

Heart **WATCH** PRIMAVERA 2009

UN BOLETÍN PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



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

El Instituto del Corazón de Texas en el St. Luke's Episcopal Hospital sigue a la vanguardia del tratamiento con células madre

Resumen: Se llevan a cabo actualmente múltiples ensayos en el THI en el SLEH para formular los regímenes más eficaces de administración de células madre para el tratamiento de las enfermedades del corazón.

Los ensayos clínicos de fase I y II han demostrado que el tratamiento con células madre adultas autólogas es seguro y promete ser un tratamiento eficaz para las enfermedades cardiovasculares. El éxito preliminar del tratamiento con células madre ha impulsado a los investigadores a estudiar la mejor manera de potenciar su eficacia terapéutica. El Centro de Células Madre del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) se ha puesto a la vanguardia con el estudio de las cuestiones relacionadas con la formulación de regímenes óptimos de administración de células madre. En varios ensayos que se llevan a cabo en el THI en el SLEH, médicos y científicos estudian los métodos y el momento de administración de células madre, además de la dosis óptima y el mejor tipo de célula madre para tratar la insuficiencia cardíaca y el infarto agudo de miocardio (IAM).

James T. Willerson, MD, presidente y director médico del THI en el SLEH, y Emerson C. Perin, MD, PhD, director de Investigación en Medicina Cardiovascular y director del Centro de Células Madre del THI en el SLEH, tienen amplia experiencia realizando pruebas con células madre en entornos clínicos y de investigación. En uno de los primeros estudios, llevado a cabo en Brasil, estos investigadores fueron los primeros del mundo en tratar la insuficiencia cardíaca terminal administrando inyecciones transcendocárdicas directas de células madre del propio paciente. Al demostrar que el tratamiento con células madre era seguro y eficaz, los resultados suministraron las primeras pruebas objetivas de los beneficios de este tratamiento. Más tarde, el estudio brasileño se continuó en el THI en el SLEH en el primer ensayo aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) destinado a estudiar la inyección endocárdica de células mononucleares autólogas de médula ósea (CMNAMO) en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. El ensayo acaba de finalizar y los resultados iniciales son alentadores.

Se llevan a cabo actualmente en el THI en el SLEH dos ensayos adicionales aprobados por la FDA sobre el uso de CMNAMO para tratar a pacientes con IAM. Empleando el mapeo electromecánico tridimensional para guiar las inyecciones, los investigadores están administrando CMNAMO en el tejido viable alrededor de la zona infartada para evitar la expansión del infarto y limitar el deterioro funcional cardíaco.

«Los estudios están destinados a evaluar la seguridad de la inyección de células y el momento

En varios ensayos que se llevan a cabo en el THI en el SLEH, médicos y científicos estudian los métodos y el momento de administración de células madre, además de la dosis óptima y el mejor tipo de célula madre para tratar la insuficiencia cardíaca y el infarto agudo de miocardio (IAM).

adecuado de administración tras un IAM», dice el doctor Perin. «La capacidad de las células madre para reparar el músculo cardíaco dañado podría mejorarse si se administran las células durante el período crítico después de aliviarse la inflamación pero antes de formarse tejido cicatricial.»

Otro ensayo que comenzará próximamente en el THI en el SLEH examinará el uso de CMNAMO en pacientes con cardiopatía coronaria crónica, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Cinco centros participarán en el estudio como parte de la recientemente establecida *Cardiac Cell Therapy Research Network* (Red de Investigación en Terapia Celular Cardíaca) patrocinada por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH).

Las CMNAMO constituyen un grupo heterogéneo de células. Una población selectiva más homogénea de células madre podría mejorar los desenlaces. Las células precursoras mesenquimatosas (CPM), derivadas de la médula ósea mediante un procedimiento de selección altamente específico, han demostrado ser seguras y eficaces en estudios preclínicos. Como las CPM carecen de los marcadores de superficie celular que provocan respuestas inmunitarias, pueden emplearse CPM alogénicas en entornos clínicos. El primer paciente en recibir CPM alogénicas recibió el tratamiento en el THI en el SLEH en abril de 2008 tras un IAM.

Se están empleando CPM alogénicas en el THI en el SLEH en dos ensayos de fase II aprobados por la FDA.

Se están evaluando la seguridad y la factibilidad de la administración transcendocárdica de CPM alogénicas en pacientes con IAM y en pacientes con insuficiencia cardíaca. En estos ensayos, denominados «estudios de dosis escalonadas», se están estudiando tres dosis diferentes de células a fin de determinar el régimen óptimo de administración. Las CPM alogénicas se obtienen de un solo donante en lugar de la médula ósea de cada paciente, para no someter a los pacientes al procedimiento que, de lo contrario, sería necesario para extraer células de médula ósea.

