

ALCANCES DE LA TERAPIA REGENERATIVA CON CELULAS
MADRE COMO OPCION TERAPEUTICA EN PACIENTES CON
CARDIOPATIA ISQUEMICA

AUTORES

HUGO STEVEN ROJAS BARRIOS
MELISSA FERNANDA TORRES CORNDON
CORREO ELECTRÓNICO
hrojasb@unbosque.edu.co
mftorresc@unbosque.edu.co

UNIVERSIDAD EL BOSQUE - FACULTAD DE MEDICINA

ALCANCES DE LA TERAPIA REGENERATIVA CON CELULAS
MADRE COMO OPCION TERAPEUTICA EN PACIENTES CON
CARDIOPATIA ISQUEMICA

AUTORES

HUGO STEVEN ROJAS BARRIOS
MELISSA FERNANDA TORRES CORNDON
CORREO ELECTRÓNICO
hrojasb@unbosque.edu.co
mftorresc@unbosque.edu.co

*“Trabajo de grado presentado como requisito
Para optar al título de médico cirujano”*

HOJA DE TUTORES

DIEGO IVÁN LUCUMÍ CUESTA

MÉDICO, MAGISTER EN SALUD PÚBLICA, PHD COMPORTAMIENTOS EN
SALUD Y EDUCACIÓN EN SALUD
PROFESOR ASOCIADO. FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD EL BOSQUE

EDGAR IBAÑEZ

MÉDICO, MAGISTER EN SALUD PÚBLICA
PROFESOR ASOCIADO. FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD EL BOSQUE



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECEMOS A NUESTRO TUTOR DIEGO LUCUMI Y EDGAR IBAÑEZ QUE NOS EXPLICO PASO A PASO LOS REQUISITOS DE UNA REVISION NARRATIVA, A LA UNIVERSIDAD QUE NO APORTO LOS DIFERENTES CONVENIOS PARA REALIZAR NUESTRA INVESTIGACION EN LOS DIFERENTES MOTORES DE BUSQUEDA.

DEDICATORIA

A NUESTROS PADRES, A NUESTROS TUTORES QUE SIEMPRE NOS ACOMPAÑO EN TODO EL PROCESO Y A NUESTRA UNIVERSIDAD QUE NOS HA APOYADO EN CADA MOMENTO.

TABLA DE CONTENIDO

1. PRESENTACIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA	8
2. ARTICULO PRODUCTO DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA	
2.1. RESUMEN	12
2.2. ABSTRACT	13
2.3. GLOSARIO	14
2.4. INTRODUCCIÓN	14
2.5. METODOS	16
2.6. RESULTADOS	17
2.6.1. MECANISMO DE ACCION DE LAS CELULAS MADRE EN EL TEJIDO CARDIACO ISQUEMICO	17
2.6.2. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	18
2.6.3. INDICACIONES DE LA TERAPIA	19
2.6.4. EVIDENCIA SOBRE LA UTILIDAD Y EFICACIA DE LA TERAPIA REGENERATIVA CELULAR	19
2.7. DISCUSIÓN	25
2.8. CONCLUSIONES	26
2.9. BIBLIOGRAFIA	27
2.10. ANEXOS	
2.10.1. FIGURA1. DIFERENCIACIÓN CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES	15
2.10.2. FIGURA2. CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS POSTERIORES A UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO.	17
2.10.3. FIGURA 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TERAPIA CELULAR.....	18
2.10.4. TABLA 1. DESCRIPCIÓN ARTÍCULOS ESCOGIDOS	21
2.10.5. TABLA 2. COMPARACIÓN DE RESULTADOS	22

I. PRESENTACIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA

Cuando nos encontrábamos en octavo semestre de medicina empezamos a ver dentro de nuestro pensum investigación en salud, materia en la cual nos pusieron en manifiesto que uno de los requisitos que debíamos cumplir para graduarnos como médicos cirujanos de la universidad El Bosque era presentar una tesis de grado la cual consistía en un trabajo de investigación que debía cumplir con ciertos requisitos establecidos por la universidad.

Para empezar dicho proceso se nos explicó que para cumplir con este requisito se podría hacer de dos maneras la primera consistía en asociarnos a un grupo de investigación que ya estuviera establecido en la universidad con temas específicos y sus respectivos docentes encargados de este, los docentes encargados en ese entonces de la materia de investigación nos presentaron la lista de los grupos de investigación que existían hasta el momento en la universidad para que pudiéramos escoger entre estos el que fuera de nuestra preferencia, en caso de que llegáramos a optar a pertenecer a alguno de estos grupos de investigación se debía tener en cuenta que todo el desarrollo de la actividad investigativa sería guiado y apoyado por los docentes coordinadores de dichos grupos y que por lo tanto estos llevarían a cabo el seguimiento de los avances de nuestros proyectos de grado hasta culminaran con la entrega del producto final que sería la tesis final, y que los tutores de aulas de investigación observarían periódicamente nuestros avances y en casos excepcionales tendría comunicación con los docentes directores de cada proyecto de ser necesario.

Por otro lado se nos explicó que la otra manera de desarrollar dicho proceso era mediante un seguimiento en aulas con los docentes asignados para la materia de investigación en salud, donde llevaríamos a cabo este proceso de investigación basándonos en revisión sistemática de artículos de nuestro tema de interés, de escoger esta opción los pasos a llevar a cabo serían, primero escoger un tema a fin a nuestros intereses en la carrera, segundo hacer una búsqueda de artículos relacionados con el tema en diferentes bases de datos, tercero iniciar el proceso de redacción bien sea que escogiéramos realizar un artículo o una revisión sistemática, cuarto referenciar adecuadamente el artículo y por último entregar el producto final.

Para desarrollar dicha actividad hicimos un grupo de dos personas Melissa Fernanda Torres y Hugo Steven Rojas Barrios, en nuestro caso decidimos optar por la segunda opción y realizar una revisión sistemática para presentar como producto final un artículo científico, puesto que los grupos de investigación con los cuales contaba la universidad hasta ese momento no eran de nuestro interés ya que, no eran temas afines a nuestros intereses dentro de la práctica médica, por otro lado consideramos que al estar guiados por docentes dentro de aulas que siempre se encontrarían a nuestra disposición para aclarar dudas y guiar nuestro proceso estrechamente, avanzaríamos de manera más oportuna en comparación con los grupos de investigación, por tales motivos decidimos empezar nuestro proceso desde aulas.

Lo primero que hicimos fue escoger el tema de investigación basándonos en los intereses de ambos dentro de lo que hasta ahora llevamos recorrido de la carrera, contamos con la suerte de que ambos estábamos interesados en la cirugía cardiovascular como temas de interés,

para empezar realizamos una lista de los temas que nos llamaría la atención llevar a cabo en nuestra tesis de grado dentro de estos se encontraban: complicaciones y manejo posterior a una cirugía cardíaca mayor, que tipo de cardiopatías congénitas son urgencia en el paciente pediátrico, cuales son los beneficios de un reemplazo valvular en un paciente con estenosis aortica severa y por ultimo la eficacia de la terapia regenerativa con células madre en pacientes con miocardiopatía isquémica.

En algún momento de nuestro proceso de elección de tema estuvimos interesados en desarrollar un estudio de casos y controles para mirar la eficacia de la terapia de reemplazo valvular en pacientes con estenosis aortica, es por esto que decidimos acudir al Dr. Matiz para que nos guiara en este proceso, El Dr. Matiz nos explico que para desarrollar lo que estábamos pensando el nos comunicaría con un colega suyo cirujano cardiovascular del Hospital Cardioinfantil, quien nos permitiría revisar las historias clínicas de estos pacientes y el avance tras el trasplante valvular. Después de presentarnos como seria todo el proyecto aunque nos llamo mucho la atención y pensamos que seria una investigación que nos brindaría grandes conocimientos, nos dimos cuenta que no contábamos en ese momento y en un futuro en nuestra carrera con el tiempo necesario para desarrollar dicho proyecto por lo cual quedo descartado de nuestro proceso de investigación.

