

Heart WATCH

INVIerno 2010

UN BOLETÍN PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



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

Las células madre mesenquimatosas mejoran la cicatrización tras un infarto agudo de miocardio

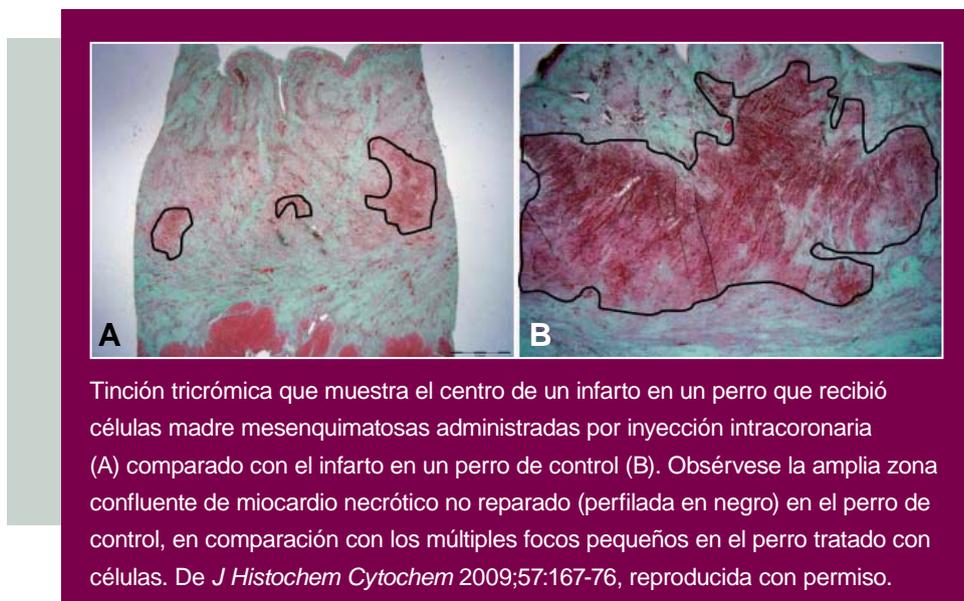
Resumen: Las células madre mesenquimatosas administradas 7 días después de un infarto agudo de miocardio en perros afectan positivamente al proceso de cicatrización, probablemente por medio de un mecanismo paracrino.

Tras un infarto agudo de miocardio (IAM), el corazón se somete a un proceso de reparación. Se depositan cantidades mayores de colágeno en la zona infartada para reemplazar los miocitos necróticos, y la lesión evoluciona hacia la cicatrización. La matriz extracelular (MEC) es un factor clave en este proceso de cicatrización. La MEC, constituida por una red organizada que vincula componentes celulares, no sólo brinda apoyo estructural sino que además modula el comportamiento celular al activar vías de señalización durante la cicatrización de un infarto. Los cambios en el equilibrio entre la síntesis y degradación de la MEC pueden alterar la red de remodelamiento miocárdico tras un IAM.

El remodelamiento adverso del ventrículo izquierdo que evoluciona a la disfunción es una complicación seria tras un IAM. La terapia celular es una estrategia más nueva para evitar el remodelamiento adverso, y para regenerar o reparar el miocardio dañado. Se han estudiado múltiples tipos celulares y métodos de administración. Tanto la administración celular intracoronaria como la transendocárdica han dado resultados prometedores. Además, las células mononucleares de médula ósea parecen afectar en forma positiva al proceso de remodelamiento postinfarto. Un pequeño subgrupo específico de células de médula ósea —las células madre mesenquimatosas (CMM)— ha demostrado un alto grado de plasticidad y podría ser especialmente adecuado para la terapia celular.

Deborah Vela, MD, investigadora científica sénior, y otros investigadores del departamento de Anatomopatología Cardiovascular del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) han estudiado el papel de las CMM en el proceso de cicatrización tras un IAM (*J Histochem Cytochem* 2009;57:167-76). Estos investigadores trataron perros con CMM alogénicas (obtenidas de un donante), administradas mediante una inyección intracoronaria o transendocárdica, 7 días después de la creación de un IAM; las características histológicas del infarto se estudiaron 14 días más tarde (21 días después del IAM).

Los médicos del estudio descubrieron que el tratamiento con CMM mejoraba el proceso de cicatrización (*ver figura*). «Aunque el tamaño de la zona infartada fue similar en los perros tratados y los de control, los perros tratados con células presentaron



una zona infartada no reparada más reducida y zonas más pequeñas de miocitos necróticos con depósitos de colágeno a su alrededor. La administración intracoronaria podría ser ventajosa en ese sentido, porque permite que las células lleguen más fácilmente al centro del infarto», dice la doctora Vela.

Al examinar el efecto de las CMM en la composición de la MEC, los médicos del estudio descubrieron que los depósitos de colágeno, laminina (un componente de la membrana basal) y otros componentes de la matriz extracelular, eran mayores en los perros tratados con células que en los perros de control. En los perros que recibieron CMM, sólo el centro del infarto no se había reparado, mientras que en los perros de control el miocardio necrótico se extendía casi al borde del infarto.

«El mayor contenido de colágeno asociado al tratamiento con CMM es importante porque sugiere que la terapia celular puede suministrar a la cicatriz suficientes características mecánicas como para reducir el remodelamiento negativo y posiblemente incluso evitar la ruptura parietal en infartos grandes», explica L. Maximilian Buja, MD, jefe de Investigación en Anatomopatología Cardiovascular del THI en el SLEH.

