

Función Sistólica de Pacientes con Infarto Miocárdico Sometidos a Transplante Autólogo de la Médula Ósea

Fernanda Belloni dos Santos Nogueira^{1,2}, Suzana Alves Silva¹, Andrea Ferreira Haddad¹, Cintia M. Peixoto¹, Rodrigo Moreira de Carvalho¹, Fabio Antonio A. Tuche¹, Vinício Elia Soares³, André Luiz Silveira Sousa¹, Arnaldo Rabischoffsky¹, Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}, Radovan Borojevic^{4,5}, Hans Fernando Rocha Dohmann^{1,5}

Hospital Pró-Cardíaco¹, Rio de Janeiro; Universidade Federal Fluminense², Niterói; Hospital Municipal Miguel Couto³, Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio de Janeiro⁴, Rio de Janeiro; Excellion Serviços Biomédicos S/A, Petrópolis⁵, RJ - Brasil

Resumen

Fundamento: Diversos estudios fueron publicados sobre la acción de células tronco de la médula ósea en el ventrículo izquierdo, al actuar en la remodelación postinfarto agudo del miocardio. Los resultados, sin embargo, tienen se mostrado controvertidos.

Objetivo: Evaluar a través del ecocardiograma la función sistólica de pacientes con infarto agudo de miocardio tras el Transplante Autólogo de Células Mononucleares da Médula Ósea (TACMMO) a través de dos vías inyección: intracoronaria e intravenosa.

Métodos: Estudio abierto, prospectivo, randomizado. Se incluyeron a pacientes admitidos por infarto agudo de miocardio (IAM) con supradesnivelamiento del segmento ST y sometidos a la reperfusión mecánica o química, dentro de 24 horas tras el inicio de los síntomas, que presentaban al ecocardiograma una reducción de la contractilidad segmentar y defecto fijo de la perfusión relacionada a la arteria responsable del IAM. Se llevó a cabo la aspiración de la médula ósea autóloga de la cresta ilíaca posterior bajo sedación y analgesia, en los pacientes randomizados para el grupo tratado. Tras la manipulación laboratorial, se inyectaron 100 millones de células mononucleares por vía intracoronaria o intravenosa. Utilizamos el ecocardiograma (Vivid 7) para evaluar la función ventricular antes y tras tres y seis meses de la infusión de células.

Resultados: Se incluyeron a 30 pacientes, 14 en el grupo arterial (GA), 10 en el grupo venoso (GV) y 6 en el grupo control (GC). No hubo diferencia estadística de los parámetros ecocardiográficos estudiados entre los grupos.

Conclusión: El transplante autólogo de células mononucleares de la médula ósea no demostró mejora de los parámetros ecocardiográficos de la función sistólica. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 367-372)

Palabras clave: Función ventricular izquierda, infarto de miocardio, transplante autólogo, médula ósea.

Introducción

El tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca involucra de forma creciente cuestiones sociales y económicas¹. Medidas que optimicen los cuidados terapéuticos se exigen cada vez más. La remodelación del ventrículo izquierdo, que ocurre tras IAM, corresponde a una de las mayores causas de insuficiencia cardiaca². Las fases que preceden la dilatación global del ventrículo izquierdo (remodelación tardía) están relacionadas al proceso de expansión del infarto, activación neurohumoral, e hipertrofia miocárdica¹. Las ventajas adquiridas con la reperfusión del tejido viable son indiscutibles. El empleo creciente de la intervención hemodinámica en la fase aguda del IAM y las mediciones farmacológicas no impiden que haya pérdidas de miocitos, y una vez instalada la muerte celular, estos miocitos no pueden más regenerarse^{1,2}.

Estudios experimentales evidenciaron que el transplante de células de la médula ósea inyectadas en la región que rodea el área del infarto agudo de miocardio (IAM) posibilitó la generación de nuevos miocitos y estructuras vasculares³. Estos hallazgos fomentaron diversas investigaciones y publicaciones posteriores. Un estudio de nuestro grupo reveló que el Transplante autólogo de Células Mononucleares de la Médula Ósea (TACMMO) fue seguro cuando utilizado la vía transendocardica, en una población con insuficiencia cardiaca y severa disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, habiendo una mejora en los parámetros de la función miocárdica⁴. Strauer et al.² utilizaron la vía intracoronaria para la inyección de células autólogas mononucleares de la médula ósea en una población de 10 pacientes post IAM. Este procedimiento se mostró seguro y eficaz al optimizar parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos del grupo tratado con relación al grupo control². Otros artículos fueron publicados relatando éxito con la vía de acceso intracoronaria⁵⁻⁷.

