



Recuperación de la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio tratados con el factor estimulador de colonia de granulocitos

Anwar Hussein Aidroos,* Yolanda Valdés Rodríguez,* J Carnot Uria,†
Jesús Diego de la Campa,‡ E Abraham Marcel,§ Y Colao-Jiménez,* N Chaos-González,‡
MG Amador-Acuña,‡ R Romero-González,‡ M Nafeh Abi-Rezk‡

Palabras clave:

Infarto agudo perioperatorio, revascularización quirúrgica del miocardio, fracción de eyección ventricular izquierda, factor estimulador de colonia de granulocitos, células madre hematopoyética adulta.

Key words:

Perioperative myocardial infarction, surgical myocardial revascularization, granulocyte colony-stimulating factor, fraction of ejection ventricular left, hematopoietic stem cells.

RESUMEN

El infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP) es una complicación frecuente en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica del miocardio (RQM). En este estudio, se incluyeron diez pacientes con IAMP, internados en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital «Hermanos Ameijeiras» de septiembre del 2010 a diciembre del 2011. Uno de nuestros objetivos es contribuir a la regeneración del tejido infartado, a través de la movilización de células madre hematopoyéticas (CMH) de médula ósea a circulación periférica, mediante la administración del factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), en dosis de 5 µg/kg cada 12 horas durante cinco días, a la semana y al mes del infarto agudo de miocardio. Se evaluó cada 48 horas, tras administrar el FEC-G, por conteo automatizado de leucocitos y la identificación y conteo de las CMH CD34+, mediante el análisis paramétrico de la citometría de flujo, empleando los conjugados de anticuerpos monoclonales: AcMc anti-CD34+(REP) y anti-CD45+(FITC). Para evaluar la recuperación de la función cardíaca se analizó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En los resultados se encontró un significativo incremento de la población de células mononucleadas CD34+ ($p < 0.01$) en sangre que, se relacionó con la significativa reducción del tiempo de recuperación de la FEVI (53.60 ± 7.87 versus 44.60 ± 11.75 ; $p < 0.0019$) a tres meses; los pacientes con IAMP a los que no se les administró el FEC-G demoraron entre 6-12 meses para recuperar la FEVI, lo cual indica que el FEC-G, a las dosis empleadas, mostró eficacia y seguridad en la regeneración de la función miocárdica.

ABSTRACT

Perioperative myocardial infarction (PMI) is a relatively frequent complication after cardiac surgical and important cause of morbidity and mortality. In this study, ten patients were included to surgical myocardial revascularization (SMR) with PMI, entered in the Service of Cardiovascular Surgery of the Hospital «Hermanos Ameijeiras» of September of the 2010 to December of the 2011. Our objective is to contribute the regeneration of the myocardial infarction, through the mobilization of hematopoietic stem cells (HSCs) of bone marrow (BMC) to outlying circulates by means of the administration of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), to the dose of 5 µg/kg each 12 h during five days, to the week and the month with PMI. This each 48 h was evaluated, after administering the G-CSF, for automated count of leukocytes and the identification and count of the HSC CD34+, by means of the parametric analysis of the flow cytometry (FC), using those conjugated of anti-CD34+ monoclonal antibodies (anti-CD34+(REP) mAb) and anti-CD45+(FITC) mAb to evaluate the recovery of the heart function the recovery of the fraction of ejection ventricular left it was used (FEVL). In the results was a significant increment of the population of mononuclear cells (MNC) CD34+ ($p < 0.01$) in blood that, he/she was related with the significant reduction of the time of recovery of the FEVI (53.60 ± 7.87 versus 44.60 ± 11.75 ; $p = 0.0019$) to 3 months because, the patients with IAMP, to those that were not administered the FEC-G, delayed among 6-12 months to recover the FEVL, that which indicates that the FEC-G may also offer a strategy for cardiac regeneration.

* Universidad de La Habana, Cuba.

† Hospital Hermanos Ameijeiras, Cuba.

§ Ministerio de Salud Pública, Cuba.

