

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: nuevas estrategias terapéuticas

Jesús Herreros¹, Jorge Carlos Trainini², José Manuel Bernal¹, Francisco Gutiérrez¹, Javier Cabo³, Juan Carlos Chachques⁴

¹Servicio de Cirugía Cardiovascular
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Instituto de Ingeniería Biomédica

²Servicio de Cirugía Cardíaca
HIGA Presidente Perón. Avellaneda, Buenos Aires

³Servicio Cirugía Cardíaca Pediátrica
Hospital Infantil La Paz. Madrid

⁴Service de Chirurgie Cardiovasculaire
Hôpital Européen Georges Pompidou. París

La insuficiencia cardíaca es uno de los problemas de salud de mayor relevancia por su incidencia creciente y sus repercusiones sociales, económicas y sobre todo humanas. El trasplante cardíaco es un abordaje excelente y un tratamiento consolidado para estos pacientes. Sin embargo, la desproporción entre el número de pacientes con una insuficiencia cardíaca terminal y los donantes potenciales restringe el trasplante a aquellos pacientes sin otras posibilidades de tratamiento y ha generado alternativas terapéuticas para mejorar el pronóstico y los síntomas de estos pacientes con alto riesgo. El interés creciente del estudio de la reversibilidad de varias formas de insuficiencia cardíaca terminal y la aplicación de la biología al tratamiento de estos pacientes ha inducido el desarrollo de estrategias terapéuticas, diseñadas para integrar la biología y las nuevas tecnologías médicas, para así intervenir sobre los modelos biomecánicos, moleculares y neurohormonales de la insuficiencia cardíaca. Estos tratamientos incluyen la cardiomioplastia celular, la ingeniería tisular, la cirugía de restauración del ventrículo izquierdo, la inmunoadsorción y la constricción mecánica pasiva ventricular como puente a la recuperación. La integración de estos abordajes puede ofrecer alternativas válidas al trasplante cardíaco.

Palabras clave: Chagas. Miocardiopatía. Cardiomioplastia. Inmunoadsorción. Miocito. Ingeniería tisular.

Treatment of heart failure: new therapeutic strategies

Chronic heart failure is one of the major health care issues in terms of increasing number of patients, rate of hospitalizations and costs. Heart transplantation is an excellent approach and a consolidated treatment for these patients. Furthermore, the disproportion between the incidence of heart failure and the number of heart donors makes necessary to restrict cardiac transplant to patients with no other treatment possibilities and has generated alternative treatments to improve prognosis and symptomatology in this high risk patients. The interest in the reversibility of certain forms of end-stage heart failure and the application of biology to the treatments of these patients has generated therapeutic strategies designed to integrate biology and medical technologies in order to act to the biomechanical, the molecular and the neurohormonal model of heart failure. These treatments include cellular cardiomyopathy, tissue engineering, surgical left ventricular restoration and passive mechanical ventricular assistance as a bridge to recovery. The integrated development of these approaches could offer hopeful treatment as alternative to heart transplantation.

Key words: Chagas. Cardiomyopathy. Cardiomyoplasty. Immunoabsorption. Myocyte. Tissue engineering.

Correspondencia:

Jesús Herreros

Servicio Cirugía Cardiovascular

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Avda. Valdecilla, s/n

39008 Santander

E-mail: jesus.herreros@gmail.com

Recibido: 25 de abril de 2011

Aceptado: 15 de septiembre de 2011

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica es uno de los problemas de salud pública de mayor envergadura por su incidencia y por su impacto social, económico, y sobre todo humano. La principal causa de insuficiencia cardíaca es la cardiopatía isquémica, que es responsable de dos tercios de los casos. Después del infarto agudo de miocardio, se produce una pérdida de cardiomiocitos que, unido al proceso de remodelado ventricular, desencadena la insuficiencia cardíaca. Este remodelado es un fenómeno complejo en el que intervienen procesos moleculares, neurohormonales y genéticos, produciendo una dilatación del ventrículo izquierdo, anomalías de la morfología y disfunción sistólica. La dilatación del ventrículo izquierdo ocurre en el 20% de los pacientes con un infarto transmural a pesar de una revascularización precoz, y el pronóstico está relacionado con el incremento de volumen más que con la fracción de eyección¹.

El 5% de los pacientes están muy sintomáticos, necesitan hospitalizaciones frecuentes y la supervivencia es inferior al 30% al año². El incremento del volumen ventricular y la adquisición de una forma esférica es responsable de la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los cambios geométricos producen cambios estructurales de los miocitos y de la matriz extracelular, con empeoramiento de la función cardíaca e incremento de la actividad neurohormonal. El tratamiento que actúa sobre la activación neurohormonal es ineficaz, y debe ir dirigido a tratar este modelo biomecánico de fallo cardíaco.

