



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Comparación de la eficacia y seguridad de la terapia combinada de cardiomioplastia celular con el factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cardiopatía isquémica en dos vías de implantación

Comparison of efficacy and safety of combined therapy of cellular cardiomyoplasty and granulocyte colony stimulating factor in patients with ischemic cardiomyopathy in two routes of implantation

Juan M. Senior, MD., FACP.⁽¹⁾; Clara Saldarriaga, MD.⁽¹⁾; Francisco Cuéllar A. MD.⁽¹⁾; Juan D. Gómez, MD.⁽¹⁾; Fabián Jaimes MD., PhD.⁽¹⁾

Medellín, Colombia.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de cardiomioplastia celular con el factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cardiopatía isquémica, y explorar posibles diferencias entre la vía de implantación.

METODOLOGÍA: se hizo un estudio de «antes y después» para datos longitudinales en el que se compararon variables ecocardiográficas y número de MET alcanzados en la prueba de esfuerzo antes, dos, seis y doce meses después del procedimiento; así mismo, se evaluaron la mortalidad y los efectos adversos de la terapia. Se exploraron diferencias en los resultados de acuerdo con la vía de implantación intracoronaria vs. epicárdica.

RESULTADOS: se incluyeron dieciocho pacientes, 62,3% hombres, cuya edad promedio fue $49,4 \pm 11,7$ años y la fracción de eyección promedio fue $31\% \pm 0,04$. La implantación se realizó por vía intracoronaria en doce pacientes y por vía epicárdica en seis. La mediana de fracción de eyección antes de la implantación de las células fue de 30% con un rango intercuartil de 28%-35% y la media de los MET fue de 6 con un rango intercuartil de 5-7; ambas variables, al igual que los volúmenes ventriculares de fin de diástole y sístole se incrementaron de forma significativa después del procedimiento, con tendencia a un mayor incremento de la fracción de eyección en el grupo de pacientes cuya vía de implantación fue la epicárdica en comparación con la vía intracoronaria; sin embargo, el número de pacientes en cada subgrupo impidió hacer análisis definitivos. Un paciente tuvo infección de la herida quirúrgica y tres murieron dos meses después de la implantación (uno de *shock* séptico y dos de *shock* cardiogénico).

CONCLUSIÓN: en nuestro medio es factible realizar terapia combinada con cardiomioplastia celular y factor estimulante de colonias de granulocito; este es un procedimiento seguro con el que se obtiene una mejoría sostenida de la fracción de eyección y los MET más allá de los beneficios que se logran con la revascularización y la terapia farmacológica óptima.

PALABRAS CLAVE: células madre, enfermedad coronaria, función ventricular, factor estimulante de colonias de granulocito.

(1) Grupo de Terapia Celular Regenerativa Cardiovascular, Universidad de Antioquia. Unidad Cardiovascular y de Trasplantes. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Juan M. Senior S. Unidad Cardiovascular y de Trasplantes. Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Calle 64 No. 51D-154, Medellín, Colombia. Teléfono: 5 16 74 03. Correo electrónico: mmbt@une.net.co

Recibido: 24/05/2010. Aceptado: 24/01/2011.

The objective of this study is to assess efficacy and safety of combined therapy of cellular cardiomyoplasty and granulocyte colony stimulating factor in patients with ischemic cardiomyopathy and explore possible differences between the implantation routes.

METHODOLOGY: we performed a before and after study for longitudinal data comparing echocardiographic variables and number of MET achieved in the stress test before and at two, six and twelve months after the procedure. Likewise, mortality and adverse therapy effects were evaluated. Differences in the results were analyzed according to the intracoronary vs. epicardiac route of implantation.

RESULTS: eighteen patients were included; 62,3% men, with mean age $49.4 \pm 11,7$ years. Mean ejection fraction was $31\% \pm 0,04$. In twelve patients implantation was performed by intracoronary route and in six by epicardiac route. Mean ejection fraction before cell implantation was 30% with an interquartil range (IQR) of 28-35%, and MET average was 6 with an interquartil rage of 5-7. Both variables as well as end-systolic and end-diastolic volumes increased significantly after the procedure, with a tendency to greater increase in ejection fraction in the group of patients whose route was epicardial implantation compared with intracoronary route; however, the number of patients in each subgroup prevented to make a definitive analysis. One patient had surgical wound infection and three died two months after implantation (one of septic shock and two of cardiogenic shock).

