

Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madre)

JORGE C. TRAININI^{1*}, NOEMÍ LAGO^{1†}, GRACIELA KLEIN², JORGE MOURAS¹, OSVALDO MASOLI³, JOSÉ L. BARISANI¹, EDUARDO GUEVARA⁴, ALEJANDRA CHRISTEN¹, DANIEL CICHERO¹, JORGE DE PAZ¹, ROBERTO GIORDANO¹, SALVADOR CHADA¹

RESUMEN

Introducción

El implante de células mononucleares de la médula ósea con inclusión de células progenitoras endoteliales (CPE) con el fin de reparar áreas posinfarto de miocardio se ha realizado en estudios preclínicos. El objetivo de esta investigación es comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante de células mononucleares de la médula ósea en pacientes con disfunción ventricular como consecuencia de secuelas necróticas y evaluar los cambios clínicos y en la motilidad segmentaria de las áreas no viables durante el seguimiento alejado.

Métodos

Nuestra experiencia incluye 9 pacientes trasplantados con CPE. La totalidad correspondía al sexo masculino, con una edad promedio de $54,8 \pm 11,9$ años. El promedio de seguimiento fue de $7 \pm 2,5$ meses. Los segmentos comprometidos fueron en total 74 ($8,2 \pm 3,1$ por paciente). Se realizó cirugía coronaria concomitante en áreas remotas, viables e isquémicas. Los pacientes se estudiaron con ecocardiografía con dobutamina, colorcinesis y ventriculografía radioisotópica.

Resultados

La suspensión celular inyectada contenía $0,8 \pm 0,5\%$ de células CD34+ con una viabilidad mayor del 95%. Las CPE fueron implantaron por $36,8 \pm 6$ inyecciones durante cirugía coronaria por vía epicárdica con un promedio de $5,3 \pm 1,9$ ml de solución en áreas acinéticas y metabólicamente no viables. No hubo complicaciones posoperatorias. La clase funcional (NYHA) pasó de $2,4 \pm 0,5$ en el preoperatorio a $1,2 \pm 0,4$ ($p < 0,0001$) en el seguimiento, la fracción de eyección se incrementó de $25,8 \pm 7,3\%$ a $40,2 \pm 14,6\%$ ($p < 0,001$). Los estudios posoperatorios de ecocardiografía y radioisotópicos realizados por observadores independientes demostraron una recuperación funcional en el 58% de los segmentos implantados ($p < 0,0001$). De $8,2 \pm 3,1$ segmentos no viables por paciente se pasó a $3,4 \pm 2$. Un paciente falleció luego de completado este seguimiento a los 9 meses del procedimiento.

Conclusiones

Estos hallazgos demuestran la factibilidad y la seguridad del cardioimplante celular de CPE. La recuperación de los segmentos no viables sugiere la eficacia funcional de la cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:418-425.

Recibido: 8/2004

Aceptado: 9/2004

Dirección para separatas:

Dr. Jorge Trainini

Brandsen 1690 - 3° "A" (1287)

Buenos Aires

e-mail: jctrainini@hotmail.com

Palabras clave

> Células madre - Insuficiencia cardíaca - Infarto de miocardio - angiogénesis

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca como consecuencia del infarto de miocardio es uno de los problemas mayores que afronta la cardiología. La disminución de cardiomiocitos y la formación de escaras fibróticas no funcionales producidas por el infarto deriva en la producción de un daño irreversible para la función cardíaca. Las intervenciones médicas pueden resultar un

alivio para esta situación, pero un número importante de pacientes progresan hacia la insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento optimizado. Esto ha determinado que dentro de este campo se inserten innovaciones terapéuticas alternativas con el fin de mejorar el estado de situación. El trasplante cardíaco, por otra parte, representa una solución aceptable para el estadio final de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, mientras el número de pacientes en lista

Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Presidente Perón, Buenos Aires, Argentina

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

¹ Hospital Presidente Perón

² Hospital Rossi, La Plata

³ Hospital Argerich

⁴ Fundación Favaloro

para trasplante cardíaco continúa en aumento, la cantidad de donantes permanece relativamente estable. Estas consideraciones determinan que se requieran urgentemente nuevas y efectivas medidas terapéuticas para pacientes con insuficiencia cardíaca.