«Esperamos que más adelante se empleen las células madre para evitar el remodelamiento cardíaco postinfarto que puede dar lugar a una insuficiencia cardíaca», dice el doctor Willerson. Con el régimen correcto de administración de células madre, es posible que podamos evitar, además de tratar, la insuficiencia cardíaca.» ●

Para más información:

Dr. Emerson C. Perin

832.355.9405

Dr. James T. Willerson

832.355.3710

ROBERT J. SCHWARTZ, PHD, TRAJE AL THI EN EL SLEH SU EXPERIENCIA EN TERAPIA REGENERATIVA CARDÍACA

Robert J. Schwartz, PhD, ha aceptado el cargo de director de Ingeniería de Células Madre y codirector de los Laboratorios de Investigación en Insuficiencia Cardíaca y Células Madre del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas) en el St. Luke's Episcopal Hospital. Es, además, profesor y director del Centro de Desarrollo y Patología Molecular del Instituto de Ciencias Biológicas y Tecnología del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas A&M; seguirá ocupando dicho cargo. El doctor Schwartz, un destacado experto en desarrollo cardíaco y regulación genética de la cardiogénesis en las cardiopatías congénitas, ha recibido 11 patentes estadounidenses y numerosas subvenciones importantes, además de premios de la Asociación Americana del Corazón (AHA). Sus intereses incluyen los papeles que desempeñan los factores de transcripción enriquecidos cardíacos y los factores de crecimiento similares a la insulina en la movilización y el prendimiento de células madre/células progenitoras en la terapia regenerativa cardíaca.

El Instituto del Corazón de Texas en el St. Luke's Episcopal Hospital es el primero de los Estados Unidos en emplear clínicamente el resonador magnético Achieva de 1,5T y 32 canales

Resumen: El resonador magnético Achieva de 1,5T, que tiene una bobina de 32 canales, permitirá a los médicos adquirir imágenes hasta siete veces más rápido.

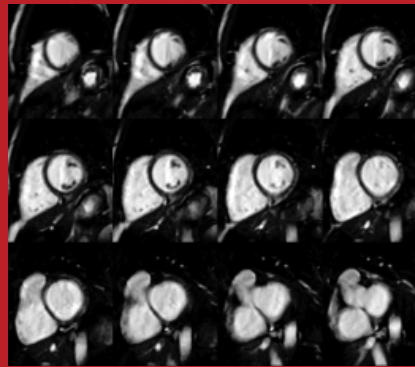
La resonancia magnética

cardíaca (RMC) se emplea para examinar la estructura, el funcionamiento y las características tisulares del corazón. Produce imágenes de delicado contraste en tejido blando y de alta resolución espacial, el riesgo que entraña para los pacientes es mínimo, y es precisa y reproducible. Sin embargo, la RMC requiere múltiples intervalos sin respirar y, por lo tanto, en los casos en que los pacientes no pueden contener la respiración varias veces seguidas, las imágenes obtenidas podrían ser borrosas. Consecuentemente, se precisa un resonador magnético más veloz y avanzado.

Tal sistema, recientemente disponible, es el resonador magnético Achieva de 1,5T y 32 canales (Philips Healthcare; Andover, Massachusetts). El Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) se ha convertido en la primera institución de los Estados Unidos en emplear clínicamente este nuevo resonador.

Según Raja Muthupillai, PhD, científico y físico especializado en RM del departamento de Radiología Diagnóstica e Intervencionista del SLEH, la mayoría de los resonadores magnéticos clínicos tienen una serie de cinco a ocho bobinas que reciben señales de RM. En cambio, el resonador magnético Achieva de 1,5T tiene 32 canales de radiofrecuencia independientes que pueden adquirir señales de RM en forma simultánea. Eso hace posible una variedad de técnicas de imágenes paralelas que pueden acelerar la adquisición de imágenes. Por ejemplo, los médicos pueden adquirir imágenes de cine RM cuatridimensionales del corazón durante un solo intervalo sin respirar (con los resonadores convencionales, es preciso contener la respiración durante la obtención de cada imagen de cine RM). El nuevo sistema también cuenta con aceleración multidireccional, una mejor relación señal/ruido (SNR, del inglés *signal-to-noise ratio*) y una mayor resolución espacial y temporal.

«Con las configuraciones convencionales de bobinas, la aceleración puede aplicarse en una sola dirección», dice el doctor Muthupillai. «Con la aplicación de técnicas de obtención rápida de imágenes, tales como la codificación de sensibilidad (SENSE) en múltiples direcciones, los médicos pueden adquirir imágenes hasta siete veces más rápido. Por consiguiente, la bobina de 32 canales permite a los médicos realizar una angiografía



Imágenes de cine RM cardíacas volumétricas de todo el ventrículo izquierdo con una resolución temporal de 50 ms, o 20 fotogramas por segundo, obtenidas durante un solo intervalo sin respirar de 19 segundos. Estos 12 cortes representativos fueron reconstruidos a partir de los datos volumétricos adquiridos durante la diástole.

coronaria por resonancia magnética (ACRM) de gran volumen en 2,5 minutos con la misma resolución y cobertura de una ACRM convencional, que toma 16 minutos por imagen.»

El antiguo sistema es laborioso y requiere una cuidadosa planificación, porque puede obtenerse una sola imagen bidimensional (2D) durante un intervalo sin respirar. La bobina de 32 canales requiere menos preparación previa porque es posible generar cualquier vista 2D en cualquier momento con la reconstrucción multiplanar de los datos tridimensionales.

