

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Carrera de Especialista en Cardiología Clínica



**UTILIZACION DE CELULAS MADRE COMO
TRATAMIENTO EN MIOCARDIO
DISFUNCIONANTE**

Investigación descriptiva, observacional y retrospectiva

**USE OF STEM CELLS AS TREATMENT IN
DYSFUNCTIONING MYOCARDIUM**

Descriptive, observacional and retrospective investigation

Autor: Dra. Bastarrica, Maria Elena

Tutor: Dr. Pérez Baztarrica, Gabriel

2019

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue describir los resultados de las diferentes estudios clínicos sobre tratamiento con células madre en miocardios disfuncionantes realizados en distintos países y en la Ciudad de Buenos Aires. El periodo analizado es desde el año 2002 al año 2016.

La población fueron todos los pacientes que presentaban miocardio disfuncionante, debido a diversas patologías tales como miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca.

Del análisis e interpretación de los resultados se concluye que:

De los ensayos clínicos en pacientes con miocardiopatía isquémica se obtuvo mejoría persistente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y una reducción significativa del tamaño de infarto afectando de manera beneficiosa en los procesos de remodelación postinfarto, incluso a los tres meses y a los cinco años después del trasplante intracoronario de células madre.

Los estudios en pacientes con miocardiopatía dilatada revelaron mejoría en la clase funcional de la NYHA (FC), en la fracción de eyección (FE) con una reducción en volúmenes de fin de sístole y sin cambios en los volúmenes de fin de diástole, además hubo una mejora significativa en calidad de vida y el estado funcional en seguimiento al mes y al término de 3 años.

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca mostraron que en determinados pacientes la mejora funcional resulto muy clara mientras que en otros no hubo cambios funcionales e incluso empeoro la FE. En relación a la clase funcional (NYHA) y la FEVI, presentaron una mejoría durante el seguimiento a largo plazo al igual que la calidad de vida

Los protocolos realizados por el Dr. Jorge C. Trainini y col. en Argentina respecto a la terapia con mioblastos autologos lograron restaurar la matriz extracelular y mostraron aumento del espesor de la zona del infarto con nuevos tejidos viables, limitando la dilatación ventricular y mejorando la función diastólica. Mientras que los protocolos de células de medula ósea se mostraron mejoría en la clase funcional y la fracción de eyección de manera significativa,

así como en la evolución de los segmentos no viables de miocardio se produjo una marcada reducción

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the results of the different clinical studies on treatment with stem cells in dysfunctioning myocardiums performed in different countries and in the City of Buenos Aires. The period analyzed is from the year 2002 to the year 2016.

The population was all patients who presented a dysfunctioning myocardium, of various pathologies such as ischemic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy and heart failure.

From the analysis and interpretation of the results it is concluded that:

Clinical trials in patients with ischemic cardiomyopathy resulted in persistent improvement of the left ventricular ejection fraction and a significant reduction in the size of the infarction, affecting beneficially in post-infarction remodeling processes, even at three months and five years after intracoronary stem cell transplantation.

Studies in patients with dilute cardiomyopathy revealed improvement in NYHA functional class (FC), in EF with a reduction in end-systolic volumes and no changes in end-diastolic volumes, in addition there was a significant improvement in quality of life and functional status in follow-up at 1 month and at the end of 3 years.

The studies in patients with heart failure showed that in certain patients the functional improvement was very clear while in others there were no functional changes and even worsened the EF. In relation to the functional class (NYHA), the LVEF and the non-viable areas of the myocardium, they showed an improvement during the long-term follow-ups as well as the quality of life.

The protocols made by Dr. Jorge C. Trainini et al. in Argentina detailed with respect to the therapy with autologous myoblasts, they managed to restore the extracellular matrix and showed an increase in the thickness of the infarction area with new viable tissues, limiting ventricular dilatation and improving diastolic function. While the protocols of bone marrow cells showed improvement in the functional class and the ejection fraction significantly, as well as in the evolution of nonviable myocardial segments, there was a marked reduction.

PREFACIO

En el presente trabajo de investigación se analizan los resultados de los ensayos clínicos en referencia al tratamiento de miocardios disfuncionantes con trasplante de células madre autólogas.

El trasplante de células madre es una nueva alternativa terapéutica para la recuperación funcional cardíaca que diferentes estudios clínicos han mostrado. El número de pacientes estudiados es uno de los grandes obstáculos que limita la utilización de este recurso. Todavía hay muchas cuestiones por resolver respecto a esta técnica.

Lograr conocimiento sobre el implante de células madre y su implementación en pacientes con patologías miocárdicas degenerativas, es una manera de provocar expectativa de que este tratamiento vaya a contribuir a la curación de múltiples enfermedades cardíacas. El beneficio es porque aumentar sólidos conceptos científicos y estudios randomizados permite utilizarlos para brindar a los pacientes una mejora en la calidad de vida y/o salvar la vida.

Me gustaría agradecer especialmente al Dr. Trainini Jorge por recibirme en el Htal. Eva Perón mientras fue miembro, brindarme todo el material y conocimiento que él tiene sobre el tema y permitirme aprender sobre el contenido. Al Dr. Pérez Bastarrica Gabriel que su desempeño como tutor y guía hizo posible la realización del presente trabajo.

Agradecer también a mi familia y amigos por acompañarme en cada momento de esta maravillosa profesión que es la medicina.

Dra. Maria Elena Bastarrica
Buenos Aires, Febrero 2019

INDICE:

CAPITULO I	7
INTRODUCCION	7
1. Planteo del Problema.....	8
2. Hipótesis.....	8
3.1 Objetivos Generales.....	9
3.2 Objetivos Particulares	9
CAPITULO II	10
MARCO TEORICO	10
1. Historia	10
2. Células Madre Utilizadas.....	12
2.1. Células Diferenciadas	12
2.2. Células Indiferenciadas	13
3. Fisiología y Mecanismo de acción de Células Madre.....	14
4. Vía de Administración	16
5. Evidencia.....	17
5.1 Tratamiento con Células Madre en Miocardiopatía Isquémica	17
5.2 Tratamiento con Células Madre en Miocardiopatía Dilatada.....	19
5.3 Tratamiento con Células Madre en Insuficiencia Cardiaca.....	21
6. Tratamiento con Células Madre en Argentina.....	24
6.1 Dr. Trainini Jorge C.....	24
6.2 Protocolos realizados en el Hospital Eva Perón Pcia. de Bs. As.	26
6.3 Protocolo y Evolución a los 43 meses.	28
III. MATERIAL Y MÉTODOS:	29
IV. RESULTADOS	30
V. DISCUSIÓN	33

VI. CONCLUSIONES	36
ANEXOS	37
ANEXO I	37
ANEXO II	39
ANEXO III	40
ANEXO IV.....	41
ANEXO V.....	42
ANEXO VI.....	43
VII. BIBLIOGRAFÍA.	44

CAPITULO I

INTRODUCCION

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) las ECV (Enfermedades Cardiovasculares) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los ACV (Accidente Cerebrovascular). De los 16 millones de muertes de personas menores de 70 años atribuibles a enfermedades no transmisibles, un 82% corresponden a los países de ingresos bajos y medios y un 37% se deben a las ECV.¹ La proyección a largo plazo según la Sociedad Europea de Cardiología, se prevé que la prevalencia de esta enfermedad se incremente en un 25% para el 2030. Entre los pacientes que ingresan en el hospital por una agudización de la insuficiencia cardíaca existe un 3,8% de mortalidad, una cifra que aumenta con el tiempo transcurrido desde la primera hospitalización. En el mundo, hoy en día hay más de 26 millones de personas afectadas por Insuficiencia Cardíaca, esta patología es un importante problema de salud pública en el mundo, por su creciente incidencia, y una gran carga económica debido a las hospitalizaciones.² En este marco las miocardiopatías han sido abordadas con terapia farmacológica, angioplastia primaria, diferentes dispositivos pero a pesar del enorme progreso terapéutico siempre fue defectuoso controlar la progresión de la enfermedad. El conjunto terapéutico disponible no ha logrado revertir los cambios disfuncionantes del miocardio que lo conduce a un remodelamiento patológico, pérdida progresiva de la función contráctil y finalmente a una insuficiencia cardíaca. Frente a esta situación una nueva opción fue el trasplante cardíaco. En Argentina el primer trasplante cardíaco fue el 31 de mayo de 1968 realizado por el cardiocirujano Dr. Miguel Bellizi. Fue el trasplante número 19 en el mundo, en la Clínica Modelo de la Lanús provincia de Buenos Aires. El paciente sobrevivió a la operación 94 hs y luego falleció. El que siguió luego fue el Dr. Rene Favaloro, la técnica se perfeccionó y en 1980 desarrolla el primer programa de trasplante cardíaco.³ Los países siguen estando limitados, aunque se esfuerzan por buscar nuevas estrategias, para conseguir un número suficiente de donantes de órganos

para satisfacer la demanda de pacientes en lista de espera. Frente a esta realidad y en la búsqueda de una nueva estrategia para resolver esta situación es que se comenzó a realizar trasplante de células madre, un enfoque terapéutico para la reparación y la regeneración de tejido cardíaco lesionado. De esta manera, los avances en los campos de la terapia génica y de la biología de las células progenitoras indiferenciadas de medula ósea (stem cells) han llevado al desarrollo de técnicas de reemplazo de miocardio disfuncional por nuevas células contráctiles. Estos métodos han dejado evidencia experimental y clínica como una nueva alternativa terapéutica.

1. Planteo del Problema

¿La utilización de células madre como tratamiento en tejido miocárdico disfuncionante evitaría la progresión de enfermedad a una insuficiencia cardíaca?

2. Hipótesis

La medicina regenerativa mediante el uso de células madre o regenerativas detiene la remodelación del miocardio, mejora la función del miocardio, aumenta la fracción de eyección y evita la progresión de las miocardiopatías a insuficiencia cardíaca. En el curso de los años el efecto del tratamiento sostiene los resultados obtenidos y mejoran la sobrevida y la mortalidad.

3.1 Objetivos Generales

Analizar los estudios clínicos realizados sobre tratamientos de células madre y evaluar los resultados obtenidos.

Comparar los tratamientos con células madre autólogas ya existentes.

Identificar las limitaciones del tratamiento con células madre autólogas.

3.2 Objetivos Particulares

Examinar los estudios clínicos de la terapia con células madre realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Evaluar los estudios clínicos de la terapia con células madre realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Estudiar los ensayos clínicos de la terapia con células madre realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada.

Analizar los protocolos de trasplante cardiaco de células madre autólogas realizados en el Hospital Presidente Perón provincia de Bs.As.