El tratamiento quirúrgico clásico de la insuficiencia cardíaca grado D es el trasplante, con una supervivencia superior al 70% a los 5 años y al 25% a los 20 años³. Sin embargo, la desproporción entre el número de receptores y donantes permite que solamente se puedan beneficiar del trasplante menos del 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca grado D³. De ahí la necesidad de reservar el trasplante cardíaco para aquellos pacientes que no tienen otras posibilidades de tratamiento y desarrollar otras alternativas. Las estrategias terapéuticas recientes están diseñadas para integrar la biología y las nuevas tecnologías médicas, generándose alternativas que pueden mejorar el pronóstico y el grado funcional de estos pacientes. Los tratamientos incluyen la cirugía de restauración ventricular, la contención pasiva ventricular, la asistencia ventricular permanente o como puente a la recuperación, la inmunoadsorción y la ingeniería tisular (Tabla I).

RESTAURACIÓN VENTRICULAR

Los cambios crónicos compensatorios de la insuficiencia cardíaca son conocidos como «remodelado», fenómeno complejo con participación de la dilatación

TABLA I. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA GRADO D

| |
|--|
| Biología |
| – Inmunoadsorción |
| • Columnas anti-IgG |
| • Columnas antifibrinógeno |
| – Terapia celular <i>Cell</i> |
| • Cardiomioplastia celular |
| • Ingeniería tisular |
| Biomecánica |
| – Reducción del volumen y reconstrucción del ventrículo izquierdo |
| • Cirugía valvular mitral |
| Anuloplastia restrictiva mitral |
| Prótesis mitral |
| • Cirugía de restauración ventricular |
| Ventriculectomía parcial izquierda (operación de Batista) |
| <i>Surgical ventricular restoration</i> (reconstrucción con parche endoventricular, <i>pacopexia</i> de Torrent Guasp) |
| • Contención pasiva ventricular |
| – Asistencia ventricular izquierda |
| • Terapia definitiva |
| • Puente a la recuperación |

ventricular y la activación neurohormonal. La dilatación ventricular incrementa el estrés de la pared de acuerdo con la Ley de Laplace: tensión de la pared = $3D \times P/2H$ (D: diámetro; P: presión intracardíaca; H: grosor de pared). El incremento del estrés de la pared, secundario a la dilatación ventricular, aumenta el consumo de oxígeno, reduce el flujo subendocárdico y el acortamiento sistólico de las fibras cardíacas⁴. El pronóstico de estos pacientes guarda una relación directa con la dilatación ventricular, y aquellos con un índice sistólico mayor de 40 ml/m² tienen más síntomas y peor pronóstico⁵.

La dilatación del ventrículo está asociada a cambio de su geometría, de cónica a esférica. El acortamiento del 15% de las fibras cardíacas produce una fracción de eyección del 60% en el ventrículo izquierdo cónico y del 30% en uno esférico. Después de un infarto agudo de miocardio, la curvatura aumenta, con reducción de la fracción de eyección en el área no infartada, y los efectos son similares en la acinesia y discinesia⁶. El incremento del estrés de la pared produce cambios en la expresión genética y en la actividad neurohormonal, induciendo un incremento de la apoptosis y efectos adversos en la matriz extracelular.

La cirugía de reconstrucción ventricular incluye los procedimientos quirúrgicos que reducen el volumen y recuperan la geometría cónica del ventrículo izquierdo: reconstrucción ventricular a través de la corrección de la insuficiencia mitral y la cirugía de restauración ventricular asociada a revascularización coronaria en los pacientes con miocardiopatía isquémica.

Cirugía valvular mitral

La insuficiencia mitral en la miocardiopatía dilatada es secundaria a la interacción de varios factores: alteraciones

segmentarias de la contractilidad, dilatación del anillo mitral, disfunción de los músculos papilares y cambios en la forma del ventrículo. El objetivo es corregir la insuficiencia mitral y restaurar la geometría del ventrículo izquierdo.

La anuloplastia restrictiva mitral corrige la insuficiencia, incrementa el ángulo de apertura de las valvas y contribuye a revertir el remodelado. La técnica es fiable, con resultados mantenidos a largo plazo, si los diámetros telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo son inferiores a 65 y 50 mm, respectivamente⁷. En los casos con ventrículos izquierdos muy dilatados, es necesario asociar cirugía de restauración ventricular. Varios grupos proponen la distancia entre los músculos papilares como índice de gravedad de la insuficiencia mitral y disfunción ventricular. Su aproximación, asociada a la anuloplastia mitral, es una propuesta atractiva para los pacientes con miocardiopatía^{8,9}.

La técnica de E. Buffolo es una excelente solución para corregir la insuficiencia mitral y restaurar la forma cónica del ventrículo izquierdo, tanto en las miocardiopatías isquémicas como dilatadas¹⁰. Consiste en implantar una prótesis valvular biológica, conservando la valva posterior y aproximando los músculos papilares al anillo mitral a través de la sutura de A1 y A4 al anillo, después de resección de A2. A la corrección de la insuficiencia mitral se asocia la restauración ventricular, con reducción del eje longitudinal y recuperación de la forma cónica.

