Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5638

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Reparación de infarto del miocardio con implante intracoronario de células madre (*stem cells*).

Mejoría precoz de la función ventricular y la isquemia (primeros informes del estudio TECELCOR)

Roberto Fernández-Viña, MD.[1]; Francisco Vrsalovic, MD.[1]; Oberdan Andrin, MD.[1]; Jorge Saslavsky, MD.[1]; Luis Geffner, MD.[2]; Liliana Camozzi, Biochem [5]; Andrés Pinto, Tch.[1]; Mercedes Troncoso, Tch.[1]; Juan Guilmen, Tch.[1]; Lorena García, Tch.[1]; Diana Dlugovitzky, MD.[6]; Juan Diez, MD.[7]; Carla D'Ádamo, MD.[4]; Federico Benetti, MD.[2]; Marcelo A. Fernández-Viña, Ph.D.[3]; Pathel Amit, MD.[8].

Buenos Aires, Argentina; Washington DC., Dallas, Texas, USA.

Veinte pacientes que sufrieron infarto de miocardio anterior extenso con 5 y hasta 72 horas de evolución, se sometieron a angioplastia trasluminal percutánea (PTCA) primaria con *stent*. La fracción de eyección ventriculográfica osciló entre 21% y 30% y estuvo en correlación con la ecocardiografía bidimensional. Entre los 7 y 12 días se les implantaron, a través de la arteria coronaria descendente anterior y con oclusión de la vena coronaria anterior, células mononucleares CD $34^{(+)}$ y $CD38^{(-)}$ extraídas de la médula del paciente en una cantidad promedio de 22 x 10 p6. Se efectuaron controles ecocardiográficos cada 7 y hasta 60 días, en los cuales se observó un progresivo aumento de la fracción de eyección (FE) desde 25% hasta 45% en los primeros 60 días, y mejoría a los 90 días de la FE de 80%. Entre los 90 y 120 días se efectuó vertriculografía y coronariografía y se observó permeabilidad de todos los *stents* implantados y mejoría de la FE de 80% en todos los pacientes con respecto a la FE basal. Los estudios de Spect fueron negativos con ergometrías negativas a los 700 Kg. Este grupo fue comparado con 16 pacientes sometidos sólo a PTCA primaria con *stent* observándose un incremento de la FE de 45% con respecto a la FE basal en los 90 días; se presentaron 12% de reestenosis.

CONCLUSIONES: el implante de células madre (*stem cells*) mejora el desempeño del ventrículo izquierdo luego del infarto de miocardio y al parecer evita la reestenosis coronaria post-implante de stent.

PALABRAS CLAVE: *células madre*, infarto del miocardio, implante celular, angiogénesis, miogénesis.

Twenty patients who suffered extensive anterior myocardial infarction with an evolution of 5 to 72 hours were submitted to a primary PTCA with Stent. The ventricular ejection fraction oscillated between 21 to 30% in correlation to the bidimensional echocardiography. Between the 7^{th} and 12^{th} day, mononuclear $CD34^{(+)}$ and $CD38^{(-)}$ cells extracted from the patient's bone marrow were implanted through theanterior descendent coronary artery, with occlusion of the anterior coronary vein, in an average amount of 22 x 10 p6. Echocardiographic controls were performed each 7 days until 60 days, noticing a progressive increment in the ejection fraction (EF) from 25 to 45% in the first 60 days, and an improvement of the EF up to 80% after 90 days. Between 90 and 120 days after, a coronary ventriculography was performed, and the permeability of all the implanted Stents and an improvement of the EF up to

(1) Don Roberto Fernández Viña Foundation, Argentina
(2) Benetti Foundation, Argentina
(3) Prof. Georgetown University Department of Oncology, Georgetown University, & Medical Center, MD Anderson Medical Center Houston University, Washington, DC., USA
(4) Centro Cardiovascular San Nicolás
(5) Reproductive Bioq. Inmunologic SAEGRE, Argentina
(6) Investing. Pal FAC. Medicina, Rosario, Argentina
(7) Facultad de Medicina, Rosario, Argentina
(8) Department of Surgery, Baylor University Medical Center, Dallas, TX

Correspondencia: Roberto Fernández Viña, MD. Don Roberto Fernández Viña Foundation, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: funfernandezvina@cablenet.com.ar

80% with respect to the basal EF, were observed. The Spect studies were negative with negative ergometry at 700 KGM. This group of patients was compared with 16 patients who were submitted only to primary PTCA with stent. They had an increase of only 45% of the EF respect to the basal one in the next 90 days and 12% presented restenosis.

CONCLUSIONS: stems cells implant improves the left ventricular performance after a myocardial infarction and it seems to avoid the coronary post-stent restenosis.

KEY WORDS: stem cells, myocardial infarction.

