

Heart WATCH

OTOÑO 2011

UN BOLETÍN PARA MÉDICOS PRODUCIDO POR EL TEXAS HEART INSTITUTE



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

Investigadores identifican el gen *MURC* como un posible causante de la miocardiopatía dilatada

Resumen: Variantes del gen *MURC* (que codifica una proteína en superhélice específica del músculo) se cosegregan con la transmisión hereditaria de la miocardiopatía dilatada y causan disminución del funcionamiento de los cardiomiocitos.

La miocardiopatía dilatada

(MCD) es una forma de insuficiencia cardíaca sistólica para la que se han identificado varios genes causantes, entre ellos, genes que codifican proteínas del sarcómero y del citoesqueleto. Sin embargo, estos genes solo son responsables de un porcentaje pequeño de casos de MCD. Por lo tanto, un gran número de genes causantes no se ha identificado aún.

Ali J. Marian, MD, y sus colegas identificaron recientemente el gen *MURC* (que codifica una proteína en superhélice específica del músculo) como posible causante de la MCD en seres humanos (*Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:349-58). El doctor Marian es miembro del personal de Cardiología del Adulto del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH). Además, es Profesor Eminente en Investigaciones Cardiovasculares de la Fundación George y Mary Hamman, en el Instituto de Medicina Molecular de la Fundación Brown, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston.

incorporación de la población del estudio se realizó, en parte, con el apoyo del programa TexGen del THI en el SLEH).

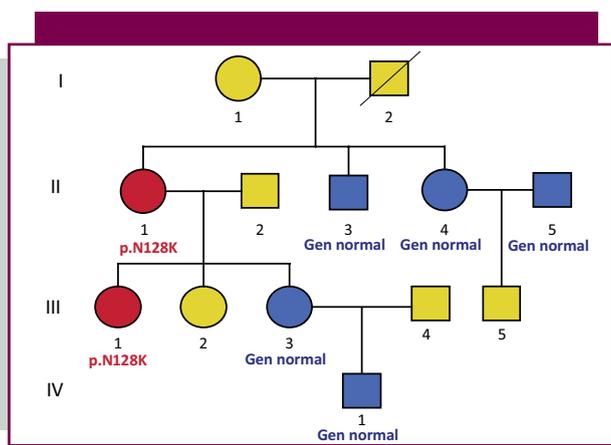
«En 8 personas con MCD identificamos 6 variantes del gen *MURC* que no se observaron en las que tenían MCH ni en las del grupo de control. Estas variantes genéticas codifican sustituciones de un solo aminoácido en la proteína *MURC*, que quizá podrían afectar el funcionamiento de esta proteína en las células», afirma el doctor Marian. «Para hacernos una idea de si estas sustituciones de aminoácidos podían afectar el funcionamiento de la proteína *MURC*, usamos un programa informático de predicción. Este programa predijo que 4 de las 6 alteraciones de aminoácidos causadas por las variantes eran posible o probablemente lesivas».

A fin de determinar si las predicciones del programa eran exactas, los investigadores realizaron experimentos bioquímicos para caracterizar las actividades de las proteínas *MURC* mutantes *in vitro*. En condiciones normales, la proteína *MURC* activa la

en los que expresaban la proteína *MURC* natural ($P<0,05$), lo cual indica que las variantes del gen *MURC* imparten una disminución del funcionamiento que concuerda con las predicciones computarizadas y con las características de la MCD.

«Para definir una verdadera relación causal es fundamental examinar el modo en que se heredan las variantes», dice el doctor Marian. Por lo tanto, los investigadores incluyeron en el análisis genético a miembros de la familia de las 8 personas con MCD que presentaban las variantes de *MURC*. Dos de las variantes, p.N128K y p.S307T, se cosegregan con la transmisión hereditaria de la MCD ($\chi^2=8,5$; $P=0,003$), lo cual constituye un respaldo sólido del papel causal del gen *MURC* en la MCD. Sin embargo, los análisis de ligamiento se vieron limitados por el pequeño tamaño de las familias y por la penetrancia incompleta.

«Aunque no se pueden descartar otras posibilidades, nuestros datos genéticos y funcionales están muy a favor del papel causal de las variantes de



Los estudios de familia son fundamentales para establecer si una variante genética es una mutación causante de enfermedad. En este caso, 2 miembros de una familia con diagnóstico de miocardiopatía dilatada (MCD; rojo) portan la variante p.N128K del gen *MURC*, mientras que 5 miembros de la familia están clínicamente sanos (azul) y no portan la variante. La cosegregación de la variante de *MURC* con la MCD eleva las probabilidades de que la variante sea una mutación causante de la enfermedad. (Se representan en amarillo a las personas que no se estudiaron; los círculos y los cuadrados representan a las mujeres y a los hombres respectivamente; y las líneas diagonales indican que la persona había fallecido). De *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:349-58; reimpressa con permiso.