CONCLUSION: in our environment the performance of combination therapy with cellular cardiomyoplasty and granulocyte colony stimulating factor is feasible. This is a safe procedure that achieved a sustained improvement in ejection fraction and MET beyond benefits achieved with revascularization and optimal pharmacological therapy.

KEY WORDS: stem cells, coronary heart disease, ventricular function, granulocyte colony stimulating factor.

(Rev Colomb Cardiol 2011; 18: 111-118)

Introducción

La enfermedad cardíaca isquémica, caracterizada por el desbalance entre el aporte y el consumo de oxígeno miocárdico, continúa siendo la causa principal de muerte en el mundo y en Colombia, y genera gran morbilidad debido a las secuelas estructurales y funcionales cardíacas y a la progresión de la disfunción ventricular inicial, a través del fenómeno conocido como remodelación miocárdica (1). De acuerdo con el Ministerio de Protección Social la tasa atribuible a la enfermedad coronaria fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años y de 867,1 por 100.000 en personas mayores (1). El estudio de tendencias en mortalidad por enfermedad coronaria y cerebrovascular en las Américas, demostró una reducción sostenida de la mortalidad en países como Estados Unidos y Canadá; sin embargo entre los países latinoamericanos, incluido Colombia, sólo Argentina obtuvo una reducción similar. Brasil, Chile, Puerto Rico y Cuba mostraron disminuciones menores, y Colombia, Costa Rica, México y Ecuador tuvieron una tendencia al ascenso (1).

La única terapia que impacta el problema de la pérdida de las células contráctiles por necrosis o apoptosis es el trasplante cardíaco; las demás estrategias terapéuticas se

limitan a minimizar el daño miocárdico, a alterar el proceso de remodelación ventricular o a modular la respuesta neurohormonal para proteger los cardiomiocitos viables y retrasar la inexorable progresión de la enfermedad.

Es así como la terapia de regeneración celular surge como un tópico interesante y promisorio de investigación en los años recientes. Por tradición se ha considerado que el desarrollo de las células miocárdicas sólo era posible durante la vida embrionaria a través de la replicación y diferenciación de células progenitoras (2). Estudios recientes demuestran la capacidad regenerativa del cardiomiocito durante la vida adulta, el cual, bajo condiciones específicas y estímulos adecuados como el que se observa en los episodios de daño miocárdico durante un síndrome coronario agudo, reinicia el ciclo celular y aumenta su capacidad replicativa; sin embargo, este fenómeno es de muy baja intensidad en comparación con la magnitud de la noxa (3). El descubrimiento de la capacidad proliferativa de las células progenitoras provenientes de la médula ósea y de nichos de células madre propias del tejido cardíaco, ha aumentado el interés por su estudio, específicamente por los mecanismos implicados en su anidación, la estimulación de su replicación y la diferenciación, con el objetivo de repoblar o recuperar el tejido dañado.

La capacidad de las células miocárdicas para regenerarse luego de una injuria isquémica, puede incrementarse a través de la utilización de factores como el factor estimulante de células madre y el factor estimulante de colonias de granulocito, entre otros, y con la implantación de células madre derivadas de la médula ósea, hematopoyéticas y/o mesenquimales, las cuales conservan la capacidad de diferenciarse en múltiples líneas celulares como cardiomiocitos, células endoteliales y músculo liso (4, 5). Estas células pueden obtenerse directamente de la médula ósea o de la periferia a través de la estimulación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG), el cual ha demostrado, en forma no consistente, efectos cardiacos benéficos (6). En modelos experimentales de infarto agudo del miocardio se ha observado que la inyección intramiocárdica o intracoronaria de células obtenidas de la médula ósea, mejora la función ventricular a través de su diferenciación en células miocárdicas para repoblar el tejido necrótico, en células endoteliales, con lo cual genera nuevos vasos sanguíneos y, por lo tanto, mejora el flujo sanguíneo coronario o la producción de factores angiogénicos sin diferenciación (7-9).