Estudios recientes han demostrado que el trasplante de células mononucleares de la médula ósea en el miocardio no viable ofrece una nueva posibilidad de recuperación de la disfunción cardíaca en los corazones infartados. (1-4) Las células implantadas han demostrado que sobreviven y proliferan dentro del corazón nativo. (5-8) La reparación del tejido cardíaco con las propias células del organismo (reparo autogénico) ofrece un ámbito fascinante en la consideración de una nueva concepción terapéutica. (9-11)

El objetivo de esta investigación es comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante de células mononucleares de la médula ósea en pacientes con disfunción ventricular secundaria a secuelas necróticas y evaluar los cambios clínicos y en la motilidad segmentaria de las áreas inicialmente no viables durante el seguimiento alejado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

La elección para la inclusión de pacientes se basó en:

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección < 40%, analizada por ecocardiografía y ventriculografía isotópica.
- Antecedentes de infarto de miocardio con presencia de escaras no viables, demostrada por dos métodos diferentes.
- Espesor de pared ventricular > 5 mm.
- Indicación concomitante de cirugía coronaria en área remota (diferente del área trasplantada) con evidencias de viabilidad o isquemia y anatomía coronaria no pasible de angioplastia percutánea.
- Clase funcional (NYHA) > II.

Criterios de exclusión

Comprendieron: a) arritmias incontrolables, b) infarto de miocardio < 4 meses, c) pruebas para virus positivas (virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, hepatitis B y C), d) urgencia quirúrgica, e) gestación, f) enfermedad grave, patología neoplásica o infecciosa concurrentes.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Los pacientes incluidos recibieron información extensa y dieron su consentimiento.

Estudios preoperatorios

En el preoperatorio, todos los pacientes fueron estudiados con ecocardiograma Doppler, ventriculografía isotópica, cinecoronariografía y ventriculografía izquierda. La viabilidad miocárdica se determinó mediante perfusión miocárdica en cámara SPECT gatillado con MIBI Tc99m (reposo/dipiridamol) y eco estrés con dobutamina. Se analizó la motilidad parietal segmentaria, en condiciones basales, mediante ecógrafos SONOS 2500 y SONOS 5000 con el empleo de colorcinesis y armónicas de fusión, respectivamente. El puntaje (*score*) de motilidad parietal se estableció según las normas de la American Heart Association (segmentos cardíacos = 17). (12) Los resultados de los estudios ecográficos y de perfusión fueron analizados por dos especialistas dife-

ABREVIATURAS

CPE	Células progenitoras endoteliales
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos

rentes tomando como segmentos no viables solamente aquellos en los que ambas evaluaciones coincidían. La evaluación posoperatoria fue realizada por los mismos operadores con desconocimiento de los segmentos implantados.

Población

De abril a diciembre de 2003 nuestra experiencia incluyó 9 pacientes trasplantados con CPE (sexo masculino, $54,8 \pm 11,9$ años). Presentaban disfunción ventricular posinfarto y tenían indicación de cirugía de revascularización miocárdica en segmentos remotos a las áreas implantadas. Los segmentos comprometidos fueron en total 74 ($8,2 \pm 3,1$ por paciente). Los segmentos hipocinéticos se excluyeron del análisis con el fin de hacer el protocolo más riguroso, al evitar la posibilidad de que su mejoría se debiera a la cirugía coronaria concomitante y no al implante de células.

Los segmentos comprometidos eran los siguientes: transmurales (total 54) a saber, ápex 6, apicoanterior 6, apicoseptal 6, apicoinferior 8, medial anterior 5, medial anteroseptal 3, medial inferoseptal 2, medial inferior 6, basal anterior 3, basal anteroseptal 1, basal inferoseptal 2, basal inferior 5, basal inferolateral 1. Los no transmurales (total 20) correspondieron a: apicoseptal 2, medial anterior 1, medial anteroseptal 2, medial inferoseptal 3, medial inferior 2, medial inferolateral 1, basal anterior 2, basal anteroseptal 2, basal inferoseptal 1, basal inferior 3, basal inferolateral 1.

En su totalidad los pacientes tenían síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III y evidencias de isquemia miocárdica en el territorio de la arteria descendente anterior demostrada por angina y pruebas funcionales ecográficas y radioisotópicas. El resto de las arterias coronarias se hallaban ocluidas y no eran revascularizables.

