrollar mejores tratamientos para pacientes con lesiones cardíacas persistentes.» ●

Para más información:

Dr. Douglas L. Mann

713.798.0285

EL INSTITUTO DEL CORAZÓN DE TEXAS EN EL ST. LUKE'S EPISCOPAL HOSPITAL FIGURA ENTRE LOS 10 MEJORES CENTROS CARDIOVASCULARES DE LA NACIÓN

Por 17.º año consecutivo, el Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) ha figurado entre los 10 mejores centros cardiovasculares 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). «Desde su fundación hace 45 años, nuestra institución ha mantenido un fuerte compromiso con la excelencia en investigación, enseñanza y atención al paciente. El haber recibido este honor todos los años desde la creación de la guía «America's Best Hospitals» es una gran satisfacción», dice Denton A. Cooley, MD, fundador, presidente y cirujano en jefe del THI, y jefe de Cirugía Cardiovascular del SLEH. El THI en el SLEH es el único centro cardiovascular del suroeste del país que figura entre los 10 mejores de su categoría en esta encuesta.

Un haplotipo del gen de la lectina de unión a manosa predice el infarto de miocardio tras bypass coronario

Resumen: Una combinación específica de polimorfismos, o «haplotipo», en el gen de la lectina de unión a manosa es un novedoso predictor independiente de ataque cardíaco tras bypass coronario en pacientes de raza blanca.

El complemento, parte integral de nuestra inmunidad innata, es un importante mediador de lesión miocárdica. Otro componente esencial del sistema inmunitario innato es la lectina de unión a manosa (MBL), que activa la vía de las lectinas del complemento al unirse a grupos de carbohidratos en la superficie de microorganismos y a moléculas innatas que imitan estos grupos. Aunque las concentraciones séricas reducidas de MBL pueden incrementar el riesgo de infección en niños e individuos inmunodeprimidos, datos recientes sugieren que las mayores concentraciones de MBL podrían ser un mediador de lesión cardiovascular (*Circulation* 2004;109:471-5).

Las concentraciones de MBL, un reactante de fase aguda, aumentan en respuesta a lesiones, incluidas las intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, la extensión y gravedad de la inflamación quirúrgica podrían estar regidas por la constitución genética, o genotipo, del paciente. Por ejemplo, las variaciones genéticas comunes, o polimorfismos, del gen MBL humano (*MBL2*) han demostrado regular tanto el funcionamiento como las concentraciones séricas de MBL.

En colaboración con la Facultad de Medicina de Harvard y el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, los investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) llevaron a cabo un estudio longitudinal prospectivo de 978 pacientes de raza blanca que se sometían a bypass coronario en el Brigham & Women's Hospital y el THI en el SLEH (*Circulation* 2007;116[11 Suppl]:I106-12). Estos investigadores estudiaron todos los haplotipos *MBL2* posibles (combinaciones de polimorfismos *MBL2* heredados) a fin de determinar si ciertos haplotipos predicen independientemente un mayor riesgo de infarto de miocardio postoperatorio.

El autor principal del estudio, Charles D. Collard, MD, profesor de la División de Anestesiología Cardiovascular de la Facultad de Medicina Baylor y el THI en el SLEH, dice: «El nuestro es uno de los estudios genómicos perioperatorios más grandes hasta la fecha. Por consiguiente, contamos con considerable poder estadístico para identificar los genes que predicen los desenlaces adversos, tales como el infarto de miocardio, tras cirugía cardíaca.»

Los investigadores descubrieron que los pacientes de raza blanca con un haplotipo *MBL2* específico tenían una incidencia significativamente superior de

«El nuestro es uno de los estudios genómicos perioperatorios más grandes hasta la fecha. Por consiguiente, contamos con considerable poder estadístico para identificar los genes que predicen los desenlaces adversos, tales como el infarto de miocardio, tras cirugía cardíaca.»

infarto de miocardio tras bypass coronario que los pacientes de raza blanca sin esta combinación genética (38% frente al 10%, respectivamente; $P < 0,007$). Además, este polimorfismo *MBL2* fue un predictor independiente de infarto de miocardio postoperatorio, aun después de que los investigadores ajustaran los datos según las características demográficas, medicamentos y factores de riesgo perioperatorio de los pacientes (cociente de posibilidades [odds ratio u OR] ajustado: 3,97; intervalo de confianza del 95%: 1,30–12,07). Aunque el mecanismo subyacente de este mayor riesgo de infarto no se ha establecido aún, esta información podría ser útil para mejorar la estratificación del riesgo perioperatorio.

