

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FUNDACION H. A. BARCELO**

**ASOCIACION MÉDICA ARGENTINA**

**“CURSO INTERNACIONAL DE INVESTIGACION”**

**Autores:**

Aries Mercedes, Elfman Melisa, Estanga Aparicio María Laura,

Latuf Marta Florencia, von Fürth Ana Lucía.

**Trabajo:**

*“Evaluación de resultados en el tratamiento con implantes de células regenerativas por vía endocárdica de pacientes con insuficiencia cardiaca grado III / IV post infarto agudo de miocardio.”*



**FUNDACION H. A. BARCELO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Servicio: Hemodinamia.**

**BUENOS AIRES, ARGENTINA**

**- AÑO 2013 -**

## **RESUMEN:**

**Título:** Evaluación de resultados en el tratamiento con implante de células regenerativas por vía endocárdica de pacientes con IC grado III / IV post Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

**Autores:** Aries M, Elfman M, Estanga Aparicio M, Latuf M, von Fürth A.

**Padrinos:** Dr. Adrián Barceló, Dr. Luis M de la Fuente, Dra. Zeballos Irene.

**Lugar y Fecha:** Instituto Argentino de Diagnostico y Tratamiento. Servicio de Hemodinámia. Buenos Aires, 2013.

**Objetivo:** Analizar los resultados obtenidos en el tratamiento con implante de células regenerativas de pacientes con IC grado III / IV post IAM, inyectado por vía endocárdica en Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Bs As 2013.

**Material y Método:** Se utilizaran historias clinicas de pacientes tratados con IC grado III y IV post IAM.

**Resultados:** Edad media, 62,9 años; 100% antecedente de IAM, Factores de riesgo asociados: HTA, dislipemia, tabaquismo y obesidad.

**Conclusiones:** El implante percutáneo intravascular transendomiocárdico de células mononucleares de la médula ósea autóloga en pacientes con severo deterioro de la función ventricular izquierda post-infarto de miocárdico demostró ser un procedimiento seguro y con resultados funcionales favorables mantenidos a los 5 años de seguimiento.

**Palabras Claves:** células regenerativas, insuficiencia cardiaca grado III / IV, IAM, vía endocárdica.

## **ABSTRACT:**

**Title:** Evaluation of the results of treatment with implantation of endocardial regenerative cells in patients with heart failure post Acute Myocardial Infarction (AMI)

**Authors:** Aries M, Elfman M, Estanga M, Latuf M, von Fürth A.

**Mentors:** Adrián Barceló MD, Luis M de la Fuente MD, Zeballos Irene MD.

**Place and Date:** Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires, 2013

**Objective:** to analyze the results obtained through the treatment with implantation of regenerative cells from patients with heart failure (HF) grade III/IV pos AMI.

**Method:** Clinical records from patients with HF grade III / IV post AMI were reviewed.

**Results:** Mean age 62.9 years; previous AMI 100%; associated risk factors: hypertension, dyslipidemia, smoking and obesity.

**Conclusion:** The implantation of percutaneous trans-endomyocardial mononuclear cells from autologous bone marrow in patients with severe impairment of the left ventricular function post Acute Myocardial Infarction demonstrated to be a secure procedure and with favorable functional results at 5 years of follow-up.

**Key words:** regenerative cells, heart failure class III / IV, acute myocardial infarction (AMI), endocardial via.

## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca. Los avances en la terapéutica de las enfermedades cardíacas, como por ejemplo los tratamientos de reperfusión en el infarto agudo del miocardio han disminuido sensiblemente la mortalidad, pero muchos de estos pacientes desarrollan en su evolución insuficiencia cardíaca de grado severo III, IV.

La insuficiencia cardíaca post infarto agudo se debe en general a la extensión del área de necrosis miocárdica y al remodelamiento ventricular, entre otras causas. La respuesta a la necrosis miocárdica conduce a una expansión del área infartada, dilatación del ventrículo izquierdo y al reemplazo de los cardiomiocitos por tejido fibroso (5)

Estos pacientes, cuando desarrollan insuficiencia cardíaca, tienen una tasa de mortalidad luego del alta hospitalaria del 37.3% al año, 52.9% a los 2 años y del 78% a los 5 años de seguimiento. Desde el primer episodio de insuficiencia cardíaca la tasa acumulada de mortalidad a 1, 2, y 5 años fue de 27.8%, 40.1% y de 62.5% respectivamente. (17)

Las terapias disponibles para mejorar o evitar el proceso de remodelamiento del ventrículo infartado y la progresión de la insuficiencia cardíaca, son limitadas.

La mortalidad en lista de espera de trasplante cardíaco es superior a un 30% en Estados Unidos e inferior al 10 % en España, cuya tasa de donantes es la más alta del mundo (cerca a los 3 donantes por millón de habitantes)<sup>9 10</sup>. En Argentina solo son efectivos unos 40 de cada 100 operativos de procuración de órganos denunciados. Siguiendo la misma tendencia que el resto del mundo, si bien el tiempo de espera para un donante cardíaco varía de acuerdo a la emergencia en que se encuentre el receptor, grupo sanguíneo y compatibilidad física, este puede superar cómodamente los 2 años.

Por esta razón diferentes investigadores se encuentran trabajando con la utilización “células madre” con la esperanza de poder mejorar la función ventricular de estos pacientes.