Determinar los resultados de los protocolos realizados en el Htal. Pte. Perón y el seguimiento de los pacientes durante 43 meses.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

1. Historia

Desde hace más de 20 años trabajos científicos con ratones mostraron la utilización de células madre embrionarias. A finales de 1998 después de intensos trabajos de experimentación finalmente se consiguió el primer cultivo de células madre embrionarias humanas, trabajo realizado por un grupo de investigadores de la Universidad de Wisconsin (E.E.U.U.). A partir de ese instante la terapia con células progenitoras fue una nueva opción para tratamientos de diferente índole y adquirieron importancia científica. En las últimas décadas, la implementación de las células madre en el campo de la medicina se utiliza como tratamiento para enfermedades como diabetes, leucemias, alzheimer, enfermedad de parkinson, cardiopatías, trasplante y reconstrucción de órganos y tejidos.⁴ Con lo que respecta a la utilización de las células madre como tratamiento en las patologías cardíacas se investigó sobre procesos patológicos que provocaban la muerte de miocitos, y se cuestionó el paradigma que se encontraba instaurado respecto al concepto de que el miocardio no presenta recambio celular; así como que las células adquiridas al nacer son las que se mantendrían hasta la vida adulta debido a un bloqueo del ciclo celular. Se realizaron trabajos de investigación con animales sobre la tasa de muerte celular y el número total de células que configuran la masa ventricular para demostrar la hipótesis que existe un recambio activo de miocitos cardíacos. Utilizaron ratones de 4 meses donde se obtuvo que el número total de miocitos por ventrículo era de 10,5 millones, de ese total se produce una pérdida diaria de 0,026 millones de miocitos, 33% de pérdida celular en 4 meses. Luego evaluaron a ratones seniles y obtuvieron que el total de miocitos por ventrículo era de 7,1 millones, de los cuales pierde diariamente 0,27 millones, lo que representa el 420% a los 4 meses.⁵ Entre otros de los hallazgos, Bernardo Nadal-Guinard realizó estudios que sugieren que entre 4-6 meses se reemplazan una tercera parte de las células cardíacas, así en 2-3 años se produce la regeneración del órgano por completo. Propone que en el corazón de una persona de 50-60 años, la mayoría de los cardiomiocitos no tendrían más de 4 o 5 años, sosteniendo la capacidad ilimitada de rejuvenecer del corazón.⁶ Ese fue el puntapié en la búsqueda de una solución para la incapacidad del miocardio de regenerar los miocitos en un corazón patológico. Poder obtener tejido miocárdico que permita reparar regiones cardíacas dañadas o disfuncionantes. El comienzo de la terapia con células madre abrió un abanico de circunstancias por resolver tales como, que tipos

de células usar y como obtenerlas, que paciente seleccionar, la forma de aplicación, en que momento y con qué frecuencia. Así desde el año 2002 comenzaron los estudios clínicos de regeneración cardiaca con células madre en diferentes países. Entre ellos Strauer y otros en Alemania, Menasche y otros, Centros Valladolid y Murcia en España, Juan Carlos Chachques en el Hospital Georges Pompidou en París y Juan Carlos Trainini en el Hospital Eva Perón Buenos Aires, entre muchos otros. Estos dos últimos han estudiado también el remodelado geométrico del corazón. Detallan que la eficiencia de la función del corazón está en dependencia de su anatomía. Señalan que tiene una morfología elíptica con orientación oblicua de sus fibras musculares desde la porción media del ventrículo al ápex (forma de balón de rugby), esto permite un mecanismo de torsión del ápex sobre la base durante el acortamiento y una eyección del 60% del volumen del ventrículo. Así toda enfermedad miocárdica, valvular o coronaria provocan alteración en la estructura de la morfología ventricular produciendo dilatación. Este proceso de remodelado ventricular que en un principio es adaptativo y fisiológico transforman al ventrículo en esférico (forma de balón de fútbol), esto genera reducción de la capacidad de eyección/succión debido a los insuficientes movimientos de torsión. Estas lesiones cicatrízales y/o fibroticas provocan disfunción estructural aunque se realicen tratamientos de revascularización, recambio valvular o la selección de las técnicas quirúrgicas para las diferentes patologías.⁷

2. Células Madre Utilizadas

Las Células Madre tienen la propiedad de reproducirse por periodos indefinidos en cultivos, generando en su desarrollo células especializadas en cada tejido. Cada órgano formado contiene entre sus células diferenciadas otras que se hallan indiferenciadas y en estado latente (stem cells). Se evaluaron diferentes tipos de células y se seleccionó la más idónea para lograr el objetivo. Así tuvieron pautas

explicitas tales como evitar problemas inmunológicos eligiendo células de propio pacientes (autologas), aunque trabajaron con células de origen transgénico y células alogénicas provenientes de embriones humanos pero donde aún hay cuestiones ético-legal que resolver. Respecto a la utilidad de las células dependería del objetivo a alcanzar, ya que hay células que generan miogénesis y otras angiogénesis, se evaluó cual sería la patología cardíaca a tratar.⁸

2.1. Células Diferenciadas

Dentro de este grupo se probó *Mioblastos Esqueléticos* de fácil obtención, se observó que tienen capacidad de regenerarse, multiplicarse y tolerancia a la isquemia pero si bien se diferenciaron a células musculares no lo hicieron a células musculares cardíacas; este fue su inconveniente ya que son incapaces de formar uniones GAP con los miocitos del receptor impidiendo la integración electromecánica. Tienen nula posibilidades de oncogénesis. Sus factores desfavorables es que necesitan tres o cuatro semanas de cultivo, lo cual implica la posibilidad de contaminación de la muestra y mayores costos. Además cuando sus células se cultivaron con suero bovino demostró arritmias significativas, cosa que se logró desaparecer con el uso de suero humano autólogo. Otro tipo celular fueron las *Células Musculares Lisas* que si bien tuvieron la capacidad de proliferar no tuvieron factibilidad de contraerse espontáneamente. El tercer tipo que se utilizó los *Miocitos Fetales* estas células generaron las uniones GAP entre ellas y las células del paciente pero su origen es no autólogo genero inconvenientes éticos para su obtención. El último tipo dentro del grupo fueron las *Células Endoteliales* que tuvieron utilidad previo al implante de células contráctiles, ya que como generan angiogénesis, la zona se revasculariza y mejora la condiciones locales para garantizar el éxito del implante.

2.2. Células Indiferenciadas

En este grupo se utilizó *Células embrionarias* también llamadas *Stem Cells*, estas forman uniones GAP y así participan activamente en la mejoría de la función sistólica; también tienen la capacidad de diferenciarse a cualquier tipo celular pero resulta difícil, controlar por completo este proceso con el riesgo de proliferación en exceso

hasta la formación de teratomas. Otras células utilizadas las *Células Madre de Medula Ósea (MO)* denominadas como *Células Pluripotenciales(forman tejidos humanos)* son las únicas capaces de regenerar autentico miocardio contráctil, integrarse funcionalmente con su entorno y mejorar el entorno. Estas pueden dividirse en *hematopoyéticas* o *estromales*. Las Hematopoyéticas generan angiogénesis mientras que las Estromales o Mesenquimales, como también se las denomina, tendrían por objetivo diferenciarse a miocitos cardíacos, aunque pueden contribuir a la neoangiogénesis como a la vasculogénesis. La limitación de estas últimas es que constituyen menos del 2% de la población celular de la MO. Para enfrentar esta problemática se utilizó factores que estimulan la proliferación de las mismas y la movilización hacia la sangre periférica como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), de esa forma permite obtenerlas más fácilmente sin la necesidad de punzar la MO del paciente. Las células estromales cuando son colocadas en un tejido desconocido, responderían a un pool de estímulos físico-químicos del medio que modularía su fenotipo hacia el de las células del órgano implantado. Diferentes estudios realizados concluyen que estas células podrían diferenciarse de acuerdo al microambiente donde se hayan.⁹ (ver Anexo I)

3. Fisiología y Mecanismo de acción de Células Madre.

La regeneración celular es una opción terapéutica que consiste en repoblar aquellas zonas en que el miocardio fue sustituido por tejido cicatricial fibroso con nuevas células, con el fin de recuperar la capacidad funcional contráctil al tiempo que mejora su irrigación. Se consigue la regeneración celular y organización en miotubos o miofibrillas y la neoformación de vasos sanguíneos, pero la efectividad de la terapia celular va a depender de la capacidad proliferativa de la célula utilizada. Esta

característica se encuentre afectada por la edad, los factores de riesgo cardiovascular y patologías crónicas del paciente. Este sería uno de los motivos de investigación en utilizar células madre mesenquimales de jóvenes sanos o cordón umbilical dada su baja inmunogenicidad. Los principales mecanismos de acción que contribuyen a la reparación miocárdica en tejido muscular dañado son: el efecto paracrino y la transdiferenciación celular, efecto mediato y tardío respectivamente. Respecto al primero se produce por síntesis y secreción de factores de crecimiento y de citoquinas con efectos antiapoptóticos (bFGF, IGF-I), proangiogénicos (VEGF) y antifibróticos (TNF α , metaloproteinasas); todas ellas producen la mejoría del remodelamiento ventricular, la neovascularización, la inhibición de apoptosis y fibrosis. Dentro de este efecto paracrino las células madre producen un efecto inmunorregulatorio, así inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6) y estimulan la expresión de otras antiinflamatorias (IL-10). Por medio de la secreción de citoquinas las células madre pueden inducir la activación, migración y diferenciación de células madre cardíacas intrínsecas. El efecto tardío dependiendo de la potencialidad, estudios in vivo e in vitro demostraron la capacidad de las células madre exógenas de transdiferenciarse en células semejantes a cardiomiocitos, formando sarcomeros y expresando marcadores moleculares de miosina, actinina alfa, troponina y conexina. Del mismo modo, transdiferenciarse en células endoteliales y músculo liso vascular produciendo aumento en la densidad vascular y aumento de vasos colaterales.¹⁰(ver Anexo II). Respecto al implante de cultivo de mioblastos autólogos, se realiza a partir de precursores uninucleados que son sometidos a procesos de diferenciación determinados por señales ambientales como factores solubles, matriz extracelular que constituyen el repertorio de señales, de esta manera los mioblastos proliferan y se fusionan formando células multinucleadas, llamados miotubos. Luego a modo de un sincitio alargado inducen en su citoplasma la aparición de miofibrillas que constituyen los elementos contráctiles de las fibras musculares diferenciadas, así una vez completada la diferenciación las células ya no se dividen y no vuelven a replicar su ADN. In vitro los mioblastos que se mantienen en cultivo bajo condiciones proliferativas pueden reproducirse por periodos de hasta dos años, además el agregado de los factores de crecimiento de fibroblastos o hepatocitario pueden mantener el estado proliferativo no diferenciado y hasta inducir un aumento en su ritmo replicativo. In vivo se hayan incluidos en una atmósfera de tejido conectivo

producida por los fibroblastos que dirige el desarrollo muscular y controla el ordenamiento y la orientación de las células. Los mioblastos actúan por actividad paracrina, liberación de ligandos que se unen a receptores de células vecinas, con actividades varias que incluirán la angiogénesis. Una limitación es que alta proporción de células morirían inmediatamente después del implante.¹¹ Si se trata de las células de medula ósea, las mismas en su fase celular son un conglomerado de células de diferente estirpe en estados madurativos distintos, por tal motivo se las cultiva in vitro en medios adecuados y estimuladas para la formación de colonias que de acuerdo a sus características y a las células que finalmente originan permiten identificarlas. Los cultivos de células estromales son estimulados por citoquinas, estas son proteínas que estimulan la proliferación y maduración de las células precursoras en la medula ósea. Las células madre pluripotenciales del adulto tienen la habilidad de las células madre adultas para conseguir fenotipos de células maduras distintas al tejido de origen, estos fenómenos parecen ocurrir con poca frecuencia in vivo y depende de que el tejido este dañado para que reclute células madre e induzca su maduración diferente. No hay acuerdo sobre si antes de la implantación intramiocárdica las células de medula ósea deben ser cultivadas bajo condiciones que promueven su diferenciación hacia células cardíacas o deben ser trasplantadas sin modificar. Estas células son las que han demostrado mayor capacidad para diferenciarse a fibras musculares cardíacas y células endoteliales. La asociación con factores de crecimiento con células mononucleares de medula ósea demostró su utilización como reguladores positivos del ciclo celular, estimulando la proliferación, migración, inhibiendo la apoptosis y aumentando el número de células progenitoras endoteliales inyectadas. La mortalidad de las células en las primeras horas supera el 90% y es mayor cuando el implante se realiza en el centro de una escara de fibrosis, debido a la disminución del oxígeno y de nutrientes, así la supervivencia celular se logra en zonas intermedias entre escara y miocardio normal.¹²