El doctor Marian y sus investigadores habían descubierto antes que el gen *MURC* regula el funcionamiento del corazón en los ratones. Este gen codifica una proteína específica del corazón que se encuentra en las bandas Z, que marcan la unión de la actina entre sarcómeros adyacentes. Para identificar variantes del gen *MURC* que pudieran causar miocardiopatía, estos investigadores secuenciaron las regiones codificantes y las zonas de unión del gen *MURC* en una población de personas con MCD (n=383), con miocardiopatía hipertrófica (MCH, n=307) o que no tenían miocardiopatía (n=509). (La

vía de señalización de la RhoA/Rho-cinasa (ROCK), que actúa como mediadora de la organización miofibrilar y de la homeostasis proteica del músculo. Sin embargo, cuando la proteína *MURC* se sobreexpresa, causa hipertrofia cardíaca. La actividad de RhoA y la expresión de marcadores cardíacos de hipertrofia fueron considerablemente menores en los cardiomiocitos que expresaban las proteínas *MURC* mutantes que en los que expresaban la proteína *MURC* natural ($P<0,05$). Además, la superficie celular era mucho más pequeña en los cardiomiocitos que expresaban las proteínas *MURC* mutantes que

MURC en la patogenia de la miocardiopatía humana», concluye el doctor Marian. «Dilucidar las causas genéticas de la insuficiencia cardíaca es un paso esencial hacia la cura final de esta enfermedad tan prevalente y potencialmente mortal». ●

Para más información:

Dr. Ali J. Marian

713.500.2312

Cirujanos del THI implantan cuatro corazones artificiales totales SynCardia en 12 días

Resumen: En un período reciente de 12 días, un grupo de cirujanos del THI implantaron el corazón artificial total temporal SynCardia en 4 pacientes con insuficiencia biventricular terminal.

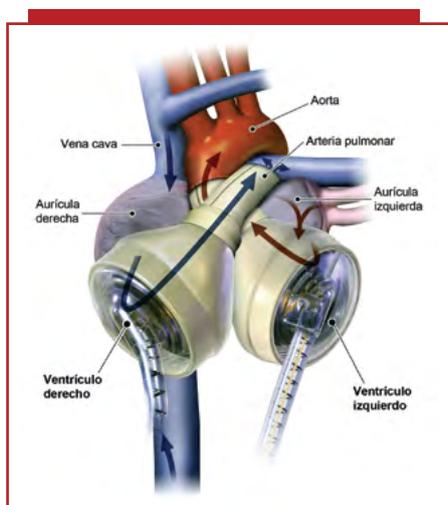
En 2004, después de un estudio clínico que duró 10 años, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el uso del corazón artificial total SynCardia, fabricado por SynCardia Systems, Inc., de Tucson (Arizona), como puente al trasplante en pacientes con insuficiencia biventricular terminal. Desde el 21 de julio hasta el 1 de agosto de 2011, un grupo de cirujanos del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) implantó el dispositivo en cuatro pacientes de estas características, elevando a 950 el número de corazones artificiales totales que se han implantado en todo el mundo.

Hasta el momento, el trasplante de corazón es el único tratamiento eficaz para los pacientes con insuficiencia biventricular irreversible. Sin embargo, la demanda de donantes de corazón supera enormemente la oferta.

Los cuatro corazones artificiales totales (TAH, por sus siglas en inglés) SynCardia fueron implantados por un equipo quirúrgico dirigido por Igor D. Gregoric, MD, director del Centro de Asistencia Cardíaca y director adjunto de Cirugía Cardiovascular e Investigaciones sobre Trasplantes del THI en el SLEH. «El trasplante de corazón es un método eficaz para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal», dice el doctor Gregoric. «Sin embargo, se ve limitado por la escasez de corazones adecuados de donante y por su inaplicabilidad en pacientes cuya enfermedad ha acortado tanto la esperanza de vida que probablemente no sobrevivirían el periodo de espera del trasplante. Para estos pacientes que no tienen ninguna otra alternativa, los dispositivos como el SynCardia son absolutamente críticos».

El TAH SynCardia es una bomba biventricular neumática pulsátil que reemplaza los ventrículos naturales y las cuatro válvulas cardíacas. El interior de la bomba está recubierto con poliuretano y el diafragma neumático de cuatro capas proporciona un gasto cardíaco máximo de 9,5 L/min.

Para los pacientes de los Estados Unidos, el SynCardia funciona mediante una unidad de control neumática ubicada en una consola no portátil, que exige que el paciente permanezca en el hospital. Sin embargo, en Europa se ha autorizado el uso de un nuevo sistema de control portátil que permite el alta de los pacientes y el regreso de estos a su casa. SynCardia está realizando actualmente en los Estados Unidos un estudio clínico del sistema de control



En este dibujo se muestra cómo se implantaría el corazón artificial total SynCardia en un paciente.

Cortesía de syncardia.com

portátil en virtud de una exención para dispositivo médico en fase de investigación clínica otorgada por la FDA.