Otra cuestión examinada en el estudio del THI fue el destino de las células tras su administración en el corazón. Se desconoce el mecanismo por el cual la terapia celular beneficia a los cardiopatas, pero algunos estudios sugieren que las células

trasplantadas podrían diferenciarse en células endoteliales vasculares o cardiomiocitos. Empleando técnicas especiales de tinción, los investigadores del THI demostraron que la mayoría de las CMM trasplantadas no proliferaban in situ. Además, los médicos del estudio no encontraron indicios de que las CMM se diferenciaron en células cardíacas naturales.

«Nuestros resultados apoyan la existencia de un mecanismo paracrino en el tratamiento con CMM. Las CMM podrían reportar beneficios por alterar el microambiente del infarto y mejorar la angiogénesis y la reparación de la lesión, y no por diferenciarse en células vasculares», dice la doctora Vela. «De hecho, las CMM parecen contribuir a fortalecer la nueva cicatriz al acelerar el proceso de cicatrización de la lesión y alterar los componentes de la MEC para evitar el remodelamiento ventricular negativo. Sin embargo, no sabemos si esos beneficios se mantienen a largo plazo.» ●

Para más información:

Dra. Deborah C. Vela

Dr. L. Maximilian Buja

832.355.6524

La resonancia magnética con realce tardío puede predecir la supervivencia en cardiopatas

Resumen: La resonancia magnética con realce tardío puede identificar con precisión la lesión miocárdica irreversible, cuyo grado parece ser un fuerte predictor de mortalidad por todas las causas en cardiopatas.

En pacientes con enfermedad coronaria (EC), la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un poderoso predictor independiente de supervivencia. La resonancia magnética cardiovascular (RMCV) ha surgido como el método de referencia para evaluar las características morfológicas del ventrículo y su funcionamiento, debido a su alto contraste, alta relación señal/ruido, alta resolución espacial y relativamente alta resolución temporal.

La RM con realce tardío (RMRT) es una técnica de RMCV que puede distinguir con precisión entre la fibrosis subendocárdica y la transparietal, prediciendo así con precisión el restablecimiento funcional tras la revascularización. Los médicos investigadores han informado en pequeños estudios que la RMRT también puede suministrar información de pronóstico independiente sobre la supervivencia en pacientes con y sin isquemia. Por estos motivos, los investigadores del departamento de RMCV del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) examinaron el valor de pronóstico de la RMRT en pacientes enviados allí para una RMCV (*Circulation* 2009;120:2069-76).

«Aunque un cálculo preciso de la FEVI por sí sola es de utilidad clínica, la RMRT no invasiva también puede indicarnos el grado de fibrosis miocárdica, con una resolución espacial no disponible anteriormente en la práctica clínica», dice Benjamin Cheong, MD, director de RMCV Clínica del THI en el SLEH. «Queríamos saber si la presencia de realce tardío, en combinación con la fracción de eyección, podría suministrar información discriminante adicional de pronóstico y supervivencia.»

El doctor Cheong y sus colegas examinaron las historias clínicas y los resultados de la RMCV de 857 pacientes consecutivos que habían recibido una evaluación completa con cine RM y RMRT, independientemente de tener o no EC. Se excluyó del estudio a los pacientes con un diagnóstico de miocardiopatía hipertrofica, miocarditis, sarcoidosis o cualquier tipo de miocardiopatía infiltrativa. El criterio principal de valoración fue la mortalidad combinada por todas las causas o el trasplante de corazón. Los datos de mortalidad se confirmaron por medio del *Social Security Death Index* (Base de datos de defunciones del Seguro Social estadounidense), y los datos relativos a los trasplantes se obtuvieron por medio de un examen de las historias clínicas.



Imagen de resonancia magnética con realce tardío (orientación: 4 cavidades) que muestra hiperrealce y adelgazamiento en el ápex en casi toda la porción inferior del tabique y en la pared lateral distal del ventrículo izquierdo. Tal hiperrealce es indicativo de infarto de miocardio transparietal crónico.

En todos los casos, se obtuvieron imágenes de cine RM convencional. Quince minutos después de la administración de gadolinio, se realizaron secuencias de eco de gradiente potenciadas en T1 preparadas con inversión-recuperación, para obtener imágenes de RMRT. Las secuencias de imágenes fueron optimizadas por Raja Muthupillai, PhD, científico del departamento de Radiología Diagnóstica e Intervencionista del SLEH. Una vez adquiridos los datos de las imágenes, un observador experimentado evaluó cualitativamente la presencia y el grado de cicatrización miocárdica (*ver figura*).

La mediana de seguimiento fue de 4,4 años. De los 857 pacientes (567 hombres; edad, 59,1±13,6 años), 252 (29%) alcanzaron el criterio de valoración de muerte (n=230) o trasplante (n=22). Los factores de riesgo tradicionales, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, una FEVI de <30% y la mayor edad, estuvieron todos asociados significativamente a una probabilidad reducida de supervivencia sin trasplante ($P<0,0001$ cada uno), al igual que el grado de cicatrización miocárdica (cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio o HR], 1,26; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02 a 1,55; $P=0,033$). En pacientes con o sin EC, la cicatrización miocárdica también fue un predictor independiente

de mortalidad (HR, 1,33; IC del 95%, 1,05 a 1,68; $P=0,018$) o trasplante (HR, 5,65; IC del 95%, 1,74 a 18,3; $P=0,004$). El análisis de regresión de Cox indicó peores desenlaces en pacientes con indicios de RT junto con una FEVI de <50%.