Sin embargo, una comparación de la mejor vía de empleo del TACMMO sigue aún por establecerse en seres humanos. Teniendo en cuenta que la obstrucción microvascular

Correspondencia: Fernanda Belloni dos Santos Nogueira •
Rua Dona Mariana, 192 – Botafogo - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: fernandabnogueira@uol.com.br ;
diretoria.cientifica@procardiaco.com.br
Artículo recibido el 12/11/07; revisado recibido el 24/06/08;
aceptado el 16/07/08.

puede jugar un rol significativo en la fisiopatología del IAM, la inyección de células en pacientes sin obstrucción microvascular contribuye no solamente para el aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), como también para la reducción del área del IAM⁸. De ese modo, la inyección de células a través del acceso intravenoso podría ultrapasar la barrera de la microcirculación una vez que el paso de células circulantes a los tejidos se hace en la parte venosa de la microcirculación^{9,10}.

Objetivo

Evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), a través de parámetros ecocardiográficos, en pacientes con infarto agudo de miocardio, antes y tras someterse al TACMMO, ya sea por el abordaje intracoronario o el abordaje intravenoso.

Métodos

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a los pacientes admitidos, en el período de Janeiro 2005 a Janeiro de 2006, en el Hospital Pró-Cardíaco o el Hospital Municipal Miguel Couto, desde donde se trasladaron posteriormente al primero Hospital. Los criterios de inclusión fueron los que siguen a continuación:

- 1) edad entre 18 y 80 años;
- 2) ingreso hospitalario por IAM con supradesnivelamiento del segmento ST con criterios de reperfusión con terapia trombolítica, ya sea por angioplastia primaria realizada hasta 24 horas tras el inicio de los síntomas;
- 3) ecocardiograma demostrando disfunción contráctil en la pared relacionada al vaso responsable del IAM;
- 4) centellografía miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI sensibilizado por nitrato sublingual, denotando defecto fijo de perfusión >10% de la masa del VI, tras 72 horas del IAM. Los criterios de inclusión fueron los que siguen a continuación:
 - 1) indicación que se efectúe la cirugía de revascularización miocárdica;
 - 2) creatinina > 2,0 mg/dL o hemodiálisis en curso;
 - 3) TIMI flow < 3 de la arteria relacionada al IAM, tras trombólisis en el momento de la infusión de las células;
 - 4) sepsis;
 - 5) shock cardiogénico persistente después de 72 horas;
 - 6) valvulopatía importante;
 - 7) complicaciones mecánicas del IAM;
 - 8) insuficiencia hepática;
 - 9) enfermedad pulmonar severa;
 - 10) bloqueo de la rama izquierda;
 - 11) marcapaso definitivo;
 - 12) enfermedad hematológica;
 - 13) neoplasia;
 - 14) disturbios de la hemostasia o patologías que afecten la expectativa de vida.

Diseño del estudio y randomización

Estudio randomizado, controlado, abierto con relación al análisis clínico, ciego para el análisis ecocardiográfico. Entre el tercero y el sexto día tras la reperfusión exitosa de la arteria relacionada con el IAM, se randomizaron a los pacientes electos y se los reunieron en tres grupos: vía de inyección intracoronaria (GA), vía de inyección coronaria intravenosa retrógrada (GV), y grupo control (GC), en la proporción 2:2:1, respectivamente. Se llevó a cabo el procedimiento de asignación aleatoria, en bloques, según el tamaño del IAM ($\geq 25\%$ ó $< 25\%$) con la utilización de sobres lacrados.