Entre los cuatro pacientes de la serie actual se encuentra un hombre de 22 años que a los 2 años se sometió a un trasplante de corazón realizado por O. H. Frazier, MD, director del Centro de Asistencia Cardíaca del THI en el SLEH. Cuando estudiaba medicina, el doctor Frazier trabajó en investigaciones sobre la bomba que utilizaron los doctores Denton Cooley y Domingo Liotta en el primer implante clínico de un corazón artificial, en 1969. Más adelante, ayudó a crear muchas otras bombas cardíacas, entre ellas el TAH SynCardia.

«A veces los pacientes con insuficiencia biventricular necesitan una intervención inmediata. No pueden darse el lujo de esperar», dice el doctor Frazier. «Las décadas que hemos pasado trabajando en este dispositivo ahora les están permitiendo a estos pacientes ganarse el tiempo precioso que necesitan».

En la mayoría de los casos, el TAH SynCardia restablece el flujo sanguíneo y mejora el funcionamiento del órgano afectado, logrando así que los pacientes sean mejores candidatos al trasplante. Además, puesto que la bomba reemplaza de modo ortotópico ambos ventrículos naturales y las cuatro válvulas cardíacas, elimina los problemas que se observan a menudo cuando el puente al trasplante se realiza con

dispositivos de asistencia ventricular izquierda o de asistencia biventricular. Estos problemas comprenden insuficiencia cardíaca derecha, regurgitación valvular, arritmias, formación de trombos y reducción del flujo sanguíneo. Además, el doctor Gregoric afirma que el grado de actividad y la calidad de vida de los pacientes en general mejoran notablemente.

«El uso de este dispositivo como puente al trasplante ayuda a restablecer el funcionamiento hemodinámico y a promover la recuperación del órgano afectado y la movilidad de estos pacientes gravemente enfermos que padecen insuficiencia biventricular», dice el doctor Gregoric. «A los pacientes cuyo estado sigue deteriorándose a pesar de una asistencia inotrópica máxima, el TAH SynCardia puede estabilizarlos clínicamente e incluso mantenerlos con vida hasta que se encuentre un corazón de donante. Con este dispositivo, un número considerable de posibles receptores de un trasplante de corazón que no tienen otras alternativas podrían tener ahora la oportunidad de someterse a un trasplante cardíaco». ●

Para más información:

Dr. Igor D. Gregoric

Dr. O. H. Frazier

832.355.3000

Índice

Investigadores identifican el gen <i>MURC</i> como un posible causante de la miocardiopatía dilatada	1
Cirujanos del THI implantan cuatro corazones artificiales totales SynCardia en 12 días	2
La terapia con células ALDH brillantes puede beneficiar a pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores	3
Cardiólogos del THI y estudiantes de bioingeniería de la Universidad Rice inventan nuevos electrodos para desfibrilador externo automático	4
La obesidad influye en la incidencia de la morbilidad pero no de la mortalidad después de un bypass aortocoronario	5
Las células progenitoras de la médula ósea CD34 ⁺ /M-caderina ⁺ podrían brindar protección contra lesiones isquémicas en ratones	6
Calendario	7

La terapia con células ALDH brillantes puede beneficiar a pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores

Resumen: La inyección intramuscular directa de células que expresan concentraciones altas de aldehído deshidrogenasa («ALDH brillantes» o ALDH^{br}) es inocua y puede ser beneficiosa para pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores.

La isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI) consiste en una oclusión grave de las arterias de las extremidades inferiores que causa dolor isquémico durante el reposo y destrucción de tejidos. La disminución del aporte sanguíneo causada por la ICMI puede ser tan grave que ponga en peligro la viabilidad del miembro afectado. A pesar de los adelantos en las técnicas de revascularización percutánea y quirúrgica, cerca de la mitad de los pacientes con ICMI no reúnen los criterios para una revascularización. Entre el 30% y el 50% de esos pacientes tendrá que someterse a una amputación.

La terapia con células mononucleares autólogas de la médula ósea es una alternativa terapéutica prometedora en pacientes con ICMI que no pueden someterse a una revascularización. Un grupo de investigadores del Centro de Células Madre del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) realizó un estudio aleatorizado con enmascaramiento doble para examinar el uso de una población selecta de células mononucleares autólogas de la médula ósea de óptima actividad angiogénica en pacientes con ICMI que no tienen otra alternativa (*Catheter Cardiovasc Interv* 2011; publicación electrónica adelantada a la imprenta). Estas células selectas, llamadas células ALDH brillantes (ALDH^{br}), se aíslan de la médula ósea porque expresan concentraciones altas de la enzima ALDH (aldehído deshidrogenasa). La población de células ALDH^{br}, que constituye cerca del 1% de las células mononucleares de la médula ósea, contiene células madres y células progenitoras de los muchos tipos celulares que se requieren en la reparación de la isquemia. A la cabeza del estudio estuvo Emerson C. Perin, MD, PhD, director médico del Centro de Células Madre y director de Investigaciones Clínicas en Medicina Cardiovascular del THI en el SLEH.