Correspondencia:
MSc. Anwar Hussein Aidroos
Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Residencia Estudiantil. Calle 222 La Lisa. Ciudad Habana.
Tel: (0053)53346202
E-mail: kakiloder@yahoo.es

Recibido:
23/02/2014.
Aceptado:
17/04/2014.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP), en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica de miocardio, es una de las complicaciones relativamente frecuentes a la que se enfrenta el cirujano cardiovascular. Del 2008 al 2010, de 948 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital «Hermanos Ameijeiras», 82 presentaron un IAMP.¹ Aunque el porcentaje de decesos de los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica de miocardio en este servicio muestra un significativo descenso de 11.5% en el 2006 a 3.8% en el 2009², lo cual se atribuye a la experiencia obtenida por el equipo de cirujanos, la frecuencia con la que ocurre el IAMP todavía es elevada, sobre todo si se tienen en cuenta la presencia de factores de riesgo cardiovasculares antes de la revascularización quirúrgica de miocardio.

Uno de los indicadores clínicos de amplio uso en la evaluación de la función cardíaca o tras un IAMP es la recuperación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), que generalmente demora entre 6-12 meses. El corazón posee células madre residentes cardíacas (CMRC); sin embargo, el potencial de proliferación y diferenciación de éstas es bajo.^{3,4} De ahí que en las últimas décadas se incrementó el número de ensayo clínico que emplean células madre hematopoyéticas (CMH) adultas en la regeneración del miocardio en pacientes infartados.⁵⁻¹⁰ El empleo del trasplante alogénico o autólogo de CMH es una terapia celular (TC) que ha demostrado ser eficaz en la recuperación de la FEVI en pacientes infartados.¹¹⁻¹⁵ Otra opción de terapia celular es la estimulación de la movilización endógena de CMH CD34+,¹⁶ desde médula ósea hacia sangre periférica mediante la administración de citocinas, como el factor estimulador de colonia de granulocitos.

Los logros alcanzados con terapias de avanzada, particularmente la terapia celular, ha llevado a la implementación de medidas por las agencias reguladoras de medicamentos.^{17,18} Desde el 2008, la terapia celular, la terapia génica, la ingeniería de los tejidos¹⁹ y/o combinaciones de éstas, adquirieron la condición de los medicamentos registrados por la Comunidad Europea.²⁰ Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) autorizaron terapias de avanzada de producción industrial.²⁰ Sin embargo, entre éstas, la más extendida, incluso en Cuba, es la terapia celular que emplea CMH adultas,^{17,18,21,22} siendo la movilización de células madre endógenas una mejor opción de medicina regenerativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar el efecto de la movilización de CMH sobre la recuperación de la FEVI, se seleccionaron 10 pacientes adultos, de 45-60 años o más, con diagnóstico de IAMP tras una revascularización quirúrgica de miocardio, internados en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital «Hermanos Ameijeiras», de septiembre del 2010 a diciembre del 2012, y seis casos control. Este ensayo clínico cumplió con los criterios bioéticos propuestos en la Declaración de Helsinki.²³

La información contenida en las historias clínicas de los pacientes comprendían los resultados de las variables antropométricas y clínicas: edad, color de la piel, índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos familiares y personales, hábitos tóxicos de tabaquismo y alcoholismo, número de vasos afectados. También se consideraron los resultados de las pruebas de indicadores bioquímicos en suero: la concentración de colesterol y triglicéridos, isoenzima fosfocreatina cinasa-MB y proteína troponina; componentes del hemograma, ecocardiogramas, electrocardiogramas y el cálculo del porcentaje de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) previo a la revascularización quirúrgica de miocardio e inmediatamente después.

Movilización de CMH por acción del FEC-G. Cada paciente con IAMP recibió un tratamiento farmacológico individualizado, según la patología de base. Cada uno de los 10 casos en estudio, recibió una dosis de 5 µg/kg de FEC-G, de producción nacional (LeukoCIM), por vía subcutánea cada 12 horas durante cinco días, según el método estandarizado del Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, descrito por González y colaboradores (2011).²⁴ Este tratamiento se aplicó en dos etapas: a la semana y al mes de presentar el IAMP.