Las células madre de la médula ósea también han sido objeto de estudios, en relación con la angiogénesis y/o transdiferenciación de fibras miocárdicas (regeneración miocárdica) Para ser efectivas deberían incorporarse al miocardio, sobrevivir, madurar y acoplarse a los cardiomiocitos electromecánicamente.

Idealmente estas células madre, deberían ser autólogas (para evitar el rechazo) y con la capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y reemplazar el tejido fibroso (infartado) a través de la transdiferenciación.

Desde siempre el paradigma fue que el corazón no tiene capacidad para repararse por sí mismo, es decir que carece de “células madre”. Sin embargo en los últimos años se ha demostrado que el corazón tiene “células madre” residentes y que después de un infarto de miocardio hay una movilización en mayor o menor grado de “células madre” hacia el corazón a la zona del infarto (15, 16)

Entre las células madre pluripotentes que han despertado mayor interés para utilizar en la reparación del músculo cardíaco se encuentran:

- las células embrionarias
- las del cordón umbilical
- las derivadas de la médula ósea
- las derivadas del tejido adiposo.

En el campo de la terapia celular cardíaca, los estudios clínicos realizados con células madre de medula ósea, se han realizado por vía percutánea en ambientes quirúrgicos en pacientes con infarto agudo de miocardio utilizando catéteres intracoronarios (9, 10) o, con catéteres para la inyección transendocárdica en pacientes portadores de isquemia miocárdica, o insuficiencia cardíaca crónica de origen isquémico (11,12) En el momento actual existen discrepancias en estudios de implante de células madres realizados a pacientes con insuficiencia cardíaca debido a múltiples factores entre los cuales podemos considerar (10)

Escaso número de pacientes

Diferencias en el tiempo transcurrido desde el infarto agudo

Diferencias en la vía de inyección

Diferencia en el procesamiento de las células

## **Objetivo**

### **Objetivo primario**

El objetivo primario del presente trabajo fue evaluar la seguridad del procedimiento de implante transendomiocárdico de células madre autólogas obtenidas de la médula ósea en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca secundaria a infartos crónicos extensos con deterioro de la función ventricular izquierda (FEVI entre 30% y 40%).

### **Objetivo secundario**

EL objetivo secundario consistió en demostrar la eficacia clínica del procedimiento a corto, mediano y largo plazo.

## **MATERIAL Y METODO**

Diez pacientes con infarto de miocardio extenso e insuficiencia cardiaca severa con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) entre 30% y 40% fueron enrolados en forma consecutiva desde diciembre del año 2004 hasta junio del 2005.

Las células madre mononucleares fueron preparadas e inyectadas en forma percutánea en el miocardio por vía transendocárdica en varios sitios alrededor del infarto.

Todos los pacientes tuvieron controles ecocardiográficos, registro electrocardiográfico de 24 horas (Sistema Holter) y prueba de tolerancia al ejercicio en el seguimiento. Los infartos de miocardio eran crónicos con un promedio de antigüedad de 5 años. Todos los pacientes son dislipemicos, nueve de los pacientes (90 %) tratados presentaban enfermedad coronaria de múltiples vasos y, 4 (40%) antecedentes de cirugía de revascularización miocárdica previa. Ocho pacientes (80%) eran ex fumadores.

Ninguno de los pacientes evidenció signos de isquemia miocárdica en las pruebas funcionales realizadas antes del implante.

Las células fueron recolectadas de la medula ósea de cresta iliaca del paciente en la mañana del procedimiento, procesadas e inyectadas en la sala de cateterismo bajo los estándares de cateterización por vía transendocárdica en un promedio de 86 millones de células madre mononucleares de las cuales  $2.24 \times 10^6$  fueron CD34+ y  $49.9 \times 10^3$  CD133/1+ células.

Se realizaron implantes en  $7 \pm 3$  diferentes sitios peri-infarto. Cada inyección fue confirmada por fluoroscopia. El implante fue realizado lentamente durante 15 a 30 segundos y mantenida luego durante 15 a 30 segundos para evitar un potencial reflujo y pérdida del material inyectado en la cavidad ventricular izquierda.

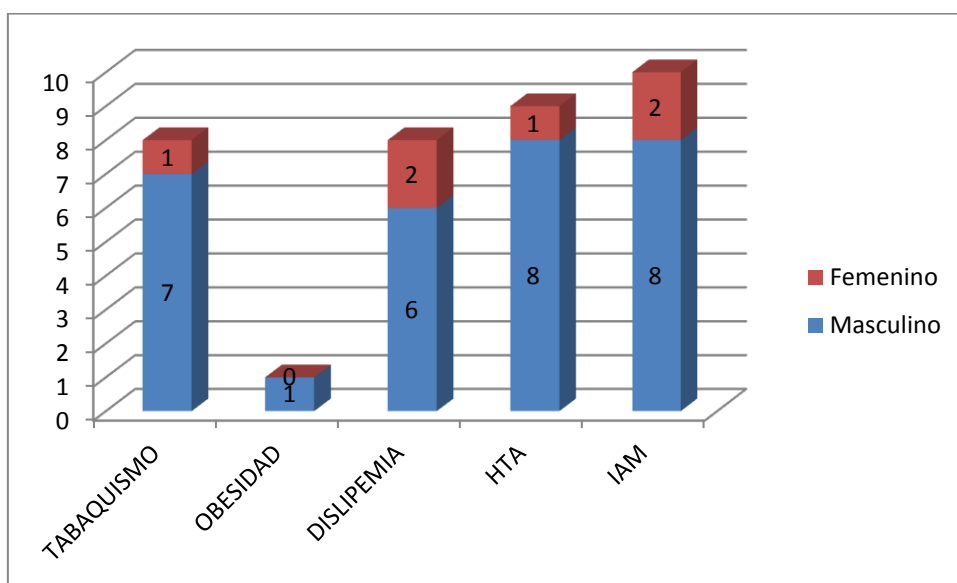
No se presentaron eventos adversos asociados con el procedimiento.