El grupo del estudio estuvo conformado por 21 pacientes que se asignaron de manera aleatoria para recibir inyecciones intramusculares directas de células ALDH^{br} (n=11) o de células mononucleares autólogas de la médula ósea (n=10). El criterio primario de valoración fue la inocuidad, que se determinó evaluando los efectos adversos que se presentaron en las 24 semanas siguientes a las inyecciones de células. La eficacia fue el criterio secundario de valoración, que se determinó evaluando los síntomas de la ICMI y el estado hemodinámico 6 y 12 semanas después de las inyecciones de células.

«Nuestros resultados demostraron que la inyección intramuscular de células ALDH^{br} en los miembros inferiores de pacientes con ICMI grave es inocua», afirma James T. Willerson, MD, presidente y director médico del THI en el SLEH, uno de los investigadores del estudio. «La técnica se toleró bien y la terapia celular no se asoció con efectos secundarios importantes ni con eventos adversos graves».

Los investigadores evaluaron los síntomas de la ICMI empleando el sistema de clasificación del miembro isquémico de Rutherford (que va desde 0 [asintomático] hasta 6 [destrucción tisular importante sin que se pueda rescatar el tejido], y valorando el dolor en reposo y la calidad de vida. Los pacientes que recibieron tratamiento con las células ALDH^{br} presentaron una mejoría considerable en la categoría de Rutherford media (desde 4,09±0,30 al comienzo hasta 3,46±1,04 a las 12 semanas; P=0,05). Además, se observaron mejoras importantes en las mediciones de la calidad de vida en estos pacientes, así como disminuciones insignificantes del dolor en reposo.

La medida principal del estado hemodinámico en el estudio fue el índice tobillo-brazo (ITB), que se calcula a partir de mediciones de la presión arterial obtenidas con Doppler en el tobillo y en el brazo. El grupo que recibió las células ALDH^{br} mostró una mejoría importante del ITB respecto a los valores iniciales a las 6 semanas (P=0,02) y a las 12 semanas (P=0,025) de las inyecciones de células. Ni la oximetría transcutánea ni el grado de ulceración, que

también son medidas del estado hemodinámico, se vieron afectados considerablemente por el tratamiento con células ALDH^{br}.

«Nuestro estudio demostró que el tratamiento con células ALDH^{br} en pacientes con ICMI grave era factible e inocuo, y que podría tener un efecto positivo en la perfusión de la extremidad», dice el doctor Perin. «Además, nuestro estudio tiene la característica única de que seleccionamos células de la médula ósea con base en una enzima intracelular que funciona como marcador de pluripotencialidad en células de muchos linajes».

«En la mayoría de los estudios de terapia celular cardiovascular se usan células mononucleares de médula ósea no fraccionadas o células de un linaje específico que se seleccionan según la presencia de un marcador de superficie, pero es posible que este enfoque tan inespecífico no produzca resultados óptimos», continúa el doctor Perin. «Nuestro estudio identifica no solo un nuevo tipo celular sino tal vez una nueva forma de obtener células para estudios de células madre».

Para más información:

Dr. Emerson C. Perin

832.355.9405

Dr. James T. Willerson

832.355.6839

EL CENTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS DEL THI Y SU PROGRAMA KINDER DE EXTENSIÓN

La muerte súbita de origen cardíaco (MSC) de un estudiante atleta en buena forma física y buen estado de salud es trágica y espantosa. Para tratar de prevenir la MSC en la zona de Houston, el Centro para el Estudio de las Anomalías de las Arterias Coronarias (CCAA, por sus siglas en inglés) del THI realiza un estudio en el que 10.000 estudiantes de escuela media de la región se harán un examen voluntario en busca de anomalías cardíacas congénitas no detectadas que puedan causar la MSC. El objetivo de los investigadores es determinar si el número de estudiantes con anomalías cardíacas no detectadas es suficiente para justificar el examen sistemático de los estudiantes atletas o de todos los estudiantes. La investigación se financiará con una donación de cinco millones de dólares de la Fundación Kinder, creada por los filántropos Rich y Nancy Kinder de Houston. Como muestra de gratitud por esta generosa donación,

el estudio se llama *The Kinder Outreach Program* (Programa Kinder de Extensión).

El examen consiste en obtención de antecedentes médicos, electrocardiograma y resonancia magnética. Con las imágenes diagnósticas los investigadores pueden detectar la miocardiopatía hipertrófica y las anomalías de las arterias coronarias, que causan en conjunto cerca del 70% de las MSC en los Estados Unidos. Las pruebas se realizarán en una unidad móvil que contiene un equipo de resonancia magnética (Philips Healthcare). Esta unidad irá a cada escuela a hacer el examen. El estudio ha sido aprobado por un comité de ética independiente y el examen es gratuito pero requiere el consentimiento por escrito de los padres.

El investigador principal del estudio es James T. Willerson, MD, presidente y director médico del THI. El director médico del CCAA es Paolo Angelini, MD, cardiólogo del THI.

Cardiólogos del THI y estudiantes de bioingeniería de la Universidad Rice inventan nuevos electrodos para desfibrilador externo automático

Resumen: Nuevos electrodos fáciles de usar para desfibrilador externo automático le permiten a la persona que auxilia al enfermo actuar con más rapidez y eficacia que los electrodos corrientes.