Hemograma con diferencial. Conteo leucocitario. A partir de 4 mL de sangre periférica, obtenidos por venopunción, el conteo automatizado de leucocitos se realizó cada 48 horas tras la administración de FEC-G, en un Pentraz-120 del Laboratorio de Hematología Especial, en ambas etapas de tratamiento. Los resultados se confirmaron por microscopía óptica en extensiones del concentrado celular teñidas con May-Grunwald-Giemsa, en el mismo laboratorio, según el método descrito por González y colaboradores (2011).²⁴ En todos los casos se contó con una viabilidad celular del 97-99%, según la técnica de tinción de tripan azul.

Fenotipaje de las CMH movilizadas por el FEC-G. Con la finalidad de determinar el fenotipo y porcentaje de las CMH movilizadas por el FEC-G, mediante la técnica de citometría de flujo, éstas se marcaron con los AcMc

conjugados a fluorómetro de la firma Dako: isotiocianato de fluoresceína (FITC) AcMc anti-CD45+, y la ficoeritrina (RPE) o AcMc anti-CD34+.

Fase preanalítica de la citometría de flujo. La sangre se colectó en tubos con tapa 12 x 75 mm, mezclando suavemente con el anticoagulante EDTA. En cada tubo se añadieron 100 µL de sangre total, para una concentración final de 1×10^6 leucocitos; posteriormente se adicionaron 10 µL de cada AcMc por tubo (anti-CD45/FITC y anti-CD34/REP). Las mezclas fueron homogenizadas durante cinco segundos en un vortex. Los tubos se incubaron a 4 °C durante 15-20 minutos, en oscuridad, y posteriormente se procedió a lisis de la suspensión celular. El lisado se obtuvo adicionando 4 mL de solución de lisis 10IPK en cada tubo, manteniéndolos a 4 °C durante 15 a 20 minutos y se centrifugaron a 1,500 revoluciones por minuto durante seis minutos; se descartó el sobrenadante y se desprendió el precipitado en vortex.

A continuación, el precipitado se lavó con solución salina, mediante adición de 2 mL de CINA al 0.9% para eliminar los hematíes y, se centrifugó de nuevo a 1,500 revoluciones por minuto durante seis minutos; en los casos que presentaron trazas de hematíes, el proceso de lavado se repitió dos veces más. El concentrado celular se conservó en 500 µL de formaldehído al 1%, hasta la realización de la citometría de flujo, en el Centro de Inmunología Molecular.

Análisis multiparamétrico por citometría de flujo. El análisis multiparamétrico de las células marcadas con el AcMc CD45 (FITC) y/o CD34 (REP), en el lisado cada 48 horas tras administrar el FEC-G, seleccionando los rangos de fluorescencia de 494 nm, para CMH CD45+ y 532 nm para las CD34+. Las lecturas se realizaron en un FACScan (Becton-Dickinson, EE.UU), en el Centro de Inmunología Molecular, según el método descrito por Borowitz y colaboradores (1993).²⁵ Los datos de la lectura de cada tubo se registraron con el software de la computadora acoplada a citometría de flujo; éste cuantifica el porcentaje absoluto de células que expresan el antígeno Ag CD34 y Ag 45. Los datos de porcentaje de CD34+ y CD45+ se tomaron a partir de los histogramas del registro de la citometría de flujo. La detección simultánea del Ag CD34 y Ag CD45 en las células permitió realizar un recuento preciso de las células totipotenciales, descartando la interferencia de células no hematopoyéticas.

Monitoreo de la recuperación de función cardiaca. Con la finalidad de evaluar la contribución de la movilización de las CMH CD34+ en la regeneración de la función miocárdica de los pacientes con IAMP tratados con el FEC-G, se realizó la comparación entre los valores de la FEVI previo a la revascularización quirúrgica de miocardio,

inmediatamente después del IAMP y a los tres meses. Para lo cual, todos los pacientes con IAMP, tratados con el FEC-G fueron monitoreados a diario para detectar los síntomas y signos clínicos que sugirieran algún efecto secundario en cada caso.

El cálculo de la FEVI se realizó a partir de la medición del volumen sistólico entre el volumen diastólico final, según la guía (www.revespcardiologia.org). En los pacientes con menor contracción y vaciado del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica), el volumen sistólico se mantiene con un mayor volumen diastólico final, debido a la dilatación del ventrículo izquierdo. Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por consiguiente, mayores serán los volúmenes diastólicos y sistólicos finales.