«Nuestro hallazgo más importante fue que incluso en presencia de pronosticadores cardiovasculares tradicionales, el RT era un fuerte predictor independiente de nuestro criterio de valoración de muerte por todas las causas o trasplante», dice el doctor Cheong. «Nuestros resultados también destacan el hecho de que es posible obtener información de pronóstico independiente adicional al combinar la FEVI y el RT. En pacientes con una FEVI reducida (<30%), que ya presentaban un mayor riesgo de mortalidad, la supervivencia fue menor en presencia de RT. Además, a medida que aumentaba el grado de RT, también lo hacía el riesgo de muerte o trasplante.»

«Nuestros hallazgos sugieren que la RMRT podría ser otra herramienta importante —además de los pronosticadores tradicionales— para la estratificación del riesgo en estos pacientes. Será necesario realizar estudios prospectivos adicionales para confirmar nuestros hallazgos», agrega el doctor Cheong. ●

Para más información:

Dr. Benjamin Cheong

832.355.4201

Dr. Raja Muthupillai

832.355.2079

Índice

| | |
|--|---|
| Las células madre mesenquimatosas mejoran la cicatrización tras un infarto agudo de miocardio | 1 |
| La RM con realce tardío puede predecir la supervivencia en cardiopatas | 2 |
| Los investigadores caracterizan una vía aterogénica de una lipoproteína de baja densidad de carga negativa | 3 |
| Un examen de bases de datos nacionales demuestra que el CABG y el OPCAB producen desenlaces equivalentes a corto plazo | 4 |
| Un estudio nacional examina los aneurismas aórticos torácicos de origen genético | 5 |
| La RM es eficaz para evaluar el riesgo sanguíneo del miocardio tras una RTML | 6 |
| Calendario | 7 |

Los investigadores caracterizan una vía aterogénica de una lipoproteína de baja densidad de carga negativa

Resumen: La lipoproteína de baja densidad L5 promueve la apoptosis de células endoteliales por la vía mediada por el receptor LOX-1.

El desarrollo de la aterosclerosis es favorecido por concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Aunque al colesterol LDL generalmente se lo denomina «colesterol malo», no todos los subtipos de partículas de LDL son aterogénicas. Mucho de lo que se sabe de los efectos de las LDL perjudiciales proviene de estudios con LDL oxidadas producidas en el laboratorio. Sin embargo, nunca se ha aislado del plasma humano una especie de LDL de origen natural con una propensión a la modificación oxidativa.

Chu-Huang (Mendel) Chen, MD, PhD —nuevo director de Investigación Vascular y Farmacéutica de los Laboratorios de Investigación en Cardiología Molecular Wafic Said del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas) en el St. Luke's Episcopal Hospital— y sus colegas han utilizado una estrategia novedosa para tratar de determinar la identidad del «culpable» responsable de las propiedades aterogénicas de las LDL. Obtuvieron LDL de pacientes con hipercolesterolemia y las separaron en 5 subfracciones (L1–L5) de carga negativa progresivamente mayor. La subfracción de mayor carga negativa, L5, manifestó propiedades aterogénicas similares a las de las LDL oxidadas (*Circulation* 2003;107:2102-8).

La L5 representa tanto como el 5% del total de LDL en plasma hipercolesterolémico (pero no en plasma normolipidémico), y también está presente en pacientes que tienen otros factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes tipo 2 y tabaquismo crónico. El doctor Chen y su grupo demostraron recientemente que la L5 promueve la apoptosis de células endoteliales —un paso importante en el inicio de la aterogénesis—. También caracterizaron la vía mecanicista de este proceso (*Circ Res* 2009;104:629-7).

«La apoptosis contribuye a la formación de placa aterosclerótica, en las fases tanto inicial como progresiva», afirma el doctor Chen. «Nuestra labor saca a la luz un concepto fisiopatológico de cómo podrían formarse las lesiones ateroscleróticas.»

El doctor Chen y sus colegas identificaron el receptor de células endoteliales responsable de la captación de L5 del torrente sanguíneo y la transducción de sus señales proapoptóticas. El receptor tipo lectina de las LDL oxidadas (LOX-1), expresado en altas concentraciones en arterias ateroscleróticas humanas, es un receptor barredor (*scavenger*) que une e internaliza las lipoproteínas



Microscopía de fluorescencia en la que se observa la captación de la L5 en células endoteliales de aorta bovina que fueron transfectadas con ARNip del LOX-1 (izquierda) o ARNip no dirigido (derecha). Las células dejan de internalizar la L5 marcada con fluorescencia cuando se reduce la expresión del receptor LOX-1.

modificadas, incluidas las lipoproteínas oxidadas producidas en el laboratorio. A fin de determinar si el LOX-1 media la captación de la L5 patológica en células endoteliales, el grupo del doctor Chen marcó la L5 con un colorante fluorescente de rastreo e inhibió el LOX-1 bloqueándolo con anticuerpos o reduciendo su expresión con ARNip. De hecho, se bloqueó la captación celular de la L5 marcada con fluorescencia cuando se inhibió el LOX-1, lo cual sugiere que el LOX-1 media la internalización de la L5 en células endoteliales. Además, la apoptosis inducida por la L5 dejaba de observarse en las células cuando el LOX-1 estaba comprometido.

