



5016-9. INTERVENCIÓN METABÓLICA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIOCARDIO HIBERNADO: ENSAYO PRECLÍNICO FAT4HEART

Juan Martínez Milla¹, Carlos Galán Arriola¹, Daniel Pérez Camargo¹, Ana Devesa Arbiol¹, Rodrigo Fernández Jiménez¹, Rocío Villena¹, Beatriz Salinas¹, Manuel Carnero Alcázar², Luis Nieto Roca³, Gonzalo Javier López¹, Eduardo Oliver¹, Valentín Fuster de Carulla¹, Manuel Descó⁴, Javier Sánchez González¹ y Borja Ibáñez¹

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ³Fundación Jiménez Díaz, Madrid y ⁴Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad arterial coronaria no revascularizable puede dar lugar a un miocardio hibernado y, en última instancia, a una insuficiencia cardiaca (IC) posterior. Una reprogramación metabólica del corazón caracterizada por un cambio de ácidos grasos a glucosa como sustrato metabólico preferente es frecuente en la IC en general y en el miocardio hibernado en particular. Los estudios en roedores sugieren que una intervención nutricional puede revertir la reprogramación metabólica cardiaca. Realizamos un ensayo preclínico en un modelo porcino de miocardio hibernado con insuficiencia cardiaca sistólica asociada para comprobar el papel terapéutico de la dieta rica en grasas sobre la función cardiaca, la fibrosis y el metabolismo.

Métodos: La IC secundaria a miocardio hibernado se generó en cerdos mediante la colocación de un ameroide de caseína alrededor del segmento proximal de la arteria descendente anterior (ADA) generando una estenosis progresiva de la arteria coronaria, permitiendo el desarrollo de colaterales antes de la oclusión final. Los cerdos se sometieron a estudios de imagen multimodales al inicio (2 meses después del implante quirúrgico), y después del periodo de tratamiento dietético. Las modalidades de imagen incluyeron angiografía invasiva, resonancia magnética cardiaca (RMC) con gadolinio y PET/CT híbrida con 18FDG. Los animales que mostraban un fenotipo de miocardio hibernado en el examen inicial fueron asignados aleatoriamente a una dieta rica en grasas (HFD) (55% de carbohidratos y 20% de grasa extra) o a una dieta de control (70% de carbohidratos y 3% de grasa) durante 2 meses. La aleatorización se estratificó según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). El miocardio hibernado se definió como una oclusión completa de la ADA con colaterales en la angiografía invasiva, disfunción sistólica en la RMC (FEVI 50%), miocardio viable en la RMC con realce tardío y reprogramación metabólica (cambio hacia la glucosa en la PET/CT con 18FDG). Al final del seguimiento, se repitieron los estudios de imagen multimodal y se sacrificaron los animales para realizar análisis histológicos y de microscopía electrónica. La medida de resultado primaria fue el cambio en la FEVI entre los estudios de RMC previos a la aleatorización y los finales.

Resultados: Después de las exclusiones (muerte durante el implante quirúrgico del ameroide, muerte súbita antes del estudio de imágenes de referencia, o ausencia de desarrollo del fenotipo de miocardio hibernado), se asignó al azar un total de 19 cerdos (10 a la dieta alta en grasas y 9 a los controles). Cuatro cerdos (2 en cada grupo) murieron durante el periodo de tratamiento. Por lo tanto, 15 animales han completado el estudio y han medido el resultado primario. La FEVI inicial en toda la cohorte fue del 42% (IQR: 36-47%). Se están

analizando muestras para histología (fibrosis) y para microscopía electrónica de transmisión (fenotipo de las mitocondrias). Los resultados finales se presentarán durante el congreso SEC 2022.

Conclusiones: Abordajes nutricionales para la IC son una prometedora intervención no farmacológica. El metabolismo cardiaco es un objetivo terapéutico potencial basado en estudios con animales pequeños. Si los resultados son positivos, el ensayo preclínico (en cerdos) de FAT4HEART sentará las bases para un posterior ensayo clínico en humanos.