(Rev. Col. Cardiol. 2004; 11: 141-149)

Antecedentes

La publicación de los trabajos del doctor Bodo Strauer en Alemania, motivó el inicio de la investigación de la factibilidad del implante de células madre (stem cells) autólogas por inyección intra-arterial coronaria, con el objetivo de producir angiogénesis y miogénesis de acuerdo con la patología a tratar (Figura 1) (1-8). En ello, el estímulo del doctor José Vicario fue determinante.

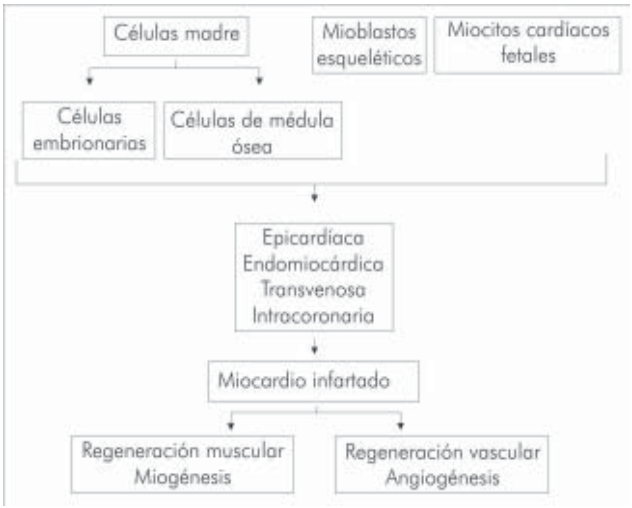

Figura 1. Implante de células madre y regeneración muscular y vascular.

Nuestra permanente relación con el profesor doctor Marcelo Fernández Viña del departamento de trasplante de médula ósea de la Universidad de Georgetown (Washington DC, USA) y el apoyo de los doctores Jorge Saslavsky y Diana Dlugovitzky de la Facultad de Medicina de Rosario, Argentina, permitió realizar el «cultivo de células madre», tal como lo mencionaban los autores alemanes, dado que el costo de las placas de cultivo celular son excesivamente costosas para la realidad económica de nuestro país. Por esto, el grupo de científicos y hematólogos diseñó un protocolo físico-químico de separación de células que resultó ser económicamente factible de realizar, repetible y con contaminación bacteriana o celular cero, que demostró que el número de células obtenidas luego de la separación llegaba a ser hasta veinte veces mayor que el descrito por los alemanes.

Animados por estos resultados se llevó a cabo, con éxito contundente, el primer implante celular en febrero de 2003 en una paciente joven que había sufrido infarto del miocardio (IAM) extenso, que tenía arterias coronarias normales y cuya única oportunidad de reparación miocárdica podía ser este tipo de terapéutica celular (esta paciente no es parte de la estadística de este trabajo).

Objetivos

- Comparar dos grupos de pacientes con iguales características, quienes fueron tratados con angioplastia primaria en infarto agudo del miocardio o con angor postinfarto, y con fracciones de eyección deterioradas; y así evaluar si las células madre mejoraban o no el desempeño del ventrículo izquierdo con gran necrosis en el grupo que recibió el implante de células madre autólogas.

Las críticas a los trabajos de implantes en músculo cardíaco obedecen a la falta de un grupo de control y a la difícil evaluación de la mejoría de la contractilidad luego de la hibernación o del «atontamiento ventricular» post-infarto; además, fue complicado cuantificar la mejoría de los parámetros contráctiles en los pacientes que recibieron implantes celulares postinfarto y cuánto este hecho se debía a la desaparición del atontamiento miocárdico.

- Mostrar los resultados que colaborarán a continuar apoyando este tipo de nuevas terapéuticas celulares en beneficio de nuestros pacientes y que abren el camino a la nueva terapia molecular y génica del futuro.

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

Material y métodos

Protocolos

Se estableció cuál sería la mejor vía para implantar las células y junto con el Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca, se coordinó que se normalizarían tres tipos de vías de implantes (11-14):

1. Vía coronaria anterógrada: a través de la arteria coronaria correspondiente al territorio que se deseara implantar, y además de la inyección mediante oclusión del vaso arterial coronario durante la inyección de solución celular, se ocluiría la vena coronaria de drenaje correspondiente al territorio a implantar o bien directamente del seno venoso coronario en su porción terminal previo a la desembocadura en la aurícula derecha.

El objetivo de esta nueva forma de implante denomina «flujo estancado coronario» consistía en «demorar o retardar» el lavado de las células para favorecer la diapedesis capilar. Esta vía se utilizaría en la presencia de arteria coronaria totalmente permeable para el territorio a implantar.

Estudios de retroperfusión coronaria han demostrado que no se producen alteraciones graves ni arritmias fatales cuando se ocluye la vena coronaria.