Las arritmias pueden causar un paro cardíaco, que puede provocar daño cerebral irreversible y muerte. Para las personas que sufren un evento arritmico fuera de un hospital, el empleo rápido de un desfibrilador externo automático (DEA) puede representar la mejor esperanza de supervivencia. Los DEA, diseñados para que pueda usarlos un lego en la materia, envían y reciben corrientes eléctricas a través de electrodos adhesivos que se aplican al pecho desnudo del paciente. Estos electrodos analizan la actividad eléctrica del corazón del paciente y si detectan un ritmo que requiere estimulación eléctrica, envían una descarga terapéutica.

Una alternativa que puede emplearse si la primera serie de descargas es infructuosa es cambiar la posición de los electrodos. En los DEA tradicionales, las almohadillas adhesivas deben cambiarse de posición en el pecho antes de que pueda enviarse otra corriente al corazón; al hacerlo se pierde un tiempo valioso. Además, los electrodos pueden enviar corrientes al corazón solo si se colocan en un lugar determinado. Si la persona que auxilia al paciente no está capacitada, quizá no sepa cómo reubicarlos o no sepa que tiene que cambiarlos de posición.

Para resolver este problema, Mehdi Razavi, MD, cardiólogo y director de Investigaciones Clínicas en Electrofisiología del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y sus colegas colaboraron con un equipo de estudiantes de último año de bioingeniería que se graduaron de la Universidad Rice en 2011. El equipo, que se llamó «Defib TaskForce» (Grupo de trabajo en desfibriladores), estaba compuesto por 5 estudiantes —Lisa Jiang, Joanna Nathan, Justin Lin, Carl Nelson y Brad Otto— y por su asesora, Renata Ramos, PhD, profesora del departamento de bioingeniería de Rice.

La colaboración dio como resultado la invención de un nuevo sistema de electrodos para DEA llamado *Second-Chance AED Pads* (electrodos «Segunda oportunidad» para DEA). La patente provisional contiene los nombres de todos los integrantes del grupo de trabajo y del doctor Razavi. Con este sistema, la persona que auxilia al paciente puede repetir el proceso de desfibrilación sin tener que cambiar la posición de los electrodos en el pecho del paciente.

«Los electrodos *Second-Chance* reducen considerablemente el tiempo entre una descarga y la siguiente», explica el doctor Razavi. «Cuando se usan los electrodos tradicionales de un DEA, si es necesario adminis-



Un desfibrilador externo automático (DEA) con electrodos *Second-Chance* se usa en un maniquí médico.

trar otra descarga, la persona que auxilia al paciente tiene que retirar los electrodos, preparar una parte diferente del pecho y volver a colocar los electrodos antes de administrar la siguiente descarga. Con nuestros electrodos, solo tiene que mover un interruptor. Así se gasta menos tiempo y es más probable que el sistema administre una descarga en el lugar correcto».

El sistema consta de tres electrodos: dos en una almohadilla adhesiva individual marcada con «A/B» y uno en una segunda almohadilla marcada con «C». La almohadilla A/B está equipada con un interruptor A/B. Cuando el DEA se usa por primera vez, administra dos descargas desde el electrodo A. Si las descargas no desfibrilan el corazón, el DEA le indica al operador que mueva el interruptor de A a B. De

este modo se activa el electrodo B, el cual envía una descarga desde una nueva posición sin necesidad de cambiar la posición de las almohadillas.

El equipo redactó una tarjeta concisa de instrucciones para el uso de los electrodos *Second-Chance*. A fin de poner a prueba la versión final del dispositivo, el equipo consiguió estudiantes que no tenían experiencia alguna en el uso de un DEA para que enviaran descargas al corazón de un maniquí médico a fin de que reanudara su actividad normal. Todos los sujetos de prueba colocaron los electrodos correctamente. Este éxito del 100% indica que las instrucciones son claras y el diseño es fácil de entender y de usar. El equipo espera que un fabricante de DEA compre los derechos de los electrodos *Second-Chance*. En ese caso se realizarían estudios clínicos y se presentarían los datos ante la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para obtener la autorización correspondiente.

«Toda innovación que aumente la capacidad de un lego en la materia de prevenir o dar marcha atrás a un paro cardíaco tiene la posibilidad de salvar muchas vidas», afirma el doctor Razavi. «Esperamos que eso suceda con nuestros electrodos de DEA». ●

Para más información:

Dr. Mehdi Razavi
713.529.5530

EL THI INAUGURA CENTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS VALVULOPATÍAS CARDÍACAS

El Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) inauguró el Centro para el Estudio de las Valvulopatías Cardíacas. Los objetivos del centro consisten en estudiar y tratar valvulopatías y en crear conciencia entre el público acerca de estas enfermedades. El tratamiento entraña a menudo la reparación o el reemplazo de la válvula, para lo cual se requiere normalmente una cirugía de corazón abierto. Si la valvulopatía no se trata, puede ser mortal.