«Hemos demostrado que los pacientes con este polimorfismo tienen un mayor riesgo de ataque cardíaco tras bypass coronario, pero no podemos necesariamente establecer causalidad entre este genotipo y el desenlace clínico. Además, no sabemos aún si esta relación es aplicable a pacientes de otras razas o a otros tipos de intervenciones quirúrgicas», advierte el doctor Collard. «El hecho de que el MBL tenga una naturaleza dicotoma y pueda reconocer tanto moléculas propias como extrañas sugiere que el entorno clínico podría determinar si el MBL es protector o perjudicial.»

A fin de definir mejor el mecanismo que interviene en esta relación entre genotipo y desenlace, el doctor Collard piensa estudiar las concentraciones perioperatorias de MBL en pacientes con y sin este polimorfismo de alto riesgo.

«Queremos averiguar cómo este haplotipo afecta a las concentraciones séricas de MBL y si las concentraciones de MBL predicen un ataque cardíaco», dice el doctor Collard. «Además, hemos desarrollado un anticuerpo monoclonal anti MBL que podemos emplear en modelos animales de infarto de miocardio. Esperamos que estos esfuerzos lleven al desarrollo de novedosas estrategias para evitar la lesión miocárdica mediada por el complemento en seres humanos.» ●

Para más información:

Dr. Charles D. Collard
832.355.2666

EL INSTITUTO DEL CORAZÓN DE TEXAS EN EL ST. LUKE'S EPISCOPAL HOSPITAL PARTICIPA EN UNA INVESTIGACIÓN CONJUNTA DE LA ENFERMEDAD DE LA AORTA TORÁCICA

La división de Cirugía Cardiorrástica de la Facultad de Medicina Baylor (BCM), la Rama Médica de la Universidad de Texas en Galveston y la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston (UTMSH) colaboran para utilizar una beca de 11,6 millones de dólares otorgada por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Estados Unidos (NHLBI) para estudiar la enfermedad de la aorta torácica. Esta beca interinstitucional de cinco años de duración se utilizó para crear el Centro Especializado para la Investigación con Orientación Clínica en Aneurismas y Disecciones de la Aorta Torácica. El equipo de investigadores, dirigido por la doctora Diana Milewicz (UTMSH) y codirigido por el doctor Joseph Coselli (BCM) y el Instituto del Corazón de Texas en el St. Luke's Episcopal Hospital) y el doctor Hazim Safi (UTMSH), identificará los determinantes genéticos y biomarcadores de disección aórtica.

Las células madre se fusionan con los cardiomiocitos del receptor en la miogenia

Resumen: La fusión de células CD34+ humanas con cardiomiocitos murinos residentes requiere la intervención de moléculas de adhesión en la superficie de las células y reprograma las nuevas células formadas para que se dividan.

Los tratamientos con células

han sido desarrollados para hacer frente al mecanismo patofisiológico central subyacente de la insuficiencia cardíaca: la pérdida de cardiomiocitos funcionales.

Las células madre adultas pueden convertirse en una diversidad de tipos celulares, cardiomiocitos inclusive. Sin embargo, no se entiende bien la naturaleza de esa transformación. En estudios de diferentes tipos de células madre en diversos sistemas experimentales, dos mecanismos se han situado a la vanguardia: la diferenciación directa de las células madre donadas en cardiomiocitos (transdiferenciación) y la fusión de las células donadas con los cardiomiocitos del receptor.

El destino de las células madre inyectadas en el corazón ha sido objeto de intensa investigación por parte de Edward T. H. Yeh, MD, profesor y presidente del departamento de Cardiología del

los cardiomiocitos del receptor», dice el doctor Willerson. «Sin embargo, no se entienden bien los mecanismos que intervienen en la fusión celular ni las consecuencias de esa transformación.»