Los datos preoperatorios promedio de estos pacientes indicaban una clase funcional (NYHA) de $2,4 \pm 0,5$, mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era de $25,8 \pm 7,3\%$ y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo era de 60 ± 8 mm (Tabla 1).

Cirugía de revascularización cardíaca e implante celular

La extracción de 50 ml de la médula ósea por punción de la cresta iliaca con anestesia local se realizó 6 horas antes de la cirugía. En ese lapso la muestra fue procesada aislándose la fracción de células mononucleares. A continuación se sometió a estudios de citometría de flujo y pruebas de esterilidad. Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y a todos se les realizó revascularización sin circulación extracorpórea en la arteria descendente anterior con arteria mamaria interna, con el fin de evitar el agregado de variables de perfusión que invalidaran los resultados. Luego de realizado el procedimiento de cirugía de revascularización coronaria, las células se injertaron dentro y alrededor de las escaras con una aguja de calibre 27 en todos los segmentos comprometidos. Las punturas se realizaron en forma tangencial, con el fin de reducir el riesgo de que el contenido celular se derramara en la cavidad ventricular.

Se inyectaron un promedio de $119 \pm 4,1$ millones de células en un volumen de $5,3 \pm 1,9$ ml (rango 2,9-8,4) y con porcentaje de células CD34+ del $0,8 \pm 0,5\%$. Los sitios de implante fueron en promedio de $36,8 \pm 6$ (rango 25-44).

El único tratamiento específico en el perioperatorio fue la utilización de metilprednisolona 125 mg cada 12 horas

Tabla 1
Implante epicárdico. Preoperatorio - intraoperatorio (n = 9)

Paciente	Sexo	Edad (años)	FEVI (%)	Segmentos no viables (n°)	CF (NYHA)	Células (10 ⁶)	% CD 34+	Sitios (n°)	Volumen (ml)	DDVI (mm)
1	M	69	29	5	III	79	1,4	44	7,4	63
2	M	58	28	10	III	66,2	1,1	34	6	53
3	M	47	21	7	II	123	0,2	25	2,9	68
4	M	47	40	3	II	129	1,3	39	4,1	45
5	M	54	19	10	III	58	0,9	34	3	56
6	M	44	21	7	II	194	0,8	32	3,9	60
7	M	53	22	13	III	118	0,3	42	6,5	71
8	M	43	19	8	II	273	0,2	37	5,4	59
9	M	78	33	11	II	39	1,1	44	8,4	65
		54,8 ± 11,9	25,8 ± 7,3	8,2 ± 3,1	2,4 ± 0,5	119 ± 4,1	0,8 ± 0,5	36,8 ± 6,3	5,3 ± 1,9	60,0 ± 8,0

hasta el tercer día y se continuó con prednisona (30 mg/d) en dosis decrecientes hasta completar el mes. Además, 3 semanas antes de la cirugía se comenzó la impregnación del paciente con amiodarona (200 mg/día) por vía oral, con el fin de prevenir arritmias ventriculares.

Estadística

Los resultados se expresan como media ± desvío estándar. Se realizó una comparación de datos preoperatorios y posoperatorios con la prueba de la *t* de Student; una *p* < 0,05 se consideró un nivel de significación estadística.

RESULTADOS

Posoperatorio inmediato

No hubo complicaciones referidas a la punción medular ni tampoco a la cirugía de revascularización miocárdica con el implante de células de la médula ósea. No se registraron arritmias malignas ni óbitos. Los pacientes fueron dados de alta entre los 7 y los 15 días.

Seguimiento

El seguimiento comprendió un promedio de 7 ± 2,5 meses. Un paciente falleció de muerte súbita luego de completado este análisis a los 9 meses del procedimiento. En este tiempo de seguimiento en ninguno de los pacientes se observaron efectos adversos referidos al implante celular. Los estudios realizados en el control posoperatorio fueron los mismos que los llevados a cabo en el preoperatorio.

La clase funcional (NYHA) pasó de 2,4 ± 0,5 a 1,2 ± 0,4 (*p* < 0,0001). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementó de 25,8 ± 7,3 a 40,2 ± 14,6% (*p* = 0,001), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo no mostró cambios significativos en el seguimiento, al pasar de 60 ± 8 a 58 ± 7 mm (Tabla 2).