El centro hace énfasis en todos los elementos de la enfermedad y en su tratamiento. Entre los tratamientos que se investigan en el centro se cuentan la terapia celular y métodos menos invasivos de reparación y reemplazo de las válvulas, que permitirían el tratamiento de más pacientes con valvulopatías que están demasiado enfermos para someterse a una reparación quirúrgica abierta.

Los investigadores creen que la prevalencia de las valvulopatías y el costo de tratarlas aumentará a medida que la generación nacida entre el inicio de la década de 1960 y comienzos de la década de 1970 envejece y que la duración promedio de vida aumenta. A pesar de la asociación entre el aumento de la edad y la incidencia de las valvulopatías, estas enfermedades pueden presentarse a cualquier edad y a veces son congénitas.

El director del nuevo Centro para el Estudio de las Valvulopatías Cardíacas es Blase A. Carabello, MD, quien también es jefe de medicina del Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center (MEDVAMC). El codirector es R. David Fish, MD, quien dirige además Investigaciones y Educación en Cardiología Intervencionista del THI en el SLEH. Los médicos que deseen obtener más información pueden llamar al 713.791.9400.

La obesidad influye en la incidencia de la morbilidad pero no de la mortalidad después de un bypass aortocoronario

Resumen: Después de un bypass aortocoronario, los pacientes obesos tienen una incidencia mayor de insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal e infecciones de herida que los que no son obesos, pero presentan menos eventos de sangrado.

La obesidad es cada vez

más prevalente en los Estados Unidos. Como la obesidad se asocia con diversos factores de riesgo de la aterosclerosis coronaria —entre ellos la diabetes mellitus, la hipertensión y la hiperlipidemia—, las personas obesas tienen más probabilidades que las de peso normal de requerir una intervención coronaria, como un bypass aortocoronario (CABG). Algunos investigadores consideran que la obesidad es un factor de riesgo de mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo después de un bypass aortocoronario, pero las pruebas son contradictorias. Esto es más patente en los desenlaces clínicos cardiovasculares adversos; mientras que algunos estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo de dichos desenlaces, otros no muestran ninguna relación o incluso muestran un efecto protector de la obesidad contra estos desenlaces.

Por esta razón, James M. Wilson, MD; MacArthur A. Elayda, MD, PhD; y sus colegas del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) realizaron un análisis retrospectivo de datos de cohortes a partir de 13.115 pacientes consecutivos que se sometieron a un CABG aislado en el SLEH entre 1995 y 2010. El doctor Wilson es cardiólogo y director de Educación en Cardiología del THI y el doctor Elayda es vicepresidente de Bioestadística y Epidemiología del THI en el SLEH.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según el índice de masa corporal (IMC): obesos (IMC \geq 30 kg/m²) y no obesos (IMC < 30 kg/m²). Luego, mediante regresión logística multifactorial por pasos ajustada por propensión, los investigadores examinaron los efectos independientes de la obesidad en una serie de desenlaces clínicos: la mortalidad hospitalaria (desenlace clínico primario), la duración de la hospitalización y la incidencia de insuficiencia respiratoria postoperatoria, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infecciones de las heridas del esternón y la pierna, fibrilación auricular, taquicardia ventricular e insuficiencia renal. Además, a fin de ajustar por la posibilidad de que los pacientes obesos estén en general más enfermos que los no obesos, los autores realizaron los mismos análisis en subgrupos de pacientes obesos y no obesos, ajustados por propensión (n=4221 por grupo).

Los resultados no mostraron una relación importante entre la obesidad y la mortalidad hospitalaria en la cohorte entera de pacientes (*odds*

«En comparación con los pacientes no obesos, los obesos tienden a tener tiempos operatorios más largos y tienen más probabilidades de tener diabetes e insuficiencia renal preexistentes. Todos estos factores pueden contribuir a la tasa elevada de infecciones de las heridas del esternón y la pierna entre los pacientes obesos».

—James M. Wilson, MD

ratio: 0,91; intervalo de confianza del 95%: 0,73-1,13) ni en los grupos ajustados por propensión (*odds ratio*: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,86-1,48).

Sin embargo, entre los pacientes obesos era más probable que se presentaran insuficiencia respiratoria postoperatoria, insuficiencia renal, e infección de la herida esternal y de la pierna que entre los no obesos. Como contraste, entre los pacientes obesos era menos probable que se presentara sangrado postoperatorio o que se requiriera volver a operar debido a sangrado.

«Intentamos usar varios valores de corte del IMC para ver si alguno de ellos representaba una diferencia importante en la mortalidad postoperatoria entre los pacientes obesos y los que no lo son», dice el doctor Elayda. «Ninguno de estos valores de corte representó diferencia alguna, lo cual parece respaldar la conclusión de que la obesidad por sí sola no contribuye al riesgo de mortalidad en pacientes que se someten a un CABG».

«Nuestros resultados respecto a las infecciones de las heridas concuerdan con los de estudios anteriores», agrega el doctor Wilson. «En comparación con los pacientes no obesos, los obesos tienden a tener tiempos operatorios más largos

y tienen más probabilidades de tener diabetes e insuficiencia renal preexistentes. Todos estos factores pueden contribuir a la tasa elevada de infecciones de las heridas del esternón y la pierna entre los pacientes obesos».