Recolección de las células de la médula ósea

Se procedió a la aspiración de la médula ósea autóloga (aproximadamente 80 mL) de la cresta ilíaca posterior bajo sedación, analgesia y anestesia local por la mañana del procedimiento. Las Células Mononucleares de la Médula Ósea (CMMO) fueron aisladas y centrifugadas en Ficoll-Paque Plus (Amerham Biosciences, São Paulo, Brasil) y manipuladas bajo condiciones asépticas. Se lavaron las células y se las suspendieron en solución salina con albúmina sérica humana al 5%. Se suspendieron nuevamente las células y se las filtraron para remover agregados celulares antes de la inyección. Una pequeña muestra de la suspensión celular se reservó para conteo de células y control de la viabilidad. Se efectuaron hemocultivos (BactAlert/Biomérieux, Río de Janeiro) de las células, con resultados siempre negativos.

Técnica de inyección celular

La inyección de las CMMO se llevó a cabo 8.5 ± 1.44 h tras la recolección inicial. El acceso arterial utilizado fue la arteria femoral o la arteria radial. En ambos grupos, GA y GV, se realizaron coronariografía y ventriculografía, visualizándose el flujo coronario antes de la inyección.

En el GA, después de asegurado el TIMI flow 3, se posicionó un catéter balón (Maverick® Over-The-Wire balloon, Boston Scientific, Natick, MA) dentro del stent previamente colocado (en la fase aguda del IAM). El flujo anterógrado del vaso responsable fue temporalmente interrumpido. En este momento se inyectaron 10 mL de solución que contenían 100 millones de CMMO a través de la luz central del catéter. En el total, se realizaron tres oclusioniones, con duración de dos a tres minutos cada, seguidas por dos minutos de balón desinflado entre los intervalos.

En el GV retrógrado, además del abordaje arterial, se utilizó la vena yugular interna como acceso venoso. Se empleó el mismo tipo de catéter del GA, y se lo insirió a través de la vena cardíaca correspondiente a la arteria responsable, posicionándolo lado a lado al balón en la arteria, donde estaba el stent. La oclusión se llevó a cabo por 12 minutos, con el total de la vena cardíaca involucrada. El estándar de oclusión arterial y volumen de infusión celular fueron semejantes al del GA.

El análisis ecocardiográfico

El ecocardiograma transtorácico se utilizó inicialmente como herramienta de selección de los pacientes. La presencia

de alteración segmentar en la región de la arteria relacionada al IAM fue uno de los criterios de inclusión en el estudio. El paciente, una vez incluido, fue sometido a exámenes ecocardiográficos de seguimiento 24 horas tras la infusión de las CMMO (GA y GV) y tras dos, cuatro, ocho, 12 y 24 semanas. Después del alta hospitalaria, los exámenes se realizaban en carácter ambulatorio.

Los exámenes ecocardiográficos se realizaron por médicos del Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Pró-Cardíaco en aparatos de la marca Vivid 7 (GE Medical Systems, WI), con transductor 3 MHz e imagen harmónica. En todos los exámenes, el propio aparato proporcionó la Monitorización electrocardiográfica. De este modo, se llevó a cabo el examen ecocardiográfico completo de los pacientes, en los seguimientos iniciales y de 3 y 6 meses –utilizando cortes paraesternal longitudinal, apical 4 y 2 cámaras, apical longitudinal, subcostal, supraesternal y transversos, siempre que la ventana acústica permitió. Al término del examen, se archivaron las imágenes y se las enviaron para la central de trabajo, dónde los exámenes se volvieron disponibles para el análisis posterior, realizada por otros ecocardiografistas, que no habían tenido contacto con el paciente y no sabían del grupo de randomización que el mismo había sido asignado.