## RESULTADOS

De 10 pacientes en los que se realizó el tratamiento, 8 (80%) correspondieron al sexo masculino y 2 (20%) al femenino.

La edad media de presentación fue 62,9 años (rango 51-77 años).

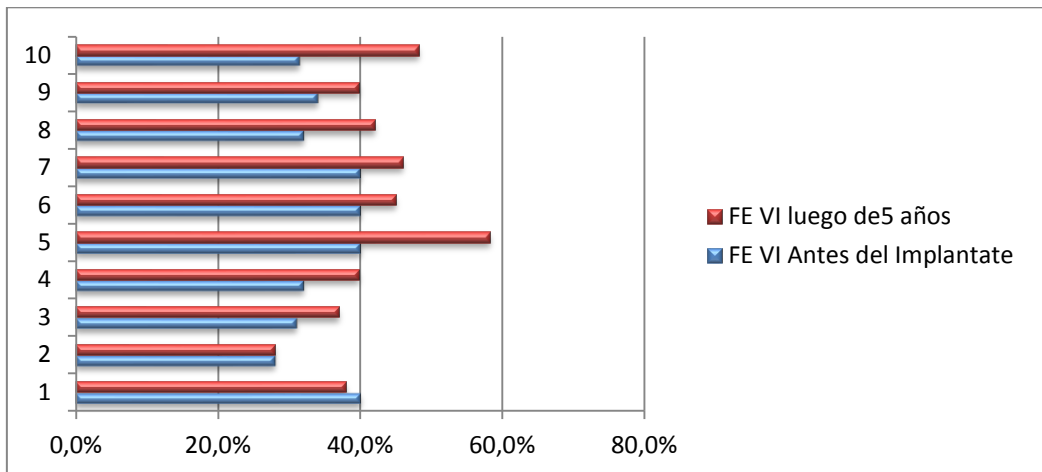
Los factores de riesgo asociados: 80% dislipemias, 80% tabaquismo, 10% obesidad, 90% hipertensión, 100% antecedentes de IAM.



Factores de Riesgo	Masculino	Femenino	Totales
TABAQUISMO	7	1	8
OBESIDAD	1	0	1
DISLIPEMIA	6	2	8
HTA	8	1	9
IAM	8	2	10
<b>Totales</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>36</b>

A los cinco años de seguimiento los diez pacientes se encuentran con una capacidad funcional conservada y manteniendo una vida activa normal (8 pacientes en clase I de la New York Heart Association y 2 pacientes en Clase I-II).

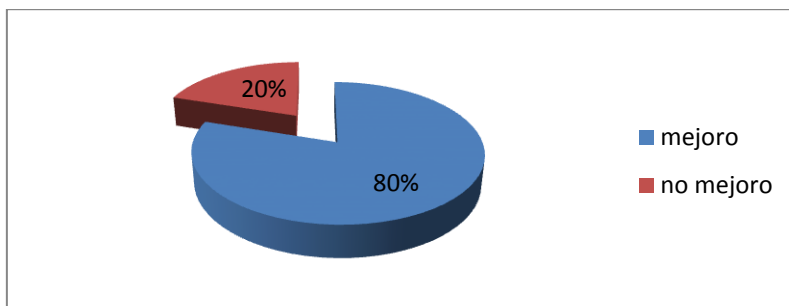
Apellido y Nombre	FE VI antes del implante (%)	FE VI luego de 5 años (%)
VC	40,0%	38,0%
PC	28,0%	28,0%
GE	31,0%	37,0%
GJ	32,0%	39,8%
BP	40,0%	58,2%
GA	40,0%	45,0%
DJ	40,0%	46,0%
CM	32,0%	42,0%
SE	34,0%	39,8%
AC	31,4%	48,2%



**La FEVI de los pacientes evolucionó de un valor promedio de  $34.8 \pm 0.7\%$  al momento del procedimiento a una FEVI de  $42 \pm 7.7 \%$  a los cinco años de seguimiento.**