Los otros desenlaces clínicos adversos que se asocian mucho con la obesidad —la insuficiencia respiratoria postoperatoria y la insuficiencia renal postoperatoria— no se han observado en todos los estudios con pacientes obesos que se someten a un CABG. Sin embargo, los *odds ratios* que se asocian con estos desenlaces clínicos fueron menores que los que se asocian con infecciones de las heridas, de modo que es posible que las muestras de algunos estudios no fueran del tamaño suficiente para mostrar el efecto de la obesidad en el riesgo de presentar insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal al punto en que tuviera significación estadística.

«El resultado más curioso que obtuvimos fue que entre los pacientes obesos hubo menos eventos de sangrado postoperatorio y menos casos en los que hubo que operar de nuevo debido a sangrado en comparación con los pacientes no obesos», dice el doctor Wilson. «Es posible que este desenlace se deba a un estado procoagulante que otros investigadores han asociado con el síndrome metabólico y la obesidad. También es posible que los cirujanos que realizaron los CABG usaran un umbral más alto para volver a intervenir a los pacientes obesos que el que usaban para los no obesos. En todo caso, este tema merece más estudio». ●

Para más información:

Dr. James M. Wilson
713.529.5530

Dr. MacArthur E. Elayda
832.355.3730

Las células progenitoras de la médula ósea CD34⁺/M-caderina⁺ podrían brindar protección contra lesiones isquémicas en ratones

Resumen: La inyección de células progenitoras de la médula ósea CD34⁺/M-caderina⁺ aumenta la vascularización y la circulación sanguínea en un modelo de isquemia de las extremidades posteriores en ratones.

La arteriopatía periférica

se caracteriza por flujo sanguíneo insuficiente e isquemia de las extremidades inferiores. Los tratamientos tradicionales, como la revascularización quirúrgica o percutánea, solamente logran una corrección parcial o de corta duración de la isquemia.

Una alternativa prometedora es un método celular en el que se inyectan células madre o progenitoras de médula ósea autóloga por vía intramuscular en los miembros isquémicos. Estas células pueden implantarse dentro de los tejidos isquémicos, inducir la regeneración vascular y aumentar el flujo sanguíneo. Sin embargo, la vascularización y la reducción de la isquemia inducidas por las células progenitoras de la médula ósea parece ser limitada y de corta duración.

Un grupo de investigadores del Texas Heart Institute (Instituto del Corazón de Texas o THI) en el St. Luke's Episcopal Hospital (SLEH) y del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston trató de aumentar la eficacia de este método celular. «Nuestro objetivo era determinar si la inyec-

ción de las células CD34⁺/M-cad⁺ tenían propiedades de progenitores hematopoyéticos. Luego evaluaron la capacidad de estas células para reducir la isquemia en las extremidades posteriores de ratones hipercolesterolémicos ApoE^{-/-}.

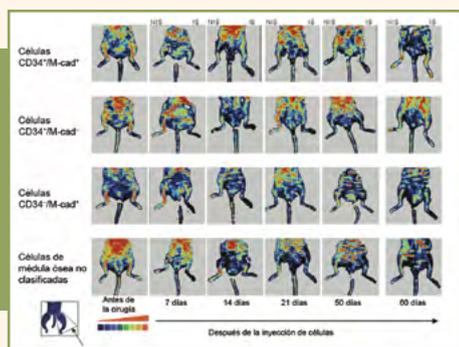
«Usamos estudios de imágenes de perfusión con láser Doppler para examinar la restauración del flujo sanguíneo en las extremidades posteriores isquémicas de ratones tratados con células CD34⁺/M-cad⁺, con células CD34⁺/M-cad⁻, con células CD34⁺/M-cad⁺ o con células de médula ósea no clasificadas», dice el doctor Dixon. «La inyección intraarterial de células CD34⁺/M-cad⁺ en el miembro isquémico mejoró el flujo sanguíneo más que la de las otras poblaciones celulares por un período de hasta 60 días después de la inyección [ver figura]».

Los investigadores examinaron la capacidad de las células CD34⁺/M-cad⁺ para promover la arteriogenia en las extremidades posteriores. Para identificar las arterias y las arteriolas, realizaron inmunotinción de secciones de tejido de las extremidades posteriores

células CD34⁺/M-cad⁺ marcadas, seguida por inmunotinción del tejido con marcadores de células vasculares, indicó la diferenciación vascular de las células CD34⁺/M-cad⁺.

«Sin embargo, no pudimos hallar arteriolas ni arterias funcionales que se hubieran originado completamente a partir de las células CD34⁺/M-cad⁺. Esto parece indicar que la acción paracrina —y no la diferenciación vascular directa— es la principal responsable del efecto terapéutico de estas células», afirma el doctor Dixon. «Respaldan esta idea los resultados de nuestro análisis de citocinas con matriz de anticuerpos, que indicaron que las células CD34⁺/M-cad⁺ secretan un conjunto único de citocinas proangiogénicas y factores de crecimiento».