A fin de determinar mejor los mecanismos por los cuales la L5 promueve la apoptosis de células endoteliales, los investigadores examinaron cómo la L5 afecta a la expresión de proteínas que regulan la apoptosis. Empleando análisis bioquímicos, descubrieron que la L5 reducía la expresión del factor de crecimiento fibroblástico 2, que a su vez inhibía otras proteínas que promueven el crecimiento y la supervivencia de células endoteliales. Además, tratar las células endoteliales con L5 regulaba a la baja en forma selectiva la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, Bcl-xL, y la óxido nítrico sintasa endotelial, mientras que a la vez regulaba a la alta los factores proapoptóticos Bax, Bad, y el factor de necrosis tumoral α . Todos estos eventos de transducción de señales se abolían cuando se bloqueaba el receptor LOX-1 o se reducía su

expresión, lo cual confirma que el LOX-1 es necesario para la señalización apoptótica de la L5.

Estos resultados brindan un mejor entendimiento de la manera en que puede producirse la aterogénesis en pacientes con hipercolesterolemia u otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con la L5.

«Cuanto más vamos entendiendo las vías que contribuyen a la aterosclerosis, más oportunidades van surgiendo en lo que hace a interesantes dianas terapéuticas nuevas», dice el doctor Chen. «Creemos que la L5 podría llegar a ser un importante biomarcador de causa-efecto para determinar la aterogenicidad.» ●

Para más información:

Dr. Joseph S. Coselli

Dr. Danny Chu

832.355.9910

MÉDICOS RESIDENTES REALIZAN REEMPLAZOS VALVULARES AÓRTICOS SIN COMPLICACIONES EN OCTOGENARIOS

La estenosis aórtica calcificada senil es la principal indicación del reemplazo valvular aórtico (RVA). Como la población anciana estadounidense está aumentando, es importante que los cardiócirujanos futuros estén bien capacitados en este procedimiento. Por ese motivo, varios miembros de la división de Cirugía Cardiovascular del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas) en el St. Luke's Episcopal Hospital participaron en un estudio que examinó la seguridad y eficacia del RVA realizado en 23 hombres (media de edad: 83 años) por residentes supervisados en el Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center de Houston. No hubo mortalidad operatoria y, a pesar de la alta prevalencia de comorbilidades preoperatorias en este grupo, hubo relativamente pocos eventos adversos postoperatorios. Además, tras un promedio de 3,9 años de seguimiento, 14 (61%) pacientes seguían con vida. Según Faisal Bakaeen, MD, autor sénior del informe del estudio (*J Surg Res* 2009;156:139-44): «Estos resultados sugieren que los residentes debidamente supervisados pueden realizar RVA sin complicaciones, incluso en pacientes ancianos».

Un examen de bases de datos nacionales demuestra que el CABG y el OPCAB producen desenlaces equivalentes a corto plazo

Resumen: El bypass aortocoronario (CABG) y el bypass aortocoronario sin bomba (OPCAB) producen desenlaces similares a corto plazo, pero el OPCAB aumenta el tiempo de hospitalización y el costo.

De los más de 13 millones de estadounidenses con enfermedad coronaria multivasa, muchos se someterán a un bypass aortocoronario (CABG) con la asistencia de circulación extracorpórea (CEC). Aunque el CABG con CEC sigue siendo uno de los procedimientos cardíacos más comunes, las alteraciones fisiológicas relacionadas con la CEC han llevado a los cirujanos a desarrollar el bypass aortocoronario sin bomba (OPCAB, por su sigla en inglés), una técnica de revascularización que no precisa CEC.

Con numerosos estudios que alaban los beneficios de ambos procedimientos, queda el interrogante: ¿es mejor un método que otro? Con la esperanza de encontrar la respuesta, los investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) participaron en un estudio retrospectivo para comparar los desenlaces del CABG y el OPCAB en 63.047 pacientes, empleando la *Nationwide Inpatient Sample* (Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados, o NIS) del año 2004, una gran base de datos de estancias hospitalarias (*Ann Thorac Surg* 2009;87:1820-7). Entre los investigadores se contaron Joseph S. Coselli, MD, jefe de Cirugía Cardíaca de Adultos del THI en el SLEH, y profesor y titular de la cátedra de la Fundación Cullen de la división de Cirugía Cardiotóracica de la Facultad de Medicina Baylor; Danny Chu, MD, Profesor Auxiliar de Cirugía de la Facultad de Medicina Baylor, subjefe de Cirugía Cardiotóracica del Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center y miembro del personal de cirugía cardiovascular del THI en el SLEH; y sus colegas.

«Queríamos suministrar un mejor entendimiento de los desenlaces del CABG y el OPCAB en la vida real», dice el doctor Chu. «La base de datos NIS fue ideal para este fin porque no es voluntaria y, por consiguiente, se eliminan los sesgos introducidos por las instituciones y los cirujanos. Además, el gran tamaño de la muestra ofrece un poder estadístico adecuado para detectar criterios de valoración de baja frecuencia, tales como la muerte.»