Después de descarta dicha opción, le presentamos nuestras opciones de temas de trabajo de investigación a nuestra docente en ese momento encargada de el área de investigación, quien mediante un análisis exhaustivo con nosotros llegamos a la conclusión de elegir el tema de la eficacia de la terapia regenerativa con células madre en pacientes con cardiomiopatía isquémica, para llegar a dicha conclusión tomamos en cuenta diversos aspectos el primero fue que los otros temas eran de mayor complejidad y no disponíamos de un tutor en el área clínica practica como lo fuera un cirujano cardiovascular que nos pudiera colaborar con dicho proceso, por otro lado concluimos que era un tema poco explorado en Colombia y que por lo tanto nuestra revisión sistemática daría a conocer los diferentes avances que se han desarrollado hasta el día de hoy en este tema, que parece ser una alternativa poco explorada y de grandes beneficios para los pacientes con cardiopatía isquémica.

Posterior a la elección de nuestro tema de investigación nuestra tutora del proyecto nos comunicó que para llevar a cabo el desarrollo del trabajo debíamos seguir como base los lineamientos de una ficha técnica, la cual contaba con: primero el titulo del proyecto de investigación, segundo el planteamiento del problema, tercero el objetivo general y los objetivos específicos, cuarto la metodología, quinto resultados esperados para este semestre, y por ultimo cronograma para desarrollar dichas actividades.

Lo primero que hicimos para empezar a desarrollar la ficha técnica fue hacer una búsqueda en bases de datos como Medline, Pubmed, Scielo, Science Direct y Proquest de artículos basados en revisiones narrativas y revisiones sistemáticas, las cuales se utilizarón para desarrollar el marco teórico sobre la terapia regenerativa celular, se escogieron artículos tanto en ingles como en español y no se tuvo en cuenta la fecha de publicación de los artículos analizados, esto debido a que no se disponía de mucha literatura relacionada con nuestro tema por lo cual nuestro tutor nos dio un margen de tiempo mas amplio para poder analizar la literatura que se tenia hasta el momento de el tema que queríamos desarrollar.

Después de escoger cuales de los artículos encontrados en la búsqueda nos servían para realizar el trabajo empezamos a realizar el planteamiento del problema, el objetivo general y los objetivos específicos teniendo en cuenta los resultados que queríamos llegar a obtener en nuestro proceso final, además como requisito por parte de los tutores en ese momento realizamos el marco teórico estableciendo los diferentes tipos celulares que existen y aquellos que son implementados en la terapia celular en los pacientes con cardiomiopatía isquémica. Hasta aquí concluimos y terminamos lo establecido para dicho semestre.

Para noveno semestre de medicina se realizó un cambio de tutores y surgió un inconveniente con el tema que habíamos escogido para desarrollar nuestro trabajo de investigación puesto que hablando con uno de nuestros compañeros de semestre, descubrimos que tanto su grupo como el nuestro estábamos desarrollando el mismo tema de investigación y los tutores no se habían percatado de dicha situación, es por esto que nos toco pasar dicha situación al Consejo de Facultad quienes nos dieron como alternativas de solución que nos uniéramos y siguiéramos trabajando entre los dos grupos el mismo tema que veníamos desarrollando hasta hoy o que uno de los dos grupos optara por desarrollar un tema diferente y el otro siguiera con el mismo tema. fue complicado y se presentaron varios inconvenientes y diferencias entre los dos grupos pero al final llegamos a un acuerdo y nuestro grupo decidió continuar con el tema que veníamos desarrollando hasta hoy de la terapia regenerativa con células madre y el otro grupo decidió hacer un cambio de su tema de trabajo de investigación. Una vez superado dicho inconveniente retomamos el desarrollo de nuestro trabajo terminando el marco teórico, y coincidió con un nuevo cambio de tutores donde se nos asignó como nuevo tutor a el Dr. Diego Lucumi.

Continuando con lo establecido el doctor revisó lo que llevábamos del trabajo, nos explico cual era la mejor forma de trabajar y nos indicó que teníamos que realizar de ahora en adelante. Hasta ese momento nosotros inicialmente queríamos realizar una revisión sistemática buscando toda la literatura de nuestro tema y así establecer nuestras propias conclusiones cumpliendo los objetivos establecidos, pero poco a poco con las diferentes actividades de los hospitales, las diferentes actividades académicas y compromisos estudiantiles nos dimos cuenta que realizar un trabajo de esta dificultad no iba a ser posible por la falta de tiempo. Hablamos con nuestro tutor de tesis y al estar de acuerdo con nosotros nos recomendó cambiar la metodología de nuestro trabajo por una revisión narrativa la cual al no ser menos importante nos permitía realizar de una manera más fácil un trabajo aplicando los mismo objetivos pero de otra manera y con otra forma de búsqueda.

Esta vez decidimos realizar una nueva búsqueda de artículos pero con otros criterios de inclusión para hacer más específica la búsqueda, nos enfocamos en artículos basados en ensayos clínicos realizados en humanos y publicados en los últimos 5 años descartando así los realizados en animales y los meta-análisis.

Una vez realizada la búsqueda se obtuvieron 15 artículos en total, se analizaron los diferentes artículos leyendo el resumen y de fueron descartando aquellos que no cumplían con los siguientes criterios: que fueran ensayos clínicos y no meta-análisis, que el objetivo principal de cada articulo sea determinar la eficacia de la terapia regenerativa celular sin

importar la clase utilizada, artículos con ensayos clínicos hechos en humanos con edades entre 18 y 80 años con antecedente de infarto de miocardio con elevación del segmento ST, que fueron tratados angioplastia primaria 2 a 12 horas después del comienzo de los síntomas, quienes tuvieron un seguimiento posterior a la terapia valorando la FEVI y el tamaño de infarto.

Se leyeron los resúmenes, los materiales y métodos de los artículos relacionados para descartar aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión. Luego se volvieron a leer los artículos que cumplían los criterios para construir una base de datos. una vez terminado esto se dejaron 9 artículos principales para continuar con los siguientes objetivos.

Una vez hecho esto se decide organizar en forma de tabla comparativa los artículos obtenidos para así más adelante poder determinar de una forma más rápida y organizar los datos más importantes y de interés para el artículo. Se clasifico los artículos por el nombre, el año de publicación, la población empleada, los criterios de inclusión utilizados, el seguimiento y el examen utilizado, y los resultados finales.

Para no desperdiciar el tiempo inicialmente empleado y los artículos obtenidos se hizo una carpeta con los artículos antiguos más relevantes para realizar el marco teórico basándonos en la clasificación de las células madre, el mecanismo de acción, las vías de implantación celular, las indicaciones de la terapia. Así se fue organizando la información y se fueron leyendo los diferentes artículos para completar la tesis que cada lunes era revisada por el doctor lucumi, quien nos hacia criticas constructivas. Otro de los requisitos de decimo semestre era realizar una presentación con los avances de la tesis la cual era obligatoria para todos los grupos, incluyendo los de grupo de investigación. Así la idea era hacer un ejercicio de presentación y síntesis del tema de cada uno.

Ya terminando se hacen dos gráficas sintetizando la información del mecanismo de acción de las células madre basándonos en otros artículos, se completan los resultados, se comienza con la discusión y por ultimo se coloca la conclusión final. Para referenciar nuestro trabajo nosotros utilizamos una herramienta la cual fue dada a conocer por una actividad organizada en conjunto con la biblioteca de la universidad llamada proquest, donde nos ayudó a referenciar nuestro trabajo de una manera más fácil y rápida.

ALCANCES DE LA TERAPIA REGENERATIVA CON CELULAS MADRE COMO OPCIÓN TERAPEUTICA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA

THE SCOPE OF REGENERATIVE THERAPY WITH STEM CELLS AS A THERAPEUTIC OPTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOPATHY

Melissa Torres. Hugo Rojas.