Mediante una prueba de formación de tubo, los investigadores mostraron que estos factores que se secretan indujeron el brote de células endoteliales en condiciones isquémicas *in vitro*. Sus resultados indican que podría existir una interacción beneficiosa entre las citocinas secretadas por las células CD34⁺/



Las imágenes de perfusión con láser Doppler indicaron que el flujo de sangre en los miembros inferiores isquémicos aumentó en el grupo que recibió las células CD34⁺/M-cad⁺ en comparación con los otros grupos de tratamiento. IS = patas isquémicas, NIS = patas no isquémicas. (Reimpreso de *PLoS ONE* 2011;6:1-7).

ción de subpoblaciones de células progenitoras de la médula con máximo potencial angiogénico mejoraría el grado de regeneración vascular que este tratamiento induce», afirma Richard A. F. Dixon, PhD, director del Laboratorio de Investigación en Cardiología Wafic Said del THI en el SLEH (*PLoS ONE* 2011;6:1-7).

En estudios iniciales, los investigadores identificaron una subpoblación prometedora de células progenitoras de la médula ósea de ratón que merecía más estudio; descubrieron que las células que expresaban simultáneamente los antígenos de superficie CD34 y M-caderina (células progenitoras CD34⁺/M-cad⁺) se ubican *in vivo* en sitios de lesión isquémica. Para caracterizar estas células, los investigadores hicieron estudios de inmunotipificación y ensayos de unidades formadoras de colonias, los cuales indicaron

isquémicas con actina α del músculo liso al cabo de 60 días de la inyección de células. Descubrieron que los ratones en que se inyectaron las células CD34⁺/M-cad⁺ tenían una neovascularización mayor del miembro posterior isquémico que los que recibieron las células CD34⁺/M-cad⁻ ($P < 0,01$), las células CD34⁺/M-cad⁻ ($P < 0,001$) o las células no clasificadas ($P < 0,0001$). A fin de determinar si las células CD34⁺/M-cad⁺ inyectadas se habían integrado a los tejidos del huésped, efectuaron análisis histológicos y morfométricos de secciones de tejido 21 días después de la inyección y observaron que las células CD34⁺/M-cad⁺ marcadas con una sustancia fluorescente se habían incorporado a estructuras sólidas del tejido de la pata isquémica. Además, la microscopía confocal de las patas isquémicas tratadas con las

M-cad⁺ que podría aumentar los efectos angiogénicos *in vivo*.

«Hemos identificado una nueva subpoblación de células de la médula ósea que muestran un potencial proliferativo hematopoyético y que podrían promover el crecimiento de arteriolas y aumentar el flujo sanguíneo en el tejido isquémico», dice el doctor Dixon. «Por eso creemos que las células CD34⁺/M-cad⁺ podrían ser candidatas excelentes para usarse en el tratamiento celular de la arteriopatía periférica». ●

For more information:

Dr. Richard A. F. Dixon
832.355.9137

TEXAS HEART[®] INSTITUTE

Scientific Publications

Mail Code 1-194

P.O. Box 20345

Houston, TX 77225-0345

texasheart.org

HeartWATCH

CONSEJO EDITORIAL

Roberta C. Bogaev, MD
Benjamin Y. C. 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
Stephen N. Palmer, PhD, ELS
Nicole Stancel, PhD
Angela Townley Odensky

DISEÑADORES DE PRODUCCIÓN

Melissa J. Mayo, ACE
James Philpot, ACE
Brent P. Lazarus

Oficina de redacción:
832.355.6630

Servicio de recomendación
de médicos: 1.800.872.9355

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



Portada: Obra de arte donada por Nancy Ames y Danny Ward 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

Future Direction of Stem Cells in Cardiovascular Disease

Satellite Symposium to the American College of Cardiology Scientific Sessions
The Peabody Orlando
12 de noviembre de 2011 • Orlando, Florida
Director del programa: James T. Willerson, MD

11th Annual Texas Update in Cardiovascular Advancements

Texas Heart Institute
10 de diciembre de 2011 • Houston, Texas
Director del programa: James T. Willerson, MD

REUNIONES LOCALES, NACIONALES E INTERNACIONALES FUTURAS

American College of Surgeons 97th Annual Clinical Congress

23–27 de octubre de 2011 • San Francisco, California
www.facs.org

American Heart Association 2011 Scientific Sessions

12–16 de noviembre de 2011 • Orlando, Florida
www.scientificsessions.org

Society of Thoracic Surgeons 48th Annual Meeting

28 de enero–1 de febrero de 2012 • Fort Lauderdale, Florida
www.sts.org/education-meetings/sts-annual-meeting

International Society for Heart and Lung Transplantation 32nd Annual Meeting and Scientific Sessions

18–21 de abril de 2012 • Praga, República Checa
El plazo de presentación de resúmenes finaliza el 18 de noviembre de 2011
www.ishlt.org/meetings/annualMeeting.asp

American Association for Thoracic Surgery 92nd Annual Meeting

28 de abril–2 de mayo de 2012 • San Francisco, California
www.aats.org/annualmeeting/

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



Durante 21 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).