Los parámetros de la función sistólica del ventrículo izquierdo se extrajeron de este análisis posterior. Estos fueron los parámetros estudiados: fracción de eyección (FE) por el método de Simpson modificado, volumen diastólico final (VDF), volumen sistólico final y “wall motion index score” (WMIS). La obtención de estas mediciones se hizo de la siguiente manera: se utilizó la ventana apical para adquisición de los volúmenes ventriculares, delineando el borde endocárdico del VI en el corte 4 y 2 cámaras. El VDF se obtuvo al final de la diástole y el VSF al final de la sístole, excluyéndose los músculos papilares A fracción de eyección se calculó con base en la fórmula: $FE = (VDF - VSF) / VDF \times 100$, suministrada automáticamente por informe generado por aparato¹¹. La función regional, reflejada en el análisis del WMIS, se adquirió conforme modelo de 17 segmentos, del American Heart Association¹². Por lo tanto, el corazón se dividió en porción basal con seis segmentos, porción media con 6 segmentos y región apical con cinco segmentos, incluyendo el ápice. A cada segmento se le atribuyó un grado de contractilidad: 1 para contractilidad normal o hipercinesia; 2 para hipocinesia; 3 para acinesia (ausencia de espesamiento); 4 para discinesia (movimiento sistólico paradójico) y 5 para deformación diastólica aneurismática. Se calculó WMIS mediante la suma de todos los puntos divididos por el número de segmentos visualizados.

Análisis estadístico

Variables continuas Se describieron como promedio \pm error estándar y se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararon con la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, conforme apropiado. Se efectuaron comparaciones entre los grupos, con prueba de ANOVA para mediciones repetidas con corrección de Bonferroni. Se efectuaron comparaciones de mediciones repetidas dentro de los grupos con prueba de Friedman. Se obtuvo significancia estadística con un valor de $P < 0,05$, a dos

colas. Todo análisis estadístico se realizó con el software SPSS (Versión 13.0, SPSS Inc).

El Comité de Ética del Hospital Pró-Cardíaco, Río de Janeiro, y el Consejo Nacional de Ética en Investigación en Seres Humanos (CONEP, Brasilia) aprobaron el protocolo. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes.

Resultados

En el estudio, se incluyeron a 30 pacientes, 14 en el GA, 10 en el GV y 6 en el GC, no habiendo diferencia significativa entre los grupos con relación a las características clínicas y ecocardiográficas, en el momento del ingreso del estudio (Tabla 1). Respecto al fenotipo de las células inyectada, también no hubo diferencia estadística entre los tipos celulares inyectados en el GA y GV (Tabla 2). El período de tiempo entre el IAM y la inyección de las células fue de $5,5 \pm 1,28$ día y $6,1 \pm 1,37$ día en el GA y GV, respectivamente ($p = 0,14$). Inyección en el GA y GV se ejecutaron con éxito, a excepción de un paciente del GV que presentaba tortuosidad de la vena interventricular anterior. Ocurrió una elevación de la CK-MB (3x normal) en 3 pacientes del GA y en un paciente del GV. No ocurrieron nuevos derrames pericárdicos. Ocurrió un caso de muerte súbita en el GV, un mes tras la terapia celular. En la coronariografía, realizada 3 meses tras infusión de las células, en todos los pacientes, se detectaron 4 reestenosis en el vaso relacionado al IAM, una en el GA y tres en el GV. En el vaso no relacionado al IAM ocurrieron dos reestenosis, una en el GA y una en el GV. Los pacientes del GC no se sometieron a seguimiento invasivo.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tras 6 meses de seguimiento, en los parámetros de la función sistólica evaluamos por el ecocardiograma. Sin embargo, se detectó la baja (mejora) significativa del parámetro WMIS (Tabla 3) y del VSF (Tabla 4), en el GA. Hubo mejora de la FE en todos los grupos tras 6 meses (Tabla 3). Hubo reducción del VDF, en el GA y aumento en los GC y GV (Tabla 4). El parámetro VDF (Tabla 4) presentó reducción de sus valores en el GA y aumento en el GC y GV ($81,58 \pm 20,71$ mL; $78,49 \pm 32,28$ mL y $88,43 \pm 44,73$ mL, respectivamente), pero sin significancia estadística. La observación del VSF tuvo reducción en todos los grupos tras 6 meses, sin diferencia estadística entre los grupos.

Discusión

En los últimos 10 años, diversos centros en el mundo vienen investigando el uso de células de la médula ósea para el tratamiento de pacientes postinfarto agudo de miocardio debido a su potencial de regeneración tisular. Sin embargo, el tipo y el número de células inyectadas, el intervalo entre el infarto y el procedimiento de inyección, las vías de inyección, las características clínicas de los pacientes y los métodos complementarios para la evaluación de eficacia varían en los diversos estudios.

