

Implantación intravenosa de células madre autólogas en miocardiopatía dilatada: Resultados preliminares.

Stem Cells Meeting, Palermo, Italia. Abril 29-Mayo 2 de 2006.

Luis Geffner*, Teodoro Maldonado*, Ernesto Peñaherrera*, Yan Duarte*

Bella Maldonado**, Juan C. Ruiz **, Aurora Romero**, Xavier García**, Ramiro Burgos**

Amit Patel***

Federico Benetti****

*Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, **Solca, Guayaquil, ***Mc Gowen Intitute for Regenerative Medicine, Pittsburg University, USA; ****Fundación Benetti, Rosario-Argentina.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los tecnólogos Patricia Díaz, Luis Márquez, Andrés Quiñónez e Isabel Vélez. A la trabajadora Social Margarita Villavicencio, y muy especialmente al Dr. Eduardo Ruiz.

RESUMEN

Creciente interés despertó el uso de células madre en el tratamiento de cardiopatías isquémicas e idiopáticas. Utilizamos células CD34+ provenientes de médula ósea autóloga implantadas por vía endovenosa en 3 pacientes afectados de Miocardiopatía Dilatada clase IV de la NYHA. A los 2 meses se observó una mejora en Test de Minnesota, clase funcional según NYHA, caminata de 6 minutos, Ergometría y diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo. No obstante, mayor casuística y tiempo de seguimiento deben efectuarse antes de arribar a conclusiones definitivas.

ABSTRACT

Increasing interest arouse the use of stem cells to treat ischemic and idiopathic cardiomyopathies. We used CD34+ mononuclear cells from autologous bone marrow and implant them intravenously. At 2 months follow up we observed improvements in Minnestota test, NYHA class, 6 minutes walk test, exercise tolerance test and left ventricle end diastolic dimension. Nevertheless further research and a larger cohort must be studied to come to definitive conclusions.

Introducción

El uso de células madre como medio terapéutico se incrementó en los últimos años. Las principales fuentes de tales células para este propósito son: cordón umbilical, médula ósea, aféresis de sangre periférica, y también donación de células fetales (1)

Las insuficiencia cardiaca, sea de causa isquémica o idiopática constituye una de las enfermedades que se han beneficiado con la implantación de células madre, como ha sido profusamente documentado (2, 3 y 4). Consecuentemente reportamos la evolución de 3 pacientes afectados de insuficiencia cardiaca tratados por vía intravenosa con células madre autólogas provenientes de médula ósea.

Material y métodos

Tres pacientes del Hospital Luis Vernaza con Miocardiopatía Dilatada no isquémica, no chagásica (criterios de la AHA) cumplieron los criterios de inclusión: clase III o IV de la NYHA, FE menor de 35% por ecocardiografía transtorácica,

Correspondencias y Separatas:

Dra. Bella Maldonado
Instituto Oncológico Nacional
Guayaquil



cateterismo cardiaco para excluir enfermedad coronaria y refractarios a la medicación óptima para Insuficiencia Cardiaca (Digoxina, Espironolactona, Furosemida, IECA y Betabloqueantes).

Tabla 1: Datos Demográficos.

PACIENTES	EDAD Años	PESO (kg)	ALTURA (cm)
1	72	68	150
2	57	66	155
3	59	47	145
Promedio	62.7	60.3	150
DS	8.1	11.6	5

Fueron evaluados por ergometría, Holter electrocardiográfico, péptido natriuretico, test de Minnesota, caminata de 6 minutos y diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo.

Se cosecharon 420 ml de médula ósea de sus crestas ilíacas bajo anestesia espinal y decúbito ventral, recogidos en fundas heparinizadas y procesadas de acuerdo a protocolos universalmente aceptados (5 y 1).

La viabilidad de la fracción CD 34+ se determinó por citometría de flujo (FACS Calibur, Becton Dickinson) siguiendo el método ISHAGE (6) e instrucciones del proveedor BD Biosciences Monoclonal Antibodies CD 45/CD 34, Pharm Lyse Lysing Solution, Trucount Tubes and Via Probe 7-AAD. La citometría de flujo se analizó con Cell Quest Software.

La preparación celular entregada fue diluida con 50 ml de solución salina previa a su implantación por infusión intravenosa.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con el programa Primer.