Este estudio tiene como objetivo reportar los resultados a largo plazo del tratamiento combinado con un pool de células mononucleares derivadas de la médula ósea y la estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cardiopatía isquémica, por vía intracoronaria o epicárdica.

Metodología

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de «antes y después», en el cual el paciente fue su mismo control, con datos longitudinales en los que se compararon las variables ecocardiográficas, la clase funcional según la Asociación del Corazón de la *New York Heart Association* (NYHA, su sigla en Inglés) y los cambios en la perfusión miocárdica antes, dos, seis y doce meses después de la implantación de células madre por vía intracoronaria o epicárdica en combinación con la estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos, en pacientes con cardiopatía isquémica.

Como desenlaces secundarios se evaluaron la mortalidad, las admisiones hospitalarias por causas cardiovasculares y los efectos secundarios de la intervención. Se exploraron diferencias en los resultados de acuerdo con la vía de implantación intracoronaria vs. epicárdica.

Se incluyeron todos los pacientes adultos (18 a 75 años) con cardiopatía isquémica que fueron sometidos a implantación de células madre obtenidas a partir de la médula ósea, luego de la aplicación del factor estimulante de colonias de granulocitos desde marzo de 2004 a marzo de 2007 por presentar un infarto con elevación del segmento ST de cara anterior, tratado con angioplastia transluminal percutánea e implantación de *stent* durante el episodio agudo, como estrategia de reperfusión primaria, con fracción de expulsión menor a 40%, y en quienes se demostró presencia de necrosis extensa mediante la realización de una gammagrafía de perfusión miocárdica con tecnecio y MIBI (gated (99m) TC-MIBI SPECT) en el territorio correspondiente a la arteria descendente anterior.

Dichos pacientes fueron sometidos a la inyección de células madre autólogas de cinco a treinta días después del infarto, luego de la aplicación de Filgrastim (Neupogen®) 10 mcg/kg/día por vía subcutánea en dos dosis. Se excluyeron aquellos con dificultades para asistir a las visitas de control, con seguimiento menor a doce meses o con limitaciones técnicas por mala ventana ultrasonográfica para realizar la ecocardiografía.

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico óptimo para enfermedad coronaria y falla cardiaca con aspirina, clopidogrel, estatinas, beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y se incluyeron en un programa integral de rehabilitación cardiaca.

La información se obtuvo en forma prospectiva de las historias clínicas de los pacientes, y se registró en una base de datos previamente diseñada. Las imágenes ecocardiográficas y de perfusión miocárdica se archivaron y analizaron en forma independiente, y estuvo a cargo de los investigadores del estudio.

Se cumplió con la declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado previo de todos los pacientes, así como la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y la Universidad de Antioquia, donde se desarrolló el estudio.

Protocolo para la obtención e implantación de las células madre

Las células madre se obtuvieron cinco días después de aplicar una dosis de 10 mcg/kg/día de factor estimulante de colonias de granulocitos realizando un aspirado de médula ósea en la cresta ilíaca, en la cual se obtuvo una

muestra de 50 a 100 mL, a la que se le añadieron 10.000 IU de heparina. El aspirado se centrifugó mediante la técnica de gradiente de densidad de Ficoll para aislar la fracción de células mononucleares que fueron lavadas y suspendidas en plasma tratado con heparina, para su posterior implantación. Antes de la aplicación las células madre fueron filtradas y sometidas a citometría de flujo utilizando un citómetro Becton Dickison con marcadores a color CD34 para el control de calidad y para determinar el número de CD34+; este resultado se dio en células/microlitro y se obtuvo el número de CD34 total trasplantado por medio del cálculo de una regla de tres simple. Adicionalmente, se determinó el número de células CD34+CD45^{low} y CD34+HLA-DR-. No se realizó separación de un grupo específico de la fracción mononuclear ni cultivos *ex vivo*. Se cultivó la suspensión celular para demostrar la esterilidad de la fracción de mononucleares trasplantados.