Cirugía de restauración ventricular

Batista desarrolló la ventriculectomía parcial del ventrículo izquierdo, que consiste en reseca la cara lateral del ventrículo izquierdo entre los músculos papilares y cierre directo con sutura continua. La mortalidad hospitalaria superior al 15%^{11,12}, la supervivencia a los 6 meses del 56% y los resultados sin beneficio documentado a largo plazo hacen que este procedimiento no sea incluido en las estrategias de tratamiento.

Dor desarrolló la plastia endoventricular para tratar tanto las discinesias como las grandes áreas de acinesia. Esta técnica, que ha cambiado el abordaje del ventrículo izquierdo isquémico con disfunción grave, ha sido desarrollada por cirujanos que formaron el grupo RESTORE^{4,13}. La técnica ha sido modificada por varios grupos, siendo la principal aportación la estandarización desarrollada por Menicanti con el desarrollo de un molde cónico (Mann-equin TRISVR, Chase Medical, Richardson, EE.UU.) para optimizar el tamaño y la forma del nuevo ventrículo¹⁴.

Buffolo¹⁵ y Trainini¹⁶ han desarrollado una técnica, tanto para la miocardiopatía isquémica como dilatada, basada en la banda miocárdica de Torrent Guasp¹⁷ y en

la Ley de Laplace. Las ventajas de esta técnica, denominada *pacopexia*, son la preservación del músculo al actuar sobre un área avascular limitada por los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular que están alejados en la insuficiencia cardíaca, recuperando la forma cónica del ventrículo sin implante de material sintético.

Los resultados del grupo RESTORE^{4,5,14}, asociando la cirugía de restauración ventricular y revascularización coronaria a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, asinergia de ventrículo izquierdo mayor del 35%, síntomas de insuficiencia cardíaca grado III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y volumen sistólico de ventrículo izquierdo mayor de 60 ml/m² muestran una mortalidad hospitalaria inferior al 6%, con una supervivencia a los 5 años superior al 80%. Estos resultados son mejores que los publicados con cirugía de revascularización coronaria aislada, que muestran una supervivencia a los 5 años inferior al 60% y signos persistentes de insuficiencia cardíaca en la mayoría de los pacientes¹⁸.

Los resultados de la hipótesis 2 del estudio STICH concluyen que la asociación de cirugía de restauración ventricular a la revascularización coronaria no reduce la mortalidad ni mejora la capacidad funcional de los pacientes con miocardiopatía isquémica¹⁹. Estos resultados cuestionan la experiencia previa publicada con miles de pacientes y una metodología científica muy rigurosa, aunque no son estudios aleatorizados⁵. Las razones de estas contradicciones hay que buscarlas en algunas particularidades del STICH¹⁹: a) el 52% de los pacientes estaban en grado funcional I-II de la NYHA, la sintomatología del 49% de los pacientes era angina, el 13% no tenían historia de infarto de miocardio ni el 26% estenosis de la arteria descendente anterior; b) el porcentaje de pacientes aleatorizados es inferior al 20%. El 80% fueron tratados con cirugía de restauración ventricular por evidencia de la superioridad del procedimiento, y c) la experiencia quirúrgica es crucial. En el estudio STICH participaron 127 hospitales de 26 países con una reducción global del volumen del ventrículo izquierdo muy inferior a los resultados del RESTORE. Sin embargo, los resultados en Canadá y países del oeste de Europa, excluyendo los otros países, demuestran la superioridad de asociar la cirugía de restauración ventricular¹⁹.

CONTENCIÓN PASIVA VENTRICULAR

La contención pasiva ventricular es un soporte diastólico diseñado para frenar el remodelado progresivo. Al disminuir el estrés de la pared, reduce el incremento de la actividad neurohormonal y las modificaciones de la expresión genética de los cardiomiocitos²⁰. El desarrollo

de esta opción terapéutica se inició con el Acorn CorCap™, cuya viabilidad comercial está en peligro actualmente. Su material textil y diseño favorece el ajuste del dispositivo alrededor del corazón, reduciendo el estrés de la pared y protegiendo al corazón de una dilatación progresiva, sin interferir con la dinámica del latido cardíaco. Los resultados de los estudios clínicos en pacientes con miocardiopatía dilatada o isquémica, asociada o no a otros procedimientos como cirugía de revascularización coronaria o anuloplastia restrictiva mitral, han demostrado una reducción del volumen ventricular, incremento de la fracción de eyección, recuperación de la geometría cónica del ventrículo y regresión del remodelado desde el punto de vista celular (estudio de los miocitos) y molecular (ciclo de Ca, péptido natriurético ventricular [BNP]²⁰⁻²². En el modelo de infarto agudo de miocardio, limita el tamaño del infarto y reduce la expresión de varios marcadores celulares que participan en el proceso de remodelado²⁰.