#### Porcentaje según respuesta al tratamiento

mejoro	no mejororo
8	2



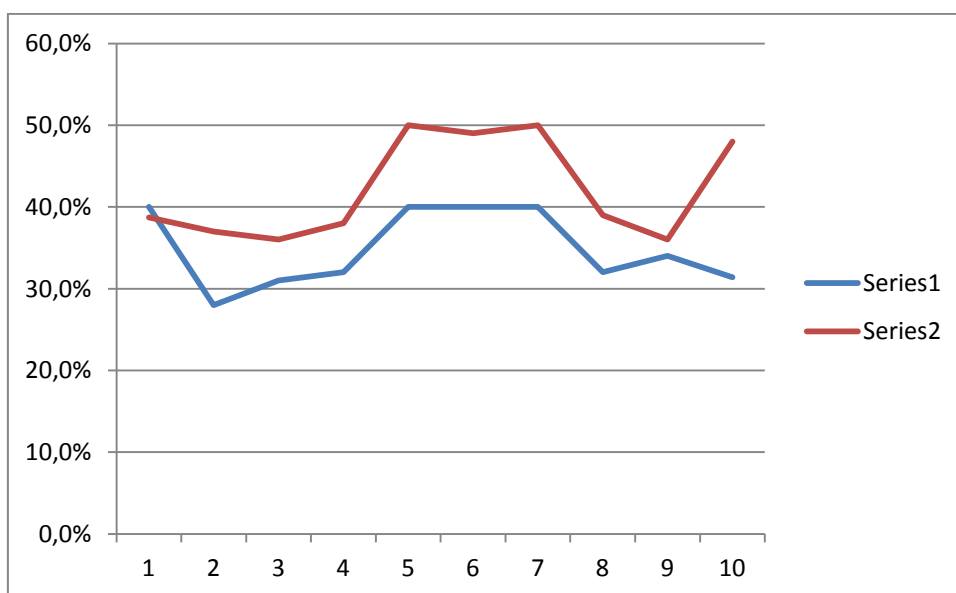


## T – STUDENT A 2 AÑOS

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA	FE VI before %	FE VI 5(24meses)
1	40,0%	38,7%
2	28,0%	37,0%
3	31,0%	36,0%
4	32,0%	38,0%
5	40,0%	50,0%
6	40,0%	49,0%
7	40,0%	50,0%
8	32,0%	39,0%
9	34,0%	36,0%
10	31,4%	48,0%

Prueba t para medias de dos muestras  
emparejadas

	Variable 1	Variable 2
Media	0,3484	0,4217
Varianza	0,0022	0,0038
Observaciones	10,00	10,00
Coefficiente de correlación de Pearson	0,63	
Diferencia hipotética de las medias	0,00	
Grados de libertad	9,00	
Estadístico t	-4,73	
P(T<=t) una cola	0,00	
Valor crítico de t (una cola)	1,83	
<b>P(T&lt;=t) dos colas</b>	<b>0,001071</b>	
Valor crítico de t (dos colas)	2,26	



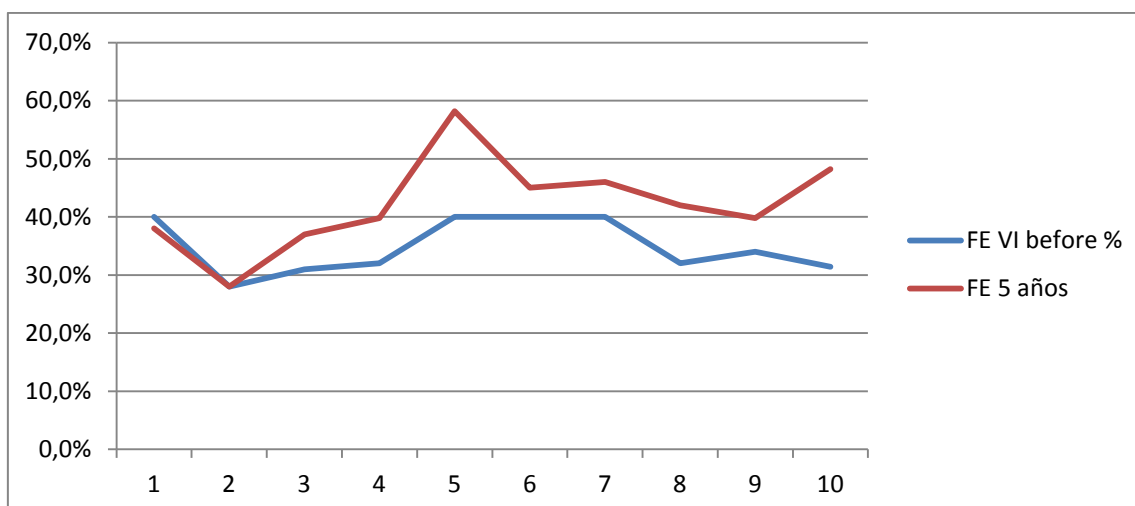
**Metodología utilizada para análisis de comparación de T Student; resultado de FEVI antes y después es estadísticamente significativa:  $p < 0,05$**

## T – STUDENT A 5 AÑOS

Apellido y Nombre	FE VI before %	FE 5 años
VC	40,0%	38,0%
PC	28,0%	28,0%
GE	31,0%	37,0%
GJ	32,0%	39,8%
BP	40,0%	58,2%
GA	40,0%	45,0%
DJ	40,0%	46,0%
CM	32,0%	42,0%
SE	34,0%	39,8%
AC	31,4%	48,2%

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	Variable 1	Variable 2
Media	0,3484	0,4217
Varianza	0,0022	0,0038
Observaciones	10,00	10,00
Coefficiente de correlación de Pearson	0,63	
Diferencia hipotética de las medias	0,00	
Grados de libertad	9,00	
Estadístico t	-4,73	
P(T<=t) una cola	0,00	
Valor crítico de t (una cola)	1,83	
<b>P(T&lt;=t) dos colas</b>	0,001071	
Valor crítico de t (dos colas)	2,26	