4. Vía de Administración.

En la cardiomioplastia celular existen, según muestran diferentes ensayos clínicos, cuatro formas posibles de abordar la vía de administración. La vía epicárdica consiste en la localización de la zona periinfarto y la zona central de la cicatriz para realizar

múltiples inyecciones abarcando toda la zona. La vía endoventricular se realiza a través de vía percutánea transfemoral, los catéteres son introducidos por punción femoral hasta llegar a la cavidad ventricular izquierda, controlado por mapeo electromagnético o radioscópico, confirmado el sitio de inyección la aguja es introducida en el miocardio y las células son liberadas; si la pared ventricular es contráctil produce regurgitación de una parte de la inyección a la cavidad ventricular. La vía intracoronaria se debe inyectar las células madre en la zona infartada luego de realizada la reperfusión mediante angioplastia. Por último la vía intravenosa que se utiliza una vía venosa central o una variante es la canulación percutánea selectiva del seno coronario, en esta última la inyección intramiocárdica es por perforación de la vena próxima a la región aquínética. Esta técnica presenta la dificultad de la distribución no selectiva de las células inyectadas quedando atrapadas la mayor parte de ellas en la circulación pulmonar.¹³ (ver Anexo III) Según Chachques y col. Dependiendo del estadio de la enfermedad del paciente pueden ser utilizadas ambas vías de administración de forma complementaria. Así explican que en casos agudos se pueden comenzar utilizando la vía intracoronaria para inyectar células progenitoras después de una angioplastia. En los casos crónicos utilizarse la vía endovascular si la arteria que irriga la zona infartada esta ocluida. Por otro lado consideran conveniente colocar varias inyecciones sucesivas a la del inicio del tratamiento, repitiendo a los 6 y 12 meses, esto depende de los resultados funcionales y los estudios de viabilidad miocárdica. Si el paciente necesita cirugía de revascularización recomiendan inyectar las células madre directamente en el centro y sobre todo en la periferia de la zona infartada. Y en el caso de las cardiomiopatías no isquémicas, se puede realizar terapia celular por vía intracoronaria, el 60% de las células se deberían inyectar en la coronaria izquierda y el 40 % en la coronaria derecha.¹⁴

5. Evidencia

5.1 Tratamiento con Células Madre en Miocardiopatía Isquémica

La utilización de células madre como tratamiento para regenerar, reparar o sustituir tejido dañado con el objetivo de restaurar la función ventricular se encuentra publicada en diferentes estudios de investigación, donde se centraron de manera

principal en la remodelación inversa del ventrículo izquierdo a través de la mejora de la regeneración de los miocitos cardíacos, así como la estimulación de neovascularización dentro del área de infarto. Los estudios experimentales sugirieron que los derivados de la médula ósea o derivados de la sangre las células progenitoras pueden contribuir a la regeneración de miocardio infartado y mejorar la neovascularización del miocardio isquémico. Entre los estudios realizados con células mononucleares de medula ósea (BMC) se encuentra el TOPCARE-AMI que mostro una mejoría persistente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una reducción significativa del tamaño de infarto afectando de manera beneficiosa en los procesos de remodelación postinfarto. Se estudiaron 40 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST reperfundido, recibieron infusión intracoronaria de células progenitoras derivadas de la medula ósea o derivadas de la sangre, de forma aleatoria, en la arteria de infarto al 4 ± 1.5 días después de la IAM y seguimiento a 4 meses.¹⁵ Por otro lado Juan M. Senior y col. en Medellín Colombia estudiaron el trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea y la administración del factor estimulante de colonias de granulocito en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y en cardiopatía isquémica crónica y realizaron el seguimiento a seis meses. Diseñaron un estudio prospectivo, abierto “antes y después” para poder evaluar la seguridad y eficacia de la terapia celular asociada a factor de crecimiento. Fueron seleccionados diez pacientes con infarto de pared anterior y cinco pacientes con cardiopatía isquémica crónica, todos con necrosis extensa y fracción de eyección (FEy) menor a 40%. La implantación de las células se realizó al quinto día post-infarto y antes del tercer mes por vía intracoronaria o epicardica. Pudieron demostrar que los pacientes con patología aguda como los que presentaban patología crónica con zonas de necrosis extensa o de miocardio hibernante obtuvieron la recuperación de la función ventricular izquierda, mejoría en la capacidad de ejercicio y en el defecto de perfusión sin efectos secundarios o complicaciones relacionadas con alguna de las dos terapias. Las dificultades que presento el estudio fueron durante la implantación intracoronaria un paciente con enfermedad coronaria severa de la arteria descendente anterior y pésimos lechos distales, requirió durante el evento agudo soporte inotrópico intravenoso y balón de contrapulsación intra-aortico (BCIA), lográndose la recanalización exitosa inmediata con flujo TIMI 3 y sin elevación enzimática posterior.

Respecto a la implantación epicárdica no hubo complicaciones intraoperatorias inmediatas pero un paciente diabético, hipertenso, dislipidémico presentó edema pulmonar y bajo gasto que requirió monitoreo invasivo, soporte ventilatorio y BCIA con respuesta al tratamiento, sin embargo falleció a los veintiún días por bacteriemia relacionada al catéter y shock séptico por *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁶ Otra de las investigaciones en cardiopatía isquémica fue el estudio BALANCE que incorporó una población de 124 pacientes con IAM todos fueron sometidos a angiografía coronaria de emergencia 10 ± 9 hs después del inicio de la IAM donde la arteria relacionada con el infarto fue recanalizada por angioplastia y / o implantación de stent. Sesenta y dos pacientes fueron sometidos a trasplante BMC intracoronario 7 ± 2 días después del inicio de IAM (grupo BMC) y el grupo control consistió de los 62 pacientes restantes. El seguimiento terapéutico se realizó 3, 12, y 60 meses después del tratamiento. A los tres meses después del trasplante intracoronario de BMC, se observaron mejoras considerables en el miocardio ventricular, la FEy mejoró significativamente en un 7,9% ($p < 0,01$) y hubo una disminución significativa tanto en el volumen de fin de diástole (VFD) y volumen de fin de sístole (VFS). Además el tamaño del infarto se redujo considerablemente, en un 8% .No significativo fue la correlación entre el número de células inyectadas y la reducción del tamaño del infarto ($p = 0,406$) o la mejora FEy ($p = 0,426$). Respecto a la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI) fue determinada por varios índices. Velocidades de contracción (longitud / s, volumen / s) aumento, y el índice de contractilidad (P_{syst} / ESV) mejoró significativamente. A los doce y sesenta meses después de la terapia celular se observó el deterioro del rendimiento del VI en el grupo de control demostrado por los aumentos en VFD y VFS como el deterioro y disminuciones en la FEy. En contraste, los pacientes tratados con BMC después de la mejoría inicial de la función ventricular mantuvieron el nivel mejorado de rendimiento incluso después de 5 años. Este estudio de cohorte ha concluido que el trasplante intracoronario condujo a una mejoría significativa y prolongada de la función ventricular, mejorando también la calidad de vida y la mortalidad post IAM.¹⁷ Diferentes investigaciones han demostrado que luego de un infarto agudo de miocardio, se estimula la replicación de cardiomiocitos en la zona perilesional, pero más allá de la capacidad del proceso reparativo este es incapaz de regenerar la zona dañada. Se observó que el tejido lesionado al liberar sustancias productoras de señales moleculares, permite la movilización de células medulares y la

expresión de receptores para su anidación. Así la respuesta inflamatoria post infarto causa acumulación de células mastocíticas positivas para CKit, esto sirve como señal en el microambiente para permitir la anidación. En relación al factor estimulante de colonias se demostró que moviliza las células madre desde la médula ósea a través de un mecanismo indirecto dado que no expresan el receptor específico, aunque su uso no dejó claro los beneficios.¹⁸

5.2 Tratamiento con Células Madre en Miocardiopatía Dilatada

Los conocimientos que se han ido encontrando en los diferentes estudios respecto a la miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica han sido reducidos ya que no hay muchas investigaciones al respecto. Sin embargo según afirma J. Batolucci et al. existen ensayos clínicos randomizados con seguimiento a 5 años con cardiopatía dilatada idiopática que han descrito una disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes sometidos a terapia celular intracoronaria versus pacientes control ($p < 0.01$)¹⁹. Un ensayo clínico realizado en Instituto de Cardiología de Rio Grande do Sul (IC-RS), Fundación Universitaria de Cardiología (FUC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil incluyó nueve pacientes (seis hombres) de edad media 57.5 ± 9.2 años con un diagnóstico previo de cardiomiopatía dilatada no isquémica, diagnóstico realizado más de dos años antes y sintomático en la clase funcional III-IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 35% y ninguna intervención cardíaca previa. El procedimiento fue un abordaje quirúrgico mediante mini-toracotomía izquierda y se realizaron 20 inyecciones en el miocardio en las caras anterior, lateral, posterior y apical del ventrículo izquierdo. Luego observaron que todos los pacientes presentaron mejoría clínica, según lo evaluado por la clase funcional de la NYHA (FC). En la evaluación inicial, cuatro pacientes estaban en FC III y dos en FC IV. En el seguimiento de dos meses, cinco pacientes estaban asintomáticos y uno estaba en FC II. Después de un año de seguimiento, dos de los pacientes permanecieron asintomáticos y tres en FC II ($p = 0,001$). Así los resultados según describe el estudio fueron factibles, seguros y asociados con una mejoría clínica inicial, según lo expresado por una mejor capacidad funcional y función ventricular en el periodo

