

**Título:**

**Estudio piloto aleatorizado como prueba de concepto de cirugía de revascularización coronaria, con inyección de células mesenquimales de gelatina de Wharton (WJ-MSC) y colocación de un parche epicárdico de matriz extracelular sembrado con WJ-MSC en pacientes con cardiomiopatía isquémica**

**Autores:**

Luis Horacio Atehortua L. MSc\*, Sergio Estrada M. PhD\*\*, Oscar Alberto Velásquez\*\*\*, Juan Pablo Flórez Δ, Francisco Villegas MSc. Ω, Mauricio Atehortua\*\*\*, Sergio Franco\*\*\*, Juan Camilo Ortiz Y. , Oscar Villada MSc Φ, Ana María MartínezΨ, Fabián Alberto Jaimes B. MSc. PhD Σ

\*Internista, intensivista, Coordinador del programa de Medicina crítica y cuidado intensivo UdeA

\*\* Coordinador Biobanco IPS Universitaria Universidad de Antioquia

\*\*\* Cirujano cardiovascular Hospital San Vicente Fundación

Δ Cardiólogo ecocardiografista Hospital San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe

Ω Cardiólogo electrofisiólogo, Magister en Epidemiología. Hospital San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe

Σ Internista, PhD en epidemiología, profesor Facultad de Medicina UdeA

Υ Cardiólogo hemodinamista, jefe de la UFI cardiología Hospital San Vicente Fundación

Φ Médico epidemiólogo , Hospital San Vicente Fundación

Ψ Médica Urgentóloga, fellow de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos UdeA

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04011059**

Autor de contacto: Ana María Martínez Palacios / ana.martinez1@udea.edu.co

**Introducción:** La cardiopatía isquémica secundaria al infarto agudo del miocardio (IAM) sigue siendo un problema de salud pública mundial. La incapacidad del músculo cardíaco de regenerarse, la cicatriz que se presenta por diferentes mecanismos de remodelación y la falla cardíaca consecuente a este proceso, constituye una patología que impacta negativamente al paciente, su familia, la sociedad y, adicional al sistema de salud por los grandes costos que acarrea.

Es por esto que surge la inquietud de investigar sobre posibilidades de tratamiento en estos pacientes, que en estadios avanzados, su opción de manejo sería el trasplante cardíaco.

**Objetivo:** Describir las características demográficas, clínicas, hallazgos en los estudios prequirúrgicos y funcionalidad miocárdica de los pacientes que han reclutados y sometidos o no, a inyección de células mesenquimales de gelatina de Wharton dependiendo de su aleatorización. Hasta ahora han ingresado a nuestro

estudio 22 pacientes, continuamos con el cegamiento y en recolección de pacientes.

**Metodología:** La presente publicación hace referencia al informe parcial de los pacientes que hasta ahora han sido reclutados en el *Estudio piloto aleatorizado como prueba de concepto de cirugía de revascularización coronaria, con inyección de células mesenquimales de gelatina de Wharton (WJ-MSC) y colocación de un parche epicárdico de matriz extracelular sembrado con WJ-MSC en pacientes con cardiomiopatía isquémica (Estudio WJ-MSC)*, financiado por Minciencias

**Resultados:** Se han evaluado 36 pacientes hasta el momento. 22 fueron incluidos en el estudio, 14 se excluyeron. De los 22 pacientes 15 han finalizado el seguimiento a doce meses y uno falleció dos meses posterior a la cirugía y 6 se encuentran en diferentes momentos del seguimiento. De los pacientes reclutados hasta ahora, el 77,3% son hombres con una mediana de edad de 63 años RIQ (58-71), el 81,8% tiene como antecedente personal la hipertensión arterial y solo el 27% eran diabéticos. De igual forma en los hallazgos quirúrgicos, predominó la enfermedad multivaso con un 81,8%, el promedio de FEVI en la ecocardiografía prequirúrgica es del 35% con un strain longitudinal de -12 y una mediana de fibrosis de 21,2 por resonancia magnética cardíaca