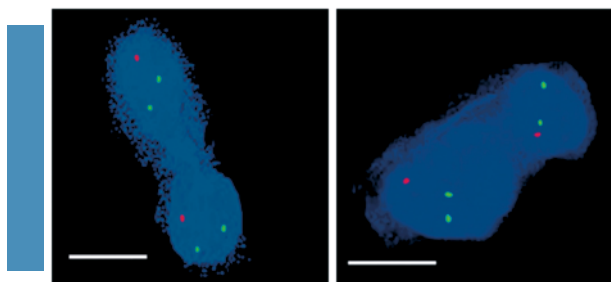
A fin de examinar los detalles de la fusión celular, estos investigadores desarrollaron un modelo *in vitro* de la fusión espontánea de células CD34+ humanas con cardiomiocitos murinos (*Circ Res* 2007;100:693-702). La tasa de fusión aumentó durante periodos de hipoxia y tras el tratamiento con citocinas proinflamatorias; ambos estados caracterizan el entorno postinfarto. Por consiguiente, los factores del entorno local presentes tras una lesión miocárdica promueven la fusión celular.

Dado que la fusión requiere el contacto estrecho entre las células, los mediadores más probables son las moléculas de adhesión celular, que intervienen

más importante es cómo la fusión de células madre con cardiomiocitos residentes se traduce en beneficios clínicos en un enfermo del corazón. En otras palabras: ¿Cuáles son las consecuencias de la fusión celular?»

Una vez que se obtienen células fusionadas de los corazones de ratones SCID trasplantados con células madre, la mayoría de los nuevos cardiomiocitos formados expresa ciclina B, un marcador del ciclo celular, e incorpora 5-bromodesoxiuridina, un marcador de células en división activa.

«Nuestros resultados indican que la fusión celular promueve la reentrada de estos cardiomiocitos nuevos en el ciclo celular, llevando, finalmente, a la proliferación celular. Esta multiplicación de células fusionadas podría ayudar a reparar el miocardio dañado», dice el doctor Willerson. «Por consiguiente, el beneficio clínico del tratamiento con células madre



División nuclear en un núcleo fusionado que contiene cromosomas X tanto humanos (rojos) como murinos (verdes). Esta fotografía muestra claramente que tanto la fusión celular como la división celular son mecanismos importantes en la generación de tejido miocárdico nuevo. (De *Circulation Res* 2007;100:693-702; citado con permiso.)

Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas (UT) y cardiólogo de planta del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), y James T. Willerson, MD, presidente electo y director médico del THI en el SLEH y presidente del Centro de Ciencias de la Salud de la UT en Houston. Empleando un modelo de infarto de miocardio en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID), el equipo de investigadores de los doctores Yeh y Willerson demostraron que tanto la fusión como la transdiferenciación conducen a la transformación de células CD34+ sanguíneas periféricas humanas, que contienen células madre/progenitoras, en cardiomiocitos en el corazón lesionado (*Circulation* 2004;110:3803-7).

«Aunque la transformación se produjo por medio de ambos mecanismos, la mayoría de los nuevos cardiomiocitos formados fue el resultado de la fusión de las células madre trasplantadas con

en el reclutamiento y tráfico celular durante la inflamación. Los investigadores del THI en el SLEH demostraron que el pretratamiento de las células con anticuerpos contra la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la $\alpha 4\beta 1$ bloqueaba la fusión *in vitro* de las células progenitoras humanas con los cardiomiocitos murinos. Llevando sus investigaciones un paso más adelante, el grupo evaluó a continuación el efecto del tratamiento con anticuerpos *in vivo*.

«La fusión celular fue bloqueada *in vivo* en el corazón murino lesionado por anticuerpos contra la pareja de moléculas de adhesión $\alpha 4\beta 1$ /VCAM-1 pero no por anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular. Este hallazgo indica la relevancia biológica específica de las moléculas de adhesión en la fusión», dice el doctor Yeh. «Sin embargo, definir los aspectos moleculares de la fusión celular no es toda la historia. La mayoría de los estudios clínicos del tratamiento con células madre muestra mejorías en la actividad cardíaca. Por consiguiente, la pregunta

podría atribuirse, al menos en parte, a la miogenia que resulta de la fusión de las células madre con los cardiomiocitos del receptor.» ●

Para más información:

Dr. Edward T. H. Yeh

713.792.6242

Dr. James T. Willerson

832.355.3710

La inserción transvenosa de cables de marcapasos en el ventrículo izquierdo puede ser exitosa en pacientes con prótesis valvulares tricúspides

Resumen: Los pacientes con prótesis valvulares tricúspides que necesitan tratamiento con marcapasos podrían ahora evitar las intervenciones abiertas para la inserción de cables de marcapasos.