Tabla 2: Test de Viabilidad utilizando Via Probe TM (7-ADD)

	Viabilidad CD34 (%)	Viabilidad CD45 (%)	Células Madre (cel/ul)	CD34+ / CD45+ %	CD34/Kg (106)	COSECHA CD 34 TOTAL (celx 106)
1	59.55	66.28	547.48	0.35	597.25	38,848.80
2	26.93	63.5	860.21	0.7	905.48	51,612.60
3	29.36	60.95	452.87	0.34	724.59	36,229.60
Promedio	38.61	63.58	620.19	0.46	742.44	40,230.33
DS	18.17	2.67	213.18	0.21	154.89	10,001.22

Resultados

A 2 meses observamos una mejora de calidad de vida según criterios de la NYHA, Test de Minnesota, caminata de 6 minutos, test de tolerancia al ejercicio y dimensiones telediastólicas de ventrículo izquierdo. (Tabla 3)

Tabla3: Evaluación basal y a 60 días

	NYHA		FE %		6MWT metros		BNP ng/ml		MINNESOTA Test Score		ETT mets		DDVI mm	
Paciente	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	IV	II	30	31	350	410	297	116	60	28	2	5	73	60
2	III	II	27	34	405	500	248*	484*	64	21	3	7	60	60
3	III	II	19	31	450	510	213	104	50	17	3	7	71	53
Mean	3.3	1.3	25.3	32	401.6	473.3	252.7	234.5	58	18.6	2.7	6.3	68	57.6
SD	0.6	0.6	5.7	1.7	50	55	42	216	7.2	10.7	0.6	0.6	7	4
# Dif. pre-post	2 stages		26.5		18		5.4		68.0		133		15.3	
Valor p	0.000 0		0.17		0.025		0.9		0.009		0.008		0.19	

Discusión

La citometría de flujo mostró su utilidad en la cuantificación y determinación de viabilidad de las células madre.

Aun cuando las cifras de péptido natriuretico (BNP) se incrementaron en un paciente que no tomó su medicación, su estado clínico mejoró ostensiblemente, lo que se observa frecuentemente en pacientes implantados independientemente de la vía utilizada, sugiriendo que probablemente tales mejorías pudieran deberse a alguna estimulación paracrina y/o neuroendocrina. Hemos observado (Patel et al, 2005) que tales mejorías funcionales son previas a los cambios estructurales en el miocardio y probablemente a que las células implantadas induzcan mayor receptividad a la medicación.

No encontramos correlación entre cantidad de células implantadas y la mejoría observada.

Según nuestros datos, éste sería el primer reporte de implantación intravenosa de células madre en pacientes con insuficiencia cardiaca, siendo bien conocidos los efectuados por cateterismo o por cirugía directa.

Hasta el presente, los pacientes tratados suman 8.

Conclusión

Las células madre de medula ósea constantemente confirman su utilidad en la Miocardiopatía Dilatada. A pesar de que el grupo tratado es sumamente pequeño, los resultados observados nos impulsan a continuar con mayores y más profundas investigaciones antes de arribar a conclusiones definitivas.

Bibliografía

1. J Apperley, E Carreras, E Gluckman, A Gratwohl, T Masszi (2004). Haemopoietic Stem Cell Transplantation, European School of Hematology, European Group for Blood and Marrow Transplantation. (Revised Edition).
2. Amit Patel, Luis Geffner, Roberto Fernandez Viña, Jorge Saslavsky, Harold Urschel Jr., Robert Komos and Federico Bennetti (2005). Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Sur 130:1631-8
3. Ortiz D et al. (2001). Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 410; 701-705.
4. Viña RF, Saslavsky J, Vrsalovick F, Bennetti F, Geffner Luis, Patel AN et al. (January 2004). Repair or infarcted Myocardium by Autologous Intracoronary Stems Cells Implant. TCTMD.com
5. E Carreras, S Brunet, JJ Ortega, M Rovia, J Sierra, J Sierra (2004). Manual de Transplante Hematopoyetico CILNC.<Editorial Antares
6. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin Yee I, (1996). The ISHAGE guidelines for CD 34+ cell determination by flow cytometry. J Hemother 5: 213-226.