Análisis estadístico. Para el procesamiento estadístico de los resultados se utilizó el Software: IBM SPSS Statistics 21168. Para la valoración del comportamiento de las variables hematológicas, se emplearon estadígrafos de tendencia central y de dispersión, entre pacientes y en el tiempo. Se utilizó la estadística descriptiva de frecuencia y porcentaje real y acumulado; las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnova y de Shapiro-Wilk y de homogeneidad de varianza para la comparación entre pacientes. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se aplicó para más de dos muestras independientes, considerando los valores de cada variable por paciente como muestra independiente.

Para comparar los valores de las variables relacionadas con la administración del FEC-G, se utilizó la prueba no paramétrica Wilcoxon para dos muestras relacionadas. Además, para la determinación de la eficacia del FEC-G sobre la movilización de CMH CD34+ se utilizó el valor de referencia 0.1 para la prueba t de Student. En todos los casos se trabajó con un nivel de confiabilidad de 95%, prefijándose una zona crítica o de rechazo de 0.05 (valor α), de forma tal que la significación estadística estuvo en función del valor de probabilidad (p) para ($p < 0.05$).

Para evaluar el comportamiento de la FEVI de cada paciente, medida en la fase PreO, en la del IAMP y a los tres meses de ser tratado con el FEC-G, se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman y Wilcoxon con la corrección de Bonferroni. Éstas permitieron determinar la diferenciación entre FEVI preoperatoria versus al diagnóstico y a los tres meses.

RESULTADOS

Conteo de leucocitos y plaquetas en pacientes tratados con el FEC-G. En el análisis estadístico de los datos regis-

trados en las HC de los pacientes con IAMP, se confirmó la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovasculares antes de la revascularización quirúrgica de miocardio. En la *figura 1* se observa un incremento en el número de leucocitos y plaquetas en la circulación periférica, tras la administración del FEC-G. En los 10 (100%) pacientes se observó leucocitosis y en ocho (80%), trombocitosis; efectos atribuibles a la citocina.

En los *cuadros I y II* se presentan los resultados del cálculo de los valores de la media y la desviación estándar de la población de células mononucleadas (CMN) en la sangre periférica de pacientes en la fase preoperatoria, durante el IAMP y cada 48 horas tras la administración de 5 µg/kg del FEC-G cada 12 horas durante cinco días, en cada una de las etapas de tratamiento.

Como se puede apreciar, tras 48 horas de administrar la citocina, tanto en la primera etapa (*cuadro I*) como en la segunda (*cuadro II*), se observó incremento significativo ($p < 0.05$) de las cifras de células leucocitarias, lo cual se comprobó mediante el test de Student para muestras relacionadas ($p < 0.05$).

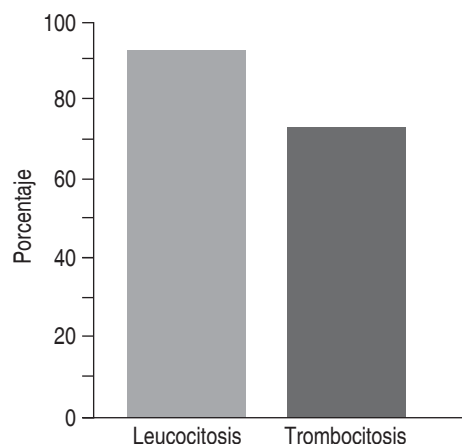


Figura 1. Efecto del factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) sobre la hematopoyesis. En todos los pacientes (100%) con infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP) tratados con el FEC-G se produjo un incremento significativo ($p < 0.05$) de leucocitos, por encima de los valores de referencia.

Cuadro I. Evaluación de la movilización de células madre hematopoyéticas (CMH) de médula ósea a sangre periférica, en los pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio durante la primera etapa de administración del factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), de producción nacional.