Resumen

Objetivo: Describir la eficacia de la terapia regenerativa como opción terapéutica en pacientes con cardiopatía isquémica así como establecer en que consiste el proceso y cuales son sus indicaciones.

Materiales y Metodos: Para este articulo tipo revisión narrativa, se realizaron dos búsquedas: la primera búsqueda en Medline a través de Pubmed, Scielo, Science Direct y Proquest de artículos basados en revisiones narrativas y revisiones sistemáticas, las cuales se utilizaron para desarrollar el marco teórico sobre la terapia regenerativa celular. Para la segunda búsqueda solamente se utilizó Medline a través de su servidor Pubmed, obteniendo artículos basados en ensayos clínicos en diferentes países como Estados Unidos, Italia, Suiza, Corea y China, en los últimos 5 años. Con edades entre los 18 y 80 años, con antecedente de infarto de miocardio con elevación del segmento ST y que fueron tratados con angioplastia primaria 2 a 12 horas después del comienzo de los síntomas con un seguimiento posterior a la terapia valorando la FEVI y el tamaño de infarto. Por último se realizó una base de datos la cual comparó los diferentes artículos organizando la información por nombre del artículo, fecha de publicación, tipo celular, número de participantes, criterios de inclusión de cada estudio con el seguimiento y los resultados.

Resultados: De los 9 artículos tipo ensayos clínicos revisados se encontró que la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tuvo una mejoría significativa en los pacientes que recibieron manejo con células madre con respecto a los que solo recibieron manejo médico. Se evidencio en 4 de los artículos estudiados una disminución de la zona del infarto significativa en los pacientes tratados con células madre con respecto al grupo control.

Conclusión: la terapia regenerativa celular es una herramienta terapéutica con grandes avances y su implicación en los pacientes con evento cardiaco isquémico. Este método se ha venido desarrollando en los últimos años como un mecanismo terapéutico con resultados prometedores, los cuales fueron evidenciados en los diferentes ensayos clínicos analizados en esta revisión. se encontró que el uso de las células madre mejoraba la función cardiaca, para eso se tenía en cuenta el valor global de la FEVI así como también la reducción del tamaño de la zona isquémica. mejorando la capacidad funcional.

Palabras clave: Células madre, Cardiopatía isquémica, Infarto agudo de miocardio, Fracción de eyección ventricular, Medicina regenerativa, Terapia celular

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of regenerative therapy as a therapeutic option in patients with ischemic heart disease as well as to determine what the process consists of and what its indications are.

Materials and Methods: For this narrative review article, two searches were carried out: the first search in Medline through Pubmed, Scielo, Science Direct and Proquest for articles based on narrative reviews and systematic reviews, which were used to develop the framework Theory on cellular regenerative therapy. For the second search only Medline was used through its Pubmed server, obtaining articles based on human clinical trials in different countries such as the United States, Italy, Switzerland, Korea and China, in the last 5 years. With ages between 18 and 80 years, with a history of myocardial infarction with ST segment elevation and who were treated with primary angioplasty 2 to 12 hours after the onset of symptoms with post-therapy follow-up assessing LVEF and size Of infarction. Finally, a database was made which compared the different articles, organizing the information by name of the article, publication date, cell type, number of participants, inclusion criteria of each study with the follow-up and results.

Results: From the 9 articles reviewed in clinical trials, the Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) was found to have a significant improvement in patients receiving stem cell management compared to those who received only medical management. A decrease in the area of significant infarction was observed in 4 of the articles studied in patients treated with stem cells with respect to the control group.

Conclusion: The cellular regenerative therapy is a therapeutic tool with great advances and benefits in the patients with ischemic cardiac event. This method has been developed in recent years as a therapeutic mechanism with promising results, which were evidenced in the different clinical trials analyzed in this review. It was found that the use of stem cells improved cardiac function by taking into account the overall value of LVEF as well as reducing the size of the ischemic area. Improving functional capacity.

Key words: Stem cells, Ischemic heart disease, Acute myocardial infarction, Stroke volume, and Regenerative medicine.

GLOSARIO:

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica

F-18-FDG-PET : Tomografía computarizada por emisión de positrones

BMMC: Células madre derivada de medula ósea

WJMSCs : las células madre mesenquimatosas derivadas de la gelatina de Wharton

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de insuficiencia cardíaca y muerte a nivel mundial, siendo la cardiopatía isquémica la enfermedad más frecuente de este grupo con el 42% del total de muertes en el año 2011.¹ En Colombia esta situación no es diferente, en el periodo comprendido entre 1998-2011 se registraron un total 628.630 muertes por enfermedad cardiovascular, donde el 53,6% corresponde a cardiopatía isquémica.²

Actualmente el tratamiento de elección del síndrome coronario agudo es la revascularización cardíaca mediante la angioplastia primaria y como segunda opción se encuentra el tratamiento fibrinolítico que se utiliza en los casos cuando no está disponible. El problema de estos tratamientos es que tienen como objetivo evitar la progresión del daño celular en el tejido expuesto pero no pueden recuperar la anatomía ni la funcionalidad de la zona afectada.³ por esta razón se ha hecho importante el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que disminuya la progresión de la enfermedad y el número de complicaciones a corto y largo plazo.

Luego de un episodio isquémico hay una apoptosis progresiva de los cardiomiocitos a través de vías humorales e inflamatorias que desarrollan un remodelamiento cardíaco patológico caracterizado por tejido fibrotico hipo o aquinetico cicatrizado. Esto termina en alteraciones transitorias o permanentes de las funciones mecánicas, bioquímicas y eléctricas del corazón.⁴ Estas alteraciones influyen en el aumento de la incidencia de diferentes complicaciones (insuficiencia cardíaca, arritmias y shock cardinogénico), aumentando las tasas de mortalidad pos-evento.⁵

Una de las principales líneas de investigación sobre como mejorar el resultado de esta patología a nivel mundial es la terapia regenerativa celular sobre el tejido cardíaco afectado. Esta se basa fundamentalmente en el uso de células madre, las cuales poseen la capacidad de reparar, regenerar o sustituir cualquier célula alterada, con el objetivo de restablecer la contractibilidad ventricular que se ha ido perdiendo, disminuyendo o evitando el grado de discapacidad en estos pacientes que terminan desarrollando una insuficiencia cardíaca.⁶

Las células madre se clasifican en dos grandes grupos principales adultas y embrionaria. Las células madre pluripotenciales de origen embrionario tienen una menor inmunorreactividad y las células madre multipotenciales somáticas o de origen adulto, son capaces de generar células de las tres capas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo).⁷ Actualmente Las células madre más

estudiadas en cardiología corresponden a: las células madre hematopoyéticas (HSC) las cuales tienen la capacidad de diferenciarse a células endoteliales. las células mesenquimatosas (MSC) que pueden diferenciarse a osteocitos, condrocitos, cardiomiocitos, células endoteliales, adipocitos y músculo liso. Las células progenitoras endoteliales poseen la capacidad de unirse a los sitios estimulando la neovascularización y diferenciándose en células endoteliales y las células residentes progenitoras cardiacas que tienen la capacidad de poder integrarse funcionalmente al tejido miocárdico local por su capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos y células vasculares. ⁷ (Fig. 1)

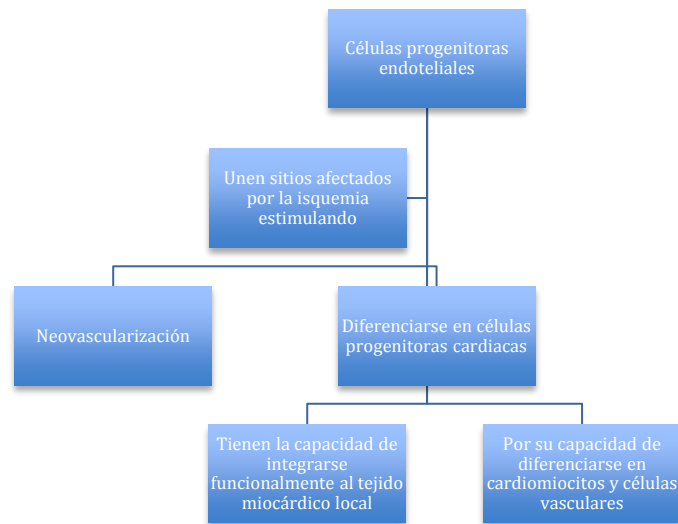


Figura 1. Diferenciación células progenitoras endoteliales.