**Conclusiones:** De los 36 pacientes evaluados hasta ahora para el estudio, 22 han cumplido los criterios para la inclusión, con características basales muy similares, así como hallazgos en los estudios prequirúrgicos y en los hallazgos quirúrgicos. Continuamos en recolección de pacientes hasta alcanzar la muestra fijada

### **Palabras clave**

Insuficiencia cardíaca, función cardíaca, matriz extracelular, células madre

### **Introducción**

El infarto de miocardio y la cardiopatía isquémica secundaria siguen representando un importante problema de salud pública, así como importantes causas de morbilidad a nivel mundial. Una vez se produce la necrosis, el músculo cardíaco no tiene la suficiente capacidad de regenerarse y esto conduce a una cicatriz y dependiendo del área comprometida y por los diferentes mecanismos de remodelación, éstos procesos pueden llevar a una afectación progresiva y, peor aún irreversible, de la función miocárdica y la consecuente insuficiencia cardíaca (IC), la cual es una patología con alto impacto económico, personal y familiar, con consecuencias directas sobre la persona que la padece con gran limitación en la calidad de vida en los casos más graves. La IC es una patología de gran prevalencia, con datos de afectación para población general en EEUU y Reino Unido del 1% y para mayores de 75 años, entre el 5 y 10%. En nuestro país, tenemos una prevalencia alrededor del 2.3% (3). En cuanto a la mortalidad, para esta patología a 5 años es de 75% en hombres y 62% en mujeres, comparado con la mortalidad por todos los cánceres es de 50% (4,5).

A pesar del gran desarrollo en nuevos tratamientos para el manejo del infarto agudo del miocardio, muchos pacientes desarrollan IC, que en fase terminal, el único tratamiento disponible en el momento es el trasplante cardíaco, con todas las limitaciones que este conlleva.

La ausencia de células madre cardíacas “*cardiac stem cells*” capaces de regenerar el músculo cardíaco es la base molecular de la IC. A pesar de los datos reportados de la existencia de células capaces de regenerar los cardiomiocitos (6), esta es insuficiente.

Con el fin de obtener información sobre la seguridad y eficacia del uso de células mesenquimales para el tratamiento del infarto de miocardio como terapia emergente y con gran impacto en la regeneración de las células miocárdicas como terapia preventiva de la falla cardíaca secundaria a infarto agudo del miocardio, se describen los resultados parciales de un estudio en curso que evalúa la seguridad y estimar el efecto de la revascularización coronaria acompañada de la inyección intramiocárdica de (WJ-MSC) y la colocación de un parche de matriz extracelular sembrado con (WJ-MSC), sobre la función cardíaca global y regional, la viabilidad miocárdica y la incidencia de efectos adversos determinados como arritmias ventriculares. Cabe anotar que el trabajo aún se encuentra en recolección de pacientes, por lo tanto el presente reporte, corresponde a la experiencia en el reclutamiento de los primeros 22 pacientes.

El objetivo del presente informe es dar a conocer los avances en el reclutamiento, así como las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que se han incluido en el estudio piloto aleatorizado como prueba de concepto de cirugía de revascularización coronaria, con inyección de células mesenquimales de gelatina de Wharton (WJ-MSC) y colocación de un parche epicárdico de matriz extracelular sembrado con WJ-MSC

## **Metodología**

**Tipo de estudio:** La presente publicación hace referencia al informe parcial de tipo descriptivo de los hallazgos obtenidos a la fecha del “Estudio piloto aleatorizado como prueba de concepto de cirugía de revascularización coronaria, con inyección de células mesenquimales de gelatina de Wharton (WJ-MSC) y colocación de un parche epicárdico de matriz extracelular sembrado con WJ-MSC en pacientes con cardiomiopatía isquémica (Estudio WJ-MSC)” el cual se trata de un estudio aleatorizado con triple ciego como prueba de concepto, financiado por Minciencias y que se encuentra en reclutamiento.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl de Medellín, Antioquia.