Premovilización (media ± DE)	FEC-G (5 µg/kg cada 12 horas, vía subcutánea)		
	48 h (media ± DE)	96 h (media ± DE)	144 h (media ± DE)
7.09 ± 1.06 x 10 ⁹ /L (n = 10, p < 0.05)	36.9 ± 10.5 x 10 ⁹ /L 0.000006	43.0 ± 10.86 x 10 ⁹ /L 0.000002	44.0 ± 11.8 x 10 ⁹ /L 0.000014
DE = Desviación estándar.			

Cuadro II. Movilización de células madre hematopoyéticas (CMH) de médula ósea a sangre periférica en pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio al mes (segunda etapa) de tratamiento con el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G).

Premovilización (media ± DE)	FEC-G (5 µg/kg cada 12 horas, vía subcutánea)		
	48 h (media ± DE)	96 h (media ± DE)	144 h (media ± DE)
8.95 ± 1.5 x 10 ⁹ /L (n = 10, p < 0.05)	44.16 ± 10.4 x 10 ⁹ /L 0.000002	40.46 ± 13.49 x 10 ⁹ /L 0.00003	43.68 ± 11.9 x 10 ⁹ /L 0.000007
DE = Desviación estándar.			

Por otra parte, la movilización de las CMH CD34+ de médula ósea a sangre periférica, en los pacientes tratados con el FEC-G resultó significativa ($p < 0.05$) en cada etapa de tratamiento, según resultado de la prueba *t* de Student que utilizó como valor de referencia 0.1. En todos los casos se trabajó con un nivel de confiabilidad de 95%, prefiriéndose una zona crítica o de rechazo de 0.05 (valor α), de forma tal que la significación estadística estuvo en función del valor de probabilidad (p) para ($p < 0.05$).

El análisis exploratorio de comparación entre pares de variables, pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, se encontraron diferencias significativas en la concentración de hemoglobina, tras administrar el FEC-G a la semana y al mes ($p = 0.016$) y del hematocrito ($p = 0.001$) y

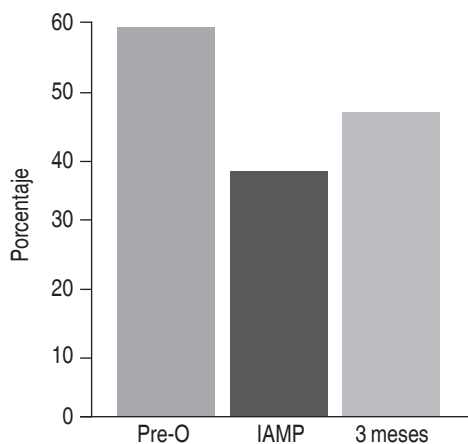


Figura 2. Valores promedio de la variación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio perioperatorio (IAMP), en las tres fases del estudio. En la fase preoperatoria (Pre-O) 61.29 ± 6.44 , en el IAMP 44.60 ± 11.75 y, a los tres meses, de la movilización de células mononucleadas (CMN) CD34+ por el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), 53.60 ± 7.87 .

altamente significativo (0.000) de la densidad poblacional de las CMN CD34+. Según los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis, para cada variable a la semana y al mes, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) de los valores en todas, excepto para el número de plaquetas a la semana ($p = 0.96$) y leucocitos al mes ($p = 0.055$).

Evaluación de la FEVI en las tres fases de estudio.

La figura 2 presenta los valores de la FEVI, en el grupo de pacientes en las tres fases del estudio: preoperatoria (Pre-O), durante el IAMP y a los tres meses de haber recibido el tratamiento con el FEC-G. El seguimiento de la recuperación del porcentaje de FEVI a los tres meses fue el marcador utilizado para evaluar la eficacia del tratamiento aplicado. En los resultados de la opción de terapia celular seleccionada, mediante el incremento de la movilización endógena de CMH por acción del FEC-G, se encontró un aumento significativo ($p < 0.01$) de la FEVI. A los tres meses, ocho (80%) de los pacientes alcanzaron valores de FEVI $\geq 50\%$ y en los dos (20%) restantes entre 40-49%.

En la comparación de los valores de la FEVI, entre la fase Pre-O, IAMP y postoperatoria (post-O), por la prueba no paramétrica de Friedman y la de Wilcoxon con la corrección de Bonferroni, mostró diferencias significativas ($p < 0.017$). Este resultado sugiere que existe alguna relación entre la movilización de CMN CD34+ por el FEC-G sobre la recuperación significativa del FEVI a los tres meses de tratamiento.