Múltiples estudios internacionales en los que se han marcado las células madre con distintos marcadores químicos o metálicos y por métodos físicos, químicos e incluso por resonancia magnética nuclear, demuestran la gran capacidad de paso de estas células a los tejidos donde se desean implantar (homming).

2. Vía retrógrada venosa coronaria: a través de las venas coronarias con oclusión de la misma para inyectar en forma retrógrada hacia una determinada zona del ventrículo o todo el ventrículo donde se ubicara el balón oclusor (en forma total si se ocluía todo el seno venoso coronario evitando el drenaje de todas las venas que confluyen en él, o súper selectiva si se ocluía solamente la vena del territorio a tratar).

Los estudios de Gensini y colaboradores y Stan Munard Neto, este último de la Universidad Fluminense de Río de Janeiro, quien también ha trabajado uniendo sus colaboradores a nuestro grupo de trabajo en Argentina, demuestran que la inyección retrógrada de contraste intra-venoso coronario, tiene flujo preferencial hacia zonas con menor vascularizacion, es decir, zonas isquémicas o infartadas (menor área capilar arterial y menor presión arterial diastólica de lavado), lo cual favorece la migración de las células implantadas a zonas de infarto o isquémicas para lograr su objetivo: angiogénesis o miogénesis.

En nuestro servicio esta vía se reserva para el implante celular en pacientes con oclusión de los vasos coronarios en sus porciones iniciales o con malos lechos distales, generalmente pacientes con lesiones de múltiples vasos, y reservados para protocolos de insuficiencia cardíaca o angina de pecho refractaria al tratamiento médico (pacientes que constituyen al objetivo de este trabajo).

3. Vía de implante intramiocárdico durante la cirugía cardíaca: el uso de esta vía se coordinó con los doctores Federico Benetti (Rosario, Argentina) y Amit Pathel (Baylor University, USA.), y se dejaría reservado para pacientes que serían sometidos a cirugías coronarias mini-invasivas sin bomba y que presentaban malos lechos distales, ramas colaterales escasas o múltiples infartos y deterioro de la función ventricular.

4. Se protocolizó también una ***tercera vía endovascular*** a través de puentes aorto-coronarios o anastomosis mamario-coronaria (LIMA) para pacientes con *bypass* permeables y con angor refractario o puentes arteriales o venosos implantados en zonas con infartos e isquemia perinecrótica, por tener vasos distales gravemente enfermos, habiendo reportado el primer caso a mediados de 2003.

Elección del tipo de células a implantar

Existen dos formas de material celular a implantar: médula ósea entera o células progenitoras o mononucleares $CD34^{(+)}$-$CD38^{(-)}$-$A113^{(+)}$ las cuales serían las verdaderas células madre o progenitoras pluripotenciales (1).

En nuestro servicio se optó por las células «puras» separadas (1) de la totalidad de la médula ósea, por varias razones:

1. Implantar de manera selectiva células que han demostrado su capacidad de transformación y alojamiento (homming) en los tejidos implantados.

2. Poder inyectar mayor cantidad de material celular ya que sería imposible inyectar gran cantidad con médula entera con gran número de células mononucleares con marcadores de membrana como los antes mencionados.

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

3. Evitar efectos colaterales de otras células presentes en la médula ósea, como por ejemplo plaquetas que podrían favorecer la trombosis coronaria.

Luego se decidió realizar un protocolo de admisión al Programa de Implantes y Terapia Celular en Corazón (TECELCOR):

1. Pacientes que con consentimiento informado aceptaran someterse a esta terapéutica celular de autotrasplante.

2. Terapéutica celular, que como han admitido tanto Europa como Estados Unidos al tratarse de células no manipuladas genéticamente, está dentro de los parámetros de las autotransfusiones (ejemplo transfusión de plaquetas o eritrocitos, en este caso se están transfundiendo los propios mononucleares del paciente).

3. Características y tipos de pacientes en correlación con su cuadro clínico; sin edades ni géneros que limiten su admisión.

La única contraindicación fue haber padecido o estar en tratamiento por cáncer o hepatitis o por síndrome de inmunodeficiencia adquirida o espontánea o quienes hubiesen padecido miocarditis de cualquier tipo o endocarditis bacteriana.

Cuadro clínico

1. Pacientes que hubiesen sufrido un infarto reciente tratado con angioplastia primaria y que tuviesen fracción de eyección inferior al 30%.

2. Pacientes tratados por un infarto agudo del miocardio con trombólisis fallida, que tuviesen una fracción de eyección inferior al 30%.

En este grupo se diferenciaron dos clases de pacientes: aquellos en quienes después del tratamiento trombolítico se pudo reabrir el vaso causante del infarto con PTCA y pacientes que tenían el vaso ocluido con PTCA fallida o sin ella.