ASISTENCIA CIRCULATORIA

La indicación más frecuente de asistencia circulatoria es como puente al trasplante cardíaco que representa el 80% de los implantes, mientras que la asistencia circulatoria permanente o como puente a la recuperación son indicaciones menos frecuentes²³. Las indicaciones de asistencia circulatoria de acuerdo con los niveles *Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support* (INTERMACS)²⁴ son: a) choque cardiogénico con tratamiento inotrópico máximo (niveles INTERMACS 1 y 2). La indicación es rescatar trasplantes cardíacos potenciales y la asistencia circulatoria permanente debe quedar reservada para pacientes estables como tratamiento quirúrgico electivo; b) pacientes estables y dependientes de tratamiento inotrópico. El trasplante cardíaco y la asistencia circulatoria permanente han mostrado el mayor beneficio de supervivencia en este nivel 3 INTERMACS. La asistencia permanente debe ser considerada para pacientes cuyo estado clínico empeora, y la previsión para poder realizar el trasplante es un largo periodo de espera o bien el trasplante está contraindicado, y c) insuficiencia cardíaca IIIb/IV de la NYHA sin dependencia de inotrópicos. Aunque la calidad de vida de estos pacientes con niveles INTERMACS 4, 5 y 6 está comprometida, el mejor momento para implantar la asistencia es un tema controvertido.

Varias escalas predicen el riesgo y la evolución de los pacientes tratados con asistencia circulatoria como puente al trasplante o como tratamiento permanente. Los pacientes con índice inferior a 16 tienen una supervivencia al año entre el 71-80%, muy superior al 28% del grupo con tratamiento médico del estudio REMATCH, e incluso la supervivencia a los 2 años es mayor que la del trasplante

TABLA II. EFECTOS DE LA ASISTENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA SOBRE EL REMODELADO²⁸

| |
|--|
| Estructural |
| – ↓ tamaño miocitos |
| – ↓ colágeno total, I y III |
| Molecular |
| – ↑ receptores adrenérgicos y redistribución de receptores B_2 , α_1 , desaparición de A- B_1 -AAB ₂ |
| – ↓ factor- α intracardíaco de necrosis tumoral |
| – ↑ proteínas sarcoméricas y no sarcoméricas (cadena pesada de miosina, actina, troponina C, troponina T) |
| – ↓ NT-proBNP, BNP, MR-proANP |
| – ↓ desmina |

NT-proBNP: fragmento aminoterminal-proBNP; MR-proANP: propéptido natriurético auricular

realizado a poblaciones de edad avanzada²⁵. El desarrollo de la tecnología de las bombas de flujo axial con la fiabilidad del HeartMate II representa una evolución que conllevará el incremento de las indicaciones para asistencia permanente y su implantación más precoz²⁶.

Hay un interés creciente en la asistencia circulatoria como puente a la recuperación. La asistencia induce la regresión funcional y estructural de las consecuencias del remodelado: reducción del colágeno tipo I y III, incremento de los receptores adrenérgicos y relocalización de los receptores específicos con diferencias en la distribución de los receptores β_2 y α_1 , desaparición de A- β_1 -AAB_s, reducción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y del tamaño de los miocitos^{27,28} (Tabla II).

El porcentaje de recuperación en los pacientes con una miocardiopatía no isquémica, después de la asistencia circulatoria, varía entre el 8-70%, con una curva actuarial de supervivencia después del explante similar al trasplante cardíaco y una calidad de vida mejor²⁹⁻³¹. Estudios de corazones explantados muestran que la regresión del remodelado es completa durante el segundo mes de asistencia, y estos datos apoyan los resultados clínicos con recuperación del 50% de los corazones después de 2 meses de asistencia, y del 80% después de 3 meses^{32,33}.

Una historia de insuficiencia cardíaca menor de 3 meses, una fracción de eyección mayor del 40% y un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo menor de 50 mm durante la asistencia son indicadores pronósticos de recuperación (Tabla III). La desconexión del sistema 15 min, seguida de una prueba de esfuerzo bajo monitorización ecocardiográfica, muestra la reserva inotrópica y la fiabilidad de la recuperación^{28,32}.