Las células madre se implantaron por medio de una angiografía coronaria convencional, al posicionarse en el segmento donde había sido implantado el *stent* previamente a través de un balón de angioplastia sobre la guía (Over The Wire), con períodos de inflado de dos minutos y desinflado de tres minutos, hasta aplicar la solución completa, con oclusión del seno coronario para permitir mayor tiempo de contacto entre las células y el endotelio vascular o en forma directa por inyección epicárdica en la zona necrótica en caso de que el paciente requiriera revascularización quirúrgica o tuviera oclusión crónica y revascularización percutánea fallida.

Estudios de imagen cardiaca

Las gammagrafías de perfusión miocárdica se realizaron con Tecnecio 99-MIBI (Sophy camera DSX3 (Sophy)) con técnica de gatillado (10). Las ecocardiografías bidimensionales se obtuvieron utilizando un equipo Sonos 5.500 (Hewlett Packard) y los volúmenes ventriculares se calcularon a partir de la regla modificada de Simpson (11).

Análisis estadístico

Se utilizó una muestra de conveniencia de dieciocho pacientes. Se calculó la mediana, el rango intercuartil, la media y la desviación estándar según el tipo de variable, y se utilizó estadística descriptiva. Se empleó el test de Friedman como equivalente no paramétrico para el análisis multivariable de varianza (MANOVA) para medidas repetidas (12). Se consideró un valor de $p < 0,05$ como de significancia estadística. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.

Resultados

Se incluyeron dieciocho pacientes en el estudio, 62,3% (n= 13) hombres y 27,7% (n= 5) mujeres, con edad promedio de $49,4 \pm 11,7$ años y fracción de eyección promedio de $31\% \pm 0,04$. La mayoría (88,8%, n= 16) se encontraba en clase funcional NYHA III/IV; 16% (n= 3) tenía antecedente de diabetes y 39% (n= 7) eran hipertensos. El 50% (n= 9) tenía enfermedad de un vaso, 33,3% (n= 6) de dos vasos y 16,6% (n= 3) de tres vasos. El promedio de tiempo para la implantación de las células después del infarto fue de $25 \pm 8,2$ días, afectado por el grupo de pacientes con implantación epicárdica, en quienes fue más tardía.

La implantación se realizó por vía intracoronaria en doce pacientes y por vía epicárdica en seis; el promedio de edad fue similar en ambos grupos: 49,2 vs. 49,8 años, vía intracoronaria vs. epicárdica respectivamente. En el grupo vía intracoronaria se incluyeron ocho hombres y cuatro mujeres y en el grupo vía epicárdica cuatro hombres y dos mujeres.

Todos los pacientes recibieron en promedio $795 \times 10^6 \pm 61$ de células mononucleares con una viabilidad mayor a 97% y cultivo negativo de la suspensión. Las características fenotípicas de las células fueron CD34+ $1,9 \pm 2,3\%$, CD34+CD45^{low} $1,1 \pm 1,3\%$ y CD34+HLA-DR- $0,8 \pm 0,1\%$.

La mediana de la fracción de expulsión (EF) antes de la implantación de las células fue de 30%, con rango intercuartil (RIQ) de 28%-35%, con tendencia a un mayor incremento en el grupo de pacientes cuya vía de implantación fue epicárdica en comparación con la vía intracoronaria; sin embargo el número de pacientes en cada subgrupo impidió hacer análisis definitivos (Figuras 1 y 2). La fracción de eyección mejoró en forma significativa a los doce meses de seguimiento, en promedio en 5% ($p= 0,0038$) (Tabla 1).

La capacidad funcional evaluada en el número de MET alcanzados en la prueba de esfuerzo convencional en banda sinfín antes del procedimiento fue de 6 con RIQ de 5-7, con mejoría significativa a los doce meses de seguimiento (Tabla 1) (Figura 3).

Se demostró un aumento neto de 4 MET al final del seguimiento.