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía isquémica que fueron llevados a cirugía de revascularización coronaria en los Hospitales de San Vicente Fundación en las ciudades de Medellín y Rionegro. Para la presente

serie de caso se incluyen los pacientes reclutados entre noviembre de 2019 y junio de 2022

Criterios de elegibilidad del *Estudio (WJ-MSC)*: Pacientes con edad entre 30 y 75 años, con diagnóstico de enfermedad coronaria realizada mediante coronariografía, que requieran cirugía de revascularización coronaria convencional y que tuvieran: evidencia de aquinesia o disquinesia regional de más de 1 semanas de antigüedad y fracción de eyección menor del 40%.

Se excluyen pacientes con Historia de infarto de miocardio con elevación del ST dentro de las 2 semanas previas a la intervención quirúrgica, historia previa de arritmias como taquicardia o fibrilación ventricular, historia de neoplasia activa o tratamiento previo con quimioterapia, paciente que padezca de una enfermedad médica concomitante grave o no controlada, Antecedente previo de trasplante cardíaco, Pacientes con alteración funcional de órganos: función hepática: bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina mayor a 2 veces el límite superior del rango normal del laboratorio; función renal: Creatinina sérica > 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 60 mL/min. Pacientes con serología VIH, VHB, VHC positiva, pacientes embarazadas, así como aquellos que por su localización geográfica, su salud mental o su situación social, tengan dificultad en cumplir las condiciones del protocolo y Negativa del paciente, el familiar o el médico tratante.

#### **Variables de estudio:**

Las variables definidas para valorar dentro del estudio, incluyen: Edad, género, peso, talla; antecedentes (Hipertensión, diabetes, EPOC, insuficiencia renal, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad coronaria); quirúrgicas (número de vasos, revascularización, cointervenciones, cirugía tipo CABG); laboratorios prequirúrgicos; electrolitos (Sodio, Potasio, Cloro, ); EKG; enzimas cardíacas (troponina, CPK total CPK-MB); clínicas (presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, temperatura); Ecocardiografía; Resonancia magnética cardíaca; monitoreo holter, test de caminata de 6 minutos y test de calidad de vida del paciente con la escala de Minesota.

#### **Evaluación inicial (screening):**

Una vez el paciente es identificado como posible candidato para participar en el estudio, se procede a realizar historia clínica, examen físico (exploración completa, frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura corporal, peso y talla. Se estiman los posibles síntomas cardíacos y escala de grado funcional de la NYHA.

Se realizan pruebas hematológicas (hemoleucograma completo incluido conteo plaquetario); pruebas de coagulación TP, TPT; química sanguínea (bilirrubina, BUN, creatinina, ALT, AST, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina), Proteína C Reactiva, enzimas cardíacas (CPK, MB, Troponina I) y cateterismo cardíaco además de coronariografía con identificación de lesiones y planificación del procedimiento de revascularización. Adicionalmente como parte del estudio se realiza ECG, ecocardiografía basal,

ECG holter de 24 horas: para evaluación de arritmias fundamentalmente ventriculares, Resonancia magnética cardíaca (cardioresonancia) y planificación de procedimiento de inyección de células y colocación de parche pericárdico para localización de zona miocárdica para realizar procedimiento.

### **Procedimientos del estudio:**

Una vez el paciente cumple los criterios de elegibilidad para participar en el estudio, y previa firma del consentimiento informado, el paciente es aleatorizado de manera ciega a uno de los dos grupos de estudio. A los pacientes del grupo de intervención se les aplica las células en un 80% en los bordes de las zonas fibróticas y el 20% en la zona fibrótica, que se determinó por Resonancia Cardíaca mediante la secuencia de realce tardío de gadolinio determinando los segmentos afectados y que se correlacionaran con la evidencia visual de las lesiones necróticas por las inspección del cirujano cardíaco en el acto quirúrgico.

