

incidencia elevada de uso de tratamiento anticoagulante, incluso en ritmo sinusal, pero que el diagnóstico de MNC no fue una indicación para el uso de estos fármacos. La baja tasa de eventos tromboembólicos probablemente se deba a esta elevada incidencia, y la anticoagulación con un control estricto del margen terapéutico puede aportar un efecto beneficioso para los pacientes con disfunción ventricular izquierda que están en ritmo sinusal⁴. La prevalencia de las arritmias ventriculares y la tasa de implantes de DAI no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con poca potencia estadística. Una limitación importante es que se usó la ecocardiografía como método de diagnóstico solo en los pacientes con MNC, lo que podría haber llevado a sobrestimar el número real de pacientes, dadas las limitaciones que tienen los criterios diagnósticos ecocardiográficos⁵. A pesar de que se realizó una cardiorensonancia magnética para completar el estudio diagnóstico de 50 pacientes (66,6%) con una MNC ecocardiográfica, el uso de esta técnica de imagen no fue uniforme en la cohorte. Es de destacar que la MNC se confirmó en todos los pacientes explorados por cardiorensonancia magnética. Es importante señalar que solo se llevaron a cabo pruebas genéticas de una minoría de los pacientes. Por último, no se evaluó la presencia de trastornos neuromusculares y todos los pacientes estaban y recibían seguimiento en unidades de insuficiencia cardíaca, lo que puede haber causado un posible sesgo de selección que podría haber influido en los resultados observados.

En conclusión, este estudio no muestra un efecto significativo, en comparación con la MDI, de la MNC en la mortalidad de los pacientes adultos sintomáticos seguidos en unidades especializadas de insuficiencia cardíaca.

Joel Salazar-Mendiguchía^{a,b,*}, José González-Costello^a, Teresa Oliveras^c, Francisco Gual^c, Josep Lupón^c y Nicolás Manito^a

^aÁrea de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bDepartamento de Genética, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jsalazarmg@gmail.com (J. Salazar-Mendiguchía).

On-line el 9 de abril de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida A, Pinto FJ. Non-compaction cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99:1535–1542.
2. Jenni R, Oechslin N, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93:11–15.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666–671.
4. Homma S, Thompson JL, Qian M, et al. Quality of anticoagulation control in preventing adverse events in heart failure patients in sinus rhythm: A Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Trial (WARCEF) substudy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:504–509.
5. Kohli S, Pantazis A, Shah JS, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008;29:89–95.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.015>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nanotecnología aplicada a conservar la matriz extracelular como herramienta teranóstica en el infarto agudo de miocardio



Nanotechnology Applied to Preserve Extracellular Matrix as Teranostic Tool in Acute Myocardial Infarction

Sr. Editor:

La superoxigenación tras la reperusión coronaria genera daños por reperusión, en parte por la infiltración macrofágica que contribuye a la activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), efectores principales de la necrosis ventricular¹; el EMMPRIN (*Extracellular-Matrix-Metalloproteinase-Inducer*) es un factor indispensable para su activación². En un modelo murino de isquemia/reperusión (IR) coronaria, se ha descrito la relevancia del EMMPRIN como diana contra el infarto agudo de miocardio¹ y, más recientemente, el uso de nanopartículas conjugadas afines al EMMPRIN (figura 1), que revelan su potencial como herramienta terapéutica para prevenir la necrosis³. Antes de su estudio clínico, se pretende evaluar su efectividad en un modelo porcino de IR coronaria.

Se realizó un estudio con 15 hembras Yorkshire albinas, 5 sin infartar, y las restantes anestesiadas mediante la administración intravenosa de propofol (2 ml/kg/h)/fentanilo (50 mg/kg/h) y sometidas a 45 min de oclusión de la arteria descendente anterior media mediante inflado de balón, tras lo que se inyectaron 10 mg/kg de la nanosonda NAP9, o NAPSC (figura 1A), que contiene el péptido AP9 (NAP9) de unión específica al EMMPRIN³, o un péptido scramble (NAPSC), utilizado como control. Se evaluó mediante ecocardiografía la función miocárdica antes y 7 días tras el infarto,

y en el tejido, la presencia de las nanopartículas (microscopia confocal), la integridad del miocardio (tinción histológica con hematoxilina-eosina), la extensión del área necrosada (tinción con trifenil tetrazolio), y la expresión de EMMPRIN, MMP-9 y MMP-13, como marcadores de necrosis.