postoperatorio inmediato. Sin embargo, esa mejora en la función ventricular se perdió después de cuatro meses de seguimiento, con un deterioro progresivo de algunos parámetros, que volvió a niveles similares a los valores preoperatorios.²⁰ Otra investigación que se ocupó de estudiar el tratamiento con células madre en miocardiopatías dilatadas fue el ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy). Un estudio que incluyó 85 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática con arterias coronarias normales, una fracción de eyección (FE) de <40%, y sin otras comorbilidades graves. Fueron divididos en dos grupos uno recibió tratamiento con células madre y el otro grupo control, controlados a los 6 meses y seguimiento a los 3 años. El estudio mostro mejoría en la FE del grupo con tratamiento en un 5,9% con una reducción en volúmenes de fin de sístole y sin cambios en los volúmenes de fin de diástole, además hubo una mejora significativa en calidad de vida y estado funcional en seguimiento a largo plazo. Respecto a la mortalidad no demostró diferencias entre ambos grupos. En los primeros 6 meses el ensayo definió que el 76% de los pacientes que estaban en clase funcional III mostró una mejoría en la FE, esto manifestado después de 1 mes. Al término de 3 años de seguimiento se demuestra que el beneficio es sostenido y sin efectos secundarios a largo plazo. Según los resultados el ensayo plantea que debido a que no hubo modificaciones en los volúmenes de fin de diástole sugeriría que las células madre no causan ningún cambio en el proceso de remodelación pero mejora la función de la célula miocárdica.²¹ Dentro de los estudios publicados se encuentra una investigación sobre miocardiopatía dilatada en pacientes con enfermedad de Chagas, así Trainini et al. evaluaron los efectos en ocho casos de miocardiopatía dilatada no isquémica y mostraron que no se presentaron complicaciones relacionadas con el procedimiento. Durante un período de seguimiento medio de 295 ± 37 días, encontraron una mejora significativa en la clase funcional de la NYHA (2.5 ± 0.8 a 1.5 ± 0.5) y FEVI ($18.3 \pm 7\%$ a $26.4 \pm 10\%$).²² Según el Dr. Juan Carlos Chachques el interés de evaluar el rendimiento del trasplante de células madre de medula ósea en pacientes que presentaban cardimiopatologías chagasicas deriva en que, estos pacientes en periodos avanzados de la enfermedad son sometidos a trasplante cardiaco e inmunosupresión, y con posterioridad es importante el riesgo de reactivación tardía de la enfermedad de Chagas por medio de una lesión aislada de un órgano.²³

5.3 Tratamiento con Células Madre en Insuficiencia Cardíaca (IC)

Las investigaciones realizadas sobre el tratamiento de células madre en pacientes con insuficiencia cardíaca comienzan explicando que si bien los tratamientos médicos han avanzado y el pronóstico ha sido favorable, muchos de los pacientes que padecen esta enfermedad sus síntomas limitan de manera progresiva la calidad de vida del paciente y por tal motivo el objetivo principal sería limitar la evolución de la enfermedad. De esta manera lograr una medicina regenerativa que permita el restablecimiento funcional de los tejidos cardíacos dañados y no simplemente la reducción de los síntomas. José Suarez de Lezo et al. analizaron 19 pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica tratados con infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea, los mismos tenían 56 ± 8 años, presentaban una fracción de eyección (FE) $< 40\%$, habían sido revascularizados en los territorios isquémicos, dos de los pacientes tenían implantado un desfibrilador automático por haber presentado arritmias letales y se encontraban con síntomas pese al tratamiento médico óptimo para insuficiencia cardíaca. Los cambios observados en el protocolo respecto a la función ventricular mencionó a pacientes que respondieron a la infusión intracoronaria y otros que no. En determinados pacientes la mejora funcional resultó muy clara mientras que en otros no hubo cambios funcionales e incluso empeoró la FE. Además en aquellos que respondieron se observó una ganancia neta media del 5% en la FE y una disminución significativa del número de cuerdas hipocinéticas o acinéticas en el ventriculograma. De todos modos cabe aclarar que si bien describen buena evolución tras la infusión intracoronaria seis pacientes precisaron

rehospitalización por insuficiencia cardíaca y tres por angina; tres pacientes necesitaron nueva revascularización, dos de ellos porque presentaron reestenosis y el otro por progresión de la enfermedad coronaria. Durante el seguimiento fallecieron tres pacientes debido a infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular respectivamente. En general hubo una mejora en el grado funcional y la prueba de esfuerzo a los 6 meses no reflejó cambios significativos pero tampoco

empeoramiento.²⁴ Según la Dr. Noel González Jiménez y col. aunque el trasplante cardiaco ha demostrado ser la solución definitiva de la insuficiencia cardiaca no es aplicable a todos los pacientes, refieren que esta terapia no está exenta de controversias y es lo que obliga a un mayor conocimiento ante su aplicación clínica. Mencionan que la principal limitación es restituir el tejido conectivo por cardiomiocitos con función contráctil más allá que se logra mejorar la calidad de vida con este tipo de terapia. Por otro lado hacen mención a los diferentes estudios clínicos que han modificado la terapéutica al haber demostrado mejora en la sobrevida y en la capacidad funcional, tales como JESSICA 1994, EMITA 1997 (ON Amiodarona), REFLET 1993 (con Floseguinan), PRECISSE 1996 (con Betabloquenes) entre otros; además se incorporó adelantos tecnológicos y quirúrgicos pero ninguno planteo una estabilidad en la enfermedad. Ellos afirman que más allá del trasplante cardiaco como elección terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada o terminal no se encuentra disponible un tratamiento para la cura de la IC, así afirman que la evidencia de la regeneración cardiaca sería un posible camino como estrategia terapéutica en busca de una solución.²⁵ Jorge Bartolucci y col. realizaron un ensayo clínico controlado en fase I-II en 23 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en fase dilatada, con disfunción sistólica. Fueron divididos en grupo tratado y grupo control, donde el grupo trasplantado presentaba una FEVI de 36% y el control de 28%. Todos los pacientes continuaron su tratamiento farmacológico óptimo. El diseño incluía seguimiento a los 3, 6 y 12 meses y un seguimiento a largo plazo $37,7 \pm 9,7$ meses. Los resultados de este estudio fueron respecto a la función ventricular el grupo tratado no presento un aumento significativo de la FEVI en el

seguimiento a largo plazo respecto al basal y no constataron modificaciones significativas en los volúmenes ventriculares, mientras que en el grupo control no observaron ninguna modificación en estas variables. En relación a la capacidad funcional los pacientes del grupo tratado presentaron una mejoría durante el seguimiento a largo plazo y en el grupo control no constataron mejoría significativa. La calidad de vida fue otro punto que encontró con mejoría en los pacientes tratados respecto al grupo control que no presento modificaciones. Dentro de los resultados hubo incidencia de eventos clínicos mayores durante la totalidad del seguimiento de

la muestra. Así durante el primer año la mortalidad fue similar en ambos grupos, un paciente de cada grupo falleció de muerte súbita ambos tenían arritmias ventriculares complejas en el Holter, bloqueo completo de rama izquierda con asincrónica septal y FEVI de 20% en su evaluación inicial. Luego en el largo plazo fallecieron dos pacientes de muerte súbita, uno de cada grupo, ambos eran portadores de cardiopatía isquémica crónica, hemibloqueo izquierdo anterior y disfunción sistólica moderada al ingreso. Lo que destacan de este punto es que el paciente tratado presento un alza de 7 puntos de la FEVI a los 12 meses de seguimiento. Este equipo de investigación afirma que el trasplante con células madre es un procedimiento seguro en pacientes con IC y que pudieron observar una mejoría persistente de la capacidad funcional y la calidad de vida en los pacientes tratados en el largo plazo, aunque no se correlaciono con un aumento significativo de la FEVI.²⁶ Otro de los estudios retrospectivo de implante de células mononucleares autologas no manipuladas de medula ósea en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica por enfermedad coronaria crónica fue el realizado por Oscar Gonzalez-Ramella y col. Evaluaron 20 pacientes con mediana de edad 62 años, con fracción de eyección <40%, resistencia al tratamiento médico convencional para IC y angina, que se encontraban en clase funcional II-IV (NYHA); los pacientes habían presentado infarto reciente tratado con angioplastia primaria con tiempo desde el ultimo tratamiento del infarto dos meses; infarto agudo de miocardio con trombolisis fallida; otros no aptos para revascularización de cualquier tipo, no tratados con o sin angioplastia de algún vaso y pacientes con coronariografía de enfermedad de múltiples vasos y con tejidos infartados no factibles de revascularización de cualquier tipo. El procedimiento fue realizado en sala de hemodinamia por vía arterial o venosa transcoronaria. Los resultados que obtuvieron después de la mediana de tiempo de 20.1 meses fue la mejoría de la clase funcional (NYHA), la mediana de la FEVI mejoró significativamente a 35.1%. Este equipo de investigadores afirma que el implante permite la infusión de grandes cantidades de células a los vasos coronarios pobremente irrigados, también sugieren la potencial disminución de los signos y síntomas como la mejoría en la capacidad funcional, perfusión miocárdica y contractibilidad.²⁷

6. Tratamiento con Células Madre en Argentina.

6.1 Dr. Trainini Jorge C.

- Médico cirujano, jefe del servicio de Cardiocirugía del hospital “Presidente Perón” de Avellaneda, Provincia de Buenos Aires hasta año 2016.
- Director del Hospital Presidente Perón de Avellaneda hasta año 2016.
- Miembro de sociedades científicas nacionales.
- Profesor Adjunto de Cirugía Cardiovascular de la Universidad del Salvador, Buenos Aires.
- Ex Director del Consejo de Cirugía Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología en dos periodos.
- Fellow del American College of Surgeons, y de la Sociedad Internacional de Heart and Lung Transplantation.
- Doctor en Medicina, con la tesis “Oclusión experimental de la arteria mesentérica superior. Su tratamiento con oxígeno por vía digestiva” con la calificación de sobresaliente. Facultad de Medicina, Universidad Buenos Aires.
- Ex Presidente de la Comisión Metropolitana del Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares.
- Premio de la Academia Nacional de Medicina, 2000.
- Miembro de la Academia Nacional de Cirugía. Director de la Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular (Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares).
- Premio de la UNESCO, 1995 (Argentina).
- Premio Trimalca, UNESCO, 1995 (París).
- Miembro fundador de CARDIAC BIOASSIST ASSOCIATION junto a Juan C. Chachques.(Paris)