También se encontraron cambios significativos en los volúmenes ventriculares al final de la diástole (VFD) y de sístole (VFS); a pesar de la tendencia a la mejoría observada en todo el tiempo de seguimiento, los

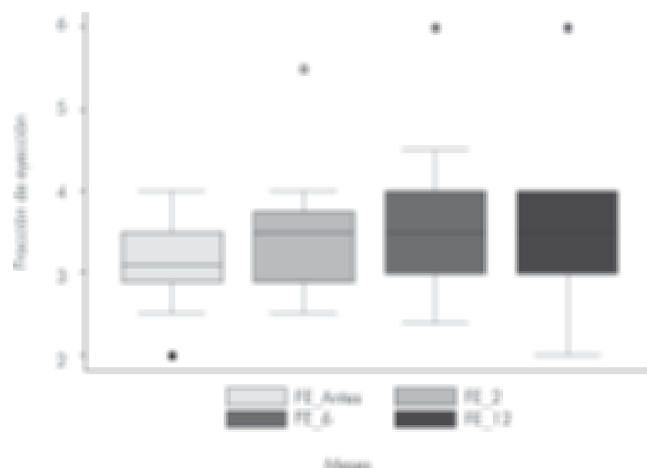


Figura 1. Tendencia de la fracción de eyección a doce meses con la terapia combinada.

FE: fracción de eyección.

Evolución de la fracción de eyección en el seguimiento a doce meses. Existe una clara tendencia a la mejoría al final del seguimiento.

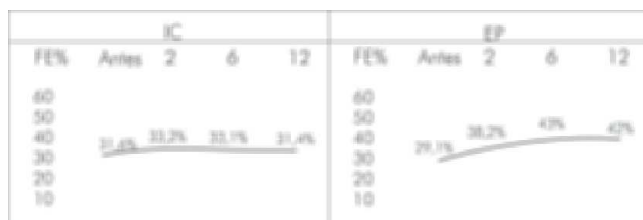


Figura 2. Tendencia de la fracción de eyección por subgrupos. Vía intracoronaria vs. epicárdica.

FE: fracción de eyección; IC: intracoronaria; EP: Epicárdica.

Mejoría en la fracción de eyección, especialmente en la implantación epicárdica.

cambios fueron menos dramáticos que en la fracción de eyección y la capacidad funcional (Tabla 1). No se demostró ningún cambio en la evaluación de la perfusión miocárdica en la medicina nuclear por segmentos en el grupo total, aunque sí hubo cambios individuales importantes en algunos pacientes, los cuales se asociaron con mejoría en la clase funcional por disminución del número de episodios anginosos.

Respecto a los desenlaces secundarios un paciente tuvo infección de la herida quirúrgica (esternotomía) y tres pacientes murieron dos meses después de la implantación de las células, dos por choque cardiogénico y uno por choque séptico. Se registraron nueve admisiones por causas cardiovasculares durante el seguimiento a doce meses; no se reportaron eventos adversos relacionados con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o con la implantación de las células.

Discusión

La plasticidad de las células madre adultas es un tema controvertido (13); los modelos experimentales en animales sugieren que aquellas que se obtiene a partir de la médula ósea tienen la capacidad de diferenciarse en células cardiacas y vasculares (13, 14). Uno de los mecanismos propuestos para explicar este fenómeno es la habilidad de las células madre obtenidas de la médula ósea para secretar factores de crecimiento y citoquinas (15), lo que mejora la supervivencia de los

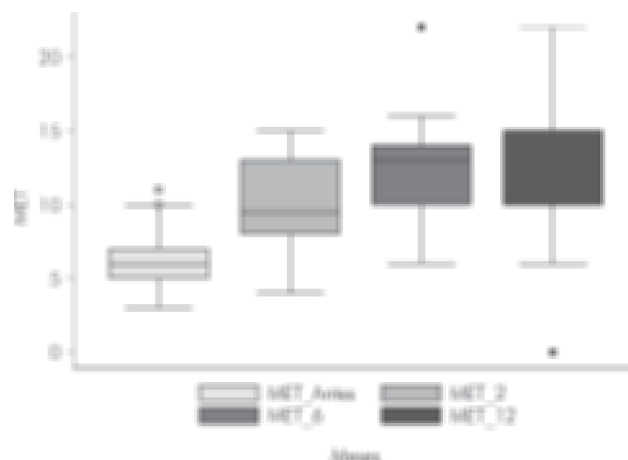


Figura 3. Tendencia de la capacidad funcional medida en MET a doce meses con terapia combinada.