3. Pacientes con enfermedad coronaria crónica con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento y fracción de eyección inferior al 30%, que pudiesen ser tratados con o sin angioplastia de algún vaso, pero que no modificara su pronóstico, y en quienes sólo la angioplastia coronaria pudiese servir para favorecer el implante celular.

4. Pacientes con enfermedad coronaria crónica con angina refractaria al tratamiento y que no fuesen propensos a revascularizaciones de cualquier tipo.

5. Pacientes que en la coronariografía tuvieran enfermedades de múltiples vasos y en quienes sólo se revascularizaran los vasos principales y con tejidos infartados no revascularizables.

6. Pacientes con miocardiopatías no coronarias (en protocolo especial).

Momento del implante

Los estudios anatomopatológicos demuestran «no ser buenos» para la proliferación y crecimiento de las células madre y en los procesos inflamatorios agudos o en la proliferación de los fibroblastos en los episodios agudos, por lo que se incluyó en protocolo que en los infartos agudos los implantes se efectuarían entre 7 y 12 días después del infarto o después de un mes del episodio agudo, cuando los fenómenos de proliferación celular por la inflamación comienzan a detenerse (3-7). En los pacientes crónicos el grupo de médicos tratantes determinaría la oportunidad de hacerlo.

Elección de la vía de implante

En los pacientes con arteria coronaria permeable hasta más lejos del tercio medio, se optaría por la vía arterial coronaria anterógrada. En aquellos sin esta posibilidad se optaría por la vía venosa retrógrada o la vía del implante quirúrgico (9-15).

Elección del territorio a implantar

En caso de infartos agudos en la zona del infarto y en caso de infartos crónicos en las zonas donde existiese mayor viabilidad perinecrótica (3).

Criterios de inclusión

Se presenta una serie de 20 pacientes que habían sufrido un infarto agudo del miocardio, que tenían el vaso ocluido como único vaso responsable del cuadro de deterioro de la función ventricular y que habían sido tratados con PTCA y colocación de stent en la etapa aguda.

Este grupo de pacientes se seleccionó con base en la fracción de eyección ventriculográfica (FEV) obtenida después de la apertura del vaso coronario y se les

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

incorporó al programa si tenían fracción de eyección menor al 30% para ser sometidos al programa de implante de células madre.

Se tomó como grupo control otro grupo de pacientes (n 16) que habían sufrido infarto del miocardio y que fueron tratados con PTCA y colocación de stent sin implante celular y las características de la localización del infarto y el vaso culpable (vaso único) en quienes no presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo sometido además de PTCA y células madre a terapia de implante de células madre.

Se incluyeron veinte pacientes de género masculino cuyas edades oscilaron entre 32 y 65 años y que habían sufrido infarto del miocardio transmural de la pared anterior y del *septum* del ventrículo izquierdo, con cinco y menos de 72 horas de evolución (3 pacientes 5 horas, 7 pacientes 12 horas, 10 pacientes entre 12 y 72 horas), los cuales presentaban angina de pecho intra o post-infarto de miocardio, para ser sometidos a cinecoronariografía, ventriculografía y angioplastia transluminal coronaria (PTCA) primaria con la colocación de stent coronario una vez resuelto el cuadro agudo.

Todos los pacientes tenían obstrucción total de la arteria coronaria izquierda descendente anterior, y no poseían obstrucciones coronarias en otro vaso (obstrucción de un único vaso).

En la totalidad de los casos se efectuó angioplastia primaria y células madre en forma exitosa y sin complicaciones, y se efectuó ventriculografía en oblicua anterior derecha a 30 grados y en oblicua anterior izquierda a 45 grados al finalizar el procedimiento, el cual reveló que la fracción de eyección ventriculográfica (FEV) oscilaba entre 21% y 30%, con una media del 25,5% con severa hipoquinesia o acinesia de los segmentos anteriores y laterales de la pared libre del ventrículo izquierdo y de los sectores septales y apicales. La presión de fin de diástole osciló entre 14 mm Hg y 23 mm Hg, con una media de 16 mm Hg.

Pocas horas después se efectuó un ecocardiograma bidimensional hallando fracción de eyección medida por ecocardiografía entre 19% y 31% (promedio 25%). Todos los pacientes presentaban severa aquinesia o hipoquinesia del *septum* interventricular y de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo y especialmente de los sectores apicales, con pérdida del engrosamiento de la pared mencionada.

El septum y la pared anterolateral se dividieron en tres segmentos: superior, medio y apical para su mejor cuantificación y control de la evolución.

En un período entre 7 y 12 días del evento agudo se les efectuó, en todos los pacientes, implante por inyección intra-arterial coronaria de células mononucleares autólogas extraídas de su médula ósea a través de la arteria descendente anterior (ADA).

Las células mononucleares implantadas presentaban marcadores de pluripotencialidad $CD34^{(+)}$, $CD38^{(-)}$ siendo catalogadas como verdaderas células madre, células troncales o células madre.