Se utilizó la NIS para identificar 63.047 expedientes de alta de pacientes sometidos a CABG (n=48.658) u OPCAB (n=14.389). A continuación, se analizaron los expedientes para encontrar ciertas variables preoperatorias, entre ellas el índice de comorbilidad de Deyo, que es un índice ponderado con una escala de 0 a 3 (siendo el 3 el mayor grado de comorbilidad), a fin de comparar la morbilidad

preoperatoria en los dos grupos. El criterio principal de valoración fue la mortalidad intrahospitalaria, y los criterios secundarios de valoración fueron los ataques cerebrales postoperatorios, el tiempo de hospitalización, las tasas de altas de rutina y los gastos totales de hospitalización. Se empleó la regresión logística multivariante a fin de identificar predictores independientes de desenlaces.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria del CABG y el OPCAB fue similar (3,0% frente a 3,2%), al igual que la incidencia de ataques cerebrales postoperatorios (1,8% frente a 1,7%) y la tasa de altas de rutina (51,2% frente a 53,7%). Sin embargo, las similitudes se acababan allí y no incluían el tiempo y los gastos totales de hospitalización. El análisis de regresión logística multivariante demostró que el OPCAB predecía en forma independiente 0,6 día adicional de hospitalización ($P<0,0001$) y un gasto total de hospitalización US\$1497 mayor ($P<0,01$) por paciente.

«Nos pareció interesante que el OPCAB no mejoraba los desenlaces a corto plazo, y predecía en forma independiente estancias hospitalarias más largas y gastos mayores», dice el doctor Coselli. «Atribuimos este hallazgo, en parte, a la inexperiencia del equipo quirúrgico y subalterno, que hacía necesaria la conversión de urgencia en CABG debido a problemas técnicos durante el OPCAB.»

Los doctores Chu y Coselli reconocen que los cardiólogos derivantes e incluso los mismos pacientes a veces insisten en un OPCAB, y que la decisión de realizarlo puede estar influenciada por presiones políticas y económicas. En otras palabras, los desenlaces de los pacientes se ven afectados por un sesgo en la selección de los pacientes, que puede ser otro motivo por el cual el OPCAB está relacionado con un aumento del tiempo y los gastos de hospitalización.

«El aumento del costo relacionado con el OPCAB puede parecer reducido por sí solo, pero, acumulativamente, implica un ahorro de US\$1,4 millón por cada 1000 pacientes que se someten a un CABG en lugar de un OPCAB», dice el doctor Chu.

«Esperamos que el hallazgo de que el OPCAB y el CABG tienen desenlaces equivalentes a corto —y posiblemente largo— plazo llevará a una mayor aceptación del CABG convencional por parte de los pacientes y los cardiólogos derivantes», dice el doctor Coselli. «La experiencia y habilidad técnica necesarias para realizar un OPCAB deben ser parte del repertorio de todo cirujano cardiovascular; sin embargo

el OPCAB debe emplearse como alternativa al CABG convencional con CEC en lugar de su reemplazo.» ●

Para más información:

Dr. Joseph S. Coselli

Dr. Danny Chu

832.355.9910

EL THI EN EL SLEH RECIBE SUBVENCIONES PARA INVESTIGACIONES DE VANGUARDIA

El THI en el SLEH recibió recientemente alrededor de US\$14 millones en subvenciones para financiar proyectos de investigación de vanguardia: US\$8,2 millones de organismos públicos federales, US\$4 millones de organismos públicos del Estado de Texas, y US\$1,8 millón de fundaciones y empresas. La subvención más grande, US\$4,1 millones de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos, se empleará para esclarecer los efectos fisiológicos del flujo sanguíneo no pulsátil. Bajo la dirección de O. H. Frazier, MD, los médicos investigadores emplearán estos conocimientos para desarrollar un corazón artificial total de flujo continuo. El grupo de investigadores del doctor Frazier también recibió una subvención de los NIH para desarrollar una bomba cardíaca en miniatura para neonatos y pacientes pediátricos. Otra subvención grande, US\$2,5 millones del Estado de Texas, se empleará para la investigación con células madre, bajo la dirección de James T. Willerson, MD, y los jefes del proyecto Emerson Perin, MD, PhD, Richard Dixon, PhD, Robert Schwartz, PhD, y Edward Yeh, MD. El THI también recibió fondos de estímulo de los NIH erogados en virtud de la *American Recovery and Reinvestment Act* (Ley de recuperación y reinversión estadounidense) del año 2009. Una subvención *Challenge Grant*, que fue otorgada al THI (doctor Perin) e incluye una colaboración con la Universidad Rice, se dedicará al perfeccionamiento de la tecnología de nanotubos de rastreo celular que puede hacer tanto como 40 veces más sensible la RM para guiar y rastrear células madre. Otra subvención *Challenge Grant*, otorgada conjuntamente al doctor Dixon y sus colaboradores en la Universidad de Houston, se dedicará al desarrollo y puesta a prueba de una estrategia celular para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) mediante la manipulación genética de células que sobreexpresan en forma estable prostaciclina, la cual es deficiente en pacientes con HAP. Una subvención de estímulo para financiar a un nuevo médico investigador durante un espacio de dos años, una de sólo 33 de estas subvenciones a nivel nacional (dos en Texas), fue otorgada al THI en nombre de los doctores Willerson y Schwartz, quienes serán los jefes del equipo mentores de Jun Wang, MD, PhD, un joven y prometedor científico. El próximo número de *Heart Watch* tendrá información adicional sobre estos esfuerzos de investigación.