Tabla 1.
RESULTADOS A DOCE MESES Y TENDENCIA EN LOS PARÁMETROS EVALUADOS.

Promedio/RIQ	Antes	Dos meses	Seis meses	Doce meses	p
FE	30% (28-35)	35% (30-37,5)	35% (30-40)	35% (30-40)	0,0038
VFSVI	119 mL (99-149)	102,5 mL (74-135)	128,5 mL (81-155)	122 mL (97-147,5)	0,0006
VFDVI	183 mL (134-205)	193 mL (136-213)	196 mL (145-207)	180,5 mL (151-205,5)	0,0025
MET	6 (5-7)	9,5 (8-13)	13 (10-14)	10 (10-15)	0,0160
Segmentos	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (2-4)	3 (2-3)	0,161

RIQ: rango intercuartil; FE: fracción de eyección; VFSVI: volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo; VFDVI: volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

cardiomiocitos después de exponerse a una injuria isquémica, y facilita la migración de las células madre al sitio donde se generó el daño con la consecuente estimulación de su actividad reparativa (16). Existe evidencia que sugiere que la movilización de las células madre al corazón es un proceso natural (17). Durante infarto agudo se ha descrito un incremento en el número de células progenitoras del endotelio y la anidación selectiva de éstas en el miocardio afectado (18); sin embargo se desconoce el funcionamiento exacto de este mecanismo de reparación pero se plantea que su magnitud puede ser manipulada mediante la administración de citoquinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos que magnifiquen su efecto sobre la recuperación de la contractilidad miocárdica (18).

Este estudio es una experiencia inicial que sugiere como la terapia combinada con la estimulación por cinco días con factor estimulante de colonias de granulocitos y la implantación por vía intracoronaria o epicárdica en pacientes con cardiopatía isquémica, produce una mejoría significativa de la fracción de eyección, los volúmenes ventriculares y en parámetros relacionados con la capacidad funcional como los MET obtenidos en la prueba de esfuerzo, que persisten luego de doce meses de seguimiento.

Aunque el diseño metodológico del estudio presenta limitaciones por su concepción como «antes y después», dado que no tiene enmascaramiento, asignación en forma aleatoria y ausencia de grupo control, la aparición de necrosis extensa en la gammagrafía de perfusión miocárdica previa a la intervención sugiere que el beneficio de la implantación de células madre obtenidas de la médula ósea es adicional a la que se logra al abrir el vaso con los procedimientos de revascularización y a la de la terapia farmacológica óptima. La disminución en la fracción de eyección es un factor pronóstico adverso luego de infarto agudo del miocardio y se relaciona con el desarrollo de falla cardiaca; por esta razón se debe resaltar la importancia de los hallazgos de esta investigación, los cuales deben ser confirmados en un estudio realizado a mayor escala y con un diseño metodológico estricto (19, 20). De otra parte, la población que se incluyó tenía comparativamente una fracción de eyección promedio ($31\% \pm 0,04$) menor que la de los pacientes incluidos en otros estudios como los reportados por Lunde y colaboradores, Schachinger y su equipo y Assmus y compañeros (21-23) constituyendo una de las poblaciones con cardiopatía isquémica con mayor deterioro de la fun-

ción ventricular a las que se les han implantado células madre hasta el momento, con la demostración de recuperación significativa y sostenida en el tiempo de la fracción de eyección y en la capacidad funcional. Este hallazgo insinúa que los pacientes que han sufrido mayor daño por la enfermedad isquémica cardiaca son quienes más se benefician de la terapia, tal vez por tener mayor respuesta inflamatoria que favorece la migración de las células madre.

Aún se desconoce cual es el tiempo ideal para la implantación de las células madre; los estudios sugieren que los resultados no son óptimos cuando ésta se realiza durante los primeros cuatro días después de un infarto agudo del miocardio (22), fenómeno que se explica por el medio inflamatorio adverso que predomina durante los primeros cuatro días, que puede empeorar al implantar células madre derivadas de la médula ósea; utilizando una socorrida analogía sería como «echar más leña al fuego» (24). Nuestros hallazgos concuerdan con esta teoría y con los resultados del estudio REPAIR AMI; de esta forma se obtuvo un resultado favorable luego de implantar las células madre en un tiempo promedio de $25 \pm 8,2$ días. También se discute cuál es el plazo máximo para la implantación de las células después del evento índice, y aunque no está clara la respuesta algunos autores sugieren que este procedimiento es inefectivo tres meses después del infarto (25).