Además, la bobina de 32 canales brinda una gran cobertura volumétrica, por consiguiente la SNR disponible aumenta, lo cual permite adquirir imágenes rápidamente sin comprometer la resolución espacial. «Esta característica es esencial en pacientes con arritmias, especialmente, displasia arritmogénica del ventrículo derecho», explica el doctor Benjamin Cheong, director de RM Cardiovascular Clínica. «En

estos pacientes, es importante obtener imágenes de muy alta resolución espacial en un corto espacio de tiempo.»

El nuevo sistema de obtención de imágenes no compromete la resolución temporal. Pueden obtenerse imágenes con una resolución temporal de 6 ms (160 fotogramas por segundo), facilitando así la evaluación de la disfunción diastólica.

El doctor Muthupillai ha finalizado una prueba preliminar de la bobina de 32 canales en un voluntario sano, y los resultados iniciales son prometedores. «Por ejemplo, ahora es posible obtener 24 imágenes de cine RM del ventrículo izquierdo durante un solo intervalo sin respirar de 19 segundos. Estas imágenes tienen una resolución espacial de 50 ms», dice el médico (*ver figura*). Los doctores Muthupillai y Cheong ahora piensan evaluar la utilidad clínica de la bobina de 32 canales en otros voluntarios y en pacientes. ●

Para más información:

Dr. Raja Muthupillai

832.355.2079

Dr. Benjamin Cheong

832.355.4201

Índice

El THI en el SLEH sigue a la vanguardia del tratamiento con células madre	1
El THI en el SLEH es el primero de los Estados Unidos en emplear clínicamente el resonador magnético Achieva de 1,5T	2
Estrategias alternativas de anticoagulación mejoran la seguridad y eficacia de las intervenciones coronarias percutáneas	3
Los injertos adicionales en territorios arteriales no mejoran los desenlaces en pacientes que se someten a un bypass aortocoronario	4
Los investigadores contribuyen a ampliar los conocimientos sobre la muerte y renovación cardiomiocítica	5
La insuficiencia cardíaca en adultos con cardiopatías congénitas da lugar a nuevos retos en una población especial	6
Calendario	7

Estrategias alternativas de anticoagulación mejoran la seguridad y eficacia de las intervenciones coronarias percutáneas

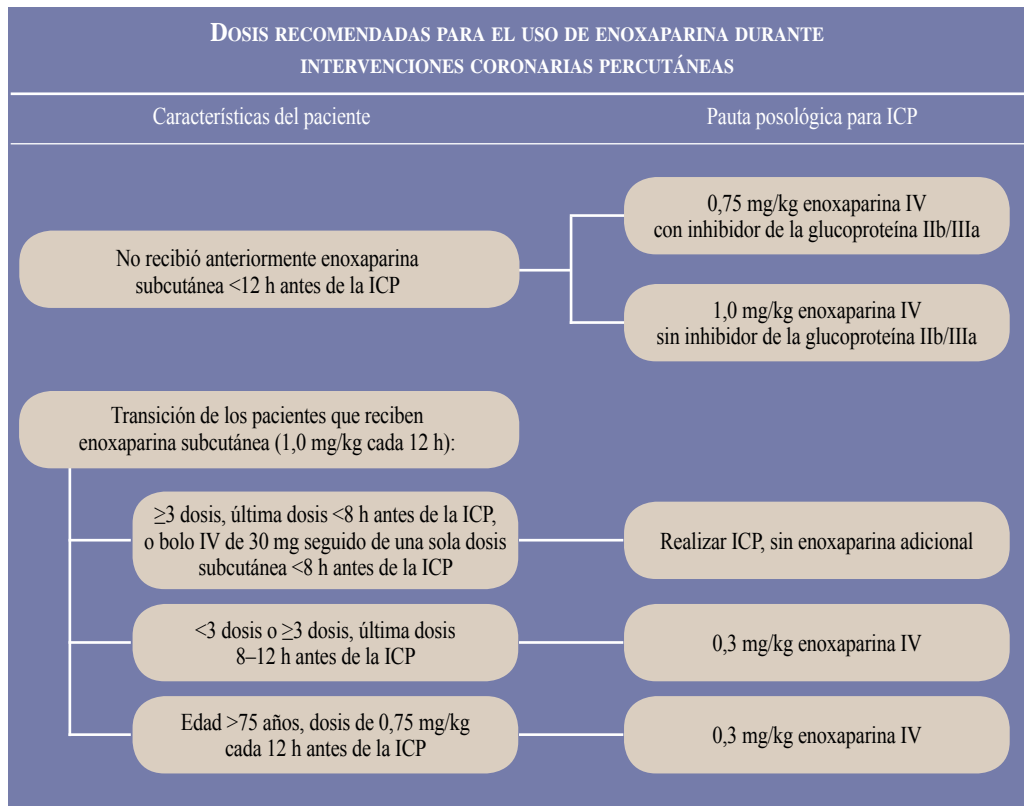
Resumen: Los investigadores exploran estrategias antitrombóticas más nuevas y seguras que reducen el sangrado y los eventos tromboticos en pacientes que se someten a intervenciones coronarias percutáneas.