Se estudió la citotoxicidad inyectando NAP9 a 0, 10 y 50 mg/kg, midiendo las concentraciones séricas de aspartato transaminasa y alanina transaminasa como marcadores de daño hepático, creatinina como marcador renal e isoenzima MB de la creatinina como marcador de necrosis cardíaca; la ausencia total de citotoxicidad se produjo a la dosis de 10 mg/kg (figura 1B). La biodistribución se analizó mediante microscopia confocal en secciones de corazón, hígado, riñón, páncreas, bazo, pulmón, vejiga e intestino, tras 7 días de IR; el corazón y el pulmón resultaron ser los tejidos de mayor captación de NAP9 (figura 1C).

Se estudió el efecto de la NAP9 en la progresión del infarto agudo de miocardio inyectando NAP9 o NAPSC 10 mg/kg tras 15 min de reperusión de la descendente anterior; se observó que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (estimada en modo B de Simpson biplano y en modo M [Teichholz], con similares resultados) de los cerdos inyectados con NAP9 resultó significativamente superior que la de los animales control (NAP9 IR7 frente a control IR7, el $51,7 \pm 3,5$ frente al $45,2 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$) (figura 2A), mientras que la extensión del área necrosada —expresada como porcentaje de la superficie total del ventrículo izquierdo (control frente a NAP9, el $28,05 \pm 3,68$ frente al $16,08 \pm 4,96\%$; $p < 0,0003$) (figura 2B)— y la expresión de MMP-9 y MMP-13 —que indican necrosis por degradación de la matriz extracelular (figura 2C)— se redujeron en los cerdos tratados con NAP9.

La nanotecnología aplicada al tratamiento y la prevención de los daños por reperusión es una disciplina con resultados promete-