INMUNOADSORCIÓN

Los trastornos de la inmunidad humoral y celular han sido descritos en la miocardiopatía dilatada, con varios anticuerpos detectados tales como los anticuerpos frente

TABLA III. ASISTENCIA VENTRICULAR PUENTE A LA RECUPERACIÓN. SELECCIÓN DE CANDIDATOS**ECG**

- Descenso de QRS e intervalo QTc preasistencia

Ecocardiografía

- FE > 40%, diámetro diastólico de ventrículo izquierdo < 50 mm

Ecocardiografía (reserva inotrópica – 6 min de marcha)

- Incremento: presión arterial sistólica y media, frecuencia cardíaca, FE, dp/dt
- Mantenimiento: diámetro sistólico y diastólico de ventrículo izquierdo

Test de ejercicio cardiopulmonar

- $VO_{2\text{máx}} > 20$ ml/kg/min

Neurohormonal

- Descenso de autoanticuerpos frente a receptor adrenérgico anti-b1, actividad de la renina plasmática, angiotensina, epinefrina, norepinefrina, vasopresina
- Descenso de NT-proBNP, BNP, MR-proANP
- Desaparición de A- β_1 -AAB_s

Histología del ventrículo derecho

- Tamaño de los miocitos, colágeno, contenido de TNF- α

a proteínas mitocondriales, miosina cardíaca Na-K-adenosina trifosfatasa (ATPasa) del sarcolema y receptores cardíacos β_1 -adrenérgicos²⁸. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los anticuerpos cardíacos tienen un papel activo en la patogénesis de la miocardiopatía dilatada. Según esta hipótesis, la eliminación de estos anticuerpos mediante inmunoadsorción puede mejorar la hemodinámica de estos pacientes.

Dörffler³⁴ desarrolló el primer ensayo clínico de inmunoadsorción a pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada. La extracción de las inmunoglobulinas G (IgG) del plasma produjo un incremento del índice cardíaco y una reducción de las resistencias vasculares sistémicas. Otros ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la sustitución de las IgG mediante inmunoadsorción se acompaña de un incremento de la fracción de eyección e índice cardíaco mayor del 30%, sin cambios significativos del grupo control. El tratamiento varios días consecutivos o mensualmente mantiene los efectos a largo plazo^{35,36}. Estos resultados sugieren que la inmunoadsorción mejora la inflamación miocárdica de los pacientes con miocardiopatía dilatada. Las biopsias miocárdicas muestran una reducción de los linfocitos CD3, CD4 y CD8 y la expresión de antígeno humano leucocitario (HLA) clase II, 3 meses después de la inmunoadsorción, sin modificaciones significativas en el grupo control³⁷.

El beneficio de la inmunoadsorción a pacientes con miocardiopatía dilatada ha sido corroborada en estudios experimentales. La extracción de anticuerpos frente a receptores β_1 -adrenérgicos y troponina I mejora la estructura y función miocárdica con efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos³⁷. La detección de anticuerpos depresores de la función cardíaca es un factor para predecir

el beneficio de la inmunoadsorción porque extrae los anticuerpos cardíacos circulantes del plasma, expresión de la inmunidad humoral de la miocardiopatía dilatada^{28,37}.

Los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen niveles elevados de IgG3 frente a cadenas pesadas de miosina, y los niveles se correlacionan con el grado de disfunción ventricular³⁸. Los efectos beneficiosos de la inmunoadsorción a pacientes con miocardiopatía dilatada están relacionados con la eliminación de los anticuerpos IgG3.

Los resultados de los estudios de inmunoadsorción a pacientes con miocardiopatía dilatada sugieren que la activación de la inmunidad humoral y la producción de autoanticuerpos cardíacos puede participar en la disfunción ventricular. La actuación sobre la inmunidad humoral mediante la inmunoadsorción puede ofrecer un abordaje eficaz en el tratamiento de los pacientes con miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

INGENIERÍA TISULAR CARDÍACA

La terapia celular es una de las áreas más prometedoras del tratamiento de las enfermedades con escasas expectativas de curación. La insuficiencia cardíaca, principalmente de origen isquémico, es una de las enfermedades que se pueden beneficiar más de esta estrategia terapéutica. El objetivo es regenerar el músculo, reducir la apoptosis, aumentar la expresión del colágeno e inducir el desarrollo de nuevos vasos. Los estudios *in vitro* e *in vivo* incluyen varios tipos de células miogénicas y angiogénicas³⁹: mioblastos, células mononucleares de médula ósea, células progenitoras endoteliales circulantes, células mesenquimales de médula ósea, células mesenquimales del estroma de la grasa, células mesoteliales y células pluripotentes (*induced pluripotent stem cells* [iPS]).

Las indicaciones incluyen la miocardiopatía isquémica con antecedente de infarto agudo de miocardio, miocardiopatía dilatada, enfermedad de Chagas, insuficiencia mitral isquémica y miocardiopatías de otras etiologías. Los abordajes son la cirugía con inyección en el área periinfarto⁴⁰, las vías endoventricular percutánea e intracoronaria.