Aunque la heparina no fraccionada (HNF) es el tratamiento antitrombótico convencional durante las intervenciones coronarias percutáneas (ICP), presenta una serie de limitaciones bien reconocidas. Por consiguiente, los investigadores exploran estrategias más nuevas y seguras destinadas a reducir el sangrado y los eventos tromboticos en pacientes que se someten a ICP. Los investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) estudian varias estrategias nuevas, entre ellas el empleo de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de HNF, la infusión de inhibidores directos de la trombina y la variación de los tiempos de infusión de la bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina.

Las limitaciones de la HNF incluyen la dificultad para lograr niveles fiables de anticoagulación debido a su grado relativamente alto de fijación a proteínas plasmáticas y su inactivación por parte del factor plaquetario 4. Además, la HNF suele activar las plaquetas y presenta el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. La heparina no fraccionada tiene, además, un índice terapéutico estrecho, de manera que en muchos pacientes la concentración del fármaco no alcanza los niveles terapéuticos o no se mantiene dentro del rango terapéutico en todo momento. En cambio, la HBPM brinda un grado más fiable de anticoagulación y tiene un mínimo efecto en la activación de las plaquetas.

«Una HBPM en particular, la enoxaparina, ha surgido como un recurso importante en el tratamiento antitrombótico de pacientes con síndromes coronarios agudos», dice José G. Díez, MD, cardiólogo intervencionista del departamento de Medicina del THI en el SLEH. «En los Estados Unidos, las pautas publicadas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) dan a la enoxaparina y la HNF una recomendación de clase IA para su uso en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Dado este uso más generalizado de la HBPM en pacientes con síndromes coronarios agudos, es más probable que los cardiólogos intervencionistas se encuentren en el laboratorio de cateterismo cardíaco con pacientes que ya han recibido HBPM subcutánea o intravenosa.»

En un estudio prospectivo de la seguridad y eficacia de la enoxaparina frente a la HNF llevado a cabo por investigadores del THI en el SLEH, la Facultad de



Medicina Baylor y el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tulane, los análisis indicaron que, en comparación con los pacientes que recibieron HNF para ICP programadas o de emergencia, los pacientes que recibieron enoxaparina tuvieron un menor riesgo de sangrado y menos reducciones ≥3 g/dl en los niveles de hemoglobina. La enoxaparina también produjo una menor disminución en el recuento medio de plaquetas y en las plaquetas >30% del valor inicial. Tras ICP programadas, menos de los pacientes que recibieron enoxaparina tuvieron niveles de troponina cardíaca I (cTnI) ≥3 veces el límite superior del rango normal.

Otra estrategia para el tratamiento antitrombótico es el empleo de inhibidores directos de la trombina (IDT), que son un tipo de anticoagulantes que se fijan directamente a la trombina y bloquean su interacción con sus sustratos. Como los IDT actúan independientemente de la antitrombina, pueden inhibir la trombina unida a fibrina o productos de degradación de la fibrina. Esto hace que los IDT sean más eficaces que la heparina, porque la heparina

parece tener una reducida capacidad para inhibir la trombina unida a fibrina.

«Estamos evaluando el IDT recombinante bivalirudina y la eficacia de variar sus tiempos de infusión», dice el doctor Díez. «Junto con el doctor R. David Fish y el doctor James M. Wilson, ambos cardiólogos del THI en el SLEH, estamos explorando nuevos protocolos de infusión en combinación con dos terapias antiplaquetarias, con la esperanza de reducir la incidencia de eventos isquémicos y a la vez conservar la incidencia reducida de complicaciones hemorrágicas que brinda la bivalirudina.»

Las pautas actuales del ACC/AHA dan a la bivalirudina una recomendación de clase I para su uso en pacientes con IAMSEST e IAMEST y en pacientes que se someten a una ICP. ●

Para más información:

Dr. José G. Díez
713.798.0280

Los injertos adicionales en territorios arteriales no mejoran los desenlaces en pacientes que se someten a un bypass aortocoronario

Resumen: Un estudio recientemente publicado por cirujanos del THI en el SLEH sugiere que los pacientes sometidos a CABG que reciben más de un injerto por territorio arterial no se benefician de los injertos adicionales.

En pacientes que se someten a operaciones de bypass aortocoronario (CABG), la revascularización total (colocación de un injerto de derivación en cada uno de los principales sistemas arteriales afectados del paciente) mejora las tasas de supervivencia a corto y largo plazo. Dada esta información, los cirujanos del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y el Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center (MEDVAMC) se preguntaron lo siguiente: Si la revascularización total mejora las probabilidades de supervivencia, ¿podría la revascularización adicional mejorarlas aún más?