Procedimiento de separación de las células madre

La médula ósea se extrajo por punción de la cresta ilíaca del paciente bajo anestesia general ligera (500 mL) la cual fue almacenada en bolsas, agregando 36 mg de acetil salicilato de lisina con el objetivo de evitar la formación de grumos plaquetarios. Los eritrocitos se separaron por centrifugación para reinfundirlos al paciente. Los mononucleares se seperaron mediante gradiente de densidad usando una solución de *Ficol Hypaque* especialmente preparada por el Servicio de Hematología y Hemoterapia, hasta obtener una solución enriquecida en células mononucleares con marcadores de membrana $CD34^{(+)}$ y $CD38^{(-)}$. El promedio de células mononucleares fue de 569 x 10 p6; el promedio de células con marcadores $CD\ 34^{(+)}$ fue de 22,5 x 10 p6 y el promedio de células mononucleares con marcadores $CD34^{(+)}$ y $CD38^{(-)}$ fue de 3,07 x 10 p6.

Técnica de implante de células

El implante celular se efectuó mediante inyección intracoronaria a través de un catéter balón de angioplastia coronaria «over wire», instalado en el tercio inicial de la arteria coronaria descendente anterior. Con el objetivo de «estancar» el flujo coronario, se colocó un balón en el seno venoso coronario, el cual fue cateterizado a través de punción subclavia, usando un catéter Amplatz de coronaria izquierda a través del cual se introdujo un balón oclusor y se efectuó venografía coronaria retrógrada previa al procedimiento (Fotos 1 y 2).

En 10 pacientes se implantó un balón en la vena descendente anterior y en el grupo restante (10) se colocó un balón oclusor dentro del seno venoso coronario, a pocos centímetros de la desembocadura del seno coronario en aurícula derecha.

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

Se procedió a inflar el balón oclusor venoso coronario el cual se mantuvo inflado durante todo el procedimiento y entre 10 a 15 minutos después de terminado el mismo.

Una vez inflado el balón oclusor venoso, se infló el balón colocado en la arteria descendente anterior a bajas atmósferas, y se procedió a inyectar la suspensión con células madre a través del orificio distal del catéter balón oclusor arterial; el balón se mantuvo inflado en un tiempo que osciló entre 1 y 3 minutos (promedio 1 minuto 20 segundos) período durante el cual se pudieron inyectar entre 10 mL y 20 mL de suspensión celular (Foto 3).

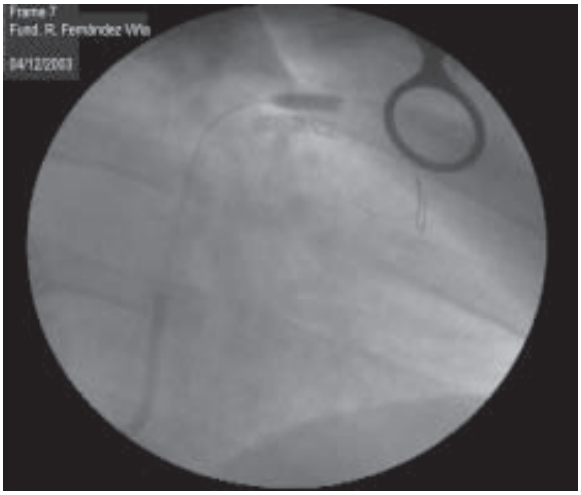

Foto 1. Inyección intra coronaria por catéter balón de angioplastia.

Foto 2. Balón en seno venoso coronario con venografía coronaria retrógrada previa.

Se procedió a desinflar el balón durante un tiempo establecido de 1 minuto, y se reinició el procedimiento hasta finalizar con la inyección total de la solución celular, cuya cantidad osciló entre 30 mL y 45 mL (promedio 35 mL).

Mediante jeringa manual se inyectó la arteria coronaria a una presión de 6 atmósferas.

Dado que todo el procedimiento se realizó bajo heparinización general, se retiraron las cánulas arteriales y venosas a las tres horas de finalizado el procedimiento en la unidad coronaria.

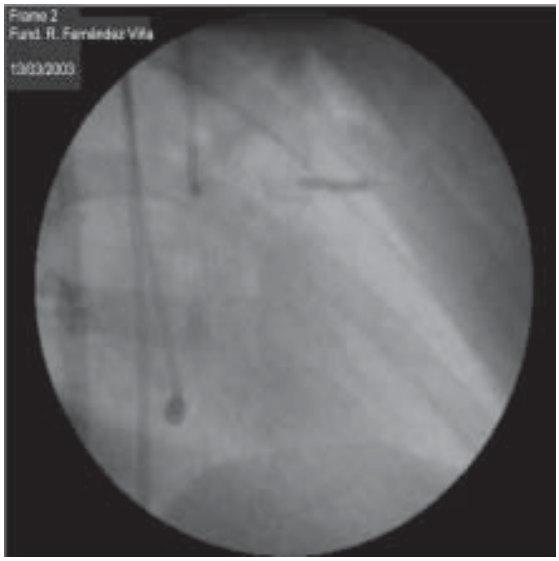

Foto 3. Inyección de células madre a través del orificio distal del catéter balón oclusor arterial.