Un estudio nacional examina los aneurismas aórticos torácicos de origen genético

Resumen: El estudio GenTAC ha comenzado a revelar detalles sobre los antecedentes de tratamiento de pacientes con aneurismas aórticos torácicos de presunto origen genético.

El Registro Nacional de

Aneurismas Aórticos Torácicos y Enfermedades Cardiovasculares de Origen Genético (GenTAC) es un estudio multicéntrico longitudinal de las causas y la evolución natural de los aneurismas y disecciones de la aorta torácica (ADAT). Patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI), el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel (NIAMS), la Fundación Nacional de Marfan y la Fundación Nacional Ehlers-Danlos, GenTAC reúne datos clínicos, y muestras de sangre y tejido de pacientes diagnosticados con enfermedades genéticas relacionadas con los ADAT. Estos incluyen pacientes con enfermedades o síndromes hereditarios que se sabe que están relacionados con la formación de ADAT (p. ej., el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos), ADAT familiares, o ciertos defectos cardíacos congénitos (p. ej., válvula aórtica bicúspide). El tamaño propuesto de la muestra es de 2800 casos.

Los datos y las muestras de tejido se obtienen de cinco centros clínicos de los Estados Unidos. Juntos, el Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), la Universidad de Texas en Houston y la Facultad de Medicina Baylor (BCM) constituyen uno de estos centros; el centro de Houston está dirigido por Dianna M. Milewicz, MD, PhD, directora de la división de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston. (Para más información sobre GenTAC, ver *Heart Watch*, verano 2008, p. 5, en http://www.texasheart.org/Education/Pubs/upload/HeartWatch_2008_sum.pdf).

Recientemente, los médicos del estudio GenTAC —entre ellos Scott A. LeMaire, MD, cirujano cardiovascular del THI en el SLEH, y profesor asociado y director de Investigación de la división de Cirugía Cardiorádica de BCM— llevaron a cabo un análisis preliminar de los datos de los primeros 606 pacientes de GenTAC de quienes se habían obtenido datos completos. El propósito principal de este análisis era examinar qué tipos de enfermedades cardiovasculares eran más comunes entre los participantes de GenTAC y a qué tipos de operaciones se habían sometido los participantes antes de inscribirse en el estudio.

«Como nuestro objetivo final es encontrar el tratamiento óptimo para pacientes con diferentes tipos de ADAT de origen genético —dice el doctor LeMaire—, primero debemos examinar las

LOS MÁS COMUNES DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES Y ANTECEDENTES DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES GENÉTICAS RELACIONADAS CON ANEURISMAS O DISECCIONES DE LA AORTA TORÁCICA (ADAT)

| Diagnóstico principal | Pacientes (n.º) | Cirugía previa | Media de edad a la 1.ª operación (años) | Indicaciones más comunes de cirugía |
|---|-----------------|----------------|---|---|
| Síndrome de Marfan | 217 | 117 (54%) | 34,3 | 1. Aneurisma aórtico 2. Disfunción de la válvula aórtica 3. Disección aórtica |
| Válvula aórtica bicúspide (sin antecedentes familiares) | 153 | 100 (65%) | 44,4 | 1. Disfunción de la válvula aórtica 2. Aneurisma aórtico 3. Disección aórtica |
| ADAT antes de los 50 años de edad (sin antecedentes de enfermedades o síndromes hereditarios) | 74 | 43 (58%) | 34,4 | 1. Aneurisma aórtico 2. Disfunción de la válvula aórtica 3. Disección aórtica |
| ADAT familiares | 65 | 35 (54%) | 51,6 | 1. Aneurisma aórtico 2. Disfunción de la válvula aórtica* 2. Disección aórtica* |

*La disfunción de la válvula aórtica y la disección aórtica son aproximadamente igual de comunes en este grupo.

diferencias en las maneras en que la enfermedad se manifiesta en estos pacientes, tales como la edad a la que deben ser operados por primera vez y las indicaciones principales de la operación.»

Los resultados del análisis, que se publicaron en la revista *Annals of Thoracic Surgery* (2009;88;781-8), indicaron que 509 (84%) de los pacientes tenían una de cuatro enfermedades: (1) síndrome de Marfan, (2) válvula aórtica bicúspide (pero sin antecedentes familiares), (3) ADAT antes de los 50 años de edad (pero sin antecedentes de enfermedades o síndromes hereditarios), y (4) ADAT familiar. Además, 341 (57%) de los pacientes se habían sometido a algún tipo de intervención quirúrgica cardiovascular antes de inscribirse (*ver cuadro*). En todos los pacientes que se habían sometido a procedimientos de reparación de aneurismas o disecciones anteriores, la ubicación más común de la reparación fue la aorta proximal.

Los grupos también se diferenciaron en cuanto al promedio de edad en que los pacientes se sometieron a su primera operación cardiovascular. Entre los cuatro grupos más grandes de pacientes, el promedio de edad más alto se registró entre los pacientes con ADAT familiares, y el más bajo entre los pacientes con síndrome de Marfan, o ADAT que se produjeron antes de los 50 años de edad y sin antecedentes de enfermedades o síndromes hereditarios.