Con bases teóricas y fisiológicas acerca del funcionamiento de dichas células en el tejido isquémico, y la evidencia de diferenciación de células primitivas en células de tipo miocárdico, así como los resultados favorables, tanto en fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como en la viabilidad miocárdica, se ha llevado a cabo diferentes estudios a nivel mundial, tanto en animales como en humanos para tratar de definir la utilidad del empleo de las células madre en el manejo de los pacientes con cardiopatía isquémica mediante la infusión directa o intravascular de células madre en el tejido dañado para que de esta manera se logre regenerar la capacidad funcional del corazón. ⁸

En Colombia a pesar que todavía no se cuenta con la tecnología suficiente ni los recursos para llevar a cabo este tipo de estudios tan grandes, en el año 2004 se realizó un ensayo clínico con células madre en pacientes con infarto agudo de miocardio con un grupo de estudio más pequeño (tan solo 3 personas) obteniendo resultados prometedores y demostrando que tenemos la capacidad de realizar estudios más grandes y específicos en un futuro. ⁹

En la actualidad, el campo de investigación de células madre en el mundo sigue siendo un campo poco explorado y lleno de preguntas. Sin embargo, a partir del conocimiento existente se requiere

valorar la efectividad de la terapia regenerativa como opción terapéutica en pacientes con cardiopatía isquémica. En esta revisión presentamos los fundamentos científicos, básicos que apoyan el empleo de esta terapia y la evidencia clínica actual sobre su beneficio. Señalamos las perspectivas sobre su empleo y utilidad a corto y largo plazo.

METODOS

Se realizó un artículo tipo narrativo por medio de dos búsquedas : la primera búsqueda en Medline a través de Pubmed, Scielo, Science Direct y Proquest de artículos basados en revisiones narrativas y revisiones sistemáticas, las cuales se utilizarón para desarrollar el marco teórico sobre la terapia regenerativa celular, se escogieron artículos tanto en inglés como en español y no se tuvo en cuenta la fecha de publicación de los artículos analizados.

Para la segunda búsqueda solamente se utilizó Medline a través de su servidor Pubmed, obteniendo artículos basados en ensayos clínicos hechos en humanos en los últimos cinco años en cualquier país del mundo. Se utilizarón los siguientes términos de inclusión: células madre, enfermedad cardíaca isquémica, infarto agudo de miocardio, fracción de eyección y terapia regenerativa celular. Se obtuvieron 15 ensayos clínicos. Fueron analizados todos los artículos aplicando los criterios de inclusión para desarrollar los objetivos establecidos y fueron descartados 6 artículos porque no cumplían con los objetivos, teniendo un total de 9 artículos para el desarrollo del cuadro comparativo final.

En la revisión se tuvieron en cuenta artículos tipo ensayos clínicos en paciente con edades entre 18 y 80 años, con antecedente de infarto de miocardio con elevación del segmento ST, que fueron tratados con angioplastia primaria 2 a 12 horas después del comienzo de los síntomas, con un seguimiento posterior a la terapia valorando la FEVI, el tamaño de infarto, la movilidad de la pared miocárdica pos-infarto, volúmenes telesistólico y telediastólico y perfusión cardíaca. Se leyeron los resúmenes, los materiales y métodos de los artículos relacionados para descartar aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión. Se analizaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión para construir una base de datos. Esta base de datos comparo los resultados de los diferentes artículos organizando la información por nombre del artículo, país y fecha de publicación tipo celular, número de participantes, criterios de inclusión, vía de implantación de las células madre, seguimiento de los pacientes y resultados.

Finalmente una vez realizado el cuadro comparativo se analizó cada estudio identificando la utilidad y la eficacia, determinando así la eficacia de la terapia regenerativa celular con respecto a los pacientes en quienes no se le realiza con el fin de evaluar y analizar los diferentes resultados. Los dos principales criterios para valorar la efectividad de la terapia celular fueron el cambio de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y el tamaño de la zona isquémica respecto al grupo control.

RESULTADOS

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE EN EL TEJIDO CARDIACO ISQUÉMICO

Hasta el momento existen varias hipótesis formuladas por varios autores sobre la forma de cómo participan las células madre en la cardiopatía isquémica. Varias plantean diferentes formas de actuar, pero también se piensa que estos mecanismos pueden hacer parte de un mismo proceso e interactuar al mismo tiempo.¹⁰

Luego de un daño tisular en este caso secundario al evento isquémico se ha comprobado que se produce una liberación de señales químicas en la zona afectada, que induce la movilización de las células madre desde la médula ósea o células madre que están continuamente circulando a través de todos los tejidos. una vez que llegan a la zona isquémica se empiezan a agrupar y se diferencian en los tipos celulares funcionales del tejido dañado.¹¹ Se cree que esta respuesta secundaria al estímulo isquémico es insuficiente para proveer la regeneración celular posterior al infarto agudo del miocardio por la poca cantidad de células madre en el tejido cardíaco, predominando así la respuesta inflamatoria y favoreciendo la cicatrización más que la regeneración.¹² (Fig. 2)



Figura 2. Cambios fisiopatológicos posteriores a un síndrome coronario agudo. IAM (Infarto agudo de miocardio)

Mediante estudios *in vivo* se ha logrado comprobar la capacidad que tienen las células madre en diferenciarse hacia otros tipos celulares ya maduros, en este caso transdiferenciarse en: células endoteliales, células de músculo liso vascular y cardiomiocitos capaces de expresar marcadores moleculares de miosina, actinina alfa, troponina, conexina-43 propios de los sarcomeros.⁶

También se cree que mediante la liberación de algunos factores se estimula la activación, migración y diferenciación de células madre cardíacas e incluso la proliferación de cardiomiocitos residentes.⁶ Como mecanismo alternativo se ha propuesto que tienen un efecto paracrino secretando citoquinas y factores de crecimiento que pueden promover la angiogénesis (VEGF), suprimir la apoptosis de los cardiomiocitos (bFGF, IGF-1), la respuesta inflamatoria y modular la respuesta de la matriz intersticial (TNF α , metaloproteinasas).⁶ (Fig. 3)

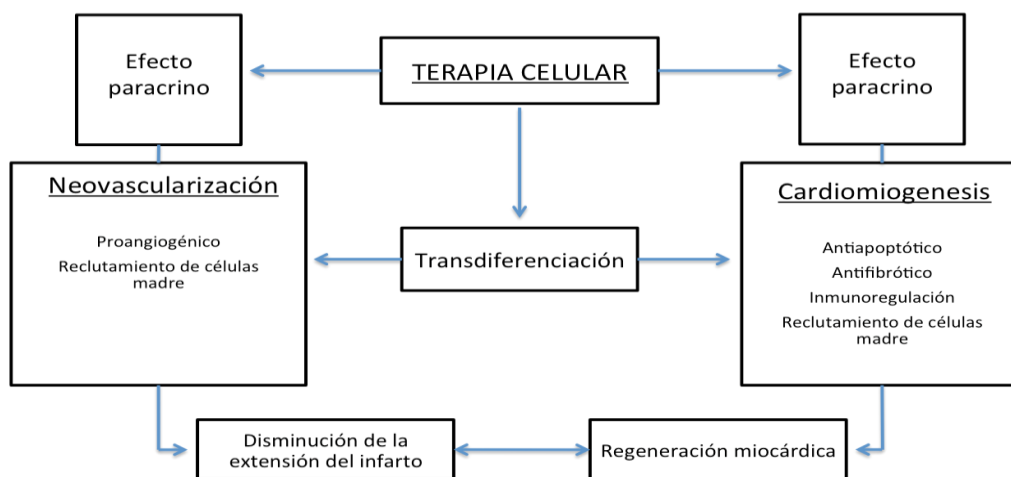


Figura 3. Mecanismo de acción de la terapia celular.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Hasta el momento no se ha logrado demostrar un método preciso que garantice la disponibilidad del 100% de las células madre administradas en el sitio isquémico, puesto que un gran porcentaje se pierde durante cada procedimiento. Por eso el principal objetivo en el momento de escoger la vía de implantación consiste en escoger un método que garantice la permanencia del mayor número de células posible en la zona isquémica.¹³