En diferentes entrevistas que se le realizó el Dr. Trainini aclara que tiene una forma particular de ver a la medicina y la salud “el cuerpo con el espíritu, con la ecología y con el arte. Todo esto tiene que ver con una concepción humana más cercana de la naturaleza, con sacar a los hospitales de la situación lúgubre que tenían, darle luminosidad, estética, belleza”. Con esta mirada, mientras fue director del Htal. Presidente Perón se encargó de otorgar al Hospital una infraestructura que iba más allá de lo sanitario, con escuela primaria de adultos, escuela secundaria en dos turnos, escuela universitaria de enfermería y talleres de informática y de inglés,

abiertos a toda la comunidad. Como así también una biblioteca, un gimnasio para rehabilitación y una galería con muestras permanentes de todo tipo de expresiones.²⁸ Respecto a su desempeño como profesional afirma que el trabajo en equipo y la experiencia entre diferentes disciplinas se aplican para obtener el beneficio del grupo por encima del propio. Así aclara que la característica multidisciplinaria es necesaria cuando se pretenden conseguir objetivos complejos. Desarrollo una técnica quirúrgica propia “Técnica de Reconstrucción Elipsoidal” para restaurar la geometría del ventrículo izquierdo.²⁹ Las experiencias de implantes celulares comenzaron en el servicio de Cirugía Cardiovascular que dirigió desde el año 1987. Desde 1980 realizo trabajos de investigación internacionales junto al Dr. Juan Carlos Chachques del Hospital Pampaloni, Paris, Francia. Entre ellos la aplicación de la biología al tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca iniciada con la cardiomioplastia dinámica. También realizaron el estudio MAGNUN publicado en el año 2008, que fue auspiciado por la International Cardiac Bioassist Association , los pacientes fueron tratados en Argentina dentro de un protocolo de Cooperacion Cientifica Franco-Argentina (Hospital Eva Perón de Avellaneda y Geoges Pompidou de Paris) y participaron profesionales de ambas instituciones. Ellos en este estudio clínico afirman que el trasplante celular para la regeneración del miocardio está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la baja retención celular. Donde el objetivo fue restaurar la función de la matriz extracelular además de regenerar las células miocárdicas. Investigaron a 15 pacientes que presentaban cicatrices miocárdicas postisquémicas en el ventrículo izquierdo, con indicación de cirugía de revascularización miocárdica, junto con ella se implantaron las células de medula ósea mononucleares autologas en la cicatriz además de matriz de colágeno tipo I en la zona infartada. Los resultados obtenidos hicieron referencia a la matriz de colágeno que mostro aumento del espesor de la zona del infarto con nuevos tejidos viables, limitando la dilatación ventricular y mejorando la función diastólica. Al respecto manifestaron que dichos resultados positivos no se podrían atribuir solo a la terapia celular ya que se asoció a puentes de revascularización coronaria. Pero destacan que el uso de ese biomaterial podría crear una micro-atmosfera donde las células exógenas y endógenas encuentran un micro-ambiente óptimo para reparar con baja producción de fibrosis cicatrizal. Así la matriz de colágeno que utilizaron tenía un periodo de “biodegradabilidad” de 2 meses, y consideran que en ese lapso se

constituiría un nuevo tejido viable que contribuye a la irrigación del miocardio isquémico a partir del pericardio. También consideran que un alto porcentaje de células mononucleadas progenitoras vasculares podrían producir angiogénesis vascular.³⁰

6.2 Protocolos realizados en el Hospital Eva Perón Pcia. de Bs. As.

En los años 2002-2003 el Dr. Trainini y col. comenzaron un protocolo para determinar la utilidad clínica del Cardioimplante de Mioblastos Autologos. En esa instancia el único objetivo era comprobar únicamente la evolución a los $66 \pm 6,2$ meses de los segmentos con necrosis transmural que fueron tratados con el implante de mioblastos, sin detenerse en analizar sobrevida ni variables funcionales. Evaluaron 5 pacientes de $61 \pm 6,4$ años (rango 52-66) con cardiopatía isquémico-necrótica, que presentaron infarto previo, sin viabilidad en dicha zona y debían ser revascularizados por presentar isquemia en otros segmentos del miocardio. Uno de ellos falleció por insuficiencia cardíaca secundaria a un nuevo infarto a los 13 meses, por tal motivo fue descartado dicho análisis. Todos los pacientes tenían síntomas clínicos de IC en clase funcional II y evidenciaban isquemia miocárdica en el territorio de la arteria descendente anterior. Respecto a la localización del infarto se encontraron divididos en íferoposterior (n=1), inferior (n=1) e inferolateroposterior (n=2). Los mioblastos se obtuvieron vía biopsia del musculo deltoides o vasto lateral de cada paciente 3 o 4 semanas previas al implante. Estos serian cultivados hasta el día del implante junto con suero autologo obtenido de la sangre. Los resultados obtenidos de este estudio clínico sobre 68 segmentos pasibles de estudio en los cuatro enfermos sobrevivientes a los $66 \pm 6,2$ meses hubo un retroceso de los segmentos con infarto transmural y un incremento en los segmentos no transmurales e isquémicos. Los segmentos con compromiso transmural retrocedieron de 15 a 3, reducción de 80%. El equipo de profesionales de este estudio analizo y considero que el aumento global de los segmentos no transmurales correspondió a segmentos incorporados por el avance de la enfermedad o a expensas de los transmurales por retroceso del tejido fibrotico. Ya que el análisis mostro un aumento de los segmentos no transmurales de 7 a 9 de manera global pero, los segmentos no transmurales registrados originariamente en el preoperatorio descendieron de 7 a ninguno. (ver Anexo IV). En relación a las variables

funcionales entre los tres y cinco años no hubo cambios significativos aunque en el análisis global observaron una estabilidad clínica respecto de la clase funcional, la FEVI y DDVI (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo). Ellos no pudieron dar explicaciones exactas sobre el mecanismo por el cual se mejora la performance del corazón pero sugieren que el implante de células musculares incrementaría la elasticidad regional con probabilidad de modificar la matriz celular y mejorar la remodelación ventricular.³¹⁻³²

El Dr. Trainini y equipo continuo investigando, así de abril a diciembre de 2003 realizaron un estudio preclínico donde incluyeron una muestra de 9 pacientes. Donde la selección fue células mononucleares de la medula ósea con inclusión de células progenitoras endoteliales. En esa circunstancia el objetivo fue comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante en pacientes con disfunción ventricular como consecuencia de secuela necrótica postinfarto, valorar los cambios en la motilidad segmentaria de las áreas no viables y los cambios clínicos, ambos en el seguimiento promedio de 7 ± 2.5 meses. El modelo se baso en pacientes con una franja del ventrículo izquierdo viable, pasible de revascularización de la arteria descendente anterior únicamente sin circulación extracorpórea, de este modo evitar agregado de variables de perfusión que obstaculicen los resultados. Los 9 pacientes eran todos del sexo masculino de 54.8 ± 11.9 años, presentaban síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca en clase funcional II-III; los segmentos comprometidos fueron 74 en total por paciente 8.2 ± 3.1 . A diferencia del estudio de mioblastos en este caso la muestra de células mononucleares de medula ósea se realizo 6 hs antes de la cirugía, lapso en que fue procesada para su utilización. Los resultados obtenidos en este estudio mostro respecto a los 74 segmentos tratados recuperaron 43, un 58% del total. Del ese total 54 presentaban compromiso transmural y 20 no transmural, la recuperación fue del 46% en los primeros mientras que en los segundos la cifra se incrementó un 90%. La evolución por paciente fue de 8.2 ± 3.1 segmentos no viables se redujo a 3.4 ± 2 . (ver Anexo V). En este análisis tuvieron en cuenta los segmentos acinéticos y discineticos, los hipocineticos se excluyeron del análisis para evitar el posible efecto benéfico sobre ellos de la cirugía de revascularización miocárdica, más allá que estos segmentos fueron tratados con implante en el mismo acto operatorio. La mejoría en la clase funcional y la fracción de eyección según ellos describen fue significativa, así la CF paso de 2.4 ± 0.5 a 1.2 ± 0.4 , mientras que la FEVI se

incrementó de 25.8 ± 7.3 a 40.2 ± 14.6 %. En el seguimiento uno de los pacientes falleció de muerte súbita luego de completado el análisis a los 9 meses del procedimiento. Dentro de los puntos que el equipo de investigación dejó planteado, e respecto en la regeneración miocárdica fue el acoplamiento electromecánico entre el musculo cardíaco y las células implantadas, lograr demostrarlo fehacientemente in vivo, ya que si bien hallaron discos intercalares responsables de las uniones intercelulares en los implantes sobre territorios miocárdicos normales, esto no pudo ser comprobado en las áreas fibroticas. Por otro lado, pensó en la posibilidad de que al realizar implantes repetidos y periódicos de células poder lograr reducir progresivamente el tamaño del infarto en miocardiopatías isquémicas o intentar mejorar de manera gradual la enfermedad en miocardiopatías no isquémicas.³³⁻³⁴

6.3 Protocolo y Evolución a los 43 meses.

En este protocolo de investigación Jorge C. Trainini y su equipo plantearon la posibilidad de un modelo crónico fibrotico e investigaron si el implante celular podía modificar la cicatriz fibrotica en el seguimiento alejado. Así se plantearon un estudio para observar los cambios producidos en las áreas no viables, metabólicamente inactivas e irrevascularizadas implantadas con células; el principal objetivo fue comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante de células de medula ósea en pacientes con disfunción ventricular secundaria a secuela necrótica y evaluar las modificaciones clínicas y en la motilidad segmentaria de las áreas no viables. Incluyeron 13 pacientes de sexo masculino que tenían 53.6 ± 10.3 años todos con síntomas de insuficiencia cardíaca. Los segmentos fibroticos estudiados por pacientes eran 6.77 y un total de 88. En el estudio se realizó cirugía de revascularización cardíaca e implante celular y los resultados obtenidos fueron respecto a la FEVI se incrementó del $26,4 \pm 8,6\%$ al $34,6\% \pm 13\%$; la CF (NYHA) paso de $2,4 \pm 0,5$ a $1,1 \pm 0,3$ y del análisis de los segmentos fibroticos tratados de los 88 se recuperaron 42 un 47%, mientras que los segmentos no viables por pacientes se redujeron de $6,77$ a $3,5$. (ver Anexo VI). El seguimiento que realizaron comprendió un total de 17.504 días con un promedio por paciente de 1.346 ± 590 días. Del total de la muestra fallecieron 4 pacientes a los 248, 1.010, 1.937 y 1.120 días, tres de causa extracardiacas (cáncer de esófago, accidente de tránsito y accidente cerebrovascular) y el cuarto de insuficiencia cardíaca, respectivamente. En este trabajo luego de los

resultados, el equipo de investigación pensó la posibilidad de tener confirmación de los mismos en estudios aleatorizados con un número mayor de pacientes, y efectuar una planificación de tratamientos con células autólogas como recurso cotidiano para la regeneración de los tejidos en los pacientes con miocardiopatías.³⁵⁻³⁶ .

III. MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Tipo de diseño.

La investigación realizada tiene un diseño observacional, descriptivo y retrospectivo.

2. Universo.

El universo de esta investigación son los pacientes con disfunción miocárdica de distinta etiología

3. Muestra.

Pacientes con miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca que fueron trasplantados con células madre.