El análisis segmentario nos muestra que de los 74 segmentos tratados se recuperaron 43 de ellos, es decir el 58% (*p* < 0,0001) (Figuras 1 y 2, A y B). De 8,2 ± 3,1 segmentos no viables por paciente se pasó a 3,4 ± 2. Los segmentos se dividieron por su viabilidad en necrosis transmurales y no transmurales. Del total de

74 segmentos no viables en estos pacientes, 54 presentaban compromiso transmural y 20 no transmurales. En los primeros, la recuperación alcanzó al 46% de ellos, mientras que en los no transmurales esta cifra se incrementó al 90% (Tabla 3). La histología cardíaca del paciente fallecido mostró un área de cicatriz fibrosa con cardiomiocitos alineados y otra con células cardíacas desorganizadas. Ambas áreas exhiben incremento del tamaño celular y nuclear y la vascularización es prominente.

En ningún paciente fue necesario producir cambios en la medicación, salvo la discontinuación de algunos fármacos.

DISCUSIÓN

El modelo clínico de esta experiencia debe considerarse riguroso. Luego de la evolución de las ideas y los resultados hallados en la literatura internacional, como asimismo en esta misma presentación, puede aparecer extremo e innecesario. Sin embargo, en el tiempo en que se eligió este modelo, éste no sólo era conveniente e indispensable sino también obligado. Para avanzar en este tema se debía contar con una metodología que no sólo permaneciera dentro de lo ético, sino que además nos diera pautas en el cambio de la viabilidad de los segmentos tratados y que incluyera el menor número de variables posibles para evitar que pudiera enturbiar el análisis.

Este modelo se basó en la selección de pacientes con una franja del ventrículo izquierdo viable, pasible de revascularizar la descendente anterior únicamente sin circulación extracorpórea, sin viabilidad ni arterias pasibles de cirugía en los segmentos restantes. De esta forma, éticamente se actuaba sobre pacientes que debían operarse y que secundariamente fueran injertados con células en un modelo cuya única variable alejada del análisis de viabilidad era la revascularización de la descendente anterior. Con esta estrategia se evitó la circulación extracorpórea y la posibilidad del síndrome inflamatorio posbomba así como

Tabla 2
Implante epicárdico. Posoperatorio (n = 9)
Promedio 7 ± 2,5 meses

Paciente	Seguimiento (meses)	CF (NYHA)	FEVI (%)	DDVI (mm)	Segmentos recuperados (n°)
1	10	I	52	64,4	3
2	9	I	31	49	6
3	9	I	36	68,1	2
4	9	I	60	55	3
5	8	II	36	57	6
6	5	I	25	60,7	3
7	5	II	30	63	8
8	5	I	28	56	5
9	3	I	63,8	48,5	7
	7 ± 2,5	1,2 ± 0,4 < 0,0001	40,2 ± 14,6 < 0,001	58 ± 7 NS	4,7 ± 2,1 < 0,0001