**Metodología utilizada para análisis de comparación de T Student; resultado de FEVI antes y después a 5 años es estadísticamente significativa:  $p < 0,05$**

## CHI CUADRADA

Factores de Riesgo	Masculino	Femenino	Totales		
TABAQUISMO	7	1	8		
OBESIDAD	1	0	1		
DISLIPEMIA	6	2	8		
HTA	8	1	9		
IAM	8	2	10		
<b>Totales</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>36</b>		
	Frecuencia Observada	Frecyencia Esperada			
Casillas (X-Y)	O	E	(O - E)	(O - E) 2	(O - E) 2 / E
Masculino tabaquismo	7	6,67	0,33	0,11	0,02
Femenino tabaquismo	1	1,33	-0,33	0,11	0,08
Masculino obesidad	1	0,83	0,17	0,03	0,03
Femenino obesidad	0	0,17	-0,17	0,03	0,17
Masculino dislipemia	6	6,67	-0,67	0,44	0,07
Femenino dislipemia	2	1,33	0,67	0,44	0,33
Masculino HTA	8	7,50	0,50	0,25	0,03
Femenino HTA	1	1,50	-0,50	0,25	0,17
Masculino IAM	8	8,33	-0,33	0,11	0,01
Femenino IAM	2	1,67	0,33	0,11	0,07
				<b>X2</b>	<b>0,98</b>
				CHI CUADRADA	

**Metodología utilizada para comparación de factores de riesgo dividido por sexo es igual a chi cuadrada; resultado  $p > 0,05$  No estadísticamente significativa.**

## DISCUSIÓN

En el momento actual a pesar del tratamiento farmacológico que utilizamos para tratar pacientes con insuficiencia cardiaca severa (digital, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de la angiotensina II, bloqueantes  $\beta$  y antagonistas de aldosterona), de la aplicación de dispositivos (desfibriladores implantables, marcapasos bi-ventriculares y resincronizadores cardíacos) la enfermedad, continúa siendo progresiva con una inaceptable tasa de morbimortalidad. Muchos de los pacientes llegan a insuficiencia cardiaca terminal y su única alternativa es el trasplante cardiaco. A pesar de ello, la mortalidad en lista de espera es elevada, aún en aquellos países con una tasa de donantes de órganos elevada. En la Argentina se llega a obtener un corazón en un porcentaje de donantes denunciados menor al 50 %, siguiendo la misma tendencia que el resto del mundo, el tiempo de espera termina muchas veces siendo el camino al desenlace final sin llegar al objetivo deseado, la obtención de un órgano compatible.

Por definición una célula madre es aquella célula no diferenciada que tiene la capacidad de dividirse para generarse a sí misma y también de producir células maduras de uno o más tejidos diferenciados.

Las células madre embrionarias se obtienen de la masa celular interna del blastocito o de la mórula inicial en los primeros estadios del embrión en formación. Estas células madre originadas en el embrión, tienen la mayor capacidad de producir células maduras de diferentes tejidos. Pero como contraparte presentan problemas legales y éticos de difícil solución y además el potencial de producir tumores, mayor arritmogenicidad y la posibilidad de rechazo ya que necesariamente deben emplearse como implantes alogénicos.

Las células madre umbilicales son menos maduras que las células madre de una médula ósea adulta y poseen un telómero más largo.

En el momento actual hay evidencia de por lo menos cuatro formas potenciales de células que pueden formar nuevos cardiomiocitos después del nacimiento:

Cardiomiocitos mononucleados pueden reentrar al ciclo y dividirse

Cardiomiocitos adultos pueden reentrar en el ciclo celular y dividirse (17)

Células progenitoras cardíacas derivadas de la médula ósea que poseen la capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos después de un daño al tejido miocárdico(19)

Células madre que llegan con la circulación, como por ejemplo células madre de la médula ósea o mesenquimales. Lo que explicaría la presencia de células miocárdicas con los genes del huésped de un trasplante cardíaco en muestras de biopsia endomiocárdicas(20)

La medicina moderna reconoce además la existencia de células madre adultas, residentes de los distintos órganos y tejidos que son las encargadas de las reparaciones ante daños o desgaste natural. Pero fue recién a fines del siglo XX que se conoció que existen también diversos tipos de células madre que tienen la capacidad de diferenciarse en linajes celulares adultos distinto a los de su localización específica, lo que se suponía

no podía suceder. Esta capacidad de las células madre de producir distintos tipos de células maduras se denomina plasticidad.

Los cardiomiocitos se originan en el periodo embrionario de las células mesenquimales del mesodermo esplénico. En este periodo embrionario de desarrollo las células mesenquimales se diferencian en mioblastos para luego desarrollarse en miocitos maduros.