Entre los procedimientos utilizados están: la infusión intramiocárdica, la cual es la manera más directa de administrar células madre al tejido dañado garantizando una mayor disponibilidad en la zona peri-infarto; el inconveniente se presenta en la necesidad de someter al paciente a una cirugía por eso tiene indicación únicamente en pacientes con necesidad de revascularización cardíaca (bypass) u otra cirugía cardíaca. La vía transendocárdica se realiza de forma percutánea y consiste en la utilización de un sistema de mapeo electromagnético para determinar el área infartada para después utilizar la terapia celular, el inconveniente es el alto costo así como la necesidad de un operador experimentado. La infusión intracoronaria es similar a la cateterización, donde las células se administran a través de un catéter-balón intracoronario deteniendo el flujo para lograr una mejor migración y una mayor adhesión homogénea de las células administradas, hasta el momento este método se considera el de elección por la fácil utilización. Otro método es la infusión por vía intravenosa donde se administran las células directamente al torrente sanguíneo mediante un catéter venoso central, es un procedimiento fácil pero no se tiene el control de la migración celular, teniendo el inconveniente del desplazamiento hacia otros órganos y una menor disponibilidad al tejido cardíaco isquémico. La movilización celular mediante el uso de citoquinas especialmente el uso del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) se basa en la movilización de

células madre endógenas, sin necesidad de extraer las mismas funcionando como un mecanismo de quimiotaxis hacia el tejido cardíaco donde se diferencian hacia células cardíacas.¹⁴

INDICACIONES DE LA TERAPIA

La terapia celular en la cardiopatía isquémica esta indicada en pacientes con fracción de eyección entre el 20-40%, NYHA II – III, y antecedente de infarto con una extensión moderada (9-14 cm²), con un grosor de la pared ventricular izquierda mayor de 4mm para disminuir el riesgo de perforación cardíaca. A diferencia de la cardiopatía isquémica, en la cardiopatía no isquémica la perfusión cardíaca no esta alterada por lo que se han hecho estudios en pacientes con miocardiopatía dilatadas y secundarias a toxicidad por fármacos donde inicialmente se ha encontrado un mayor tiempo de vida celular así como una buena eficacia. Estudios en pacientes diabéticos han demostrado que el uso de la terapia celular también es una buena opción al incrementar la densidad vascular miocárdica, reducir el colágeno intersticial, mejorar la función sistólica y en la regresión del remodelamiento del ventrículo izquierdo. Otro beneficio de la terapia celular se encuentra en el uso de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica donde además de perder la función cardíaca, también se pierde la forma y la geometría del ventrículo izquierdo por eso podría utilizarse en asociación con la cirugía de restauración ventricular. Aunque no existen muchos estudios sobre la evidencia clínica también se ha propuesto como opción terapéutica, después del trasplante cardíaco en pacientes que han desarrollado insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía dilatada en enfermedad de Chagas.^{15 - 16}

EVIDENCIA SOBRE LA UTILIDAD Y EFICACIA DE LA TERAPIA REGENERATIVA CELULAR

Se revisaron un total de 9 artículos tipo ensayos clínicos en los últimos 5 años en paciente con antecedente de infarto de miocardio con posterior revascularización en menos de 72 horas con edades entre los 18 y 80 años, los cuales pusieron en evidencia por diferentes tipos de medición (seguimiento ecocardiográfico, tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), ventriculograma, resonancia magnetica cardíaca) se evidencio en 6 de los articulos analizados que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoraba significativamente, posterior a la implantación de las células madre con respecto a el grupo que solo recibió manejo médico. (tablas 1 y 2)

Se estudiaron otros parámetros de medición para evidenciar la eficacia de las células madre dentro de las cuales se encuentran la zona miocárdica afectada del infarto, encontrándose en 3 (San roman J. L *et al*¹⁹. Turan RG. *et al*²⁰. Heeger C. *et al*²⁵) de los artículos analizados una disminución significativa de la zona del infarto en los pacientes que recibieron terapia con células madre en comparación con el grupo control que solo recibió tratamiento medico. (tablas 1 y 2)

Otro parámetro a calificar fue la movilidad de la pared miocárdica en la zona del infarto, encontrando en 3 de los artículos (Turan RG. *et al*²⁰. Hu X. *et al*²¹. H Hammer. *et al*²⁴) mostraron que en los pacientes que recibían manejo con células madre tenían un aumento en la movilidad de la zona afectada comparado con el grupo placebo en un seguimiento de 6 a 18 meses. (tablas 1 y 2)

Se tuvo en cuenta también aunque no fue un parámetro en todos los artículos estudiados, el volumen ventricular en fin de sístole (Telesistolico) y diástole (Telediastolico), 3 de los artículos

revisados (Lee J. *et al*¹⁷. Hu X. *et al*²¹. Gao LR. *et al*²²) mostraron una mejoría significativa en los pacientes que recibieron terapia con células madre con respecto a los que no. (tablas 1 y 2)

Se encontraron en 2 artículos (Gao LR. *et al*²² y Alessandro Colombo. *et al*²³) donde mediante tomografía computarizada por emisión de positrones (F-18-FDG-PET) y tomografía computarizada (99m Tc-SPECT) se evidenció una mejoría de la perfusión cardíaca en los pacientes tratados con respecto al grupo control.

Dentro de estos estudios se encontraba un artículo publicado en 2014 por Lee J-W y colaboradores en la revista The Korean Academy of Medical Sciences con un total de 88 pacientes estudiados, donde se evidenció cambios significativos [$P < 0,001$] del grupo tratado con células madre mesenquimales derivadas de médula ósea en cuanto a una mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en 6 meses posterior a la aplicación de las células madre en un 1.9 a 2.7% en el grupo de paciente que fueron tratados con respecto a el grupo control quien aumento la FEVI en solo un 0.5%. En este estudio, se encontró que, en el grupo de infusión celular, la función sistólica del ventrículo izquierdo mejoró de forma significativa a los 6 meses después del IAM en comparación con la línea base y que esta mejora se mantuvo hasta los 24 meses de seguimiento. Sin embargo, la mejora de la FEVI en el grupo de infusión de células no fue significativamente mayor que la de el grupo control. Teniendo en cuenta esto, las implicaciones clínicas de la mejora de la FEVI en el grupo de infusión de las células necesitan ser evaluados en un estudio de seguimiento a largo plazo.¹⁷

Un artículo publicado en 2015 en España por J. Alberto San Roman, y colaboradores publicado en El Journal of The American College of Cardiology con un total de 1150 pacientes evidenció que el grupo tratado con células madre derivada de médula ósea (BMMC) mostro un aumento de la FEVI de 0,70 a 10,58 % con respecto al grupo control que tuvo una mejoría de la FEVI de -1,43 a 9,09% en comparación el cambio absoluto de la FEVI respecto al valor basal no mostro diferencias significativas [$P < 0,02$] entre el grupo tratado y el grupo control; Otro parámetro que se evaluó fue el tamaño del infarto donde se evidenció una disminución significativa del tamaño del infarto para el grupo con BMMC de -0,40 a -12,62 con respecto al grupo control quien obtuvo una disminución de -11,22 a 2,50, sin embargo la comparación de la reducción absoluta del tamaño del infarto respecto al valor basal no mostro diferencia significativas [$P < 0,001$] entre el grupo tratado y el grupo control. Por último, se encontró mejoría de la contractibilidad de la pared infartada mediante la resonancia cardíaca magnética en pacientes en quienes se inyectaron BMMC.¹⁹