Para responder a este interrogante, Joseph S. Coselli, MD, jefe de Cirugía Cardíaca de Adultos del THI en el SLEH, y profesor y jefe de Cirugía Cardiorádica de la Facultad de Medicina Baylor; Danny Chu, MD, profesor auxiliar de Cirugía de la Facultad de Medicina Baylor y miembro del personal de cirugía cardiovascular tanto del THI en el SLEH como del MEDVAMC, y sus colegas examinaron en forma retrospectiva los desenlaces de 1129 procedimientos CABG consecutivos realizados en el MEDVAMC. En cada paciente de la serie, el CABG estaba indicado porque había una estenosis superior al 50% en por lo menos uno de tres territorios arteriales coronarios: la arteria descendente anterior izquierda/rama diagonal, circunfleja/rama intermedia o coronaria derecha. Durante el procedimiento CABG, 580 pacientes recibieron un solo injerto de derivación en cada territorio afectado, mientras que 549 pacientes recibieron más de un injerto de derivación en cada territorio.

Los datos sobre estos pacientes se obtuvieron de la base de datos del *Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program* (Programa de Mejora Continua en Cirugía Cardíaca) del MEDVAMC y de las historias clínicas informatizadas de los pacientes. Al analizar la supervivencia postoperatoria de los pacientes, los investigadores ajustaron numerosos posibles factores de confusión, entre ellos la edad del paciente, las enfermedades concomitantes, la clase funcional según la clasificación de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA), los niveles preoperatorios de albúmina y creatinina, y los tiempos de circulación extracorpórea y pinzamiento transversal de la aorta. Los resultados se publicaron recientemente en el boletín *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2009;137:60-4).

«Hubo algunas diferencias entre los dos grupos»,

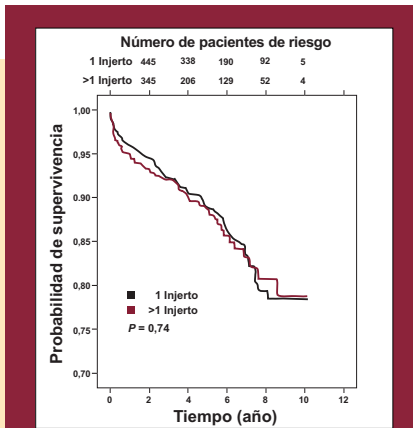


Gráfico que muestra la similitud entre las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes sometidos a CABG con un injerto por territorio y con múltiples injertos por territorio.

dice el doctor Coselli. «Los pacientes que recibieron un solo injerto por territorio estaban, en general, más enfermos antes de la operación, presentando una mayor prevalencia de enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda, vasculopatía triple, vasculopatía periférica, angina de pecho y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los pacientes que recibieron más de un injerto por territorio tuvieron tiempos más prolongados de circulación extracorpórea y pinzamiento transversal de la aorta, debido al tiempo adicional necesario para colocar los injertos adicionales.»

Sin embargo, tanto antes como después de ajustar los posibles factores de confusión, los investigadores descubrieron que los pacientes que recibieron múltiples injertos por territorio no tuvieron ni mejores ni peores desenlaces que los pacientes que recibieron un solo injerto por territorio.

«Ambos grupos de pacientes tuvieron tasas similares de mortalidad, tanto en los primeros 30 días posteriores a la intervención como durante el período medio de seguimiento de 5,3 años», dice el doctor Chu. «Las tasas intergrupales de eventos adversos postoperatorios, entre ellos ataques cerebrales e insuficiencia renal, también fueron similares, tanto a corto como a largo plazo.»

Los investigadores reconocen que su estudio tuvo por lo menos una importante desventaja metodológica:

la decisión de si el paciente recibiría uno o varios injertos por territorio fue tomada por el cirujano interviniente y no se determinó en forma aleatoria. Sin embargo, los numerosos posibles factores de confusión ajustados en el análisis incluyeron factores de riesgo que indican una arteriopatía coronaria más grave o extendida —presuntamente los motivos principales por los cuales un cirujano decidiría revascularizar múltiples vasos en un mismo territorio—.

«Nuestros resultados no son concluyentes, pero suministran datos preliminares para un futuro estudio aleatorizado de los injertos únicos frente a los múltiples», dice el doctor Coselli. «Sin embargo, estos hallazgos iniciales sugieren que crear múltiples injertos de derivación en cada territorio arterial afectado toma tiempo operatorio adicional sin brindar ninguna ventaja particular a los pacientes que se someten a CABG.» ●

Para más información:

Dr. Joseph S. Coselli

Dr. Danny Chu

832.355.9910

EL INSTITUTO DEL CORAZÓN DE TEXAS EN EL ST. LUKE'S EPISCOPAL HOSPITAL HONRADO POR EXCELENCIA CLÍNICA

Por tercer año consecutivo, el Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) fue honrado por su excelencia clínica en un estudio independiente llevado a cabo por HealthGrades, una destacada organización de calificación de prestadores de servicios de salud. El Instituto fue reconocido por su excelencia en atención cardíaca, intervención coronaria, tratamiento de ataques cerebrales, cirugía vascular, cuidados críticos y servicios para mujeres que han sufrido un ataque cerebral. «Nuestra experiencia inigualable en el tratamiento farmacológico, intervencionista y quirúrgico de las enfermedades del corazón ha dado lugar a atención innovadora, mejores desenlaces y una mejor calidad de vida para los cardiopatas de todo el mundo», dijo James T. Willerson, MD, presidente y director médico del THI. «Nos complace reconocer a los médicos del THI, los enfermeros del SLEH y el personal subalterno por haber contribuido al logro de esta importante distinción.»