4. Criterios de inclusión.

Investigaciones y ensayos clínicos sobre trasplante células madre en pacientes con miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca.

5. Criterios de exclusión.

Investigaciones y ensayos clínicos sobre trasplante de células madre en pacientes con patologías no miocárdicas.

6. Fuentes e instrumentos.

Se utilizaron revistas de cardiología, sitios web y bibliografía.

IV. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos según los diferentes estudios clínicos estudiados mostraron de manera general mejoría en la fracción de eyección (FE), de la clase funcional (FC), en la recuperación de segmentos no viables, en la función del ventrículo izquierdo y la calidad de vida del paciente en el corto y largo plazo. No mostraron efectos adversos inmediatos al post implante aunque en el largo plazo algunos pacientes fallecieron por motivos no cardiológicos y cardiológicos, dentro de estos últimos la mayoría tenían insuficiencia cardiaca como patología cardiológica de base.

La experiencia en los ensayos sobre miocardiopatía isquémica mostro mejoría persistente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una reducción significativa del tamaño de infarto afectando de manera beneficiosa en los procesos de remodelación postinfarto, incluso a los tres meses y a los cinco años después del trasplante intracoronario de células madre. El estudio de Juan M. Senior y col. menciona que la administración de factor de crecimiento de granulocitos junto con las células madre permite la movilización de células progenitoras derivadas de la medula ósea y la expresión de moléculas de adhesión vascular y su utilización en cardiopatía isquémica contribuye a preservar la función ventricular sin aumentar la tasa de reestenosis u otros efectos adversos importantes.

Los estudios en pacientes con miocardiopatía dilatada revelaron mejoría en la clase funcional de la NYHA (FC), en la FE con una reducción en volúmenes de fin de sístole y sin cambios en los volúmenes de fin de diástole, además hubo una mejora significativa en calidad de vida y estado funcional en seguimiento al 1 mes y al término de 3 años. Sin embargo, en el estudio de J. Batolucci et al. detalla que la mejora en la función ventricular se perdió después de cuatro meses de seguimiento, con un deterioro progresivo de algunos parámetros, que volvió a niveles similares a los valores preoperatorios.

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca mostraron que en determinados pacientes la mejora funcional resulto muy clara mientras que en otros no hubo cambios funcionales e incluso empeoro la FE. En relación a la clase funcional (NYHA) y la FEVI, presentaron una mejoría durante el seguimiento a largo plazo al igual que la calidad de vida. El ensayo de José Suarez de Lezo at.col presento que tras la infusión intracoronaria seis pacientes precisaron rehospitalización por insuficiencia cardiaca y tres por angina; tres pacientes necesitaron nueva revascularización, dos de ellos porque presentaron reestenosis y el otro por progresión de la enfermedad coronaria.

Los protocolos realizados por el Dr. Jorge C.Trainini y col. sobre la terapia con mioblastos autologos lograron restaurar la matriz extracelular y mostraron aumento del espesor de la zona del infarto con nuevos tejidos viables, limitando la dilatación ventricular y mejorando la función diastólica. Afirman que los pacientes no presentaron arritmias durante el protocolo debido a que el suero utilizado para la suspensión celular era autologo y no bovino como se estaba utilizando en otros

ensayos clínicos. Por otro lado, en los protocolos de células de medula ósea se observó la mejoría en la clase funcional y la fracción de eyección de manera significativa, respecto a la evolución de segmentos no viables se produjo una marcada reducción.

V. DISCUSIÓN.

La población seleccionada para su estudio tienen de manera uniforme las características clínicas y estructurales cardiacas más allá que entre ellos hay diferentes miocardiopatías, así forman una serie homogénea de pacientes con difícil tratamiento y alto riesgo de mortalidad. Dentro de la gran gama de patologías cardiacas para el equipo de Jorge C. Trainini “el mayor interrogante lo presenten las miocardiopatías dilatadas no isquémicas como la enfermedad de Chagas-Mazza, con daño difuso del miocardio y pérdida progresiva y más o menos uniforme de cardiomiocitos; ya que la escasa experiencia en estas patologías obliga a la prudencia en la selección de pacientes y, en consecuencia, a escoger solo a los que se presentan sintomáticos a pesar del tratamiento médico optimizado y que

presenten dificultades para ser trasplantados en un tiempo razonable”.³⁷ Respecto a la cardiomioplastia J. Bartolucci y col. en su ensayo “Estado actual de la terapia con células madre en el tratamiento de las cardiopatías” considera importante resaltar que “la terapia celular es complementaria al tratamiento farmacológico convencional, habiéndose descrito su asociación sinérgica en estudios experimentales”.³⁸ Aunque, el tratamiento con implante de células madre en todos los ensayos clínicos muestran una eficacia terapéutica a nivel de la capacidad funcional, de la función ventricular, de los cambios en la viabilidad y la calidad de vida, tanto en la evolución postoperatoria como en el largo plazo. Sin embargo, en el estudio clínico “Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de medula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular”, el equipo de José Suarez de Lezo afirma que sus hallazgos “indican que la infusión intracoronaria puede suponer un beneficio funcional de dimensiones reducidas, aunque en determinados pacientes se observa una mayor ganancia; podríamos distinguir entre respondedores y no respondedores en términos de función ventricular”.³⁹ Por otro lado, en el ensayo clínico de “Cardioimplante con células

madre. Evoluciona 43 meses” Trainini y col. menciona que “la experiencia hace ver mas allá de todas las incógnitas planteadas indicios de eficacia terapéutica tanto a nivel de la capacidad funcional del paciente y de la función ventricular, como así mismo cambios positivos en la viabilidad miocárdica. Es dable esperar, que estos enfermos puedan presentar en su evolución, debido a recuperación de tejidos, cuadros de angina de pecho que antes no expresaban (experiencia propia con mioblastos, dado que estos producen fundamentalmente miogenesis y las células madre angiogenesis)”.⁴⁰ Este grupo de investigadores en su protocolo de “Cardioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica” aseguran que “son varios los trabajos que han demostrado que la utilización de células progenitoras de la medula ósea en pacientes con infarto agudo de miocardio o miocardiopatía isquémica crónica puede beneficiar el proceso de remodelación. A pesar de que opinen que implica una cuestión por resolver, al ser

las más estudiadas parece que las células mononucleares de medula ósea autologas son las que mejor resultados generan pero no está definido la cantidad de intervenciones que deben hacerse, con qué tiempo de intervalo y si esta implementación puede lograr mayores resultados que los ya obtenidos.⁴¹ Otro punto también que han detallado los diferentes estudios es buscar la vía de administración óptima para tener la posibilidad de repetirla de acuerdo a las necesidades del paciente. En el ensayo clínico de “Implante cardiaco de mioblastos. Resultados en el seguimiento a cinco años.” Juan C. Chachques y Jorge C. Trainini confirman que “es posible que repetidos y periódicos implantes de células puedan llegar a ser necesarios para reducir progresivamente el tamaño del infarto en miocardiopatías isquémicas o gradualmente mejorar la enfermedad en miocardiopatías no isquémicas. Esta opción deberá ser desarrollo de un catéter percutáneo para poder injertar las células o utilizar la vía intracoronaria.”⁴² Ya que los implantes realizados en los ensayos clínicos estudiados son por vía intracoronaria en el mismo acto que la cirugía de revascularización. En este aspecto, las vías intraventricular como endovenosa utilizadas en los estudios presentan la dificultad de que la infusión celular sea colocada de forma directa en la zona necrótica afectada. Sin embargo según el Dr. Trainini en su libro “Regeneracion Cardiaca” asegura que otro interrogante por dilucidar es si la regeneración cardiaca es igual en el tratamiento de pacientes que no deban ser revascularizados, ya que no hay intervenciones de este tipo en los estudios evaluados.⁴³ Al respecto JC. Chachques y col. en su ensayo “Asistencia y regeneración del miocardio combinado terapia celular e ingeniería de tejidos. Resultados estudio clínico MAGNUM” menciona que “entre los límites de este estudio debe considerarse la asociación de la cirugía de revascularización coronaria a la terapia celular. Por ese motivo la mejoría clínica y funcional no puede atribuirse exclusivamente al nuevo tratamiento biológico.”⁴⁴ En referencia la eficacia de la terapia celular vs revascularización y los segmentos no viables de miocardio recuperados el ensayo “Cardiomioplastia celular con medula ósea autologa en pacientes con miocardiopatía isquémica” de Trainini y equipo afirman 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 discineticos y acineticos pudo deberse al implante celular".⁴⁵ La evidencia disponible es consistente en demostrar la seguridad del tratamiento con células madre autologas en pacientes cardiopatas. No obstante no se puede afirmar que disminuya la mortalidad debido a que los (n=) de los ensayos clínicos no son suficientes para evaluar dicha variable. Y debido a que la mayor cantidad de los pacientes fallecidos se encuentran en los estudios de miocardiopatías crónicas otro punto a tener en cuenta para resolver es los criterios de selección de pacientes proclives a esta modalidad de tratamiento. Debe considerarse que más allá que los estudios presentan un serie breve en cuanto a número de pacientes los resultados hallados demuestran la factibilidad y la seguridad del cardioimplante celular y lo posicionan como una esperanza en el tratamiento de la miocardiopatías severas.

VI. CONCLUSIONES.

Los estudios de investigación analizados afirman que el implante de células madre autologas muestran mejoría clínica en los pacientes tratados pero, el mecanismo por el cual las células progenitoras mejoran la función cardiaca no se encuentra del todo definido, aunque sí se sabe de la existencia de la miogénesis y angiogénesis inducida por factores de crecimiento y la regeneración del tejido cardiaco.

La recuperación miocárdica en el ámbito clínico recién comienza y son necesarios ensayos más numerosos para demostrar que la técnica además de segura y factible es eficaz.