A partir de algunos de estos estudios, surgió el nuevo concepto de que el miocardio puede tener una población de miocitos que no están terminalmente diferenciados y que pueden reentrar el ciclo celular y dividirse, por lo tanto la regeneración del miocardio puede ocurrir a lo largo de la vida del individuo. Sin embargo estas “células progenitoras”, desde el punto de vista clínico, no son lo suficientemente efectivas para evitar por ejemplo, un infarto agudo de miocardio, y el remodelamiento y dilatación del ventrículo izquierdo”. Desde un punto de vista clínico tal vez podemos comprender porque los pacientes con anatomía coronaria similar, tienen infartos, en el mismo territorio del ventrículo izquierdo pero la evolución de la zona infartada es tan diferente en lo que se refiere a su tamaño y cicatrización.

Recientemente fue descubierta la potencialidad de las células de la médula ósea de transdiferenciarse in vitro en células de linaje cardíaco ante el simple contacto con las células miocárdicas

Fue Orlic en el año 2001 quien primero describió la potencialidad in vivo de las células de la médula ósea de transformarse en cardiomiocitos y facilitar la reparación cardíaca luego de un infarto de miocardio en el animal de experimentación

Hoy se sabe que el corazón tiene su propia capacidad de reparación (13,19), aunque es una capacidad, de utilidad funcional limitada ante el deterioro fisiológico y deficitaria ante situaciones patológicas como un infarto de miocardio.

La posibilidad de que las células madre que están involucradas en la reparación cardíaca natural sean al menos parcialmente de origen extra cardíaco surgió del descubrimiento que existían pacientes masculinos que recibieron un implante de un corazón femenino que tienen cromosomas XX, en estudios de biopsia cardíaca post implante aparecen cardiomiocitos con cromosoma Y que indudablemente son del paciente (4, 20) También se observó cómo contra prueba, reafirmando este concepto, que existe quimerismo cardíaco en pacientes que, con indicación oncohematológica, recibieron un trasplante de médula ósea de donante de distinto sexo (14)

Todos estos avances son los que nos brindan la base científica para los estudios de uso de las células madre de la médula ósea como terapia de reparación y regeneración cardíaca como este que estamos presentando.

La utilización de células madre está basada en las propiedades biológicas únicas que estas células tienen, es decir la capacidad de renovarse ellas mismas y de regenerar tejidos y diferentes órganos.

Nuestro grupo eligió utilizar células autólogas mononucleares de la médula ósea ya que son las células madre más estudiadas, las que han mostrado la mayor seguridad y eficacia en múltiples estudios controlados y son relativamente fáciles de obtener y procesar.

Si bien las células progenitoras parecen tener en sus membranas indicadores que reaccionan ante señales sistémicas que las movilizan a áreas dañadas, como respuesta a una isquemia o un infarto de miocardio, en los pacientes con infartos extensos crónicos, con una larga historia de enfermedad coronaria como fueron nuestros pacientes, ya no se observan esos factores quimiotácticos en su miocardio infartado y la mayoría de las veces no existe permeabilidad de la arteria coronaria que irriga la zona afectada como para utilizar la vía intracoronaria para la infusión celular.

La vía intravascular retrógrada a través del seno coronario ha sido poco explorada, con escasa representación en los trabajos publicados, aunque con un gran potencial, pero con las limitaciones que tiene la vía intravascular de una baja retención miocárdica de las células inyectadas.

Menos del tres por ciento de las células infundidas por vía intravascular son retenidas en la zona de interés (15), por lo que creemos que la inyección intramiocárdica es considerada la mejor alternativa en estos pacientes.

La vía intramiocárdica puede utilizarse mediante inyección directa de las células en cirugía, y a nuestro criterio solo debería estar indicada en un acto quirúrgico combinado. Otro método de aplicación consiste en el implante de las células madre en el miocardio por vía intravascular percutánea adaptando técnicas estándares de cateterismo, pudiendo acceder a todas las paredes ventriculares, incluido el septum. Esta fue la vía de administración de las células utilizada en este trabajo de investigación.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la seguridad del implante de células autólogas en el miocardio de pacientes con infarto crónico y severa disfunción ventricular y, analizar en el seguimiento a mediano y largo plazo, la función cardíaca y la capacidad funcional de los pacientes tratados.

Las formas de inyección intramiocárdica en existencia consistía en agujas rectas que tuvieron como complicación frecuente la perforación cardíaca. Nuestro grupo desarrolló un sistema de catéteres guía y un dispositivo helicoidal especial que nos permite inyectar las células madre en las paredes del ventrículo izquierdo y del septum interventricular. Su seguridad radica en que posee mayor perfil al avance sobre la pared cardíaca, ya que su penetración dentro de ésta se logra mediante su rotación y no en base a fuerza de empuje; esto se logra dado que su punta afilada no apunta hacia la dirección de avance de los catéteres sino hacia el ángulo de la rotación horaria y a que se puede confirmar su posicionamiento inyectando una pequeña cantidad de contraste desde su extremo proximal. Este sistema de fijación es similar al empleado para la colocación de cables de marcapaso definitivo que es utilizado ampliamente con un alto grado de seguridad tanto en la pared ventricular como en la auricular que, como es conocido, posee un espesor mucho menor.

Es nuestra opinión, que todos estos avances logrados en el desarrollo de este método de infusión intramiocárdica contribuyó en forma importante a la ausencia de complicaciones intra y post procedimiento inmediato en esta serie de pacientes tratados.