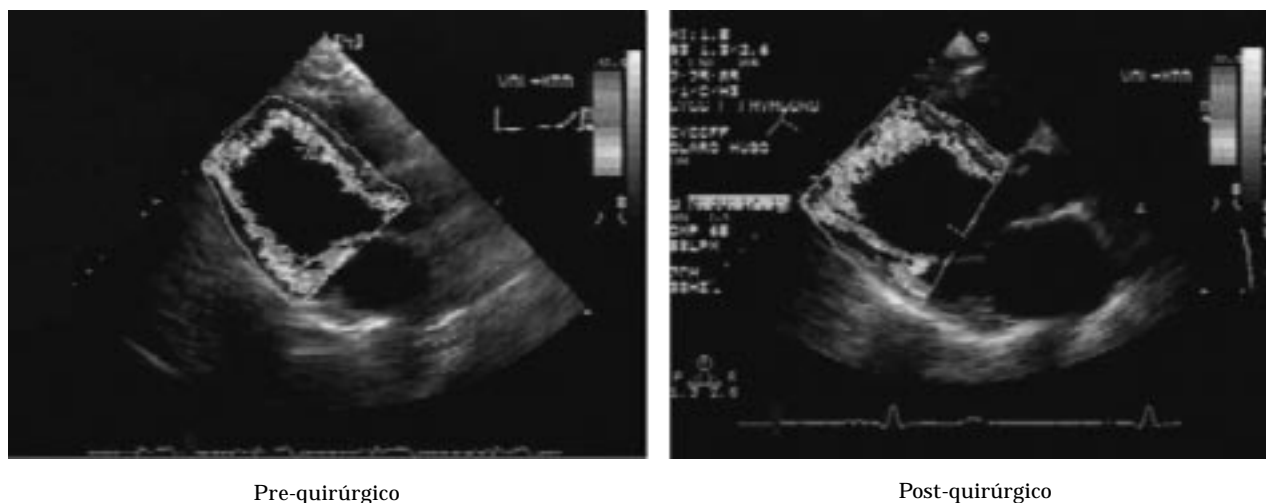


Fig. 1. Eco colorcinesis que muestra la recuperación de zona discinética apical, implantada con stem cell entre el prequirúrgico y el posquirúrgico a los 4 meses en un paciente con oclusión total de la CD no revascularizable y lesión severa de la arteria descendente anterior a la cual se le realizó bypass.

de revascularizaciones múltiples. Otro hecho de importancia en este análisis fue considerar los segmentos acinéticos y discinéticos. Los hipocinéticos, si bien fueron tratados con implante de células mononucleares en el mismo acto operatorio, se excluyeron del análisis para evitar el posible efecto benéfico sobre ellos de la cirugía de revascularización miocárdica, la cual constituye una limitante para la rigurosidad en la comprensión de los resultados.

En la evolución posoperatoria de estos pacientes consideramos la capacidad funcional, la función ventricular y los cambios en la viabilidad. En relación con los dos primeros ítem no les asignamos, más allá de las cifras, una valoración significativa a la clase funcional, la fracción de eyección y al diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, dado que estas funciones están influidas por numerosas variables, algunas difíciles de interpretar.

La mejoría en la clase funcional y la fracción de eyección fue significativa en sus resultados a los 7 ±

2,5 meses (Tabla 2). La ausencia de cambios significativos en el diámetro diastólico alerta en un rápido examen acerca de la necesidad de excluir pacientes en el modelo necrótico por encima de una dilatación diastólica de 70 mm, ya que sabemos que esta variable funciona como riesgo de mortalidad independiente. Esta invariabilidad la hemos observado también en nuestra experiencia con mioblastos. (7, 8)

En el miocardio el procedimiento de reparar la zona fibrótica con células filogenéticamente emparentadas tiene como fin lograr la recuperación estructural y funcional de la zona afectada. (13) Las células que poseen potencialidad para el desarrollo de la corrección cardíaca pueden ser de variada procedencia. Obviamente, en este desarrollo tenemos en cuenta su derivación autogénica y la exclusión de tanto las de origen alogénico como las transgénicas, las cuales se alejan del concepto de autorreparo. Los tipos celulares utilizados en la práctica clínica son por el momento los mioblastos y las células progenitoras de la mé-

dula ósea. (14-17) El linaje miogénico es un punto a favor en relación con estas últimas, las cuales tienen una posibilidad fenotípica más amplia. Las células madre de la médula ósea tienen una capacidad mayor para diferenciarse en fibras musculares y células endoteliales.

Desde el punto de vista funcional, es de importancia la demostración completa del acoplamiento electromecánico. Si bien se hallaron discos intercalares responsables de las uniones intercelulares en los implantes sobre territorios miocárdicos normales, estos hallazgos no fueron comprobados ampliamente en las áreas fibróticas. El acoplamiento electromecánico entre el músculo cardíaco y las células implantadas aún debe demostrarse fehacientemente *in vivo*. Se debe conseguir –de acuerdo con los trabajos experimentales desarrollados– la expresión persistente de ciertas proteínas como la N-caderina y la conectina-43, con el fin de comprobar la invasión de la barrera del tejido fibroso por las células implantadas. (18)