«Estos resultados, aunque preliminares, nos dan algunas pistas sobre dónde y cuándo buscar enfermedades cardiovasculares en pacientes con diferentes tipos de trastornos genéticamente relacionados con los ADAT», dice el doctor LeMaire. «A medida que aumente el tamaño de nuestra muestra y acumulemos datos a largo plazo sobre los pacientes, esperamos ir ampliando el alcance de nuestra investigación a fin de incluir desenlaces y estudios de biomarcadores plasmáticos. También anticipamos buscar polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con los ADAT.» ●

Para más información:

Dr. Scott A. LeMaire

Dr. Joseph S. Coselli

832.355.9910

Dra. Dianna M. Milewicz

713.500.6715

La RM es eficaz para evaluar el riego sanguíneo del miocardio tras una revascularización transmiocárdica con láser

Resumen: La resonancia magnética puede emplearse para evaluar con precisión el riego sanguíneo subendocárdico en pacientes que se someten a una revascularización transmiocárdica con láser debido a una angina de pecho refractaria.

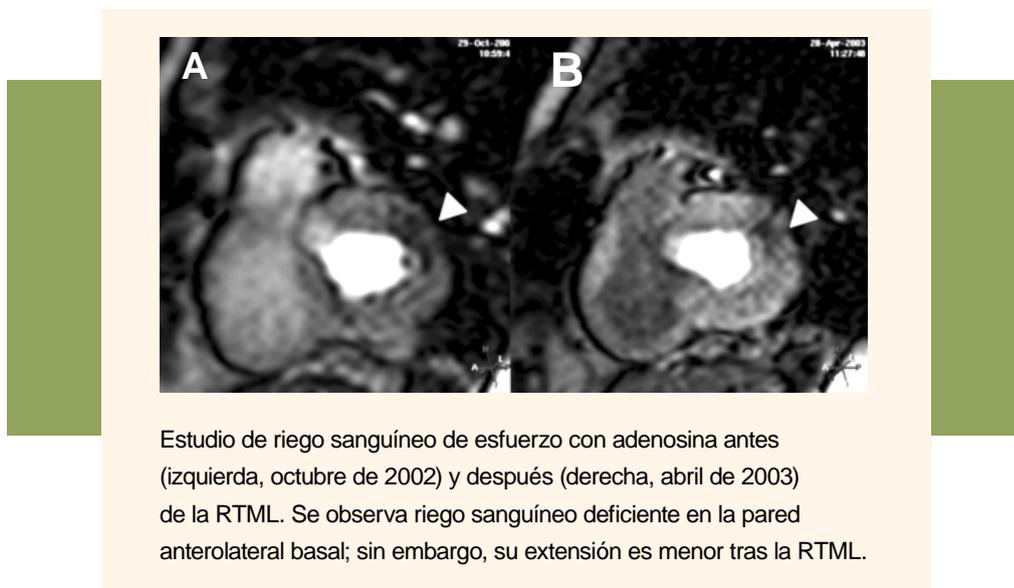
La revascularización

transmiocárdica con láser (RTML) es un procedimiento que consiste en emplear un láser especial de dióxido de carbono (CO²) para crear canales transparietales de un diámetro de alrededor de 1 mm a través del miocardio ventricular izquierdo. El procedimiento ha demostrado aliviar la angina de pecho refractaria al tratamiento farmacológico en pacientes que no son candidatos a una revascularización convencional quirúrgica o percutánea.

En 1999, el Grupo de Estudio de Revascularización Transmiocárdica con Láser de Dióxido de Carbono llevó a cabo un ensayo multicéntrico aleatorizado controlado para determinar el efecto de la RTML en los síntomas y el riego sanguíneo cardíaco de pacientes con enfermedad coronaria (EC) terminal (*N Engl J Med* 1999;341:1021-8). O. H. Frazier, MD, director de Investigación en Cirugía Cardiovascular y jefe de Trasplantes Cardiopulmonares del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH), fue un miembro del grupo. Los resultados de dicho estudio indicaron una mejoría del riego sanguíneo miocárdico general tras la RTML; sin embargo, el riego sanguíneo subendocárdico no pudo evaluarse fácilmente en forma directa.

«La opinión general es que el riego sanguíneo subendocárdico mejorado tras la RTML se debe a la comunicación directa entre los canales creados con el láser y la cavidad ventricular», dice Benjamin Cheong, MD, director de Resonancia Magnética Cardiovascular Clínica del THI en el SLEH. «Dado que la RM es una herramienta establecida y validada para correlacionar el riego sanguíneo miocárdico con la mejoría funcional, pensamos que también sería útil para analizar la eficacia de la RTML. Aunque la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada por emisión de fotón único se emplean ampliamente en la práctica clínica para evaluar el riego sanguíneo, la RM brinda una mejor resolución espacial para evaluar el riego sanguíneo subendocárdico que esas modalidades.»

Por consiguiente, el doctor Frazier y su equipo estudiaron a tres pacientes sometidos a RTML (de 51, 53 y 70 años de edad), con EC grave y difusa, para la cual la revascularización quirúrgica convencional no sería eficaz, y angina de pecho clase 3-4, según la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS), refractaria al



Estudio de riego sanguíneo de esfuerzo con adenosina antes (izquierda, octubre de 2002) y después (derecha, abril de 2003) de la RTML. Se observa riego sanguíneo deficiente en la pared anterolateral basal; sin embargo, su extensión es menor tras la RTML.

tratamiento farmacológico máximo (*Heart Surg Forum* 2009;12:E199-201). Se realizaron estudios de riego sanguíneo miocárdico de esfuerzo y reposo (con administración intravenosa de adenosina y gadolinio) antes y después de la RTML para evaluar los cambios en el riego sanguíneo y el movimiento parietal del ventrículo izquierdo en las zonas tratadas con láser. Se obtuvieron tres cortes en plano de eje corto (que representaban las regiones basal, media y distal del ventrículo izquierdo, y abarcaban 16 segmentos del modelo de 17 segmentos) durante las secuencias de riego sanguíneo de esfuerzo y reposo. Se realizaron RM postoperatorias dentro de los seis meses de la RTML y nuevamente a los 12 meses. Se evaluó la calidad de vida con el *Seattle Angina Questionnaire* (Cuestionario de angina de Seattle).