Pese a estas diversidades la conclusión de todos esos estudios es uniforme en cuanto a la seguridad del uso clínico de estas células. Sin embargo, todavía hay controversias

Tabla 1 – Características demográficas iniciales de los pacientes

Grupos	GC	GA	GV	p
n	6	14	10	
Edad (años)	57,2±10,8	59,7±14,3	53,6±8,3	0,70
Índice de Masa Corpórea	26,8±4,9	25±3,5	28,6±4,0	0,17
Masculino (%)	4(67%)	10(71%)	7(70%)	0,98
Diabete (%)	0	3(21%)	1(10%)	0,40
Dislipidemia (%)	1(17%)	6(43%)	5(50%)	0,40
Hipertensión (%)	2(33%)	11(79%)	6(60%)	0,15
Tabaquismo (%)	1(17%)	8(57%)	2(20%)	0,29
Historia Familiar de Enfermedad Coronaria (%)	0	2(14%)	3(30%)	0,39
IAM previo (%)	0	2(14%)	0	NA
Defecto Fijo de Perfusión (%)	29,5±16,6	25,93±14,1	35,4±9,31	0,28
Vaso Responsable del IAM				
Coronaria Descendente Anterior (%)	5(83%)	7(50%)	8(80%)	0,37
Coronaria Derecha (%)	1(17%)	6(43%)	1(10%)	
Coronaria Circunfleja (%)	0	1(7%)	1(10%)	
Angioplastia				
Angioplastia Primaria (IAM ≤12 hours) (%)	1(17%)	4(29%)	2(20%)	0,66
Angioplastia Tardía (IAM >12 hours) (%)	3(50%)	3(21%)	2(20%)	
Angioplastia Postrombólisis (IAM > 6h) (%)	2(33%)	7(50%)	6(60%)	

GA - grupo arterial (inyección vía intracoronaria); GC - grupo control; GV - grupo venoso (inyección vía seno venoso); IAM - Infarto Agudo de Miocardio.

respecto a la eficacia de este tratamiento.

Aunque la precisión del ecocardiograma es inferior a los otros métodos para la evaluación de la función sistólica del VI, como la resonancia magnética¹² y, aun cuando el instrumento primario utilizado para medir parámetros de la función sistólica en nuestro estudio haya sido la ventriculografía radioisotópica (publicación en prensa), la demostración del comportamiento de la función sistólica del VI a través del ecocardiograma transtorácico de reposo en pacientes sometidos a la terapia celular es de extrema relevancia. Las modalidades de imagen adoptadas en los diversos estudios de terapia celular, permanecieron heterogéneas y, además de ello, la facilidad de su utilización, su bajo costo y su larga disponibilidad en los servicios de salud se convirtió en este método, el método de elección en diversos estudios.

Aunque nuestro estudio no haya evidenciado mejora

significativa de los parámetros ecocardiográficos tras el seguimiento de 6 meses, en la comparación entre los grupos, hubo una mejora significativa en los parámetros de función sistólica global y segmentar en el grupo que recibió células por vía intraarterial.

Estudios como TOPCARE¹³ y REPAIR-AMI⁶ que hicieron uso de la ventriculografía, así como BOOST⁵ y el de Janssens et al.⁷ que utilizaron la resonancia magnética, no evidenciaron mejora de la FE global en el período máximo de 6 meses, sino que revelaron una reducción significativa del área de miocardio infartado en el grupo tratado, parámetro que no se evaluó en nuestro estudio. También se observaron resultados semejantes en otros estudios, tales como el de Hendrikx et al.¹⁴, durante cirugía de revascularización miocárdica electiva tras-IAM. La inyección se realizó directamente en el borde del área infartada y no hubo asimismo una mejora significativa de la FE global del VI, sino que hubo nuevamente una mejora en la contractilidad regional tras cuatro meses de seguimiento, representada por la mejora del parámetro de espesamiento parietal en la resonancia cardiaca. Estos resultados se correlacionaron significativamente con el número de células progenitoras CD34+ transplantadas. En otros estudios, con resultado negativo en los parámetros de evaluación de eficacia, tales como el ASTAMI¹⁵, análisis posteriores evidenciaron que hubo una reducción de la calidad funcional de las células inyectadas. Dichas informaciones sugieren que el número y la calidad del material inyectado pueden hacer diferencia en el resultado individual de esta terapia.