Los mecanismos de acción propuestos son la reducción del tamaño y de la fibrosis de la escara del infarto, la recuperación de la viabilidad miocárdica, la limitación del remodelado ventricular y los efectos paracrinos⁴¹. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos muestran solamente una mejora muy limitada de la función sistólica y del remodelado ventricular^{39,42}. Este efecto limitado puede ser debido a la ausencia de conexión electrofisiológica entre las células injertadas y el miocardio. La asociación del trasplante celular y la electroestimulación

con marcapasos produce la contracción simultánea y mejora la función miocárdica⁴³. La diferenciación de los mioblastos a miotubos y la expresión de cadena pesada de miosina de contracción lenta ha sido observada en el grupo de estimulación.

El desarrollo de estrategias destinadas a mejorar la diferenciación y la supervivencia celular ha estimulado las técnicas de precondicionamiento con electroestimulación y la ingeniería tisular⁴⁴. El trasplante celular asociado a ingeniería tisular es beneficioso para desarrollar la reparación miocárdica. La matriz debe cumplir los objetivos siguientes: liberación de células y factores bioquímicos, difusión de nutrientes y factores de expresión, acción mecánica y biológica para modificar la diferenciación celular.

La matriz extracelular cardíaca está compuesta por colágeno y pequeñas proporciones de elastina, laminina y fibronectina. En los corazones normales, el colágeno tipo I representa el 80% y el colágeno tipo III el 10% de la matriz extracelular cardíaca. En la insuficiencia cardíaca y después de un infarto de miocardio, la proporción de colágeno tipo I se reduce al 40%. La asociación de células madre y matriz puede favorecer la liberación de factores de crecimiento, preservar la composición de la matriz extracelular y promover el reclutamiento de células madre que pueden promover el almacenamiento endógeno de células contráctiles. La investigación en biomateriales es de gran interés para desarrollar matrices que favorezcan la liberación de factores angiogénicos, el control de la adhesión celular o la actividad mecánica cardíaca⁴⁵.

La asociación de la matriz de colágeno y las células madre es un abordaje lógico para ajustar la proporción de colágeno tipo I y III en la escara y en las regiones adyacentes. El primer ensayo clínico, MAGNUM, ha demostrado que la técnica es factible, segura y mejora la eficacia del trasplante celular. La asociación de la matriz de colágeno tipo I a las células mononucleares de médula ósea incrementa el grosor del área de infarto con incorporación de tejido viable y ayuda a normalizar el estrés de la pared y la viabilidad miocárdica, limitando el remodelado ventricular con mejora de la función diastólica⁴⁶. La mejora del remodelado con reducción del volumen diastólico mayor del 20% no ha sido publicado en ningún estudio clínico de terapia celular.

Los desarrollos futuros incluyen la aplicación de las células madre mesenquimales como células donantes universales o las células humanas reprogramadas iPS, el precondicionamiento celular para mejorar la eficiencia y los desarrollos de nanotecnología y plataformas de bioingeniería con membranas bioactivas con dos tipos de nanofibrillas para promover la angiogénesis local y la regeneración de los tejidos necróticos⁴¹.

PROPUESTA DE PROTOCOLO

El trasplante cardíaco es un tratamiento consolidado. Sin embargo, la desproporción entre los pacientes con insuficiencia cardíaca grado D y los donantes potenciales restringe el trasplante a los pacientes sin otras posibilidades de tratamiento. El porcentaje de pacientes con miocardiopatía dilatada que pueden ser desconectados de la asistencia circulatoria es pequeño, y la estrategia de asociar tratamiento farmacológico con el β_1 -agonista del clenbuterol no ha aportado los beneficios esperados⁴⁷. Por otro lado, el beneficio limitado de la terapia celular sobre la función sistólica y el remodelado ventricular hace insuficiente este tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca grado D y niveles 3-6 de INTERMACS⁴⁸.

Estos resultados justifican el desarrollo de nuevas estrategias, y estamos involucrados en el diseño de protocolos clínicos que integran abordajes biológicos y mecánicos. Estos protocolos están en fase de evaluación clínica, diseño, aprobación de los comités de ética o pendientes de financiación. Nuestras propuestas son:

- Miocardiopatía isquémica aguda. En el infarto de miocardio durante la fase aguda, la revascularización coronaria percutánea asociada a inyección intracoronaria de células mononucleares de médula ósea es un tratamiento factible, seguro y bien establecido.

En el infarto agudo de miocardio asociado a síndrome de bajo gasto cardíaco, a pesar de revascularización coronaria, inotrópicos y balón de contrapulsación intraaórtico (niveles 1-2 de INTERMACS), los resultados *Refractory Shock post-AMI. AB5000 Registry* justifican la indicación de asistencia ventricular como puente a la recuperación²³: el 67% de los pacientes se recuperaron y pudieron ser desconectados de la asistencia ventricular sin necesidad de trasplante³². La asociación de ingeniería tisular con células mononucleares de médula ósea - matriz de colágeno durante la implantación quirúrgica de la asistencia es un procedimiento factible y seguro que puede mejorar los resultados de la asistencia y potenciar el beneficio sobre la función sistólica y el remodelado.