Se utilizó el factor estimulante de colonias de granulocitos por sus acciones directas sobre el miocardio, por la movilización de células mononucleares CD34+ que origina y por el aumento del recuento de este tipo de células con potencial de anidar en zonas necróticas de miocardio, al estimular la regeneración celular, disminuir la apoptosis y evitar la remodelación cardiaca (26, 27). Se resalta que luego de la estimulación medular se obtiene un recuento mayor de células CD34+, haciendo más sencillo el procedimiento sin aumentar los eventos adversos o afectar en forma desfavorable alguna variable clínica relacionada con el protocolo.

Las células madre se obtuvieron directamente de la médula ósea cinco días después de aplicar el factor estimulante de colonias de granulocitos por su alto potencial de clonogenicidad con una mayor proporción de células en la fases S y G(2)-M del ciclo celular y una alta capacidad proliferativa (28).

Como desenlace clínico relevante del estudio se resalta la mejoría en la capacidad funcional evidenciada por un incremento significativo en los MET obtenidos en la

prueba de esfuerzo después de la intervención, lo cual constituye un desenlace importante pues se correlaciona con mejor calidad de vida de los pacientes y con un reintegro temprano a la vida familiar, laboral y social después del infarto.

Los resultados de este estudio difieren de otros trabajos con respecto al hallazgo de la mejoría de los volúmenes ventriculares (21-23), los cuales se calcularon mediante el método de Simpson por ecocardiografía. Este método diagnóstico tiene algunas limitaciones cuando se compara con la resonancia magnética nuclear empleada en otros estudios de células madre (29); sin embargo la ecocardiografía ha sido validada como un método de referencia (30), y es de fácil acceso y menor costo para el sistema de salud de los países en vía de desarrollo como Colombia.

Es importante destacar que los resultados obtenidos se sostienen en el tiempo, con una tendencia hacia la mejoría al final del seguimiento a doce meses (31). Esto se demostró en otros estudios con seguimiento a más largo tiempo (32, 33), posiblemente por la inclusión de pacientes con disfunción ventricular severa y la implantación en una etapa post-infarto adecuada (34). Algunos estudios indican cambios en desenlaces clínicos, sin esclarecer el mecanismo, aunque se ha implicado modulación de alteraciones eléctricas (35), además del conocido efecto de inducción de regeneración miocárdica y neovascularización (36). El número de pacientes incluido no permite establecer diferencias por subgrupos dado el tamaño de la muestra, por lo tanto no queda claro cuál sería la vía de implantación ideal, aunque se observó una evidente diferencia en la mejoría de la fracción de eyección cuando se compararon los pacientes con implantación epicárdica en contraposición a la implantación intracoronaria. Adicionalmente, este hallazgo podría explicarse por la respuesta producida por el estrés quirúrgico, el precondicionamiento y la respuesta al trauma directo por la inyección de la suspensión con aguja; no obstante se convierte en una pregunta de investigación para explorar.

Con relación a la seguridad de la intervención el factor estimulante de colonias de granulocitos fue bien tolerado y no se relacionó con la presencia de eventos trombóticos o isquémicos como los que reportan Kang y colaboradores (37), y no se hallaron efectos adversos secundarios significativos relacionados con la intervención.

Conclusión

Nuestra experiencia preliminar sugiere que la terapia combinada con la implantación de células madre obtenidas de la médula ósea y la estimulación con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en los pacientes con cardiopatía isquémica, es una intervención segura que genera una mejoría en la función ventricular y la capacidad funcional adicional a la que se obtiene con la revascularización y la terapia farmacológica óptima. Estos resultados deben ser evaluados en estudios prospectivos, enmascarados y aleatorizados, y debe explorarse con mayor certeza la vía de implantación más efectiva: intracoronaria, epicárdica o endocárdica.