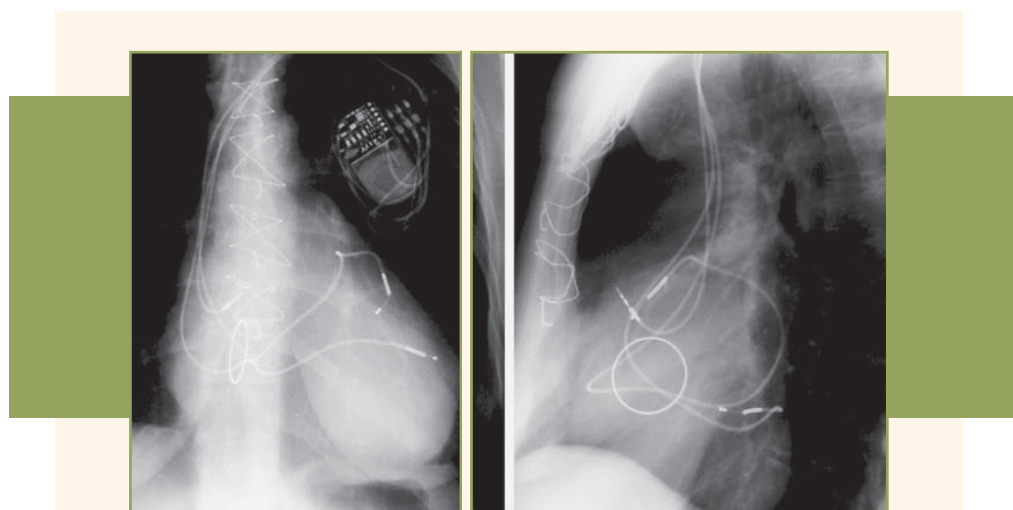
Tradicionalmente, la inserción de cables ventriculares de marcapasos requería la implantación epicárdica directa mediante una toracotomía con el uso de anestesia general. Sin embargo, a partir de mediados de la década de 1960, los avances tecnológicos en los cables hicieron posible la inserción transvenosa de cables de estimulación endocárdica. Esta estrategia más inocua y menos agresiva pasó rápidamente a ser el método preferido para la implantación de cables.

Sin embargo, la inserción transvenosa de cables está contraindicada en algunos pacientes, en particular aquellos con antecedentes de valvuloplastia tricúspide. En tales pacientes, la inserción de un cable endocárdico en el ventrículo derecho pasando por encima de una prótesis de disco inclinado o una bioprótesis podría producir insuficiencia valvular aguda.

«La necesidad de estimulación ventricular es bastante común tras una valvuloplastia tricúspide», dice J. Alberto López, MD, cardiólogo del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), quien tiene un interés especial en los trastornos electrofisiológicos del corazón. «Por ejemplo, la estimulación permanente a menudo es necesaria en pacientes con anomalía de Ebstein, una malformación congénita de la válvula tricúspide. La mayoría de estos pacientes tiene antecedentes de reparación o sustitución de válvula tricúspide.»

El doctor López y su colega, D. Richard Leachman, MD, trataron recientemente a una mujer de 62 años de edad con anomalía de Ebstein y una bioprótesis valvular tricúspide, que necesitaba un marcapasos auriculoventricular permanente debido a una disfunción sinusal muy sintomática y un bloqueo auriculoventricular.

«Para no agravar la disincronía ventricular derecha —dice el doctor López—, colocamos un cable bipolar transvenoso en la vena cardíaca anterior de la paciente. Eso nos permitió colocar el cable lo más cerca posible al miocardio ventricular derecho desde el seno coronario. El cable estimuló en forma temprana el tabique interventricular basal y el tracto de salida, y mejoró la frecuencia auricular derecha y ventricular derecha. El segundo cable bipolar se colocó en la vena coronaria posterolateral para mantener la sincronía intraventricular izquierda y mejorar la seguridad en caso de soltarse el cable anterior y producirse una pérdida de captura auricular.»



Radiografías de tórax, en proyecciones posteroanterior y lateral, que muestran el cable auricular en el tabique interauricular (izquierda) y dos cables en el seno coronario con electrodos bipolares en la vena cardíaca anterior y una rama posterolateral (derecha). (De *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1183-5; citado con permiso.)

Además, se colocó un cable en el tabique interauricular para controlar la estimulación auricular. Se emplearon el Doppler tisular y el volumen sistólico derivado del Doppler para ajustar la frecuencia interventricular y auriculoventricular.