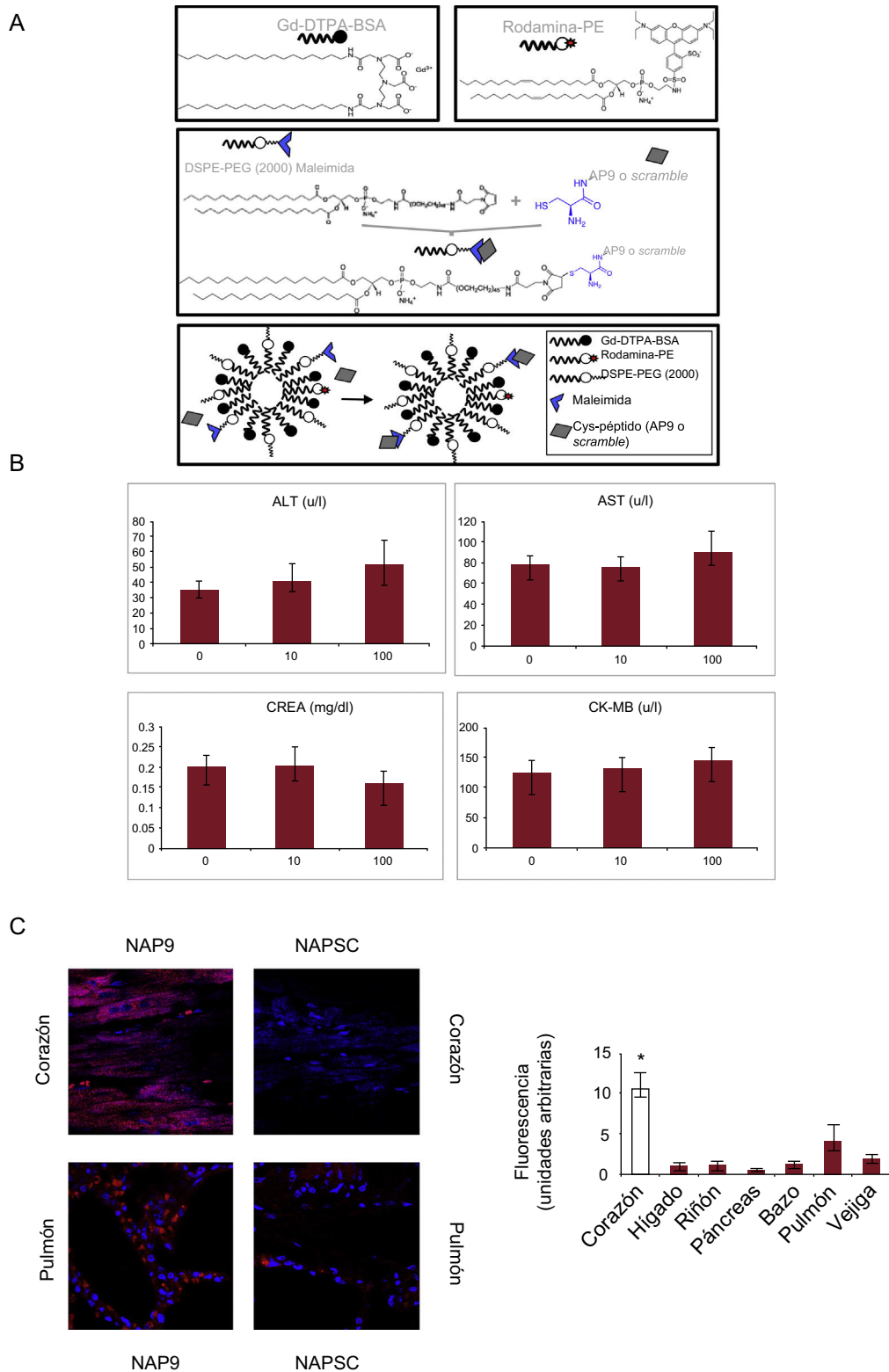


Figura 1. A: estructura de las NAP9 o el péptido de control *scramble* (NAPSC). B: producción de ALT, AST, creatinina y CK-MB, tras administrar NAP9 10 mg/kg ($n = 5$). C: a la izquierda se muestra la detección de NAP9 y NAPSC por microscopia confocal en secciones de corazón y pulmón tras 7 días de ischemia/reperfusión coronaria e inyección de NAP9 o NAPSC 10 mg/kg; a la derecha, la distribución de NAP9 tras 7 días de ischemia/reperfusión coronaria e inyección de NAP9 10 mg/kg en los tejidos que se indican ($n = 10$). Los gráficos muestran media $\pm$ desviación estándar. ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; CK-MB: isoenzima MB de la creatinina; CREA: creatinina; NAP9: nanopartículas que contienen AP9; NAPSC: péptido de control *scramble*.

* $p < 0,05$, corazón frente a pulmón.