TABLA. 1 Descripción artículos escogidos

Nombre del artículo	país	Año de publicado	tipo celular	número de pacientes	criterios de elección
Lee J. et al ¹⁷	KOREA	2014	células madre mesenquimatosas derivadas de medula osea	80 pacientes, 69 escogidos, 36 grupo control, 33 tratados	1. edad entre 18 y 72 años 2. dolor toracico por mas de 30 minutos 3. hospitalización menor de 24 horas de inicio del dolor 4. hallazgos electrocardiograficos compatibles 5. revascularización cardiaca menor de 72 horas
Penn M et al ¹⁸	ESTADOS UNIDOS	2012	Celulas derivadas de medula osea	30 pacientes, 25 escogidos, 6 grupo control, 29 tratados	1. primer episodio de enfarto agudo de miocardio 2. fracción de eyección menor del 45 % 3. los pacientes tenían revascularización cardiaca
San roman J. L et al ¹⁹	ESPAÑA	2015	células mononucleares de la medula osea (BMNC) movilizacion de celulas madre endogenas por factor estimulante de colonias granulociticas (G-CSF)	1150 PACIENTES, 120 pacientes escogidos , 59 tratados, 31 grupo control	1. mayor de 18 años 2. elevacion de enzimas cardiacas con hallazgos ecocardiograficos 3. revascularizacion cardiaca
Turan RG. et al ²⁰	ALEMANIA	2012	células progenitoras derivadas de medula osea	62 tratados, 42 tratados, 20 control	1. pacientes entre 18 y 80 años 2. hallazgos electrocardiograficos
Hu X. et al ²¹	CHINA	2015	células mononucleares de medula osea sometidas a hipoxia (no especifican)	101 pacientes, 36 escogidos, 22 tratados, 14 control	1. edades entre 18 y 75 años 2.
Gao LR. et al ²²	CHINA	2015	las células madre mesenquimatosas derivadas de la gelatina de Wharton (WJMSCs)	160 pacientes, 116 escogidos, 58 tratados, 58 control	1. edades entre 18 y 80 años 2. hallazgos electrocardiograficos compatibles con STEMI 3. reperfusion dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas 3. funcion anormal del ventriculo izquierdo después de reperfusion
Alessandro Colombo. et al ²³	ITALIA	2011	-células madre que expresa el marcador CD 133+ movilizacion de celulas madre endogenas por factor estimulante	698 pacientes, 29 escogidos, 15 tratados	698 pacientes, 29 escogidos, 15 tratados

			de colonias granulocíticas (G-CSF)		
H Hammer. et al ²⁴	ALEMANIA	2013	células mononucleares de la medula osea	29 tratados, 13 control	pacientes con ingreso tardio definido como 6-48 horas entre el comienzo de los intomas y la reperfusión cardiaca
Heeger C. Et al ²⁵	ALEMANIA	2012	células mononucleares de la medula osea (BMMC)	12 tratados, 11 control	1. pacientes menores de 80 años 2. fracción de eyección menor 45% evaluada una semana después de la revascularización cardiaca
<p>un total de 9 artículos analizados, realizados en humanos, en los últimos 5 años utilizando células madre en pacientes con antecedente de infarto de miocardio y con posterior revascularización menor de 12 horas, con edades entre 18 y 80 años. Esta tabla organiza los diferentes artículos en nombre, país del estudio, el año de publicación, el tipo celular utilizado, los criterios de inclusión de cada estudio, la vía de implantación celular utilizada, el tiempo y el método utilizado para el seguimiento y por último los resultados de cada estudio resaltando principalmente la FEVI y en algunos el tamaño de la zona isquémica.</p>					

TABLA 2. Comparación de resultados

Nombre del artículo	Vía de implantación	seguimiento	resultados
Lee J. et al ¹⁷	infusión intracoronaria cateter balon	Ecocardiograma y tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) con seguimiento a 1, 2 y 6 meses para una evaluación clínica y funcional	- Se encontro a los 6 meses de seguimiento un aumento significativo [P<0,001] de la FEVI en un 5,9 +- 8,5 % en pacientes que recibieron celulas madre en comparacion al grupo control que mejoro 1,6 +- 7,0 % - Los volúmenes al final de diastole y de sistole no mostraron diferencias entre el grupo tratado y el grupo control
Penn M et al ^{18F 18}	infusión intracoronaria cateter balon El catéter de microagujas es un dispositivo intravascular para la infusión del agente terapéuticos en la zona perivascular de la pared del vaso. La aguja tiene un diámetro exterior de 130 m y es de 0,9 mm de longitud	ecocardiograma con seguimiento a los 7 días, 1 mes y 4 meses	- Se encontro a los 4 meses en pacientes que recibieron dosis de 50 millones de celulas un aumento significativo [P<0,05] de la FEVI en un 12.6 % y con 100 millones de celulas un aumento de la FEVI de 10 % con respecto al grupo control. - El volumen sistolico aumento significativo [P<0,01] en los pacientes que recibieron dosis de 50 millones de celulas en un 25,4 ml comparado con el grupo control que disminuyo un 12,5 ml el volumen sistolico. En total con dosis de 50 y 100 millones el volumen sistolico aumento un 8.4 ml con respecto al grupo control.
San roman J. L et al ¹⁹	infusión intracoronaria cateter balon	ecocardiograma y resonancia magnetica cardiaca con seguimiento a los 12 meses	- Se encontro en el análisis individual de cada grupo a los 12 meses de seguimiento un aumento significativo [P<0,02] de la FEVI en el grupo tratado con: 1 grupo tratado con BMMC aumento FEVI 0.7 A 10.58 % resto de grupos no tuvo un aumento

			<p>significativo con respecto al grupo control.</p> <p>2 grupo tratado con G-CSF aumento FEVI - 3.99 A 8.49 %</p> <p>3 grupo tratado con ambos aumento de FEVI - 1.61 A 9.15 %</p> <p>4 grupo control aumento FEVI -1,43 a 9.09 %</p> <p>- Se encontro una disminuci3n significativa [P< 0,001] en el tama1o del infarto:</p> <p>1 grupo tratado con BMMC disminuyo -0,40 a -12.62</p> <p>2 grupo tratado con G-CSF disminuyo -0,98 a -14.34</p> <p>3 grupo tratado con ambos disminuyo -3,79 a -15.25</p> <p>4 grupo control aumento FEVI -11,22 a 2,50</p> <p>no hubo diferencia significativa con respecto a este parametro en los 4 grupos</p>
Turan RG. et al ²⁰	infusi3n intracoronaria cateter balon	ventriculografia con seguimiento a los 3, 6 y 12 meses	<p>- Se encontro que la FEVI mejoro de manera no significativa [P< 0,001] a los 12 meses 54 +- 7 % en el grupo tratado con celulas madre mientras que el grupo control mejoro 46 +-7 %</p> <p>- Se encontro a los 12 meses una disminucion significativa [P< 0,001] en el area del infarto en los pacientes tratados: el area del infarto inicial de 31 +- 10 en los pacienes tratados disminuyo a 19 +-8 y en los pacientes control de una inicial de 29 +-9 paso a 25+-7 .</p> <p>- El movimiento de la pared de la zona infartada aumento significativamente [P< 0,01] a los 12 meses despu3s de la terapia celular de 3.45 +- 0,5 en comparaci3n con el grupo control que aumento 2.00 +- 0.9</p>
Hu X. et al ²¹	infusi3n intracoronaria cateter balon	ecocardiograma y tomografia computarizada de emisi3n monof3nica (SPECT) con seguimiento a los 6 Y 12 meses	<p>- Hubo una mejora en la FEVI a los 12 meses en el grupo celular previamente sometido a hipoxia de 11, 1 % tanto en el de normoxia de 9.6 %comparado con el grupo control que aumento 5.2.% Sin embargo, no hubo diferencias significativas [P< 0,05] entre los tres grupos en el cambio de la FEVI.</p> <p>- Se encontro una mejoria significativa [P< 0,033] del movimiento de la pared de la zona del infarto aumento a los 12 meses 0.3 tanto en el grupo de normoxia como el de hipoxia en comparacion con el control que aumento 0.1</p> <p>- Se econtro que el volumen ventricular al final de sistole a los 12 meses tuvo un aumento significativo [P< 0,21] de 34.4 para el grupo de normoxia, un 18.1 para el de hipoxia en comparacion con el grupo control que aumento 25.8.</p>
Gao LR. et al ²²	infusi3n intracoronaria cateter balon	ecocardiograma realizado a los 4, 12 y 18 meses despu3s del trasplante de c3lulas. Seguimiento de 4 meses	<p>- Se encontro a los 4 meses en los pacientes tratados con WJMSCs un aumento significativo [P< 0,004] de la perfusion cardiaca de 7,1 +- 0,8 % en comparacion con el grupo control.</p>