Esta estrategia preservó el funcionamiento de la prótesis valvular, ofreció estimulación ventricular de respaldo en caso de fallo del cable anterior, y mantuvo la sincronía auriculoventricular e interventricular. Un informe de este caso apareció recientemente en la publicación *Annals of Thoracic Surgery* (2007;83:1183-5).

En un caso relacionado, el doctor López y otro colega, Roberto Lufschanowski, MD, implantaron un marcapasos permanente en una mujer de 56 años de edad con bradicardia asociada a bloqueo auriculoventricular. Quince años antes, la paciente había sido sometida a una valvuloplastia tricúspide debido a una cardiopatía reumática. Como en el caso anterior, los doctores López y Lufschanowski insertaron un cable en la vena cardíaca anterior y el otro cable en la vena coronaria posterolateral.

El doctor López cree que éste es el primer caso en el que se insertaron múltiples cables ventriculares izquierdos por los afluentes del seno coronario para evitar la disincronía inducida por el marcapasos y,

posiblemente, mejorar el volumen sistólico y el gasto cardíaco resultante.

«Este método nos permitió evitar el retraso interventricular y mantener la sincronía ventricular izquierda en una paciente con bloqueo auriculoventricular sintomático de alto grado», comenta el doctor. «Además del beneficio de seguridad, la estimulación ventricular redundante podría reducir el remodelamiento ventricular inducido por el marcapasos y sus complicaciones hemodinámicas relacionadas.»

Gracias al empleo de una estrategia innovadora en estos dos casos por parte del doctor López y sus colegas, sus pacientes pudieron evitar un procedimiento quirúrgico abierto con su mayor morbimortalidad. «En el THI en el SLEH —concluye el doctor López—, siempre buscamos nuevas maneras de beneficiar no sólo a nuestros propios pacientes sino a todos.» ●

Para más información:

Dr. J. Alberto López
713.790.9401

CONSEJO EDITORIAL

Roberta C. Bogaev, MD
Benjamin Cheong, MD
William E. Cohn, MD
James J. Ferguson III, MD
Patrick J. Hogan, MD
George J. Reul, MD
Arthur J. Springer, 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

Becky Bartow, PhD
Christina Chambers, ELS
Virginia Fairchild
Amenah Khalil
Marianne Mallia, ELS
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Angela Townley Odensky

DISEÑADORA DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

© 2007 TEXAS HEART INSTITUTE
at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX



Portada: La era del corazón abierto, 1962; detalle de una pintura al óleo de Mary Cooley Craddock, obra encargada por Denton A. Cooley, MD, para el vestíbulo del quinto piso 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

**Denton A. Cooley
Cardiovascular Surgical Society
15th International Symposium**
25-27 de octubre de 2007 • Houston, Texas
Director del Programa: James Livesay, MD
Para más información visite www.cooleysociety.com

Cardiac Arrhythmia Symposium
16 de febrero de 2008 • Houston, Texas
Director del Programa: Ali Massumi, MD

**Adult Congenital Heart
Disease Symposium**
1 de marzo de 2008 • Houston, Texas
Director del Programa: Wayne Franklin, MD

**Eighth Texas Update in
Cardiovascular Advancements**
25-26 de julio de 2008 • Houston, Texas
Director del Programa: James T. Willerson, MD

REUNIONES NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

**American College of Surgeons
93rd Annual Clinical Congress**
7-11 de octubre de 2007 • Nueva Orleans, Luisiana

**American Heart Association
Scientific Sessions 2007**
4-7 de noviembre de 2007 • Orlando, Florida

**Society of Thoracic Surgeons
44th Annual Meeting**
28-30 de enero de 2008 • Fort Lauderdale, Florida

**American College of Cardiology
57th Annual Scientific Sessions**
28 de marzo-1 de abril de 2008 • Chicago, Illinois

**International Society for Heart and
Lung Transplantation 28th Annual
Meeting and Scientific Sessions**
9-12 de abril de 2008 • Boston, Massachusetts

**American Surgical Association
128th Annual Meeting**
24-26 de abril de 2008 • Nueva York, Nueva York
El plazo de presentación de resúmenes finaliza
el 30 de noviembre de 2007.

Para más información sobre las actividades de FMC del Instituto del Corazón de Texas que se indican más arriba, por favor escriba a cme@heart.thi.tmc.edu o llame al 832.355.2157. Para ver algunas ponencias de FMC y otros recursos para médicos en línea, visite cme.texasheart.org.



Durante 17 años consecutivos, el Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital ha figurado entre los 10 mejores centros cardiovasculares 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).