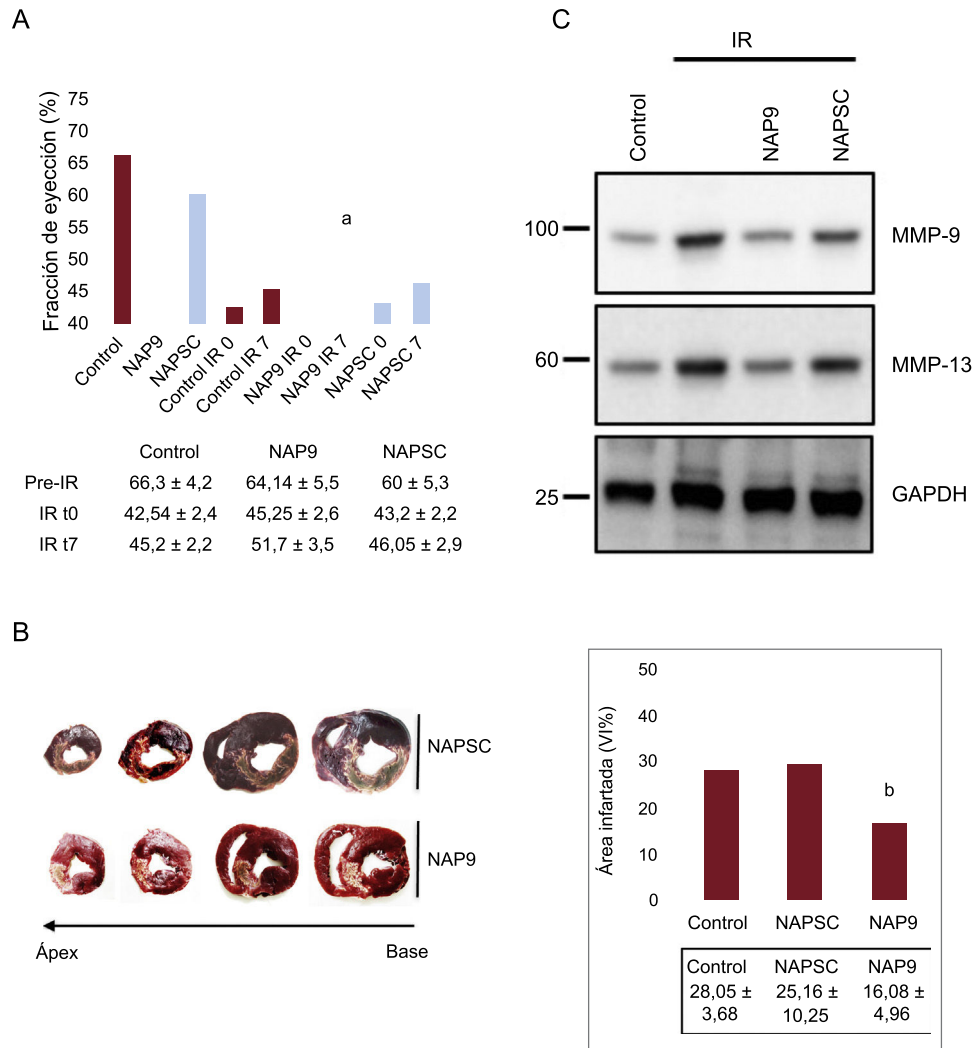


Figura 2. A: en el panel superior se muestra la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (media ± desviación estándar) de los cerdos sin infartar o infartados e inyectados o no con NAP9 o NAPSC 10 mg/kg (n = 15); en el panel inferior se muestra la tabla de valores de la fracción de eyección previa al procedimiento, tras la IR (IR0) y tras 7 días de IR (IR7). B: en el panel izquierdo se muestran las secciones seriadas de 0,5 cm de los corazones de cerdos inyectados con nanopondas NAP9 o NAPSC; en el panel derecho se muestra la tabla de valores (media ± desviación estándar) del área infartada expresada como porcentaje respecto a la superficie ventricular total (n = 15). C: detección de las metaloproteinasas MMP-9 y MMP-13 en los corazones de cerdos inyectados con NAP9 o NAPSC tras 7 días de isquemia/reperfusión. Se utilizó GAPDH como control (n = 15). GAPDH: gliceraldehído 3-fosfatodeshidrogenasa; IR: isquemia/reperfusión; MMP: metaloproteinasas; NAP9: péptido AP9; NAPSC: péptido scramble; VI: ventrículo izquierdo.

^a NAP9 IR7 frente a control IR7, p < 0,05.

^b NAP9 frente a control, p < 0,0003.

dores para la clínica^{4,5}. En conclusión, en los cerdos que recibieron IR coronaria con NAP9 se redujo significativamente la extensión del infarto, con lo que al menos mejoró la funcionalidad ventricular a través de la reducción de la necrosis que la degradación de la matriz extracelular conlleva. Antes de su evaluación clínica, y teniendo en cuenta la limitación del uso de la ecocardiografía frente a la resonancia magnética para la estimación funcional de la contractilidad, se considera necesario incrementar el tamaño muestral del estudio y, en función de la visibilidad de la NAP9 mediante resonancia magnética, completar los resultados obtenidos de manera no invasiva por resonancia magnética, con lo cual se evaluaría el futuro de la imagen molecular del EMMPRIN como herramienta contra el infarto agudo de miocardio.