Las técnicas de abordaje utilizadas para implantar las células pueden influir en la eficacia de la cardiomioplastia celular, no sólo en relación con la certeza de la ubicación de la lesión sino también con respecto a la viabilidad de las células. En efecto, la mortalidad celular que sigue a un implante parece ser muy importante cuando se colocan en el centro de una escara altamente fibrótica, debido a la disminución del oxígeno y de nutrientes que conlleva el miocardio isquémico. El implante de células preferentemente en áreas periféricas (zonas intermedias entre escaras y miocardio normal) y la asociación con la angiogénesis terapéutica puede mejorar la supervivencia celular. Sin embargo, es posible que puedan llegar a ser necesarios implantes repetidos y periódicos de células para reducir progresivamente el tamaño del infarto en miocardiopatías isquémicas o gradualmente mejorar la enfermedad en miocardiopatías no isquémicas. Esta opción se deberá simplificar con el desarrollo eficaz de un catéter percutáneo de los cuales hay varios prototipos con el fin de inyectar las células o utilizar la vía intracoronaria.



Fig. 2. A. Perfusión miocárdica y ventriculograma prequirúrgico con amplio defecto inferior, septal y anterior.

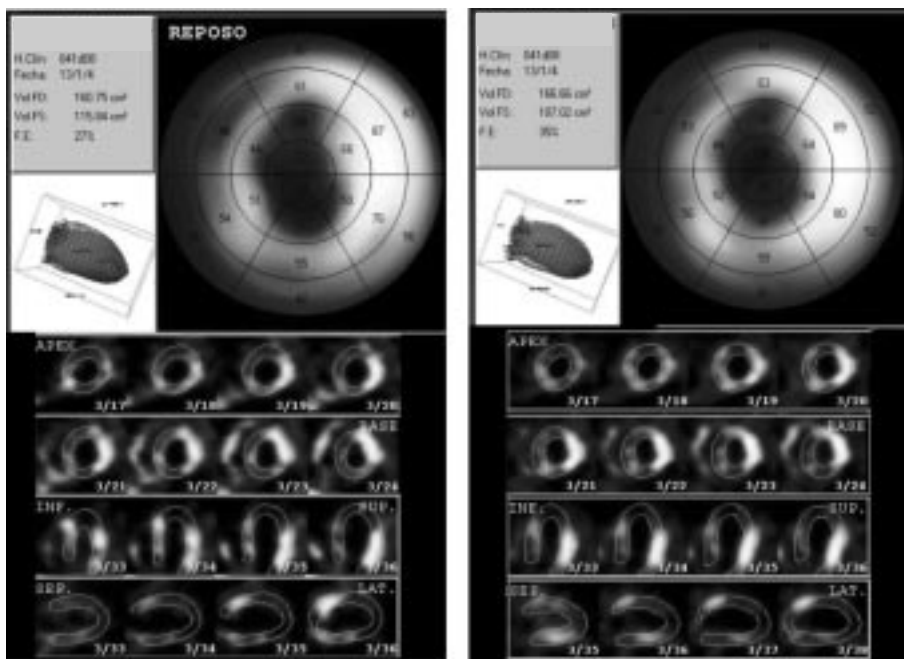


Fig. 2. B. Perfusión miocárdica con Tc 99-Mibi posquirúrgico, mapa polar y gated que muestra recuperación de segmentos septales e inferiores y aumento de la Fe del 19% al 27%, a los 3 meses del cardioimplante de stem cell por vía transepicárdica (paciente de la Figura 2, A).

Tabla 3
Recuperación de segmentos ($7 \pm 2,5$ meses)
Pacientes $n = 9$

Paciente	Segmentos necróticos (n)				Segmentos recuperados (n)	
	Transmurales		No Transmurales		TM	no TM
	Pre-Q	Pos-Q	Pre-Q	Pos-Q		
1	5	2	0	0	3	0
2	6	4	4	0	2	4
3	3	3	4	2	0	2
4	0	0	3	0	0	3
5	5	4	5	0	1	5
6	7	6	0	0	1	0
7	13	5	0	0	8	0
8	8	3	0	0	5	0
9	7	2	4	0	5	4
Total	54	29	20	2	25 (46%)	18 (90%)

Pre-Q: Prequirúrgicos. Pos-Q: Posquirúrgicos. TM: Transmurales. No TM: no transmurales.

El análisis estricto de la eficacia de este trabajo debe relacionarse en sus resultados con el objetivo básico planteado, el cual consiste en observar los cambios cinéticos producidos en las áreas no viables, metabólicamente inactivas e irrevascularizables, las cuales fueron implantadas con células autólogas de la médula ósea. En este aspecto son fundamentales los estudios que evidencien contractilidad en los segmentos tratados con células implantadas, ya que estos pacientes fueron revascularizados concomitantemente.