		despues medido por F-18-FDG tomografia computarizada por emisión de positrones (F-18-FDG-PET), emisión singlephoton 99mTc-sestamibi tomografia computarizada (99m Tc-SPECT)	<p>- se encontro una mejoria significativa [$P < 0,001$] a los 18 meses en los pacientes tratados con WJMSCs en la FEVI con un aumento $7,8 \pm 0,9$ (6,0% a aproximadamente 9,7%) con respecto al grupo control que aumento $2,8 \pm 1,2$ %</p> <p>-los volúmenes del ventriculo izquierdo al final de sistole y de diastole fueron significativamente [$P < 0,004$] mayores a los 18 meses en los pacientes tratados con WJMSCs en comparacion al grupo control</p>
Alessandro Colombo. et al ²³	infusión intracoronaria cateter balon	ecocardiograma y tomografía de emisión de positrones (PET) con seguimiento a los 12 meses y HOLTER a los 6 -12 meses	<p>- se encontro a los 12 meses un aumento significativo [$P < 0,037$] de la perfusion miocardiaca en el grupo A mientras que en el grupo B y C disminuyo:</p> <p>grupo A: tratado con celulas madre de medula osea expresan el marcador CD 133+: un aumento 0,419 a 0,544</p> <p>grupo B: recibieron 4 dias de G-CSF seguigo por leucaferesis: perfusion disminuyo de 0,547 a 0,295</p> <p>grupo C: placebo: perfusion paso de 0,554 a 0,491</p> <p>- se encontro a los 12 meses que el volumen del infarto disminuyo un 31 y 22% respectivamente para el grupo A y B, en comparacion con el grupo placebo que solo disminuyo un 10 %</p>
H Hammer. et al ²⁴	infusión intracoronaria cateter balon	resonancia magnetica cardiaca con seguimiento a los 6, 12, 24, 36 meses	<p>- Se encontro que el movimiento de la pared infartada fue mayor significativamente [$P < 0,022$] en la población BMC con $5,6 \pm 12,6$ en comparación con el grupo placebo que fue de $1,4 \pm 1,7$.</p> <p>- Por 6, 12, 24 y 36 meses de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas [$P < 0,33$] en el cambio de la FEVI en los grupos comparados</p>
Heeger C. Et al ²⁵	inyección transendocárdica guiada mediante mapeo con NOGA	resonancia magnetica cardiaca 6 SEGUIMIENTO 3,6,12 meses	<p>- Los pacientes sometidos a terapia con células madre mostraron una aumento significativo [$P < 0,29$] en la FEVI de $7,9 \pm 1,5\%$ en comparacion con el grupo control que solo aumento $0.6 \pm 1,9$ %</p> <p>- se encontro que los pacientes tratados a los 6 meses mostraron una disminucion de la zona del infarto significativa [$P < 0,01$] de $-27,5 \pm 6,5$ ml mientras que los pacientes del grupo control solo mostraron una reduccion de $-0,85 \pm 10$ ml.</p>

DISCUSIÓN

Esta revisión narrativa describe la terapia regenerativa celular como una herramienta terapéutica con grandes avances y su impacto en los pacientes con evento cardíaco isquémico. Este método se ha venido desarrollando en los últimos años como un mecanismo terapéutico con resultados prometedores, los cuales fueron evidenciados en los diferentes ensayos clínicos analizados en esta revisión. Encontrando que el uso de las células madre mejoraba la función cardíaca, aumento la FEVI en un periodo aproximado de 6 meses, así como también la reducción del tamaño de la zona isquémica, aumento de la contractibilidad cardíaca, mejorando con esto la capacidad funcional de los pacientes.²⁶ Sin embargo algunos artículos pusieron de manifiesto que a pesar de que hay una mejoría en los paciente con cardiopatía isquémica en los cual se uso la terapia con células madre el aumento de la FEVI no fue significativa con respecto al grupo control. A pesar de esto son mas los resultados que soportan la terapia regenerativa como una opción terapéutica favorable en los pacientes con cardiopatía isquémica.

La necesidad que la terapia celular sea tenida en cuenta en el momento de tratar a pacientes con enfermedad coronaria ha llevado a los diferentes investigadores a utilizar diferentes tipos celulares, vías de implantación e incluso modificar los tipos celulares para obtener el efecto deseado. Lo que ha permitido el estudio y la determinación del efecto de dichos tipos celulares. Sin embargo a pesar de esto todavía se desconoce cual es el mejor tipo celular, la cantidad celular optima, la mejor vía de administración así como el grupo específico de pacientes que se beneficiaron del manejo, por lo cual consideramos importante continuar con investigaciones que permitan expandir el conocimiento que se tiene hasta hoy con la terapia regenerativa.²⁷

Es evidente que después de un infarto la ventana optima de oportunidad para evitar una mayor zona de isquemia que comprometa la función cardíaca, así como las diferentes complicaciones es muy pequeña, tanto así que en un país como el nuestro con diferentes barreras de acceso a la salud, tener un tiempo rápido de identificación y acción no siempre va a ser posible por lo que se podría estar hablando de que la mayoría de personas con antecedente de evento cardíaco y en quienes no fue posible un adecuado tratamiento necesitan una mejoría de su función cardíaca así como de su calidad de vida es allí donde entraría en juego la implementación de la terapia regenerativa como opción para brindar mejor calidad de vida y resultados a largo plazo a estos pacientes.²⁸

Entender como la terapia regenerativa funciona y como se pueden emplear en diferentes campos de la medicina siempre ha sido un verdadero reto puesto que no solamente las células madre tienen utilidad en la cardiopatía isquémica sino en otras especialidades medicas. Actualmente hablar de una terapia celular que revierta los efectos o que participe en la curación inmediata de las diferentes enfermedades todavía no es posible. A pesar de la evidencia clara que se ha encontrado en los diferentes artículos almacenados en los diferentes motores de búsqueda sobre la utilidad y los diferentes beneficios, consideramos que es necesario expandir el conocimiento para aumentar los resultados que soporten su uso.²⁸

Dentro de las principales limitaciones en los diferentes estudios fue el tiempo de evaluación de los pacientes donde la mayoría encontraba una mejoría a largo plazo (no era inmediato el efecto

después del inicio de la terapia) y al mismo tiempo hay pocos estudios que evalúen el efecto de la terapia más allá de 5 años dejando un vacío en los resultados.