Además de ello, con base en los resultados del estudio REPAIR-AMI⁶, que evaluó a 204 pacientes, aquellos que presentaban disfunción ventricular post IAM son los que pueden presentar mayor ganancia de FEVI con el empleo de la nueva terapia¹⁶. La función sistólica del VI de la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio estaba arriba del 35% en el momento de la inclusión, limitando el beneficio de esta terapia. Asociado a esto, el presente estudio se trata de la fase 2, que incluyó el pequeño número de pacientes, cuyo objetivo principal es que se evalúe la seguridad y la exequibilidad de la infusión de células por vía intra vena coronaria cuando comparada a la vía intracoronaria tradicional. Las evaluaciones en cuanto a la función contráctil del VI por el ecocardiograma fueron evaluaciones secundarias realizadas en el análisis final del estudio. Sin embargo, la consistencia de los resultados en cuanto a la mejora significativa de la FEVI, del VSF y del WMIS en el grupo intraarterial levanta la posibilidad de que este grupo pueda beneficiarse de esta terapia.

Por lo tanto, estudios posteriores con un mayor número de pacientes son fundamentales para la evaluación no solamente de la función sistólica ventricular global y segmentar, sino también de los parámetros clínicos de calidad de vida, mortalidad, reinternación, etc., en los pacientes sometidos a esta terapia. Históricamente, alteraciones en desenlaces intermediarios, tales como la fracción de eyección, vienen siendo de valor limitado para demostración de los reales beneficios clínicos alcanzados con innovaciones terapéuticas, como por ejemplo, con el uso de betabloqueantes y inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en pacientes portadores de cardiopatía isquémica^{17,18}.

Dichas observaciones también levantan otra cuestión crítica en estas investigaciones que es la evaluación de la respuesta del miocardio a la terapia regenerativa. La mejor forma de

Tabla 2 - Características de las células mononucleares de la médula ósea inyectadas

Grupos	GA			GV			p
	%	n. células x 10 ⁶	n	%	n. células x 10 ⁶	n	
Concentración		10x10 ⁶ / ml			10x10 ⁶ / ml		
Viabilidad	93,69±2,77%	93,69±2,77%	14	92,64±0,03%	92,64±3,07	10	0,17
Progenitores hematopoyéticos (CD45 ⁺ CD34 ⁺)	3,01±0,94%	2,82±0,86	14	3,12±1,32%	2,88±1,20	10	0,98
Progenitores linfocíticos (CD45 ⁺ CD34 ⁺ HLA-DR ⁻)	2,27±1,00%	2,16±1,00	10	0,29±1,13%	0,27±0,12	8	0,45
Progenitores hematopoyéticos precoces (CD45 ⁺ CD34 ⁺ HLA-DR ⁻)	0,12±0,76%	0,11±0,71	11	0,14±0,45%	0,13±0,04	9	0,17
Progenitores endoteliales y mesenquimales (CD45 ⁺ CD34 ⁺ CD105 ⁻)	7,04±2,84%	6,92±2,84	10	0,29±0,17%	0,27±0,16	8	0,59
Cel hematopoyéticas (CD45 ⁺ CD34 ⁺)	95%	89,27±2,65	12	95%	88,20±3,28	8	0,19
Cel T CD4 ⁺ (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺)	18,67±8,51%	17,49±7,93	14	15,78±6,17%	14,64±5,89	10	0,35
Cel T CD8 ⁺ (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺)	13,09±5,81%	12,20±5,34	13	10,27±3,38%	9,5±3,07	10	0,26
Cel B (CD45 ⁺ CD19 ⁺)	8,02±3,34%	7,53±3,20	11	7,59±4,54%	6,96±4,14	8	0,45
Cel NK (CD45 ⁺ CD56 ⁺)	1,19±0,63%	1,11±0,59	13	1,28±0,86%	1,18±0,79	10	0,93
Monocitos (CD45 ⁺ CD14 ⁺)	10,90±5,90%	10,22±5,23	12	11,34±6,21%	10,45±5,64	10	0,69
Análise Funcional	Num de CFU			Num de CFU			
	x 10 ⁶			x 10 ⁶			
Fibroblast colony-forming units (CFU-F)	16,84±16,99		10	17,43±9,03		8	0,7
Granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM)	11,83±6,35		13	12,63±7,52		9	0,97

GA - grupo arterial (inyección vía intracoronaria); GV - grupo venoso (inyección vía seno venoso); CFU - unidad formadora de colonia.