Durante el procedimiento de implante no se detectaron arritmias ni alteraciones en los parámetros hemodinámicos; 11 pacientes tuvieron angina que cedió con la desobstrucción de la arteria al desinflar el balón.

Al finalizar el procedimiento todos los pacientes se evaluaron mediante angiografía coronaria en la cual no se detectó ninguna otra anomalía en el lumen coronario, excepto en un paciente que desarrolló espasmo coronario que cedió mediante inyección de nitroglicerina intracoronaria. Tampoco se detectaron alteraciones enzimáticas, tanto generales como específicas, para cardiopatía isquémica.

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

Los pacientes fueron dados de alta con ácido acetilsalicílico 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día. A 15 pacientes se les administró azitromicina oral 500 mg/día durante 6 días, por habérseles encontrado anticuerpos anti *Chlamydia* positivos, noxa a la que fue atribuido el episodio de oclusión coronaria aguda responsable del infarto agudo por probable ruptura de placa vulnerable y por protocolo de nuestro servicio.

Seguimiento

Todos los pacientes se sometieron a seguimiento y control ecocardiográfico cada siete días, observándose incremento de la motilidad de la pared previamente afectada a partir del séptimo día.

A partir del día 14 se observaron incrementos de la contractilidad parietal sin modificaciones de la fracción de eyección ecocardiográfica.

En el período entre el día 25 y el día 45 se verificó una mejoría de la FEEc con respecto a la fracción de eyección post-infarto, mayor del 25% y hasta 28% (promedio 26%).

A partir de 60 días se evidenció un incremento de la fracción de eyección desde 60% hasta 80% con respecto a la FEEc post-infarto (promedio 72%).

En 20 pacientes se observó recuperación total de la contractilidad de los tercios superiores y mediales septales y de pared lateral, y en 16 de éstos se constató mejoría de la contractilidad apical (segmentos apicales septales y apicales laterales).

Todos los pacientes aceptaron ser sometidos a una nueva coronariografía y ventriculografía en un período entre 90 y 180 días después del implante celular, y en la totalidad de los casos (20 pacientes) se observó permeabilidad sin reestenosis de la arteria descendente anterior en el sitio tratado con PTCA y colocación de stent. Así mismo, se constató una mejoría de la fracción de eyección con respecto a la FEV basal desde 72% hasta 80% (promedio 78% con respecto a la FEV post-infarto) (Fotos 4 y 5).

En todos los pacientes se observó mejoría de la contractilidad de hasta 80% de las paredes septales y anteriores del ventrículo izquierdo, verificado en la ventriculografía en ambas posiciones radiológicas (OAD y OAU). En 17 pacientes se observó mejoría de la contractilidad apical (60%). En tres pacientes no se observó mejoría de los segmentos apicales (aquinesia).

Todos los pacientes se sometieron a ecocardiograma estrés 120 días después del implante celular, confirmándose mejoría de la contractilidad de casi 15% con respecto al ecocardiograma de reposo; también se sometieron a ergometrías en banda con resultado negativo para isquemia o arritmias a cargas que oscilaron entre 4 a 7 MET.

Los 20 pacientes pudieron ser sometidos a Spect mostrando resultados negativos para respuesta isquémica, a 700 kg, en donde se detuvo la prueba. Tres pacientes presentaron imágenes de necrosis apical sin desarrollo de isquemia intraesfuerzo; también presentaban aquinesia apical en la ventriculografía.

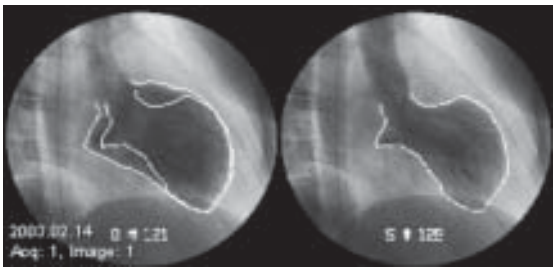

Foto 4. Ventrículo pre-implante (FEV pre-implante).