Tiempo de recuperación de la FEVI del grupo control versus el experimental. En el cuadro III se presenta el resultado de la comparación entre la recuperación del FEVI entre los pacientes con IAMP del grupo control y el grupo que recibió el tratamiento con FEC-G. Como se puede apreciar, en el grupo control el valor promedio de la FEVI Pre-O y tras el IAMP (Post-O) fue ligeramente superior al del ensayo. No obstante, tras la administración del FEC-G en el grupo del ensayo clínico, tan sólo a los tres meses se había alcanzado un porcentaje de FEVI similar al obtenido por el grupo control entre 6-12.

Cuadro III. Comparación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) entre el grupo control y el experimental.

Grupo	Estadística	Pre-O	Post-O	FEVI final	Recuperación
Control	Media	68.0	46.6	53.0 a	6.4%
	DE típica	6.782	7.232	6.964	4.278
Ensayo	Media	61.2	44.6	53.6b	9.0%
	DE típica	6.443	11.759	7.876	12.815

Abreviaturas: Pre-O = Preoperatorio. Post-O = Postoperatorio. DE = Desviación estándar.

DISCUSIÓN

La observación del incremento de las cifras leucocitarias por encima de $40 \times 10^9/L$, cada 48 horas tras administrar el FEC-G, se consideran altas según los criterios de clasificación. No obstante, esto era esperado, ya que el FEC-G es una citocina que promueve la proliferación y diferenciación de CMH de la médula ósea; particularmente las que generan la serie granulocítica, lo cual influye sobre el aumento de la cifra absoluta de la población leucocitaria en sangre periférica. Además, en la primera etapa de tratamiento, se presentó una trombocitosis transitoria ($430 \times 10^9/L$) en 80% de los pacientes. Las reacciones adversas del FEC-G registradas fueron dolor óseo, leucocitosis y trombocitosis transitorias. No obstante, en todos los casos, a las 48 horas de finalizar la administración del FEC-G, la cifra leucocitaria retornó a los valores normales.

La movilización alcanzada por las CMN CD34+ después de la administración del FEC-G es una evidencia de la eficacia del esquema de tratamiento aplicado a los pacientes con IAMP. Está comprobado que el porcentaje de las CMN CD34+ en sangre periférica puede incrementarse entre 20 y 100 veces tras administrar el FEC-G. El incremento en la movilización de las CMN CD34+ resultó significativo ($p < 0.05$), cada 48 horas tras la administración del FEC-G, para $p = 0.05$, a la semana y $p = 0.023$ al mes. El fenotipaje e incremento de la densidad de las CMN CD34+ se confirmó mediante análisis paramétrico de la citometría de flujo.

La mayoría de los ensayos clínicos seleccionan a los pacientes basándose en la FEVI, mediante la técnica de ecocardiografía. La FEVI no sólo constituye un marcador de contractilidad, ésta depende de los volúmenes, la precarga, la postcarga, la frecuencia cardíaca y la función valvular. En todos los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica de miocardio, se presentó una caída de la FEVI durante el IAMP. Sin embargo, a los tres meses, de administrar el FEC-G para promover la movilización de las CMN CD34+, en ocho (80%) pacientes se observó una recuperación de la FEVI $\geq 50\%$.

En la fase preoperatoria, 90% de los casos tenía función sistólica conservada; después del IAMP sólo 60% conservaron la función ventricular. No obstante, a los tres meses de finalizado el tratamiento con el FEC-G, en 80% de los pacientes se observó una recuperación de la FEVI $\geq 50\%$.

La comparación de los valores de FEVI preoperatorios (Pre-O) versus IAMP resultó significativas y entre la Pre-O, la IAMP y a los tres meses fue altamente significativa ($p = 0.017$). Este resultado en la recuperación del FEVI, pudiera considerarse como indicador de la eficacia y seguridad del empleo del FEC-G en la opción de terapia celular autóloga, que se empleó en los pacientes IAMP.