Esta situación constituye una limitante en este protocolo, aunque los pacientes presentaban únicamente isquemia en el área anteroseptal, remota a las escaras injertadas. Por otra parte sabemos que no más de un 10% de segmentos no viables tienen la expectativa de mejorar con la revascularización miocárdica aislada, lo cual significa un contraste con el 58% de segmentos recuperados a los $7 \pm 2,5$ meses de seguimiento en nuestros pacientes. Además, los segmentos fibrosos tienen menos de un 25% de cardiomiocitos viables. Debido a que se necesita por lo menos el 50% de miocitos funcionalmente viables para que la revascularización sea exitosa, es concebible reflexionar en que este cambio de la viabilidad en los segmentos discinéticos y acinéticos pudo deberse al implante celular. (6)

El análisis adicional entre segmentos con compromiso transmural y no transmural nos muestra que de 74 segmentos se recuperaron 43 (Tabla 3). El hecho de que se hayan recuperado en un 90% los segmentos comprometidos no transmurales tratados, en relación con el 46% de los transmurales, implica una posible concepción terapéutica tanto en lo que hace a la utilización precoz del cardioimplante celular en el curso de infartos completos/subcompletos como a su uso en la miocardiopatía dilatada idiopática y en la enfermedad de Chagas. La interpretación es que en los miocardios *atigrados*, con mosaico de zonas viables y

no viables, la posibilidad de recuperación sería mayor que en el modelo necrótico, constituido con dilatación extensa y escaras fibrosas extensas.

Las células madre utilizadas en este trabajo han sido fundamentalmente la fracción mononuclear de la médula ósea, entre ellas la CD34+. A la luz de la experiencia acumulada, actualmente cabe esta pregunta: ¿son capaces las células progenitoras endoteliales de diferenciarse en cardiomiocitos en el infarto crónico? (19) En este aspecto, la valoración de la densidad capilar se ha mostrado con mejores resultados con la CD34+ que con la AC133. La diferencia hallada quizá pueda deberse al momento del implante en relación con el infarto, ya que en agudos hay comprobación de mayor densidad capilar. (20) Esta situación de una mejor perspectiva en el tratamiento precoz, luego de un infarto, es lógica y racional. Se beneficiaría de una mejor señalización que ocurre durante la isquemia con vectores como citocinas, el factor de crecimiento endotelial, el factor-1 estromático, el factor-1alfa hipóxico. Entonces, ¿por qué mejora también en infartos crónicos, si aquí no se obtendría mayor densidad capilar? En este punto se abren algunas posibilidades: interferencia en la escara fibrótica, reactivación de células progenitoras residentes, retención transitoria de las células trasplantadas. (21, 22)

El cardioimplante celular autólogo inaugura una era promisoría en la terapéutica de las enfermedades cardíacas. (23, 24) Sin embargo, persisten varias cuestiones por dilucidar para que esta posibilidad se transforme en terapéuticas posibles y habituales. ¿Cuál es la mejor célula para utilizar?, ¿cómo se deben implantar?, implican cuestiones por resolver, más allá de que por el momento estas células se constituyen en las más estudiadas y confiables referidas en la experiencia clínica juntamente con los mioblastos. Son varios los trabajos que han demostrado que la utilización de células progenitoras de la médula ósea en pacientes con

infarto agudo de miocardio o miocardiopatía isquémica crónica puede beneficiar el proceso de remodelación. En ellos se ha empleado tanto la vía intracoronaria como la transepicárdica. Si bien el mecanismo por el cual se logra la diferenciación no se halla claro, se presume que estaría influido por el medio ambiente en el cual se realiza el procedimiento de implante.

A pesar de la opinión generalizada de que las células de la médula ósea no ocasionan complicaciones, dos publicaciones recientes comunican microinfartos e inflamación después de la inyección de estas células en un modelo experimental y reestenosis precoz de *stents* coronarios cuando se asocian el implante intracoronario y el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). (25, 26)

Estos datos preliminares indican la factibilidad y la seguridad del implante de células progenitoras de la médula ósea en miocardiopatías isquémico-necróticas. La recuperación de los segmentos no viables sugieren una eficacia funcional en la presente muestra. Estas conclusiones deberán tener confirmación en el seguimiento a largo plazo y en estudios aleatorizados con un número mayor de pacientes. En un futuro cercano las células autólogas tal vez puedan ser utilizables como un recurso cotidiano para la regeneración de los tejidos en los pacientes con miocardiopatías.