Los investigadores contribuyen a ampliar los conocimientos sobre la muerte y renovación cardiomiocítica

Resumen: Los anatomopatólogos cardiovasculares del Instituto del Corazón de Texas en el St. Luke's Episcopal Hospital siguen estudiando las propiedades de autorrenovación del corazón humano sano y enfermo.

Pruebas crecientes en la literatura médica respaldan el concepto de que el corazón adulto de los mamíferos no está limitado por un número fijo de miocitos terminalmente diferenciados. En cambio, parece que se mantiene la viabilidad cardíaca mediante un lento proceso de recambio de cardiomiocitos, que entraña un equilibrio entre la muerte de cardiomiocitos y la regeneración de células madre cardíacas.

Para lograr un mejor entendimiento de este aspecto de la biología miocárdica, los anatomopatólogos cardiovasculares del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) examinaron los conocimientos actuales sobre diversas formas de muerte y renovación celular, y analizaron su importancia en los procesos patobiológicos involucrados en la insuficiencia cardíaca (*Cardiovasc Pathol* 2008;17:349-74).

«Los datos acumulados respaldan la noción de que en los corazones sanos hay un nivel bajo de muerte y renovación cardiomiocítica», dice Deborah Vela, MD, investigadora científica sénior del departamento de Anatomopatología Cardiovascular del THI en el SLEH. «La división mitótica de cardiomiocitos maduros es poco frecuente, lo cual sugiere que la renovación cardiomiocítica probablemente esté mediada por una población endógena de células madre cardíacas y posiblemente por células madre transportadas por la sangre —un fenómeno biológico de capacidad limitada—. Por consiguiente, el estrés miocárdico persistente a menudo ocasiona un remodelamiento patológico, en el que la tasa de muerte cardiomiocítica excede la de renovación, dando lugar a una insuficiencia cardíaca progresiva.»

En el miocardio dañado o estresado se producen aumentos en las tasas de muerte cardiomiocítica debido a tres mecanismos principales: apoptosis, autofagia y oncosis. La apoptosis y la autofagia son tipos de muerte celular programada que entrañan la autoactivación de programas genéticamente regulados. La oncosis es una respuesta pasiva a estímulos externos tales como la hipoxia, la isquemia, los fármacos y sustancias químicas tóxicas, y los procesos inflamatorios que dañan las células.

«El resultado final de este proceso desequilibrado de muerte y regeneración celular es una dilatación cardíaca estructural que se vuelve cada vez más difícil de estabilizar o corregir con tratamientos farmacológicos o intervenciones quirúrgicas con

dispositivos de asistencia ventricular», dice L. Maximilian Buja, MD, jefe de Investigación en Anatomopatología Cardiovascular del THI en el SLEH. «Por lo tanto, un importante objetivo de la investigación activa es formular estrategias que mejoren la respuesta de las células madre al estrés miocárdico crónico, dando lugar a un remodelamiento miocárdico más eficaz.»

Existen varias estrategias terapéuticas para mantener la viabilidad cardiomiocítica en los corazones insuficientes, entre ellas la inhibición de la apoptosis mediante el empleo de inhibidores de caspasas de amplio espectro (ZVAD-fmk, YVAD-cmk) y selectivos (YVAD-aldehído, AcYVAD-cmk, DEVD-aldehído), y fármacos cardioactivos (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA], antagonistas de los receptores tipo 1 [AT1] de la angiotensina II). Otra estrategia es la estabilización mitocondrial empleando óxido nítrico, abridores de los canales de potasio dependientes de ATP, e inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores AT1.

Con respecto a la regeneración miocárdica, hay datos que indican que ciertos cardiomiocitos pueden dividirse en el corazón sano o enfermo. Además, ahora se sabe que el miocardio contiene una población endógena de células madre cardíacas y células madre derivadas de médula ósea; sin embargo, la cicatrización tras una lesión cardíaca a menudo impide la regeneración celular de ambos tipos de células. Las limitaciones de esta respuesta biológica innata a la lesión cardíaca han inducido a los investigadores a estudiar otras estrategias terapéuticas que entrañan la modulación de la respuesta inflamatoria y el uso de células madre y precursoras exógenas.

En estudios preliminares, las células madre mesenquimatosas (CMM) de médula ósea trasplantadas han producido resultados prometedores para la reparación cardíaca. Los resultados de un estudio llevado a cabo por investigadores del THI en el SLEH sugieren que las CMM mejoran la cicatrización de las zonas infartadas en perros, principalmente al producir un efecto paracrino; las CMM parecen alterar el ambiente tisular y modular la angiogénesis, la reparación de lesiones y la respuesta inflamatoria (*J Histochem Cytochem* 2009;57:167-76).