Luego de la esternotomía habitual se procede a realizar los puentes coronarios en forma convencional de acuerdo al protocolo estándar institucional con arteria mamaria(s) y/o injertos venosos; posteriormente se visualiza la zona de necrosis y el área isquémica, guiado por las imágenes previas de resonancia (en el grupo de intervención) a la implantación de la suspensión celular inyectando en forma directa 0,2 mL en 10 oportunidades, con aguja fina de punción raquídea y jeringa de 1 cm con conector roscado y embolo de caucho, a lo largo de toda la circunferencia del borde de la lesión en 80% de su volumen y 20% en el interior.

El parche de matriz extracelular se fija al epicardio a la superficie de mayor isquemia definida como ya se mencionó por resonancia, con puntos separados de prolene 6-0 dejando los puentes coronarios libres que puede en ocasiones requerir perforación de la matriz para rodear los injertos.

Durante la estancia hospitalaria se realiza seguimiento telemetría continua (valoración de arritmias cardíacas) en UCI, y monitorización estándar de UCI. Se realizan paraclínicos estándar del protocolo institucional en UCI cada 24 horas durante 72 horas que incluyen hemoleucograma, BUN creatinina, gases arteriales y electrolitos (K, Na, Cl, Ca<sup>++</sup>, Mg), ECG de superficie, CPK, CPK-MB y troponina I (cada 6 h. durante las primeras 72 horas) y PCR. Antes del paciente ser dado de alta, se realiza ECG monitoreo Holter.

Posterior al alta se realizan cuatro evaluaciones, a los 3, 6, 9 y 12 meses. En estas se toman los siguientes paraclínicos: hemograma y plaquetas, pruebas de función hepática y renal, troponina I, ECG, Monitoreo Holter, Test de caminata de 6 minutos, Ecocardiograma (6to y 12vo mes). En la última evaluación (mes 12) adicionalmente se realiza Resonancia Magnética Cardíaca.

En las cuatro evaluaciones (a los 3, 6, 9 y 12 meses) se realiza valoración por parte de un especialista en cardiología quien estima los posibles síntomas cardíacos y escala de grado funcional de la NYHA, realiza examen físico completo, revisa los resultados de los paraclínicos previamente mencionados, y se

evalúa la calidad de vida del paciente con la escala de Minnesota. Todos los hallazgos clínicos y de los estudios se consignan en la historia clínica, de donde luego son extraídos para la obtención de datos del estudio.