La penetración intramiocárdica del helicoide y la inyección de las células en múltiples sitios lograda en cada paciente produjeron un aumento de las enzimas cardíacas. La CPK-MB se elevó desde de  $2.7 \pm 1.2$  mU/ml a  $10.8 \pm 4.7$  mU/ml (rango normal por

debajo de 6 mU/ml) y la Troponina T se elevó significativamente de  $0.014 \pm 0.012$  a  $0.276 \pm 0.30$  ng/ml (rango normal < a 0.03 ng/ml considerado intermedio entre 0.03 y 0.1 ng/ml y positivo por encima de 0.1 ng/ml); no observando una relación directa con la cantidad de inyecciones efectuadas ni con el tiempo total del procedimiento.

Estas elevaciones enzimáticas son concordantes con los resultados obtenidos en otros trabajos de implantes por vía transendomiocárdica dónde, al igual que en nuestros pacientes, no han tenido significación clínica, ni funcional (11, 12)

La escasa presentación de arritmias serias en los estudios Holter de seguimiento está en concordancia con la creciente evidencia de los trabajos que se han publicado sobre uso de células madre de la médula ósea en terapia de reparación cardiaca. En subgrupos de pacientes con desfibriladores implantables previamente colocados se vio que los registros electrocardiográficos intracavitarios que estos dispositivos obtenidos durante los 4 meses previos y los 4 meses posteriores a la terapia con células de medula ósea, no mostraron ningún incremento de la incidencia de taquicardia y/o fibrilación ventricular post implante.

La Fracción de eyección ventricular izquierda de los pacientes mostró una mejoría significativa incrementando de un valor promedio de  $34.8 \pm 0.7\%$  al momento del procedimiento a  $42 \pm 7.7 \%$  a los siete años de seguimiento, al igual que la mejoría observada en el análisis de los diámetros del ventrículo izquierdo.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se encuentran vivos y efectuando vidas activas normales a cinco años de seguimiento. Si bien son muy pocos pacientes y sin grupo control para extraer conclusiones, los resultados son alentadores si se los compara con la mortalidad teórica de este tipo de pacientes que es de un 21% a 37% según los resultados de importantes estudios (2,18)

Esta notable mejoría de la función cardíaca y promisoría la ausencia de efectos colaterales y eventos adversos serios relacionados con el procedimiento, aunque sabemos que el poder estadístico de este trabajo no es el suficiente para establecer conclusiones al respecto, pero nos brindan un poderoso estímulo para continuar el proceso investigativo en esta dirección terapéutica como lo han entendido los países desarrollados dónde estas líneas de investigación cuentan con un importante apoyo.

## **CONCLUSIÓN:**

El trasplante con células de médula ósea de adultos mejora la función ventricular, el tamaño del infarto y la remodelación en pacientes con cardiopatía isquémica comparados con tratamiento estándar. Estos beneficios persistieron a largo plazo y disminuyeron la incidencia de mortalidad.

Este estudio abierto no controlado mostró la seguridad del dispositivo utilizado para los implantes ya que no se observaron perforaciones y no se produjeron arritmias, ni otras complicaciones intra-procedimiento.

En el seguimiento alejado existe una marcada tendencia a la mejoría en los puntos estudiados vinculados a la función ventricular, clase funcional, e incluso en la supervivencia si se lo compara con análisis realizados por otros investigadores en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Estos datos iniciales deben corroborarse con trabajos adicionales utilizando mayor número de pacientes para comparar en forma efectiva este tratamiento en la disfunción ventricular izquierda crónica de causa necrótica.



## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradecemos a nuestros padrinos el Doctor Adrián Barceló, el Doctor Luis M de la Fuente y a la Doctora Irene Zeballos, por su buena predisposición y por la gran amabilidad con la que nos trataron.

Agradecemos también a Guadalupe Morais (alumna del Internado Rotatorio) y a Santos González (licenciado en sistemas, referente de testing de Telecom Argentina) por su ayuda desinteresada.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Dr Adrián Barceló, Dr. Benjamín Koziner, Dr. Eduardo Peñaloza, Dr. Juan Rodrigo Alderete, Dr. Julio Argentieri, Dr. Luis M de la Fuente, Dra. Zeballos Irene. "Resultados agudos y a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca severa crónica post infarto tratados con células madre por vía transendocárdica" Am Heart J. 2007;154:79 e71-77
2. Andre Saad, Ahmed Abdel, Buddhadeb, Ewa K. Zuba, Matthew Butler, Latif, Surma Dawn, Vinodh Jeevanantham . Improvement in Cardiac Parameters : "A Systematic Review and Meta-Analysis Adult Bone Marrow Cell Therapy Improves Survival and Induces Long-Term Improvement in Cardiac Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis". Circulation. 2012;126:551-568.
3. Assmus B, Burck I, Dimmeler S, Fischer-Rasokat U, Honold J, Seeger FH, Lehmann R Schächinger V, Martin H, Urbich C, Zeiher AM. "Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy." Clin Res Cardiol. 2011;100(10):925-34.
4. Anversa P, Beltrami AP, Beltrami CA, Finato N, Kajstura J, Leri A, Nadal-Ginard B, Quaini F, Urbanek K. "Chimerism of the transplanted heart". N Engl J Med. 2002;346:5-15
5. Brennan ML, Hazen SL, Heinecke JW, Penn MS, Spitz DR, Topol EJ, Unzek S, Vasilyev N, Williams T, Zhou X. "Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction". Circulation. 2005;(112): 2812-2820
6. Ciampa J, Goldberg RJ, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. "Long-term survival after heart failure: A contemporary population-based perspective." Arch Intern Med. 2007;(167): 490-496
7. Almenar L. "spanish heart transplantation registry. 16th official report of the spanish society of cardiology working group on heart failure, heart transplantation, and associated therapies". Rev Esp Cardiol. 2005;(58):1310-1317
8. Almenar L, Arizon JM, Crespo-Leiro MG, Delgado J, Gonzalez-Vilchez F, Palomo J, Segovia J. "Spanish heart transplantation registry. 21st official report of the spanish society of cardiology working group on heart failure and heart transplantation (1984-2009)". Rev Esp Cardiol. 2010;(63):1317-1328
9. Abolmaali ND, Assmus B, Britten MB, Dimmeler S, Honold J, Hofmann WK, Lehmann R, Martin H, Schachinger V, Teupe C, Vogl TJ, Zeiher AM. "Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: Final one-year results of the topcare-ami trial." J Am Coll Cardiol. 2004;(44):1690-1699
10. Aakhus S, Abdelnoor M, Arnesen H, Forfang K, Lunde K, Solheim S. "Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The astami

randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects." Scand Cardiovasc J. 2005;(39):150-158

11. Assad JA, Mesquita ET, Belem L, Borojevic R, Dohmann HF, Dohmann HJ, Dutra HS, Esporcatte R, Geng YJ, Mesquita CT, Perin EC, Rangel FO, Rossi MI, Silva GV, Silva SA, Sousa AL, Vaughn WK, Vivacqua R, Willerson JT. "Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure." Circulation. 2003;(107):2294-2302
12. Baffour R, Cerqueira M, Epstein SE, Fuchs S, Kornowski R, Leon MB, Okubagzi P, Satler LF, Waksman R, Weissman NJ, Weisz G. "Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study." J Am Coll Cardiol. 2003;(41):1721-1724
13. Anversa P, Beltrami AP, Beltrami CA, Bussani R, Finato N, Kajstura J, Leri A, Nadal-Ginard B, Silvestri F, Urbanek K, Yan SM. "Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction". N Engl J Med. 2001;344:1750-1757
14. Caplice NM, Deb A, Miller D, Skelding KA, Simper D, Wang S. "Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients". Circulation. 2003;107:1247-1249
15. Arseniev L, Drexler H, Ganser A, Hertenstein B, Hofmann M, Knapp WH, Menke A, Meyer GP, Wollert KC. "Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium". Circulation. 2005;(111):2198-2202.
16. Askari AT, DiCorleto PE, Ellis SG, Forudi F, Goldman CK, Kiedrowski M, Penn MS, Popovic ZB, Rovner A, Thomas JD, Topol EJ, Unzek S. "Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy." Lancet. 2003;(362):697-703.
17. Arab S, Bersell K, Haring B, Kuhn B. Neuregulin1/erbB4 "Signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury." Cell. 2009;138:257-270.
18. D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Murabito JM, Parikh NI, Pencina MJ, Vasan RS, Velagaleti RS, Wang TJ. "Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction". Circulation. 2008;118:2057-2062.
19. Anversa P, Bolli R, Kajstura J, Leri A. "Life and death of cardiac stem cells: A paradigm shift in cardiac biology". Circulation. 2006;113:1451-1463.
20. Bohm M, Janzen I, Koglin J, Muller P, Pfeiffer P, Seeland U, Schafers HJ, Urbchat S. "Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts." Circulation. 2002;106:31-35.

**DATOS ADJUNTOS:**

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA	APELLIDO Y NOMBRE	SEXO	SEXO	EDAD	FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	FECHA DE IMPLANTE	FE VI before %	FE VI 5(24meses)	FE 5 años	CF>5 años	RESULTADO	RESULTADO
1	V C	FEM	1	60	DISLIPEMIA	3	2004	40,0%	38,7%	38,0%	I	NO MEJORA	1
					HTA	4							
					IAM	5							
2	P C	MASC	2	68	OBESIDAD	2	2004	28,0%	37,0%	28,0%	I-II	NO MEJORA	1
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							
3	G E	MASC	2	71	TABAQUISMO	1	2004	31,0%	36,0%	37,0%	I-II	MEJORA	2
					HTA	4							
					IAM	5							
4	G J	MASC	2	51	TABAQUISMO	1	2005	32,0%	38,0%	39,8%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							
5	B P	MASC	2	56	TABAQUISMO	1	2005	40,0%	50,0%	58,2%	I	MEJORA	2
					HTA	4							
					IAM	5							
6	G A	MASC	2	63	TABAQUISMO	1	2005	40,0%	49,0%	45,0%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							
7	D J	MASC	2	60	TABAQUISMO	1	2005	40,0%	50,0%	46,0%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							
8	C M	MASC	2	77	TABAQUISMO	1	2005	32,0%	39,0%	42,0%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							
9	S E	FEM	1	63	TABAQUISMO	1	2005	34,0%	36,0%	39,8%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	5							
10	A C	MASC	2	60	IAM	1	2005	31,4%	48,0%	48,2%	I	MEJORA	2
					DISLIPEMIA	3							
					HTA	4							
					IAM	5							