CONCLUSIONES

- ✓ El uso de las células madre mejora la función cardíaca, teniendo en cuenta un aumento del valor global de la FEVI así como también la reducción del tamaño de la zona isquémica, aumento contractibilidad cardíaca. Mejorando la capacidad funcional cardíaca en los pacientes tratados con terapia regenerativa con respecto a los que solo recibieron manejo médico.
- ✓ Mediante una acción paracrina las células madre liberan factores que estimula la activación, migración y diferenciación de células madre cardíacas e incluso la proliferación de cardiomiocitos residentes a su vez que promueve la angiogenesis y suprime la apoptosis con el fin de reparar y regenerar el tejido afectado mejorando con esto la funcionalidad cardíaca global.
- ✓ La terapia regenerativa esta indicada en pacientes con cardiopatía isquémica, con una depleción de la fracción de eyección entre el 20 – 40%, NYHA II – III, y extensión del infarto moderada.
- ✓ La terapia con células madre se puede realizar mediante diversas vías de implantación sin embargo la de elección es la Infusión Intracoronaria debido a su fácil utilización, disponibilidad y menor intervención invasiva para el paciente.
- ✓ De los 9 artículos tipo ensayo clínico revisados al comparar los resultados a pesar de que en todos los paciente intervenidos con terapia regenerativa con células madre obtuvieron una mejoría en la FEVI, en algunos esta diferencia no era significativa con respecto al grupo que solo recibió manejo médico, sin embargo la mayoría de los artículos tubo una diferencia significativa lo que concluye que la terapia regenerativa es una herramienta que se debe tener en cuenta en el manejo de pacientes con cardiopatía isquémica

Bibliografía.

- ¹ World Health Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011.
- ² Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud. Boletín No. 1. 2013.
- ³ Lara LA, Navarro JR, Hernandez S. Terapia Celular y Regeneración Cardíaca: ¿Dónde Estamos?. *Rev. Mex. Cardiol.* 2012, vol.23, n.2, pp.72-79. ISSN 0188-2198.
- ⁴ Escobedo CD, Monsiváis AE, López JM, Carrillo J, Leiva JL, Peña MA. La Terapia Celular en la Cardiopatía Isquémica. *Archivos de Cardiología de México* 2012 July; 82(3):218-229.
- ⁵ Pedro JA, González MT, Gutiérrez J. Infarto Agudo de Miocardio y sus Complicaciones. ¿Cuáles son las indicaciones quirúrgicas actuales? 2011. *Cardiocyte*, vol. 46, núm. 2, 2011, pp. 61-64
- ⁶ Bartolucci J, Verdugo FJ, Larrea R, Carrión F, Lamich R, Pedreros P, et al. Estado Actual de la Terapia con Células Madre en el Tratamiento de las Cardiopatías: An update. *Revista médica de Chile* 2014 August;142(8):1034-1046.
- ⁷ Brenner C, Franz W. The use of stem cells for the repair of cardiac tissue in ischemic heart disease. *Expert Review of Medical Devices* 2011 March 1;8(2):209-225.
- ⁸ Herreros J, Prósper F, Alegría E. Utilización de Células Madre para la Regeneración Miocárdica en la Insuficiencia Cardíaca. *Revista Española de Cardiología* 2003 October;56(10):935-939.
- ⁹ Senior JM, Velázquez O, Cuéllar F, Velásquez M, García LF, Delgado JA, et al. Trasplante de Células Progenitoras Derivadas de Médula Ósea por Vía Intracoronaria Movilizadas con Factor de Crecimiento Granulocito Macrófago. *Revista colombiana de cardiología.* 2004. Vol 11
- ¹⁰ Lyon A, Harding S. The Potential of Cardiac Stem Cell Therapy for Heart Failure. *Current Opinion in Pharmacology* 2007;7(2):164-170.
- ¹¹ Brenner C, Franz W. The Use of Stem Cells for the Repair of Cardiac Tissue in Ischemic Heart Disease. *Expert Review of Medical Devices* 2011 March 1;8(2):209-225.
- ¹² Zeledón SF, Morales O, Méndez J E, Porrás A, Zamora LJ, Orlich P. Células Madre en la Reparación de Tejido Miocárdico: Biología y Clínica. *Revista Costarricense de Cardiología* 2005;7(2):13-20.
- ¹³ Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem Cell Repair of Infarcted Myocardium: An Overview for Clinicians. *Circulation* 2003 September 2;108(9):1139-1145.
- ¹⁴ Barba JR. Cardiomioplastia: El Papel de las Células Madre en la Regeneración Miocárdica. *Cardiomioplastia. Rev Mex Patol Clin* 2009, Vol. 56, Núm. 1, pp 50-65
- ¹⁵ Herreros J, Chachques JC, Trainini J, Pontón A, Sarralde A, Genovese J. Regeneración Celular Cardíaca. *Cirugía Cardiovascular* 2011 July;18(3):207-215.
- ¹⁶ Zhang H, Wang H, Li N, Duan C, Yang Y. Cardiac progenitor/stem cells on myocardial infarction or ischemic heart disease: what we have known from current research. *Heart Fail Rev* 2014 March;19(2):247-258.
- ¹⁷ Lee J, Lee S, Youn Y, Ahn M, Kim J, Yoo B, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter Trial for the Safety and Efficacy of Adult Mesenchymal Stem Cells after Acute Myocardial Infarction. *Journal of Korean Medical Science* 2014 January 1;29(1):23-31.
- ¹⁸ Penn M, Ellis S, Gandhi S, Greenbaum A, Hodes Z, Mendelsohn F, et al. Adventitial Delivery of an Allogeneic Bone Marrow-Derived Adherent Stem Cell in Acute Myocardial Infarction: Phase I Clinical Study. *Circulation Research* 2012 January 20;110(2):304-311.
- ¹⁹ San Roman JA, Pedro L, Sanchez, Villa A, Sanz R, Santos M, et al. Comparison of Different Bone Marrow Derived Stem Cell Approaches in Reperused STEMI. *JACC (Journal of the American College of Cardiology)*, 2015-06-09, Volumen 65, Número 22, Páginas 2372-2382
- ²⁰ Turan RG, Bozdogan TI, Turan CH, Ortak J, Akin I, Kische S, et al. Enhanced Mobilization of the Bone Marrow-Derived Circulating Progenitor Cells by Intracoronary Freshly Isolated Bone

Marrow Cells Transplantation in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2012 April;16(4):852-864.

²¹ Hu X, Huang X, Yang Q, Wang L, Sun J, Zhan H, Et al. Safety and Efficacy of Intracoronary Hypoxia-Preconditioned Bonemarrow Mononuclear Cell Administration for Acute Myocardial Infarction Patients: The CHINA-AMI randomized controlled trial. *International Journal of cardiology*. 2015

²² Gao LR, Chen Y, Zhang NK, Yang XL, Liu HL, Wang ZG, et al. Intracoronary Infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal Stem cells in Acute Myocardial Infarction: Double-blind, Randomized Controlled trial. *BMC Medicine* 2015 December;13(1):162.

²³ Colombo A, Castellani M, Piccaluga E, Pusineri E, Palatresi S, Longari V, et al. Myocardial Blood Flow and Infarct Size After CD133R Cell Injection in Large Myocardial Infarction with Good Recanalization and poor reperfusion: results from a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Apr;12(4):239-48.

²⁴ H Hammer, A Klinge. Impact of cell Number and Microvascular Obstruction in Patients with Bone-Marrow Derived Cell Therapy: Final Results From the Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Intracoronary Stem Cell therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction (SCAMI) trial. *International Journal of Clinical Practice* 2007 December 1;61(12):2009.

²⁵ Heeger C, Jaquet k, Thiele H, Zulkarnaen Y, Cuneo A, Haller D, Kivelitz D, Schmidt T, Krause K, Metzner A, Schneider C, Kuck K, Bergmann M. et al. Percutaneous, transendocardial injection of bone marrow-derived mononuclear cells in heart failure patients following acute ST-elevation myocardial infarction: ALSTER-Stem Cell trial. Department of cardiology. Eurointervention. Hamburg Germany. 2012

²⁶ Hare JM, Sanina C. Bone Marrow Mononuclear Cell Therapy and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2015 June;65(22):2383-2387.

²⁷ Kang H, Kim M, Lee H, Park K, Lee W, Cho Y, et al. Five-Year Results of Intracoronary Infusion of the Mobilized Peripheral Blood Stem Cells by Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Myocardial Infarction. *European heart journal* 2012 December;33(24):3062.

²⁸ Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, Seeger FH, Schächinger V, Lehmann R, et. al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. *Clin Res Cardiol*. 2011 Oct;100(10):925-34.