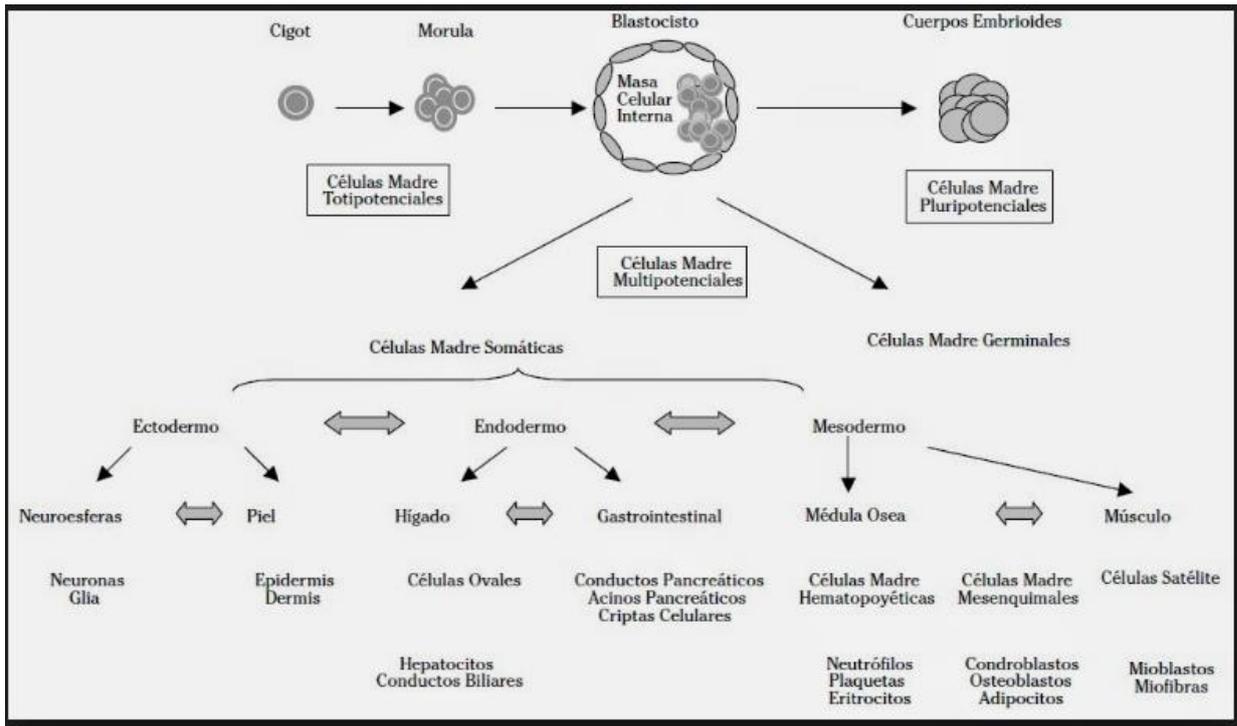
La medicina regenerativa mediante el uso de células madres o regenerativas detiene la remodelación del miocardio, mejora la función del miocardio, aumenta la fracción de eyección y evita la progresión de las miocardiopatías a insuficiencia cardiaca. En el curso de los años el efecto del tratamiento sostiene los resultados obtenidos y

mejoran la sobrevida. Respecto a la mortalidad se necesitan estudios randomizados con una muestra representativa para poder dar una respuesta.

La cardiomioplastia celular se está convirtiendo en un camino prometedor para la creación de un “miocardio bioartificial”,

ANEXOS

ANEXO I



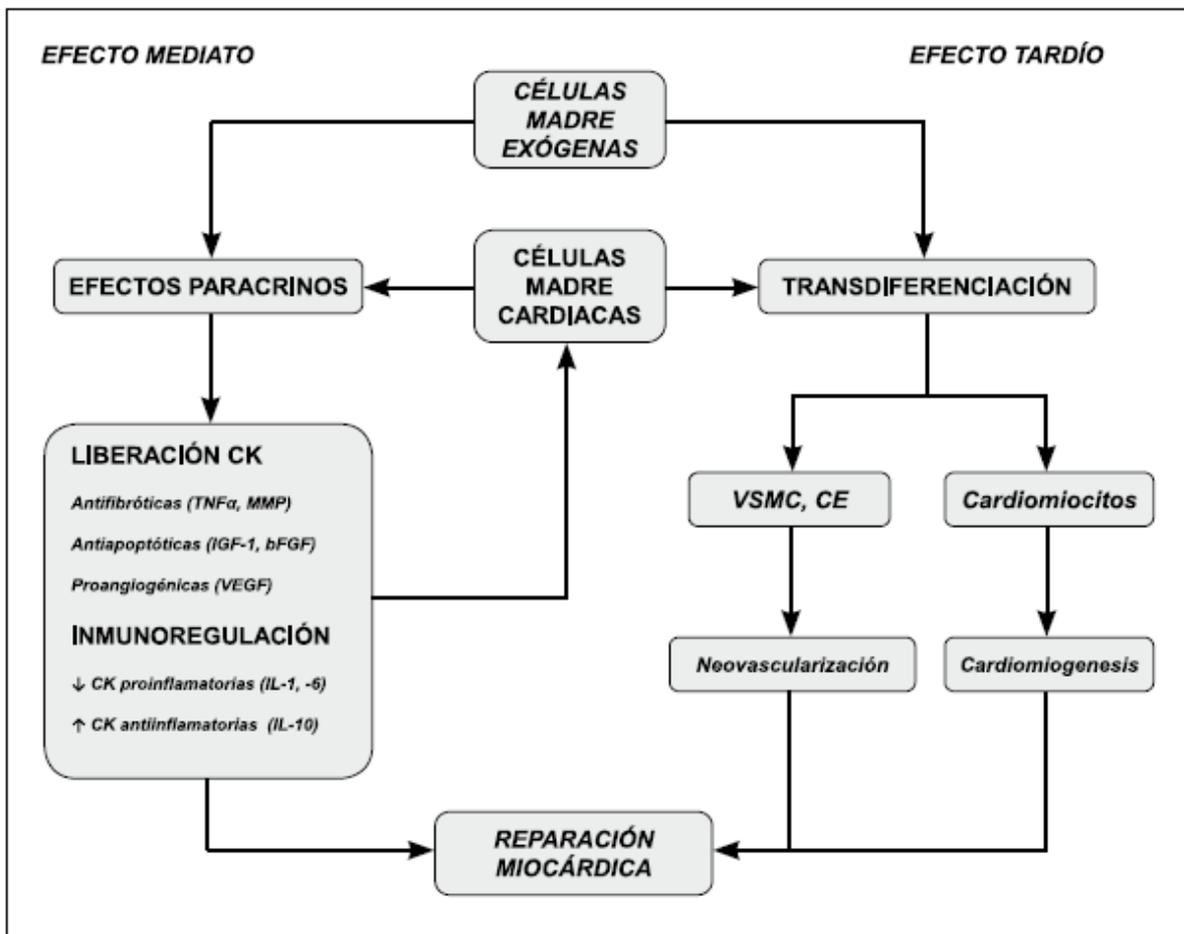
Modelo jerárquico de las células madre de acuerdo con su potencial extraído de⁴⁶

ANEXO I

CELULAS DIFERENCIADAS		CELULAS INDIFERENCIADAS	
MIOBLASTOS	*Fácil Obtención	CELULAS	*Diferenciación a cualquier tipo celular

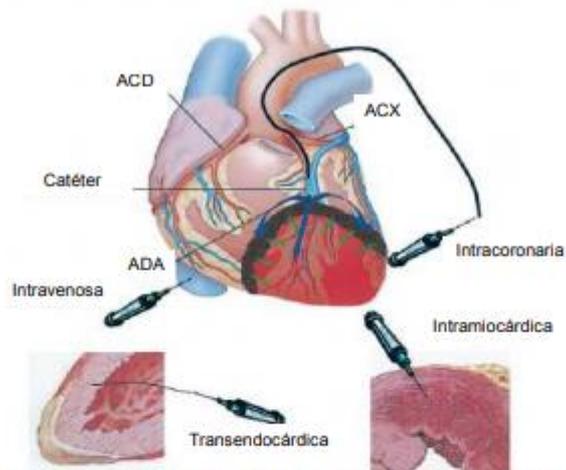
ESQUELETICOS	<ul style="list-style-type: none"> *Capacidad de regenerarse *Tolerancia a la isquemia *Capacidad de multiplicación y migración a zonas donde se requiere miocitos *Diferenciación a cel. Musc. No cardiacas *No forman uniones GAP 	EMBRIONARIAS STEM CELL	<ul style="list-style-type: none"> *Formación de uniones GAP *Formación de Teratomas
CELULAS MUSCULARES LISAS	<ul style="list-style-type: none"> *Capacidad de regenerarse *No contracción espontanea 	CELULAS MADRE DE MEDULA OSEA (MO)	<ul style="list-style-type: none"> *Diferenciación a cel. Musc. Cardiacos *Formación de uniones GAP *Trandiferenciacion in vivo/ in vitro *HEMATOPOYETICAS generan angiogénesis, vasculogenesis y cel. Musc. Cardiacas *MESENQUIMALES generan miocitos cardiacos (menos de 2% de la MO) *SIDE POPULATION CELLS (SP) Diferenciación a cel. Hematopoyética Diferenciación a cel. Con características de musculo cardiaco y endotelio *MAPCS Células pluripotenciales Diferenciación similar a célula madre embrionaria Proliferación in vitro más de 120 divisiones celulares sin aparente envejecimiento
MIOCITOS FETALES	<ul style="list-style-type: none"> *Origen no autologo *Inconvenientes Éticos para obtención *Formación de uniones GAP 		
CELULAS ENDOTELIALES	<ul style="list-style-type: none"> *Utilidad previa al implante de células Contráctiles *Angiogénesis *Refuerzo y éxito para el implante 		

ANEXO II



Mecanismo de acción terapéutica de las células madre. Se exponen de forma simplificada los principales mecanismos por los que la terapia celular contribuye a la reparación miocárdica en infarto agudo de miocardio y miocardiopatías crónicas de diversa etiología. CK: citoquinas. TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa. IGF-1:Factor de crecimiento insulínico tipo 1. bFGF: Factor de crecimiento fibroblasto básico. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular. VSMC: Células de músculo liso vascular. CE: Células endoteliales. Extraído de⁴⁷

ANEXO III



Diferentes opciones para el implante de células madre en el miocardio. El área en rojo representa un infarto apical y las flechas en azul las posibles rutas de migración de las células por la circulación coronaria. ACX: arteria circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior. Modificado de Strauer B., Kornowski R. *Circulation*.2003;107:929-934.

Extraído de⁴⁸

	T	Segmentos viables			Nuevos	Totales
		No T	Isquémicos	Normales		
Preimplante	6+4+3+2 15	1+0+3+3 7	0+2+0+0 2	10+11+11+12 44		68
6 meses	2+4+1+1 8*	3+0+2+2 7	0+0+0+1 1	12+13+14+13 50	0+2+0+0 2	68
33 meses	2+1+0+0 3#	3+3+2+2 10	1+0+2+1 4	11+9+13+12 45	0+4+0+2 6	68
66 meses	2+1+0+0 3#	3+2+2+2 9	0+0+0+3 3	12+12+15+12 51	0+2+0+0 2	68

T: Transmurales. No T: No transmurales. Los números superiores indican cantidad de segmentos en cada uno de los 4 pacientes.
El número inferior indica el total de los segmentos en los 4 pacientes.

*p = 0,0082 *versus* preimplante.

#p = 0,0005 *versus* 6 meses.

Segmentos transmurales, no transmurales (no T), e isquémicos. Evolución a los 6, 33 y 66 meses. Estudio de Implante cardíaco de mioblastos. Resultados en el seguimiento a 5 años.

Extraído de⁴⁹

Paciente	Preimplante	Segmentos viables			Sin mejoría
	T	No T	Isquémicos	Normales	T
1	6	3	0	1	2
2	4	2	0	1	1
4	3	2	0	1	0
5	2	2	0	0	0
Totales	15	9	0	3	3

T: Transmurales. No T: No transmurales.