«Lograr la regeneración miocárdica eficaz y sin tumores en mamíferos requerirá un entendimiento de la biología miocárdica más completo y sofisticado

del que existe actualmente. Aunque la recuperación y la reparación miocárdica mediante tratamiento con células madre o células precursoras parecen factibles, y aunque la alteración del remodelamiento patológico parece prometedor para evitar y tratar la insuficiencia cardíaca, debemos mejorar nuestro entendimiento de los procesos biológicos fundamentales antes de poder realizar adelantos duraderos en el tratamiento clínico», dice el doctor Buja. ●

Para más información:

Dr. Deborah Vela

Dr. L. Maximilian Buja

832.355.6524

LA TEMPERATURA CORPORAL BAJA PODRÍA SER UN FACTOR PREDICTIVO DE COMPLICACIONES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) está correlacionada con un mayor riesgo de reingreso y muerte tras el alta. Aunque muchos parámetros clínicos están relacionados con un mayor riesgo de rehospitalización y mortalidad en pacientes con ICC, no hay una única variable simple que definitivamente prediga estos desenlaces. En un estudio clínico recientemente publicado (*J Cardiac Fail* 2008;14:489-496), Amany Ahmed, MD, Ibrahim Aboshady, MD, y otros investigadores del Laboratorio de Monitorización Fisiológica Avanzada del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas) en el St. Luke's Episcopal Hospital describieron cómo una temperatura corporal baja podría ser un factor predictivo de complicaciones en la ICC. Los pacientes con temperaturas corporales bajas al momento de recibir el alta y en la primera cita de seguimiento tenían una probabilidad cinco veces mayor de morir que los pacientes normotérmicos al momento de recibir el alta. Una temperatura corporal baja tras el alta estaba significativamente correlacionada con el reingreso al poco tiempo del alta ($P=0,005$) y la muerte ($P=0,01$). Estos resultados concuerdan con los de los estudios de investigación actualmente en marcha (ver *Heart Watch*, primavera 2008). Al controlar cuidadosamente la temperatura corporal de los pacientes con ICC, los médicos posiblemente puedan predecir fácilmente la rehospitalización y la muerte.

La insuficiencia cardíaca en adultos con cardiopatías congénitas da lugar a nuevos retos en una población especial

Resumen: Al llegar a adultos, los niños con cardiopatías congénitas probablemente tengan otros problemas cardiovasculares, entre ellos insuficiencia cardíaca congestiva.

La mayoría de los niños

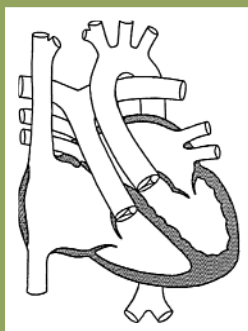
que nacen con cardiopatías congénitas ahora llegan a adultos —circunstancia que ha creado una nueva especialidad cardiovascular para una población en crecimiento—. En los Estados Unidos, hay alrededor de un millón de pacientes con cardiopatías congénitas del adulto (CCA), y muchos de ellos llegarán a tener insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que, en algunos casos, les ocasionará la muerte.

«Cuando atendemos a pacientes con CCA, es una carrera contra el reloj, porque el corazón ha estado funcionando en forma anormal desde el nacimiento», dice Wayne J. Franklin, MD, director del Texas Adult Congenital Heart (TACH) Center (Centro de Cardiopatías Congénitas del Adulto de Texas o Centro TACH) y cardiólogo del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). «Actualmente, atendemos a un número cada vez mayor de adultos con defectos cardíacos reparados, y las características anatómicas y fisiológicas cardíacas resultantes a menudo son complejas, contribuyendo a cianosis, hipertensión pulmonar, arritmias complejas e ICC.»

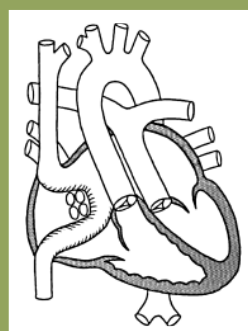
«Es difícil determinar con precisión si se producirá una ICC en pacientes con CCA y, de ser así, cuándo», dice Dhaval Parekh, MD, *fellow* de cardiología de la Facultad de Medicina Baylor y el THI en el SLEH. «De hecho, el evento índice en muchos de estos pacientes podría ser el nacimiento.»

Sin embargo, los pacientes con CCA con mayores probabilidades de padecer ICC son los que tienen un ventrículo derecho sistémico (aquellos con una transposición corregida de las grandes arterias); los que tienen un solo ventrículo (p. ej., síndrome del corazón izquierdo hipoplásico o atresia tricuspídea congénita) y han sido sometidos al procedimiento de Fontan; aquellos con una tetralogía de Fallot corregida que tienen una insuficiencia valvular pulmonar; y los que tienen lesiones obstructivas del corazón izquierdo (p. ej., estenosis valvular aórtica o mitral, o coartación de la aorta) (ver *figura*).

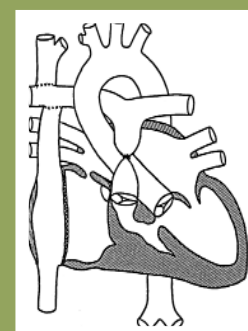
Según los doctores Franklin y Parekh, se produce una ICC en pacientes con CCA por muchos de los mismos motivos que en pacientes sin defectos congénitos. Los pacientes con CCA a menudo tienen una sobrecarga de presión prolongada, una sobrecarga de volumen sostenida y cianosis, dando lugar a una mayor tensión parietal con hipoperfusión subendocárdica episódica y activación neurohormonal adversa, todo lo cual puede llevar a una ICC.