FINANCIACIÓN

Beca de la Sociedad Española de Cardiología 2016.

Rafael Ramírez^a, Javier Díez^a, Marcelo Sanmartín^b, Marta Saura^b, José Luis Zamorano^b y Carlos Zaragoza^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: c.zaragoza.prof@ufv.es (C. Zaragoza).

On-line el 12 de febrero de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarin C, Lavin B, Gomez M, et al. The extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN is a target of nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:387–395.
2. Schmidt R, Bültmann A, Ungerer M, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in

- cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:834–841.
- Cuadrado I, Piedras MJ, Herruzo I, et al. EMMPRIN-targeted magnetic nanoparticles for in vivo visualization and regression of acute myocardial infarction. *Theranostics*. 2016;6:545–557.
 - Yilmaz A. Visualising inflammation after myocardial infarction with the use of iron oxide nanoparticles. *Heart*. 2017;103:1479–1480.
 - Yilmaz A, Rösch S, Yildiz H, et al. First multiparametric cardiovascular magnetic resonance study using ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles in a

patient with acute myocardial infarction: new vistas for the clinical application of ultrasmall superparamagnetic iron oxide. *Circulation*. 2012;126:1932–1934.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.004>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Soporte circulatorio con oxigenador extracorpóreo de membrana durante el embarazo en la enfermedad venooclusiva pulmonar



Extracorporeal Membrane Oxygenation Support During Pregnancy in Pulmonary Veno-occlusive Disease

Sr. Editor:

Una mujer de 18 años con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), portadora homocigota de la mutación fundadora c.3344C>T(p.P1115L) en el gen *EIF2AK4*¹ (figura A), ingresó de urgencia a causa de un agravamiento clínico durante las últimas semanas, con presíncope y angina de esfuerzo, tercer ruido cardíaco, aumento de las concentraciones de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral hasta 1.400 pg/ml e insuficiencia respiratoria a pesar de la oxigenoterapia. Fue preciso interrumpir el tratamiento previo con vasodilatadores pulmonares, a causa de un aumento de la disnea y signos de edema pulmonar. Aunque se había asesorado a la paciente respecto a la conveniencia de la anti-concepción, a su ingreso estaba embarazada (semana 22 de gestación) y ya había tenido 2 abortos espontáneos. Aunque se le explicó la relación riesgo-beneficio, la paciente rechazó el aborto terapéutico. Pese a aumentarse la oxigenoterapia y administrarse furosemida intravenosa y medicación inotrópica, los signos de insuficiencia cardíaca derecha y bajo gasto cardíaco persistían, al tiempo que se agravaba la insuficiencia respiratoria, lo cual hizo necesario aumentar la fracción de oxígeno en aire inspirado hasta el 100%. La ecocardiografía transtorácica mostró un ventrículo derecho muy dilatado e hipertrofico (figuras B y C) con grave deterioro de su función. Se llevó a cabo una evaluación ginecológica que no mostró signos de sufrimiento fetal. Se comentó el caso con el equipo cardíaco y, como el curso clínico estaba determinado principalmente por la hipoxemia refractaria, se decidió darle asistencia circulatoria con oxigenador extracorpóreo de membrana venovenoso (ECMO-VV) y realizar una evaluación para trasplante de pulmón. Dado el alto riesgo del embarazo, se volvió a recomendar a la paciente un aborto terapéutico, pero esta decidió continuar con el embarazo y, por consiguiente, se comentó el caso con los obstetras y se planificó una cesárea electiva cuando estuviera asegurada la viabilidad fetal (como mínimo 24 semanas de gestación). Hasta el momento del parto, se realizó una monitorización fetal con ecografía obstétrica y detección ecocardiográfica de la frecuencia cardíaca fetal, ya que la monitorización externa convencional es prácticamente imposible a causa de la elevada movilidad fetal en esas semanas de gestación. La posición preferida de la canulación fue la de ECMO-VV de vena femoral derecha-vena yugular interna derecha en decúbito supino normal. Tras 24 h de estabilización clínica, se practicó la cesárea (semana 24 de embarazo), sin que se produjeran complicaciones hemorrágicas ni trombóticas. Durante los días siguientes, la mejoría respiratoria y hemodinámica permitió la retirada de la medicación inotrópica y del ECMO-VV después de 10 días de asistencia. Mientras tanto, se realizó la evaluación para el trasplante que, tras valorar cuidadosamente las comorbilidades, se rechazó debido a la