Evolución de los segmentos transmurales por paciente a los 66 meses. Estudio de Implante cardíaco de mioblastos. Resultados en el seguimiento a 5 años. Extraído de⁵⁰

ANEXO V

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

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

Recuperación de segmentos (7 ± 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.

Estudio Cardiomiop. celular con med. ósea autóloga en pacientes con miocardiopatías isquémica.⁵¹

ANEXO VI

N	Sexo	Edad (años)	Seguimiento (días)	DDVI (mm)		CF NYHA		FEVI %	
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	M	69	248	63	48	3	1	26,7	52
2	M	47	2022	68	82	2	1	21	26
3	M	47	1975	45	54	2	1	32	50
4	M	54	1010	56	57	3	1	19	20
5	M	44	1400	60	60,7	2	1	21	24
6	M	43	1900	59	56	2	1	19	28
7	M	53	1120	71	63	3	2	15	30
8	M	78	193	65	48,5	2	1	33	59
9	M	52	1180	57	57	2	1	30	31
10	M	52	1651	66	59	2	1	40	52
11	M	56	1626	74	67	3	1	26	27
12	M	59	1618	64	65,2	2	1	35	32
13	M	43	1561	80	80,5	3	2	26	19
		53,6±10,3	1346±590	63,7±8,8	61,4±3,8	2,4±0,5	1,1±0,3	26,4±8,6	34,6±13
				p=ns		p<0,0003		p<0,02	

Implante celular preoperatorio y seguimiento a los 43 meses (n=13). Estudio Cardioimplante con células madre. Evolución 43 meses. Extraído de⁵²

Paciente	Nº segmentos no viables preimplante	Nº segmentos recuperados posimplante
1	5	2
2	6	4
3	3	3
4	1	0
5	4	4
6	7	6
7	13	5
8	8	3
9	7	2
10	6	3
11	9	2
12	10	5
13	9	3
Total	88	42 (47%)

Recuperación de segmentos por paciente. Estudio Cardioimplante con células madre. Evolución 43 meses. Extraído de⁵³

VII. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
- ² Disponible en: <http://www.abc.es- REDACCION-BARCELONA- 04/10/2014>
- ³ Disponible en: <http://edant.clarin.com/diario/1998/05/31/e-05701d.htm>
- ⁴ Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.013>
- ⁵ Izhak K,Lior G. Human embryonic stem cell derived cardiomyocyte for Myocardial repair; present state and future perspective. J Israel Heart Soc 2002;12(2):4-11.
- ⁶ Nadal-Giñard B. Introducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante. Rev Esp Cardiol 2001;54:543-50
- ⁷ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo I pag.3-4
- ⁸ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo II pag.23-24
- ⁹ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo I pag.5
- ¹⁰ Terapia con células madre en cardiopatías-J. Bartolucci et al.Rev Med Chile 2014;142:1034-1036
- ¹¹ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo 5 pag.46-48
- ¹² Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo 9 pag.95-100
- ¹³ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires:Magister Eos,2005. Capítulo I pag.6
- ¹⁴ JC Chachques y col. Asistencia y regeneración del miocardio. Rev.Insuf.Cardiaca 2007;Vol.3.1-3
- ¹⁵ Birgit Assmus,Volker Schächinger,Claudius Teupe,Martina Britten et. al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation Res Cadiol. 2002;106:3009-3017
- ¹⁶ Juan M. Senior y col. Trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea y factor de crecimiento granulocítico en cardiopatía isquémica aguda y crónica. Rev.Colombian Cardiol. 11/2007;vol14.6:341-349
- ¹⁷ Muhammad Yousef, et al. The BALANCE Study: Clinical Benefit and Long-Term Outcome After Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Patients With Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. June 2009. Vol.53.Issue24
- ¹⁸ Juan M. Senior y col. Trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea y factor de crecimiento granulocítico en cardiopatía isquémica aguda y crónica. Rev.Colombian Cardiol. 11/2007;vol14.6:341-343
- ¹⁹ J.Bartolucci et al.Resultados a largo plazo del trasplante intracoronario de células mononucleares medulares en cardiopatía de diversa etiología. Rev.Med.Chile 2015;143:415-423
- ²⁰ Renato Abdala Karam Kalil et al. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear stem cells by mini-thoracotomy in dilated cardiomyopathy: technique and early results. Sao Paulo Med. J. São Paulo Mar. 2008. vol.126 no.2
- ²¹ Sandeep Seth et al.The ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy)Trial.Journal of the American College of Cardiology.April 2010.Vol.55;
- ²² Trainini JC, Lago NE, Alvarez M, et al. Implante de células madre mononucleares de médula ósea como tratamiento alternativo en la miocardiopatía dilatada no isquémica. J Am Coll Cardiol. 2006; 47 (4 Suppl A): A80.
- ²³ Juan Carlos Chachques. Tratamiento biológico de la Insuficiencia Cardiaca Chagastica. Rev.Arg.de Cirug.CV.VolX;2:74
- ²⁴ José Suarez de Lezo et al. Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular. Rev.Esp.Cardiol.2010;63(10):1127-35
- ²⁵ Noel Gonzalez Jimenez et al. Stem cell, una alternativa al trasplante cardiaco en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Sep.2014.Inst.Super.de Cs.Med.de la Habana
- ²⁶ Jorge Bartolucci y col. Resultado a largo plazo del trasplante intracoronario de células mononucleares de médula ósea autóloga en pacientes con cardiopatía dilatada de diversa etiología.Rev.Med.Chile 2015;143:415-423.
- ²⁷ Oscar Gonzalez-Ramella y col. Implante de células mononucleares autólogas no manipuladas de médula ósea en insuficiencia cardiaca por enfermedad coronaria crónica. Rev.Hematol.Mex 2012;13(2)49-57
- ²⁸ Disponible en: <https://laciudadavellaneda.com.ar/dr-jorge-trainini-el-objetivo-de-esta-gestion-es-juntar-al-cuerpo-con-el-espíritu-con-lo-ecológico-y-con-el-arte/>
- ²⁹ Dr.Jesus Herrero. Art.Docuemental Dr. Jorge Trainini. Células Madre.Rev.Arg.Cirug.CV.Sept.2009.Vol.VII.(5) 223-229
- ³⁰ Juan C.Chachques, Jorge C. Trainini y col. Asistencia y regeneración del miocardio combinado terapia celular e ingeniería de tejidos. Resultados del estudio clínico MAGNUM.Rev.Insuf.Cardiaca,2007.Vol.3, 1:2-4
- ³¹ Jorge C.Trainini y col. Protocolo de estudio del Cardioimplante de Mioblastos autologos. Htal. Interzonal Gral. Ag. Pte Peron. Serv. Cardilogia. Periodo 2001-2002.
- ³² Jorge C.Trainini y col. Implante cardiaco de mioblastos.Resultado en el seguimiento a cinco años. Rev.Arg.Cardio.Nov.-Dic.2008-Vol76 nº96

-
- ³³ Jorge C. Trainini y col. Cardioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madres). Rev. Arg. Card. Nov/Dic. 2004 Vol. 72 n°6
- ³⁴ Jorge C. Trainini. Protocolo de investigación de Cardiomioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con cardiomiopatía necrótica. Htal Presidente Peron Bs.As.-Htal. Rossi, La Plata-Htal. Argerich- Fundación Favalaro Bs.As. Abril-Dic. 2003
- ³⁵ Jorge C. Trainini. Protocolo de investigación sobre Carimplante de células madre. Evolucion a los 43 meses. Htal. Presidente Peron-Htal. Aregerich Bs.As. Abril. 2003.
- ³⁶ Jorge C. Trainini y col. Cardioimplante con células madre. Evolucion a 43 meses. Rev. Arg. Card. Sep-Oct. 2009. 380-385
- ³⁷ Jorge C. Trainini y col. Resultados alejados del implante miocárdico de células madre en la miocardiopatía chagásica. Rev. Arg. Cardio. Julio-Ag. 2007. Vol 75 n°4. pag 260
- ³⁸ J. Bartolucci et al. Estado actual de la terapia con células madre en el tratamiento de las cardiopatías. Rev. Med. Chile 2014; 142. pag 1041
- ³⁹ José Suarez de Lezo et al. Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de medula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular. Rev. Esp. Cardiol. 2010; 63(10): pag. 1133
- ⁴⁰ Jorge C. Trainini y col. Cardioimplante con células madre. Evolucion a 43 meses. Rev. Arg. Card. Sep-Oct. 2009. 383
- ⁴¹ Jorge C. Trainini y col. Cardioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madres). Rev. Arg. Card. Nov/Dic. 2004 Vol. 72 n°6. pag 423
- ⁴² Jorge C. Trainini y col. Implante cardiaco de mioblastos. Resultado en el seguimiento a cinco años. Rev. Arg. Cardio. Nov.-Dic. 2008-Vol 76 n°6.
- ⁴³ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires: Magister Eos, 2005.
- ⁴⁴ Juan C. Chachques, Jorge C. Trainini y col. Asistencia y regeneración del miocardio combinado terapia celular e ingeniería de tejidos. Resultados del estudio clínico MAGNUM. Rev. Insuf. Cardiaca, 2007. Vol. 3, 1:7
- ⁴⁵ Jorge C. Trainini y col. Cardioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madres). Rev. Arg. Card. Nov/Dic. 2004 Vol. 72 n°6. pag 423
- ⁴⁶ Juan Carlos Chachques. Jesús Herreros. Jorge C. Trainini. Regeneración Cardiaca. 1ª ed. Buenos Aires: Magister Eos, 2005.
- ⁴⁷ J. Bartolucci et al. Estado actual de la terapia con células madre en el tratamiento de las cardiopatías. Rev. Med. Chile 2014; 142. pag 1036
- ⁴⁸ Dra. María Florencia Cerda Jorgi. Cardioimplante de Células Madre. Revisión de Tema. Osecac. Car. 63. Año 2014. Pag. 20
- ⁴⁹ Jorge C. Trainini y col. Implante cardiaco de mioblastos. Resultado en el seguimiento a cinco años. Rev. Arg. Cardio. Nov.-Dic. 2008-Vol 76 n°6. pag. 466
- ⁵⁰ Jorge C. Trainini y col. Implante cardiaco de mioblastos. Resultado en el seguimiento a cinco años. Rev. Arg. Cardio. Nov.-Dic. 2008-Vol 76 n°6. pag. 466
- ⁵¹ Jorge C. Trainini y col. Cardioplastia celular con medula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madres). Rev. Arg. Card. Nov/Dic. 2004 Vol. 72 n°6. pag 420-423
- ⁵² Jorge C. Trainini y col. Cardioimplante con células madre. Evolucion a 43 meses. Rev. Arg. Card. Sep-Oct. 2009. 382
- ⁵³ Jorge C. Trainini y col. Cardioimplante con células madre. Evolucion a 43 meses. Rev. Arg. Card. Sep-Oct. 2009. 383