Transposición corregida de las grandes arterias (no reparada).



Transposición de las grandes arterias tras un procedimiento de Mustard.



Atresia tricuspídea tras un procedimiento de Fontan.

«Hay pruebas crecientes de una interdependencia ventricular, en la que la disfunción de cualquiera de los dos ventrículos afecta negativamente al otro. Por ejemplo, la sobrecarga de presión o volumen en el ventrículo derecho puede alterar el contorno del tabique y la geometría ventricular izquierda, ocasionando una disfunción ventricular izquierda», dice el doctor Parekh.

Los médicos con capacitación en CCA ahora abordan los problemas de los pacientes con CCA desde un punto de vista científico. Los especialistas en insuficiencia cardíaca han determinado que los niveles plasmáticos de biomarcadores de norepinefrina, renina, angiotensina I y II, aldosterona y vasopresina son típicamente anormales en pacientes con ICC. Lo mismo puede decirse de los pacientes con CCA, y estos niveles anormales pueden correlacionarse con la gravedad de la ICC y la mortalidad por ICC. El doctor Franklin y sus colegas también están estudiando otros biomarcadores, tales como la endotelina, el péptido natriurético tipo B, las metaloproteinasas de matriz, la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, las citoquinas, el óxido nítrico y la mieloperoxidasa.

«No hay pautas establecidas de tratamiento farmacológico en pacientes con CCA que sufren de ICC, por eso estamos estudiando varios tratamientos», dice el doctor Franklin. «Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los antagonistas

de la aldosterona han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las cardiopatías adquiridas, pero debemos seguir procediendo con cautela en lo que hace a extrapolar su eficacia a los pacientes con CCA. Fármacos más nuevos, tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los antagonistas de los receptores de la endotelina, también deben ser considerados.»

En cuanto al tratamiento quirúrgico en pacientes con CCA, el trasplante es una opción, pero sólo alrededor del 2% de los trasplantes de corazón se realizan debido a enfermedades congénitas. La experiencia es limitada en cuanto al empleo de dispositivos de asistencia ventricular en estos pacientes.

«Los pacientes con CCA no encajan bien ni en el mundo de la cardiología pediátrica ni en el de la cardiología del adulto», dice el doctor Franklin. «Tienen problemas especiales que sólo los médicos con capacitación en CCA pueden abordar. A medida que una porción mayor de la población de cardiopatas congénitos alcance la edad adulta, los retos en el tratamiento de pacientes con CCA seguirán aumentando.» ●

Para más información:

Dr. Wayne Franklin
Dr. Dhaval Parekh
713.798.2545

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
Chrissie Chambers, MA, ELS
Virginia Fairchild
Marianne Mallia, ELS
Hilary D. Marks, PhD
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Daniel Spence
Angela Townley Odensky

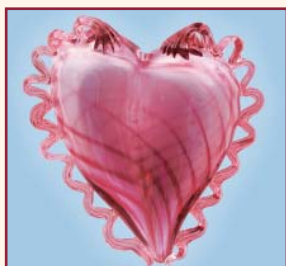
DISEÑADORES DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo
James Philpot

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

© 2008 TEXAS HEART INSTITUTE
at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX



Portada: Escultura donada por el excelente señor Arthur Schechter y su señora 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

Denton A. Cooley Cardiovascular Surgical Society 16th International Symposium: Surgical Mentors: Trusted Teachers

Moody Gardens Hotel and Conference Center
4-7 de junio de 2009 • Galveston, Texas
Directores del programa: O. H. Frazier, MD,
Igor Gregoric, MD, y Scott A. LeMaire, MD

23rd Practicum in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging

John S. Dunn and Jerome L. Howard Learning
Resource Center at St. Luke's Episcopal Hospital
25-28 de mayo de 2009 • Houston, Texas
Directores del programa: Benjamin Cheong, MD,
y Raja Muthupillai, PhD

Para más información, por favor comuníquese con
Teresa Rose escribiendo a trose@slsh.com.

REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

Society of Cardiovascular Anesthesiologists 31st Annual Meeting and Workshops

18-22 de abril de 2009 • San Antonio, Texas
www.scahq.org

International Society for Heart and Lung Transplantation 29th Annual Meeting and Scientific Sessions

13-16 de mayo de 2009 • París, Francia
www.isHLT.org

Heart Rhythm Society 30th Annual Scientific Sessions

6-10 de junio de 2009 • Boston, Massachusetts
www.hrsonline.org

American Society of Echocardiography 20th Annual Scientific Sessions

6-10 de junio de 2009 • Washington D. C.
www.asecho.org

Western Thoracic Surgical Association 35th Annual Meeting

24-27 de junio de 2009 • Banff, Alberta, Canadá
www.westernthoracic.org

Para 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/Education/Resources/index.cfm. Se agregan cursos nuevos periódicamente.



Durante 18 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).