gran cantidad de anticuerpos citotóxicos contra antígenos leucocitarios humanos de clase I preformados, con un título estimado de anticuerpos reactivos frente al panel > 50%, lo cual contraindica la priorización de ámbito nacional en la lista de espera para trasplante de pulmón. Tras retirar el ECMO-VV, la paciente sufrió un empeoramiento de los parámetros respiratorios (aumento de la demanda de oxígeno y de la ventilación mecánica) y hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, 53 mmHg; gasto cardíaco, 2,4 l/min; presión auricular derecha, 30 mmHg), sin respuesta al tratamiento médico, y finalmente falleció 24 h después. Lamentablemente, el recién nacido falleció también en las 24 h siguientes a la cesárea.

La EVOP es una causa rara de hipertensión pulmonar (HP), que forma parte de una designación especial (subgrupo 1') dentro del grupo 1 de HP². A pesar de los avances de la última década en el diagnóstico no invasivo y el conocimiento del fundamento genético, la EVOP sigue siendo una etiología rara de la HP. No hay tratamiento médico eficaz aprobado y los resultados son malos³. El trasplante de pulmón es el único tratamiento definitivo, y algunos pacientes necesitan asistencia circulatoria extracorpórea antes del trasplante debido a la insuficiencia respiratoria grave. Aunque el ECMO se utiliza cada vez más en los últimos años para tratar a los pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria, no hay datos sobre su uso en algunas poblaciones específicas, como las mujeres embarazadas. Los resultados en esta población se limitan a una serie de casos pequeña y a presentaciones de casos con tasas de supervivencia materna y fetal favorables, pero con grandes complicaciones hemorrágicas o trombóticas^{4,5}. En una revisión reciente de todos los casos publicados de asistencia con ECMO durante el embarazo, Moore et al.⁵ describieron unas tasas de mortalidades materna y fetal del 78 y el 65% respectivamente. En esa revisión, se trató a 45 pacientes con ECMO durante el embarazo, y la indicación principal para la asistencia con ECMO fue la gripe H1N1 grave complicada con síndrome de dificultad respiratoria aguda (73%). Se utilizó ECMO-VV en hasta el 91% de los casos descritos, con una mediana de edad de gestación de 26,5 semanas y una mediana de duración de la asistencia de 12,2 días⁵. Al igual que en adultos sin embarazo, la complicación más frecuente relacionada con el uso del ECMO fue la hemorragia, con una tasa de hemorragias mayores del 57%⁶. Tiene interés señalar que no hubo diferencias en las tasas de mortalidad materna o fetal en función del momento de implante del ECMO (segundo frente a tercer trimestre) o el tipo de canulación para el ECMO (ECMO-VV frente a ECMO venoarterial)⁶. Sin embargo, estos resultados podrían estar influidos por el pequeño tamaño muestral y la probabilidad de un sesgo de publicación. En este trabajo se describe el que, hasta donde sabemos, es el primer caso presentado de cesárea durante asistencia con ECMO-VV en una embarazada con HP debida a una EVOP.

En conclusión, en centros experimentados que dispongan de atención multidisciplinaria, la asistencia mediante ECMO puede usarse durante el embarazo, con buenos resultados materno y fetal. Es de destacar que debe planificarse el parto de todas las embarazadas en las que se use un ECMO, teniendo en cuenta el estado clínico tanto materno como fetal. Sin embargo, el uso generalizado del ECMO en esta población requiere más estudio.