SUMMARY

Autologous bone marrow cellular cardiomyoplasty in patients with myocardial infarction

Introduction

Bone marrow mononuclear cell implantation, including endothelial progenitor cells (EPC) has shown to be pre-clinically safe and effective in the repair of myocardial infarction areas. The objective of our research was to assess the feasibility and safety of bone marrow cell cardioimplant in patients with post infarction ventricular dysfunction and to evaluate the changes in segmentary motion of non-viable areas and long term clinical outcome.

Research Design and Methods

We EPC transplanted nine patients (all male, ages 54.8± 11.9 years) with a 7± 2.5 months mean follow-up time. We found 74 damaged segments (8.2± 3.1 per patient). Concomitant coronary bypass was performed in remote, viable and ischemic areas. Patients were studied by means of dobutamine echocardiography, color kinesis and radioisotopic ventriculography.

Results

The cell suspension contained 0.8± 0.5% CD34+ cells with an over 95% cell viability. EPC were implanted through 36.8± 6 epicardic injections during coronary surgery with an average of 5.3± 1.9 ml of solution in akinetic and metabolically nonviable segments. Patients experienced no post-operative complications. The New York Heart Association functional class improved from 2.4± 0.5 preoperative to 1.2± 0.4 (p< 0.0001) postoperative. Ejection fraction increased from 25.8± 7.3% to 40.2± 14.6% (p< 0.001). Blind echocardiography and radioisotopic analysis showed that

58% of the cell-implanted segments improved their kinetics (p< 0.0001). One patient died in the postoperative course during the nine months follow-up period.

Conclusions

These findings demonstrate the feasibility and safety of EPC implantation. The improvement seen in previous non-viable segments suggest functional efficacy of cellular cardiomyoplasty with bone marrow mononuclear cells.

Key words: Stem cells- Heart failure, Congestive - Myocardial infarction - angiogenesis

BIBLIOGRAFÍA

1. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
2. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.
3. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
4. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
5. Menasché P, Hagege A, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
6. Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.
7. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano, Mouras J, et al. Trasplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:324-7.
8. Lago N, Trainini JC, Genovese J, Barisani JL, Mouras J, Guevara E, et al. Tratamiento de la disfunción ventricular postinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:124-30.
9. Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, Prosper F, Trainini JC, Blanchard D, et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002;27:570-8.
10. Trainini JC, Cichero D, Lago N, Giordano R, de Paz J, Elencwajg B, et al. Autologous cellular Cardiac-Implant. *Basic Appl Myol (BAM)* 2003;13:39-44.
11. Herreros J, Prosper F, Pérez A, Gavira JJ, García-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
12. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
13. Perin EC, Geng YJ, Willerson JT. Adult stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003;107:935-8.
14. Prosper F, Perez A, Merino J, Rabago G, Chachques JC, Hernández M, et al. Adult stem cells for myocardial repair. *Basic Appl Myol* 2003;13:15-22.
15. Hagege AA, Carrion C, Menasché P, Vilquin JT, Duboc D, Marolleau JP, et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003;361:491-2.

16. Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prosper F, D'Attellis N, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121-30.
17. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras J, et al. Myoblast transplantation for myocardial repair: a clinical case. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:503-5.
18. Chiu RC. Therapeutic cardiac angiogenesis and myogenesis: the promises and challenges on a new frontier. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:851-2.
19. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004;428:668-73.
20. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003;107:461-8.
21. Chachques JC, Carpentier A. Cellular myoplasty: what are we really trying to achieve? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:583-4.
22. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med* 2000;342:626-33.
23. Tam SK, Gu W, Mahdavi V, Nadal-Ginard B. Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1995;752:72-9.
24. Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Álvarez M, Barrios A, et al. Implante intracoronario de células progenitoras de la médula ósea en disfunción ventricular postinfarto por lupus eritematoso sistémico. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:229-32.
25. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783-4.
26. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.