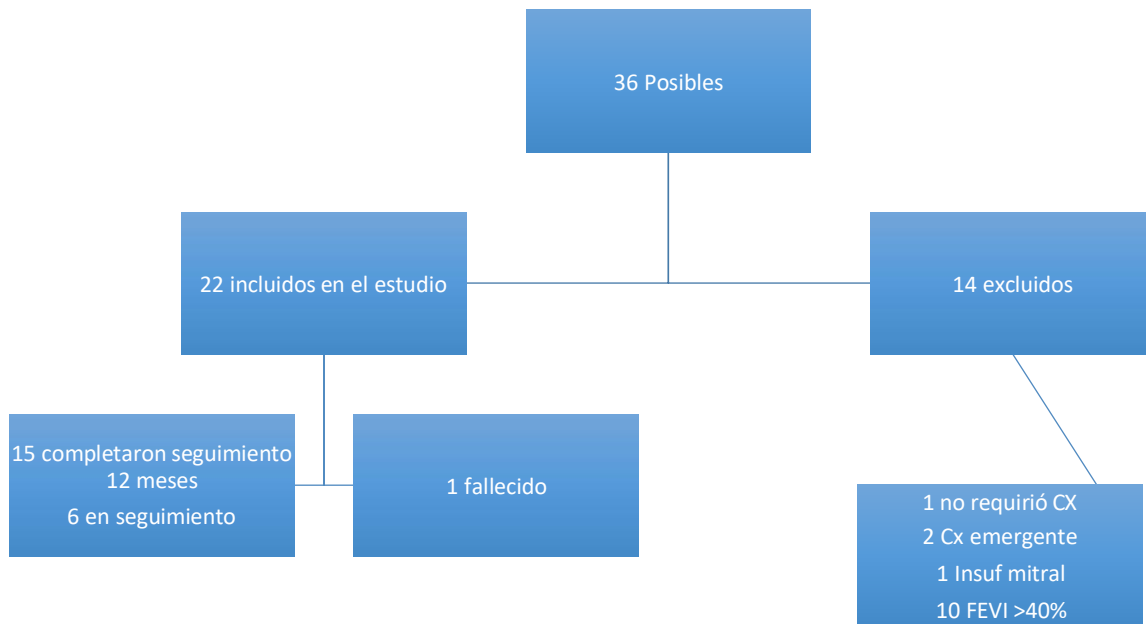
### **Análisis estadístico:**

Para el presente informe de avances, el cual tiene un alcance descriptivo, se utilizó estadística descriptiva. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se calcularon las medidas de resumen (medianas y rangos intercuartiles). Los datos fueron almacenados en el programa Microsoft Excel 2016, posterior a su depuración fueron exportados y analizados en el software de análisis estadístico SPSS versión 22.

Se estimó en un inicio estudiar una muestra por conveniencia de 40 pacientes, sin embargo debido a las dificultades en el reclutamiento de pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad aunadas a las derivadas de aislamiento obligatorio como consecuencia de la pandemia por la COVID-19 se han incluido a la fecha solamente 22 pacientes.

### **Resultados**

Como parte del *Estudio WJ-MSK*, se han evaluado 36 pacientes de los cuales 22 se han incluido en el estudio, 14 se excluyeron por no cumplir criterios de elegibilidad (1 por no requerir cirugía, 2 por requerir cirugía emergente, 1 por insuficiencia mitral severa, 10 por tener fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 40%). (Figura 1)



**Figura 1 Flujograma del reclutamiento de pacientes**

De los 22 pacientes 15 han finalizado el seguimiento a doce meses y uno falleció dos meses posterior a la cirugía (se determinó como causa de la muerte enfermedad arterial periférica con isquemia aguda de extremidad, infarto del miocardio concomitante, y fallece por choque cardiogénico de origen isquémico, bloqueo AV competo).

Respecto a los pacientes que están en seguimiento ambulatorio dos llevan 9 meses, dos 6 meses y dos están pendientes de la primera evaluación la cual se realiza al tercer mes de la cirugía, para un total de 6 pacientes en seguimiento. A continuación, se describe las características basales de los 22 pacientes incluidos en el estudio.

La mediana en la edad fue de 63 años (RIQ: 58-71), los hombres fueron predominantes respecto a las mujeres en este grupo de pacientes reportados (77,3% vs 22,7% respectivamente), la hipertensión arterial es la comorbilidad mas frecuente (81,8%) seguida de la dislipidemia (63,3%) y la diabetes (27,3%). El mayor porcentaje de los pacientes no tenía insuficiencia renal al ingreso al estudio, no eran fumadores ni tenían antecedentes familiares de enfermedad coronaria

**Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes clínicos (n=22)**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad, Me (RIQ)</b>	63 (58-71)	
<b>Genero</b>		
Masculino	17	77,3
Femenino	5	22,7
<b>Peso (kg), Me (RIQ)</b>	67 (63 - 78)	
<b>Talla (cm), Me (RIQ)</b>	165 (158 - 170)	
<b>Diabetes</b>		
No	16	72,7
Si	6	27,3
<b>EPOC</b>		
No	20	90,9
Si	2	9,1
<b>Hipertensión arterial</b>		
No	4	18,2
Si	18	81,8
<b>Insuficiencia renal</b>		
No	10	83,3
Si	2	16,7
<b>Fumador</b>		
No	16	72,2
Si	6	27,3
<b>Obesidad</b>		
No	19	86,4
Si	3	13,6
<b>Dislipidemia</b>		
No	8	36,4
Si	14	63,3
<b>Antecedente familiar EC</b>		
No	18	81,8
Si	4	18,2