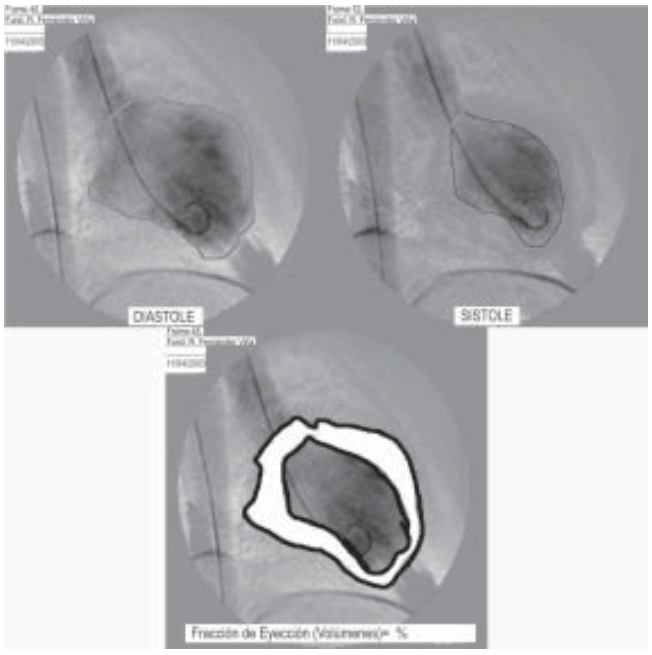

Foto 5. Ventrículo post-implante (FE post-implante).

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

Grupo control

Éste fue comformado por 16 pacientes que habían sufrido infarto del miocardio transmural anterior extenso, con evolución entre 3 y 72 horas (1 paciente 3 horas, 2 pacientes 5 horas, 7 pacientes 12 horas, 10 pacientes entre 12 y 72 horas), con angina de pecho intra o post-infarto y obstrucción en el tercio inicial de la arteria descendente anterior. No presentaban obstrucciones en otros vasos coronarios y fueron sometidos a cinecoronariografía y angioplastia con colocación de stent coronario con fracción de eyección ventriculográfica inferior al 35% (promedio 27%) en episodio agudo y fracción de eyección ecocardiográfica (promedio 25.5%), calculada a las pocas horas del episodio agudo y postangioplastia. Fueron dados de alta con ácido acetilsalicílico 100 mg/día y clopidogrel 75 mg /día. A 15 de ellos se les administró azitromicina 500 mg/día por protocolo del servicio (no presentaban angina de pecho ni insuficiencia cardíaca clínica). Todos fueron reevaluados después de 30 y 60 días observándose mejoría parcial de la contractilidad, traducida en mejoría de la fracción de eyección del 12% en ese período (mejoraron de 25.5% de FEEc post IAM a 28.56% promedio de FEEc) y en ligera mejoría de la contractilidad segmentaria de los sectores afectados por el infarto (septum y pared anterior).

Pasados 90 días, se efectuó un nuevo control ecocardiográfico y se observó mejoría de la fracción de eyección entre 22% y 38% (promedio 30%) con respecto al estudio post-infarto inmediato (mejoría de 25.5% a 33,15% de FEEc).

Todos los pacientes se sometieron a estudio coronariográfico y ventriculografía en un período entre 90 y 150 días; solamente en dos pacientes se observó reestenosis leve intra *stent* (30%) pero con buen flujo, y se constató mejoría de la fracción de eyección ventriculográfica entre 31% y 45% (promedio 34%) con respecto a la FEV post-infarto (mejoría de la FEV 27% promedio post-infarto a 36,18% promedio). En 16 pacientes se observó mejoría de la contractilidad segmentaria de los sectores basales septales y anteriores del 34%, verificándose aquinesia apical (septal y anterior) en todos los casos; no se objetivó mejoría de los sectores distales a la oclusión coronaria.

La ecocardiografía de estrés de estos pacientes reveló un incremento del 8% de la fracción de eyección intraesfuerzo, y en la cámara-gamma se constató necrosis apical en todos los casos, necrosis anterior en 10 pacientes, isquemia peri-necrótica a alta carga de 700 kg, en 8 pacientes (50%).

Conclusiones

El implante de células madre en forma temprana, después de un infarto de miocardio en el cual el vaso culpable ha podido ser abierto, y con inyección intra-arterial coronaria con oclusión de la vena coronaria a los efectos de producir estancamiento del flujo coronario y favorecer la diapedesis celular transcapilar y con mayor cantidad de células que las descritas por otros autores, mostró excelentes resultados en la recuperación de los ventrículos con infarto de miocardio en el seguimiento de estos pacientes durante un período de nueve meses aproximadamente.

En el análisis frente al grupo control se determinó una mejoría de la contractilidad precoz en el grupo de pacientes tratados con implantes celulares, en los primeros 30 a 60 días, donde el grupo control mejoró la contractilidad global en 12%; la FEEc promedio del grupo tratado con implante de células madre mejoró en un promedio de 26% (p= 0.005).