Los datos de riego sanguíneo se interpretaron en forma visual. Para que un segmento fuese considerado isquémico, debía presentar riego sanguíneo deficiente reversible entre las secuencias con adenosina y en reposo, y miocardio viable documentado por las imágenes de realce tardío. En el caso de una isquemia crítica, se observaría riego sanguíneo deficiente en las imágenes tanto de esfuerzo como reposo del miocardio viable, e iría acompañado de anomalías del movimiento parietal regional.

En los tres pacientes, las imágenes de RM postoperatorias de riego sanguíneo miocárdico de esfuerzo con adenosina revelaron una mejoría del

riego sanguíneo general y una reducción de las zonas subendocárdicas con riego sanguíneo deficiente en comparación con las imágenes preoperatorias. En dos de los pacientes, la angina de pecho mejoró de la clase CCS 3 a la 1; en el tercer paciente, mejoró de la clase CCS 4 a la 1. Cabe destacar que la mejoría en la clase CCS guardó correspondencia con la mejoría en el riego sanguíneo.

«Los resultados de este estudio limitado sugieren que las imágenes de RM de riego sanguíneo miocárdico de esfuerzo con adenosina podrían ser una herramienta valiosa tras la RTML, ya que permiten el análisis y la evaluación visual directa del riego sanguíneo subendocárdico y general», dice el doctor Frazier. «La posibilidad de evaluar el riego sanguíneo de esta manera puede ser útil no sólo para determinar el efecto de la RTML en el riego sanguíneo subendocárdico en el postoperatorio, sino también para correlacionar estudios de seguimiento adicionales, en particular si reaparecen los síntomas del paciente.» ●

Para más información:

Dr. O. H. Frazier

832.355.3000

Dr. Benjamin Cheong

832.355.4201

TEXAS HEART INSTITUTE

Scientific Publications

Mail Code 1-194

P.O. Box 20345

Houston, Texas 77225-0345

texasheart.org

HeartWATCH

CONSEJO EDITORIAL

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

COMISIÓN CONSULTIVA

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

REDACCIÓN

Rebecca Bartow, PhD
Christie Chambers, MA, ELS
Virginia Fairchild
Marianne Mallia, ELS
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Angela Townley Odensky
Nicole Stancel, PhD

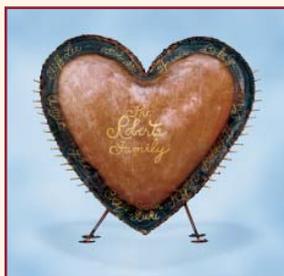
DISEÑADORES DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo
James Philpot

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

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



Portada: Estatua donada por la familia de Bob y Warner Roberts 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. Warner Roberts fue el impulsor de toda la colección de la exposición.

Calendario de eventos

SIMPOSIOS DE FORMACIÓN MÉDICA CONTINUA DEL TEXAS HEART INSTITUTE

Eleventh Symposium on Cardiac Arrhythmias

The Houstonian
20 de febrero de 2010 • Houston, Texas
Director del programa: Ali Massumi, MD

Twenty-fifth Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Practicum

St. Luke's Episcopal Hospital
22-25 de febrero de 2010 • Houston, Texas
Directores del programa: Ben Cheong, MD, y
Raja Muthupillai, PhD
Para más información, comuníquese con Teresa Rose
escribiendo a trose@sl eh.com o llamando al 832.355.4201

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

The Westin Peachtree Plaza
13 de marzo de 2010 • Atlanta, Georgia
Director del programa: James T. Willerson, MD

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/cme. Se agregan cursos nuevos periódicamente.



Durante 19 años consecutivos, el Texas Heart Institute en el St. Luke's Episcopal Hospital ha figurado entre los 10 mejores centros de cardiología de los Estados Unidos en la guía anual de U.S. News & World Report, «America's Best Hospitals» (Los mejores hospitales de los Estados Unidos).

REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

Society of Thoracic Surgeons 46th Annual Meeting

25-27 de enero de 2010 • Fort Lauderdale, Florida

American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions

14-16 de marzo de 2010 • Atlanta, Georgia

International Society for Heart and Lung Transplantation 30th Annual Meeting and Scientific Sessions

21-24 de abril de 2010 • Chicago, Illinois

American Association for Thoracic Surgery 89th Annual Meeting

9-13 de mayo de 2010 • Toronto, Ontario, Canadá

Heart Rhythm Society 31st Annual Scientific Sessions

12-15 de mayo de 2010 • Denver, Colorado

El sitio web del Instituto del Corazón de Texas (www.texasheart.org) recibió un premio eHealthcare Leadership Award 2009, un premio de plata en la categoría de Best Health/Healthcare Content (Mejor contenido sobre salud/medicina) de la división Hospital Subsite/Center of Excellence (Subsitio Hospitalario/Centro de Excelencia).