Me (mediana), RIQ (p25-p75)

En los paraclínicos prequirúrgicos no se encontró alteraciones mayores los estudios de coagulación, ni en los índices de oxigenación. En cuanto a los



marcadores de daño miocárdico, la troponina I se encontró con una mediana de 1175 ng/L. **En la tabla 2**, se resumen los laboratorios antes de cirugía.

**Tabla 2. Datos correspondientes a los laboratorios pre quirúrgicos (n=22)**

<b>Laboratorios pre quirúrgicos</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ (p25-p75)</b>
TP (segundos)	13	12,2 - 16,4
TPT (segundos)	33	31,6 - 36,5
pH	7,4	7,3 - 7,44
HCO3 (mmol/L)	22,2	20,6 - 23,9
BE	-2,6	4,7 - 1,4
PAFI	250	164 - 336
PCR	3,6	1,6 - 15
Troponina I (ng/L)	1175	348 - 1857
CPK total (U/L)	199	133 - 247
CPK MB (U/L)	15	12,5 - 26,8

Respecto a los hallazgos quirúrgicos, predominó la enfermedad de 3 vasos (75%). La mayoría de los pacientes recibió revascularización de safena (36,4%), solo un paciente requirió implante de marcapaso y otro paciente implante de dispositivo de estimulación cardíaca . Un paciente requirió cirugía combinada con reemplazo valvularVer **tabla 3**

**Tabla 3. Características quirúrgicas de los 22 pacientes**

<b>Características quirúrgicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Número de vasos</b>		
Enfermedad de 2 vasos	4	18,2
Enfermedad de 3 vasos	18	81,8
<b>Revascularización</b>		
Mamaria	6	7,3
Safena	5	22,7
Mamaria / safena	11	50
<b>Cointervención</b>		
No	20	90,9

Marcapaso	1	4,5
Dispositivo de estimulación cardiaca	1	4,5
<b>Cirugia combinada</b>		
No	21	95,5
Si (reemplazo valvular)	1	4,5
<b>Cirugia tipo CABG</b>		
Si	6	27,3
No	2	9,1
Sin dato	14	63,6

Se evaluaron los cambios en el registro electrocardiográfico inicial. El mayor porcentaje tenían ritmo sinusal (90,9%) y seis pacientes presentaban algún grado de bloqueo cardiaco. Ver **tabla 4**

**Tabla 4. Resultados EKG basal población de estudio**

<b>Electrocardiograma</b>	<b>Inicial n=22</b>
<b>PR (ms), Me (RIQ)</b>	156 (134 - 194)
<b>QRS (ms), Me (RIQ)</b>	94 (82-110)
<b>QT (ms), Me (RIQ)</b>	396 (360 - 428)
<b>QTC (ms), Me (RIQ)</b>	439 (411-458)
<b>Frecuencia cardiaca, Me (RIQ)</b>	85 (75-99)
<b>Ritmo sinusal, n (%)</b>	
Si	20 (90,9)
No	2 (9,1)
<b>Tipo de bloqueo, n (%)</b>	
No	16 (72,7)
<b>Bloqueo rama izquierda del Haz His</b>	2 (9,1)
<b>Bloqueo rama derecha del Haz His</b>	2 (9,1)
<b>Bloqueo AV primer grado</b>	2 (9,1)
<b>Bloque interventricular</b>	0
<b>Fibrilacion auricular</b>	0