Tabla 3 - Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica global y segmentar del ventrículo izquierdo en los 6 meses de seguimiento

	GC	GA	GV	p
FE (%)	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Basal	47,59±14,31	48,26±10,38	48,62±7,08	0,95
3 m	50,19±12,59	54,51±8,38	53,18±13,93	
6 m	49,60±17,53	55,17±8,08	55,07±14,13	0,53
WMIS				
Basal	1,76±0,53	1,68±0,24	1,81±0,44	0,78
3 m	1,81±0,46	1,45±0,25	1,67±0,41	
6 m	1,81±0,41	1,49±0,30	1,51±0,26	0,15

GA - grupo arterial (inyección vía intracoronaria); GC - grupo control; GV - grupo venoso (inyección vía seno venoso); FE - fracción de eyección; WMIS - "wall motion index score"; DE - desviación estándar.

Tabla 4 - Evaluación ecocardiográfica de los volúmenes de las cavidades del ventrículo izquierdo en los 6 meses de seguimiento

	GC	GA	GV	p
VDF (ml)	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Basal	76,27±6,38	95,80±23,44	85,85±24,93	0,46
3 m	97,12±30,89	81,69±14,97	91,89±30,77	
6 m	78,49±32,28	81,58±20,71	88,43±44,73	0,60
VSF (ml)				
Basal	35,59±7,36	49,13±14,28	44,66±15,77	0,40
3 m	51,12±30,22	37,73±10,01	44,55±24,38	
6 m	43,73±35,03	36,37±12,81	43,94±36,46	0,74

GA - grupo arterial (inyección vía intracoronaria); GC - grupo control; GV - grupo venoso (inyección vía seno venoso); VDF - volumen diastólico final; VSF - volumen sistólico final; DE - desviación estándar.

evaluarse la eficacia de un tratamiento es a través de estudios randomizados, con dibujo doble ciego y cálculo de muestreo. Medidas de desenlaces intermediarios, tales como la FEVE, se eligen frecuentemente en estudios de fase 2, ya que reducen la necesidad de un número grande de pacientes y, por lo tanto, los costos.

Referencias

1. Yosef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? *Heart*. 2000; 83: 76-80.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002; 106: 1913-8.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limawa F, Jakoniuk I, Quairi F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 10344-9.
4. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 2294-302.
5. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippert P, Briedenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 364 (9429): 141-8.
6. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI). *N Engl J Med*. 2006; 355: 1210-21.
7. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 113-21.
8. Vyrenkov Iu E, Morozova VV, Gofman Kh I, Gofman Kh I. Microcirculatory bed of the heart during peripheral arteriovenous shunting. *Arkh Anat Gistol Émbriol*. 1986; 91(11): 25-34.
9. Liu L, Kubus P. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment: organ-specific mechanisms of action. *Thromb Haemost*. 2003; 89 (2): 213-20.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
11. Cerqueira M, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002; 105: 539-42.
12. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance: are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000; 21: 1387-96.
13. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002; 106 (24): 3009-17.
14. Hendriks M, Hensen K, Clijsters C, Jongen H, Koninckx R, Bijnens E, et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I-101-7.
15. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction (ASTAMI). *N Engl J Med*. 2006; 355: 1199-209.
16. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy — mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*. 2006; 355 (12): 1274-7.
17. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9266):1385-1390.
18. Maggioni AP, Fabbri G. VALIANT (VALsartan In Acute myocardial INfarcTion) trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(3):507-512.

Conclusión

Tras seis meses de evaluación, este estudio no evidenció mejora en la fracción de eyección u otros parámetros de la función sistólica analizados al ecocardiograma de reposo en ambos grupos, arterial y venoso.