- Miocardiopatía isquémica crónica. La insuficiencia mitral debe ser corregida. Los objetivos del tratamiento quirúrgico (anuloplastia restrictiva mitral⁷ o sustitución con la técnica de Buffolo¹⁰) son la corrección de la insuficiencia mitral y la restauración de la geometría ventricular.

La cirugía de restauración ventricular (plastia endoventricular de Dor¹³ o *pacopexia*, basada en el modelo cardíaco de Torrent Guasp^{15,16}) asociada a

revascularización coronaria es la técnica de elección para los pacientes con antecedente de infarto de miocardio, grado III-IV de la NYHA, asinergia de la circunferencia del ventrículo izquierdo mayor del 30%, fracción de eyección menor del 35% y volumen sistólico del ventrículo izquierdo mayor de 60 ml/m². Es factible y lógico proponer la asociación de terapia celular o ingeniería tisular para potenciar la regeneración del miocardio residual. La inmunoadsorción con columnas de fibrinógeno mejora la isquemia en los pacientes con enfermedad coronaria y es un procedimiento factible y seguro.

En los pacientes con ventrículos muy dilatados y morfología tipo III de Di Donato¹⁴, la constricción pasiva ventricular asociada a matriz - células madre puede asociarse o sustituir a la cirugía de restauración ventricular.

- Miocardiopatía dilatada idiopática. La insuficiencia mitral debe ser reparada mediante anuloplastia restrictiva o sustitución valvular según la técnica de Buffolo¹⁰. Hay un interés creciente en la reversibilidad de algunas formas de insuficiencia cardíaca terminal durante la asistencia ventricular izquierda, pero tenemos todavía grandes lagunas de conocimiento sobre el uso óptimo de la asistencia para recuperación. Un periodo corto de insuficiencia cardíaca y un ventrículo izquierdo sin una gran dilatación son factores predictores favorables para indicar la asistencia como puente a la recuperación:
 - En los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca menor de 3 años y diámetro diastólico de ventrículo izquierdo mayor de 60 mm, la propuesta es asistencia ventricular izquierda como puente a la recuperación asociada a inmunoadsorción, con la posibilidad de añadir ingeniería tisular con células madre sobre una matriz.
 - En los pacientes con historia más prolongada de insuficiencia cardíaca o ventrículo izquierdo más dilatado, la contención pasiva ventricular asociada a ingeniería tisular con células madre sobre matriz debe ser asociado al tratamiento de asistencia ventricular + inmunoadsorción.
- Enfermedad de Chagas. Aunque los resultados del trasplante cardíaco en el programa del Instituto del Corazón de la Universidad de Sao Paulo son excelentes, la etiología infecciosa aconseja investigar otros abordajes. La inyección intracoronaria de células mononucleares de médula ósea ha demostrado la eficacia con una mejora del grado funcional NYHA, incremento de la fracción de

eyección y reducción de los volúmenes y diámetros ventriculares. La estrategia puede ser:

- En los pacientes sin insuficiencia mitral y volumen sistólico de ventrículo izquierdo menor de 60 ml/m², la asociación de terapia celular intracoronaria e inmunoadsorción puede potenciar la eficiencia de cada tratamiento.
- En los pacientes con insuficiencia mitral grave y/o volumen diastólico de ventrículo izquierdo mayor de 60 ml/m², la inmunoadsorción puede asociarse a contención pasiva ventricular + ingeniería tisular con células madre sobre matriz + corrección de la insuficiencia mitral.

CONCLUSIÓN

Estas nuevas estrategias terapéuticas convierten al trasplante cardíaco en la última opción para los pacientes sin otras alternativas. Hay un interés creciente en la reversibilidad de ciertos tipos de insuficiencia cardíaca y en la aplicación de la biología al tratamiento de estos pacientes. Las estrategias que integran la biología y el tratamiento del modelo biomecánico de la insuficiencia cardíaca puede ofrecer alternativas eficaces que justifican esta línea de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaudron P, Elles E, Kugler Ertl IG. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87:755-63.
2. Jessup M, Brozena MS. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348:2007-18.
3. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1007-22.
4. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AH, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1439-45.
5. Herreros J, Trainini JC, Menicanti L, Stolf N, Cabo J, Buffolo E. Cirugía de restauración ventricular después del estudio STICH. *Cir Cardio*. 2010;17:25-35.
6. Herreros J. Cirugía coronaria. Evolución última década. Indicaciones y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1107-16.
7. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TTE. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1153-61.
8. Rama A, Prashker L, Barreda E, Gandjbakhch I. Papillary muscle approximation for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:2130-1.
9. Matsui Y, Suto Y, Shimura S, et al. Impact of papillary muscle approximation on the adequacy of mitral coaptation in functional mitral regurgitation due to dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2005;11:164-71.
10. Buffolo E, Branco JN, Catani R, and the RESTORE Group. End-stage cardiomyopathy and secondary mitral insufficiency