Los resultados del porcentaje de recuperación de la FEVI en el ensayo clínico fue superior (9%) al control (6.40); y sobre todo éste tuvo lugar en menos tiempo, lo cual sugiere una posible contribución de movilización endógena de CMH CD34+, por acción del FEC-G, en la restauración de la función miocárdica.

CONCLUSIONES

La elección de la función sistólica como indicador en la evaluación del tipo de terapia celular aplicada, demostró la eficacia y seguridad de ésta. No obstante, hasta el momento no existe información sobre el empleo de la terapia celular en la regeneración de la función miocárdica tras un IAMP.

La reducción del tiempo de recuperación de la FEVI en los pacientes con IAMP, que recibieron el FEC-G, tiene relevancia clínica sobre la calidad de vida, el tiempo de internación y, consecuentemente, el costo asociado.

REFERENCIAS

1. Fernández-García RA, Silveira-Álvarez A, Milán-González E, Pérez-Navarro A, Paredes-Cordero AM, Cabrera-Rego JO et al. Factores asociados a infarto agudo de miocardio perioperatorio en cirugía cardíaca. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012; 41 (2): 103-108.
2. Abi-Rezk MN, Hernández NR, Carballo HN, Villar IA, Guevara GL, Chaos GN, Chil DR, Rodríguez RK. Resultados de la revascularización coronaria en el cardiocentro del Hospital «Hermanos Ameijeiras», en un período de 20 años *Revista Cubana de Cirugía* 2011; 50 (1): 54-72.
3. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006; 113: 1451-1463.
4. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B and Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med*. 2005; 15: 229-236.
5. Yousef M, Schannwell CM, Kosterling M, et al. The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2262-2269.
6. Perin EC, Silva GV, Henry TD et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J*. 2011; 161: 1078-1087.
7. Khan NE, De Souza A, Mister R et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2008; 350: 21-28.
8. Hennig RJ. Stem cells in cardiac repair- Recent development and future direction. *Interventional Cardiology*. 2012; 7 (1): 10-13.
9. Maroto L, Di Etefano S, Arnold R, Revilla A, Arroyo A, Valenzuela H, Laguna G, Pareja P et al. Terapia celular durante la revascularización quirúrgica en el infarto agudo del miocardio. *Rev Cir Cardiovasc*. 2012; 19 (2): 176.
10. Daniel A, Jones DA, Choudry F, Mathu A. Almanac 2012. Terapia celular en la enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2013; 28: 247-256.

11. Seth S, Bhargava B, Narang R et al. The ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) trial a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1643-1644.
12. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the late time randomized trial. *JAMA*. 2011; 306: 2110-2119.
13. Oh Y, Wei H, Ma D et al. Clinical applications of patient-specific induced pluripotent stem cells in cardiovascular medicine. *Heart*. 2012; 98: 443-449.
14. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1807-1818.
15. Beitnes JO, Hopp E, Lunde K et al. Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: the ASTAMI randomised, controlled study. *Heart*. 2009; 95: 1983-1989.
16. Losordo DW, Henry TD, Davidson C et al. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*. 2011; 109: 428-436.
17. Barriga F. Células madre: Usos presente y futuro. *Rev. Med Cin. CONDES*-2008; 19 (3): 290-293.
18. Dorticós BE, Hernández RP. Medicina regenerativa: Células madre en enfermedades del corazón. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2006; 22 (1): 1.
19. Análisis de Situación | Terapia Celular y Medicina Regenerativa. En: Estrategia y Plan de Actuación 2010/2015. Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas.
20. Domínguez H, Hurlé, A. Conferencia. Terapias de Avanzada y Desarrollo de Medicina de Salamanca. Salamanca; 2012. pp. 7-71.
21. Hernández RP. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2006; 22 (3): 1-20.
22. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio Suarez JL et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2011; 27 (1): 139-163.
23. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Ferney-Voltaire, Franc: AMM; 2004 Disponible en <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>
24. González AI, Forrellat M, González T et al. Obtención y procesamiento de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para terapia celular en enfermedades angiológicas. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2011; 27 (3): 356-364. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci>.
25. Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, Stelzer GT. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis: use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three color analysis. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100: 534-540.