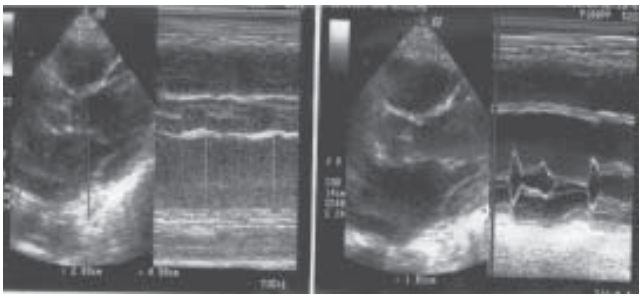

Foto 6a. Ecocardiograma pre-implante.

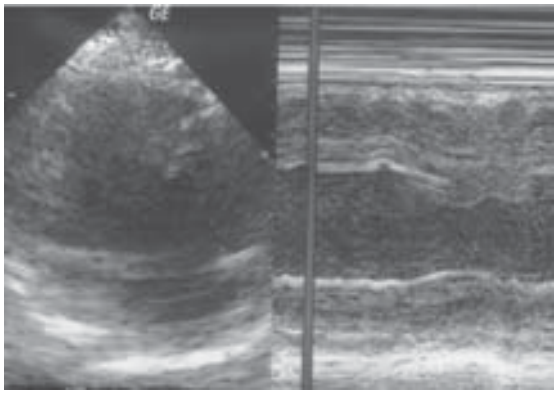

Foto 6b. Ecocardiograma post 90 días del implante (mismo paciente).

Vol. 11 No. 3
ISSN 0120-5633

En los períodos entre 60 y 90 días, el grupo control mejoró la contractilidad global en 30% promedio de incremento de la FEEc, mientras que el grupo de pacientes con implantes mejoró la FEEc en 72% promedio (p= 0.005) en los controles ecocardiográficos (Foto 6).

En los estudios ventrículográficos con medición de fracción de eyección, el grupo control mejoró la FEV en 34%, mientras que el grupo de implante celular lo logró en 78% (p= 0.005).

La FEV revelada en la ventriculografía de control en ambos grupos en un período de 90 a 180 días, reveló que el grupo control obtuvo un promedio de FEV del 36,18% (mejoró 34%), mientras que el grupo con implante de células madre alcanzó una FEV de 45.39% (mejoró 78%) (p= 0.05) que representa el doble de la recuperación contráctil.

En el grupo de pacientes que recibieron implantes no se detectaron reestenosis en los *stents* a diferencia del grupo control, que presentó 12% de reestenosis intra-*stent*.

Bibliografía

1. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair. A new therapeutic concept? N Engl J Med 2003; 349: 570-82.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106: 1913-8.
3. Stamm C, Westphal B, Kleine H-D, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regenaration. Lancet 2003; 361: 45-6.
4. Assmus B, Schachinger V, Tempe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Circulation 2002; 106: 3009-17.
5. Henry TD, et al. VIVA Trial. Circulation 2003;107: 1359-1365.
6. Assmus B. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in AMI (TOPCARE-AMI). Circulation 2002;106: 3009-3017.
7. Lederman R. TRAFFIC Study. Lancet 2002; 359: 2053-58.
8. Tateishi-Yuyama E. Angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells. Lancet 2002; 360: 427-35.
9. Giodano FJ. Retrograde coronary perfusion: a superior route to deliver therapeutics to the heart? JACC 2003; 42:1129-31.
10. Perin PC, Dohman HFR, Borojevic R et al. Transendocardial autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003; 107:2294 –2302 .
11. Gensini G, Di Giorgi, Murad S. The coronary circulation: a roentgenographic study Booth # 91 Eleventh Annual Convention. Am Col Cardiol 1962.
12. Murad – Netto S. Importância do cateterismo do seio coronário no diagnóstico da insuficiência coronária. II Simposio nacional sobre aterosclerose coronária. São Paulo,1973. p. 63-7.
13. Hyun-Jae K, Hyo-Soon K, et al. Effects of intracoronary infusion of peripherical blood stems cells mobilized with. Lancet 2004; 363.
14. Patel AN, Geffner L, Fernandez Viña R, Benetti F, Kormas H.C Urschelt. Surgical treatment for congestive heart failure using autologous adult stems cells transplantation. Cardithoraxis Surgery University of Pittsburg, Benetti Foundation Rosario Argentina, Baylor Univ. Medical Center Dallas Texas. Journal Cardiothoraxis. In press
15. Murad-Netto S, Fernandez Vina R, et al. Stem cell therapy for acute myocardial infarction through retrograde coronary perfusion: a new technique Stans Murad. Instituto do Coração e da Criança do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro - BrasilFundacion Don Roberto Fernandez Viña/ Centro Cardiovascular - San Nicolas – Argentina Georgetown University (Department of Oncology and Imunology) – Washington-EUA Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói - Brasil Presentado en Sociedad Brasilera de Cardiología diciembre 2003.