- cy surgical alternative with prosthesis and left ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(Suppl):266-71.
11. Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg.* 1996;11:96-7.
 12. Moreira LF, Stolf NA, Brocchi EA, et al. Partial left ventriculectomy with mitral valve preservation in the treatment of patients with dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:800-7.
 13. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Coste P, Di Donato M. Endoventricular patch reconstruction in large ischemic wall-motion abnormalities. *J Card Surg.* 1999;14:46-52.
 14. Menicanti L, Castelvechchio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:433-41.
 15. Breda JR, Aguiar LF, Branco JN, et al. Myocardial revascularization and ventricular restoration through pacopexy. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88:173-8.
 16. Trainini J, Andreu E. ¿Tiene significado clínico la remodelación reversa quirúrgica del ventrículo izquierdo? *Rev Argent Cardiol.* 2005;73:44-51.
 17. Buckberg GD. La era post-STICH y su impacto. *Cir Cardiovasc.* 2010;17:41-56.
 18. Luciani GB, Montalabano G, Casali G, Mazzucco A. Predicting long-term functional results after myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:478-89.
 19. Jones RH, Velázquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-17.
 20. Acker MA. Clinical results with the Acorn Cardiac Restraint Device with and without mitral valve surgery. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17:361-3.
 21. Lembecke A, Dushe S, Dohmen PM, et al. Early and late effects of passive epicardial constraint on left ventricular geometry: ellipsoidal re-shaping confirmed by electron-beam computed tomography. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:90-8.
 22. Rubino AS, Onorati F, Santarpino G, et al. Neurohormonal and echocardiographic results after CorCap and mitral annuloplasty for dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:719-26.
 23. Leitz K, Miller LW. Patient selection for left ventricular devices. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:246-51.
 24. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profile of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-41.
 25. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era. Implications for patient selection. *Circulation.* 2007;116:497-505.
 26. Stewart GC, Brooks K, Pratihbu PP, et al. Thresholds of physical activity and life expectancy for patients considering destination ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:863-9.
 27. Schnee PM, Shah N, Bergheim M, et al. Location and density of α - and β -adrenoreceptor sub-types in myocardium after mechanical left ventricular unloading. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:710-7.
 28. Herreros J, Trainini JC, Chachques JC. Alternatives to heart transplantation: integration of biology with surgery. *Front Biosci.* 2011;E3:635-47.
 29. Hetzer R, Müller JR, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging to recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(Suppl):109-13.
 30. Birks EJ, Tansley P, Hardy J. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med.* 2006;355:1873-84.
 31. George RS, Yacoub MH, Bowles CT, et al. Quality of life after removal of left ventricular assist device for myocardial recovery. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:165-72.
 32. Herreros J, Rabago G, Iribarren MJ. Asistencia ventricular como puente al trasplante cardíaco, recuperación o tratamiento definitivo. *Rev Argent Cardiol.* 2006;74:319-25.
 33. Xydas S, Rosen RS, Ng C, et al. Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:7-15.
 34. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G, et al. Short-term hemodynamic effects of immunoabsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;95:1994-7.
 35. Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;101:385-91.
 36. Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation.* 2001;103:2681-6.
 37. Felix SB, Staudt A. Immunoabsorption as treatment option in dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008;41:484-9.
 38. Staudt A, Dörr M, Staudt Y, et al. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy – Results from protein-A immunoabsorption. *Am Heart J.* 2005;150:729-36.
 39. Chachques JC, Acar C, Herreros J, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical applications. *Ann Thorac Surg.* 2004;74 Suppl 2:562-7.
 40. Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz.* 2002;27:570-8.
 41. Chachques JC. Cellular cardiac regenerative therapy in which patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:911-9.
 42. Gavira JJ, Herreros J, Pérez A, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with non acute myocardial infarction: 1 year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:799-804.
 43. Genovese JA, Spadaccio C, Chachques JC, et al. Cardiac pre-differentiation of human mesenchymal stem cells by electrostimulation. *Frontiers Biosci.* 2009;14:2296-3002.
 44. Spadaccio C, Chachques JC, Covino E, Herreros J, Genovese G. Stem cells differentiation in 3D systems. *Frontiers Biosci.* 2011;3(Suppl):901-18.
 45. Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, Huyen JP, Carpentier AF, Chachques JC. Association between a cell-seeded collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng.* 2007;13:2681-7.
 46. Cardinali EL, Lago N, Bordone J, et al. Estudio comparativo con el uso de matriz biológica en pacientes con infarto de miocardio tratados con célula madre. *RACCV.* 2010;8:18-24.
 47. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J.* 2001;22:534-40.
 48. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:115-23.