Bibliografía

1. Beltrán J, Herrera M, Beltrán R, Hurtado E, Caicedo V, Jaramillo M, et al. Epidemiología del síndrome coronario agudo. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15 (3): 145-150.
2. Laham RJ, Simons M, Sellke F. Gene transfer for angiogenesis in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 2001; 52: 485-502.
3. Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J et al. Evidence that human cardiac myocytes divide alter myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750-1757.
4. Schuartz Y, Kornowski R. Progenitor and embryonic stem cell transplantation for myocardial angiogenesis and functional restoration. *Eur Heart J* 2003;24: 404-411.
5. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 275-86.
6. Kanellakis P, Slater NJ, Du XJ, Bobik A, Curtis DJ. Granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor improve endogenous repair after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2006; 70 (1): 117-25.
7. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151-163.
8. Haider HKH, Ashraf M. Bone marrow stem cell transplantation for cardiac repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; H2557-H2567.
9. Haider HKH, Ashraf M. Bone marrow stem cells in the infarcted heart. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 99-103.
10. Schaefer WM, Lipke CS, Standke D, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPECT: MRI validation and comparison of the Emory Cardiac Tool Box with QGS and 4D-MSPECT. *J Nucl Med* 2005; 46 (8): 1256-63.
11. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2 (5): 358-67.
12. Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 5, Statistical inference techniques for hypothesis testing with nonparametric data. *Ann Emerg Med* 1990; 19 (9): 1054-9.
13. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151-163.
14. Grounds MD, White J, Rosenthal N, Bogoyevitch MA. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 589-610.
15. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: Homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 12313-12318.
16. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
17. Orlic D, Aria AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002; 91: 1092-1102.
18. Misao Y, Takemura G, Arai M, et al. Importance of recruitment of bone marrow-derived CXCR4+ cells in post-infarct cardiac repair mediated by G-CSF. *Cardiovasc Res* 2006; 71 (3): 455-65.

19. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velázquez EJ, et al. VALIANT Investigators. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J* 2006; 152 (1): 183-9.
20. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (5): 1411-7.
21. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355 (12): 1199-209.
22. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355 (12): 1210-21.
23. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355 (12): 1222-32.
24. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167 (10): 989-97.
25. Kim DK, Fujiki Y, Fukushima T, Ema H, Shibuya A, Nakauchi H. Comparison of hematopoietic activities of human bone marrow and umbilical cord blood CD34 positive and negative cells. *Stem Cells* 1999; 17 (5): 286-94.
26. Ince H, Petzch M, Kleine HD, et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005; 112 (20): 3097-106.
27. Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J* 2004; 18: 851-853.
28. Michejda M. Which stem cells should be used for transplantation? *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (1): 2-8.
29. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (5): 445-55.
30. Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K, Nakano H. Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. *Int J Card Imaging* 1998; 14 (6): 385-90.
31. Senior J, Saldarriaga C, Cuellar F et al. Combining granulocyte colony stimulating factor treatment with cellular cardiomyoplasty induces myocardial regeneration in patients with acute or chronic ischaemic heart disease. *Circulation* 2008; 117: 2.
32. Assmus B, Rolf A, Erbs S et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 89-96.
33. Cao F, Sun D, Li Ch et al. Longterm myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1986-1994.
34. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5 year follow-up from the randomized controlled BOOST Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2978-2984.
35. Orrego CM, Astudillo BV, Senior JM. Could autologous bone marrow transplant for myocardial regeneration decrease cardiovascular risk and mortality? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: A76.
36. Cuéllar Ambrosi F, Senior JM, Velásquez O, et al. Autologous bone marrow stem cells (ABMC) for cardiomyoplasty in 15 patients with acute and chronic myocardial disease (ACMD) in Colombia. *Blood* 2005; 106: A4225.
37. Kang HJ, Kim HS, Koo BK, et al. Intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cell by G-CSF is better than mobilization alone by G-CSF for improvement of cardiac function and remodeling: 2-year follow-up results of the Myocardial Regeneration and Angiogenesis in Myocardial Infarction with G-CSF and Intra-Coronary Stem Cell Infusion (MAGIC Cell) 1 trial. *Am Heart J* 2007; 153 (2): 237.e1-8.