En el monitoreo Holter prequirúrgico, se identificaron arritmias en 14 pacientes, el 59% presentaban extrasístoles ventriculares aisladas y solo en un paciente se identificaron arritmias de alto grado. Estas características están en la tabla 5

**Tabla 5. Resultados del monitoreo Holter antes de la cirugía de revascularización**

<b>Monitoreo Holter</b>	<b>Pre quirurgico n ( %)</b>
<b>Arritmias cardiacas, n (%)</b>	
No	5 (26,3)
Si	14 (73,7)
<b>Extrasistoles ventriculares aisladas, n (%)</b>	
No	6 (27,3)
Si	13 (59,1)
<b>Arritmia ventricular alto grado, n (%)</b>	
No	10 (52,6)
Bigeminismo	1 (5,3)
Dupletas	2 (10,5)
Bigeminismo y dupletas	5 (26,3)
Bigeminismo, trigeminismo, dupletas	1 (5,3)
<b>Taquicarda ventricular no sostenida, n (%)</b>	
No	1 (78,9)
Monomorfica	4 (21,1)
Polimorfica	0
<b>Taquicarda ventricular sostenida, n (%)</b>	
Si	0
No	9 (100)

En la ecocardiografía prequirúrgica, la mediana en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los 22 pacientes fue del 35% y la mediana en el Strain longitudinal de -12. Todos los detalles de mediciones ecocardiográficas, se encuentran en la tabla 6

**Tabla 6. Ecocardiografía antes de la cirugía de revascularización, n=22**

<b>Ecocardiografía</b>	<b>Me</b>	<b>RIQ (p25-p75)</b>
<b>Fraccion de eyeccion VI (%)</b> , Me (RIQ)	35,5	29-39
<b>Vol distólico final (ml)</b> , Me (RIQ)	139	103-171
<b>Vol Sistólico final (ml)</b> , Me (RIQ)	87	67-119
<b>TAPSE (mm)</b> , Me (RIQ)	18	17-20,2
<b>Onda S (cm/s)</b> , Me (RIQ)	11	9,9-12
<b>Strain longitudinal global (%)</b> , Me (RIQ)	-12	-13 a -18
<b>Presión sistólica pulmonar (mmHg)</b> , Me (RIQ)	32,5	27,7-36
<b>Grado insuficiencia mitral,</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
No insuficiencia	7	31,8
I	9	40,9
II	5	22,7
III	1	4,5
<b>Grado de disfunción diastólica</b>		
No disfunción	5	22,7
I	14	63,6
II	2	9,1
III	1	4,5
Me (mediana), RIQ (rango intercuartil)		

En los resultados de la resonancia magnética cardiaca prequirúrgica se encontró una mediana en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 34% RIQ (27,7-38), además de un porcentaje de fibrosis del 21,2%. Los detalles se encuentran consignados en la tabla 7

**Tabla 7. Resonancia magnética de corazón con valoración funcional antes de la cirugía de revascularización**

<b>Resonancia cardiaca</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIQ (p25-p75)</b>
<b>Índice motilidad global</b>	1,9	1,6-2
<b>Fracción eyección ventriculo izquierdo (%)</b>	34	27,7-38
<b>Volumen diastólico VI (cc/m2)</b>	170	136-212
<b>Volumen sistólico VI (cc/m2)</b>	109	84,2-154
<b>Fracción eyección ventriculo derecho (%)</b>	58	56-59
<b>Volumen diastólico VD (cc/m2)</b>	109	97-128
<b>Porcentaje de fibrosis (%)</b>	21,2	12,5-35
<b>Masa cardiaca, n (%)</b>		
Si	1	4,5
No	21	95,4

Queremos además anotar que durante la cirugía y/o hospitalización, se han presentado otros eventos, que consideramos es importante anotarlos, aunque estos no han sido considerados variables dentro del estudio como son: un paciente con requerimiento de toracostomía por neumotórax, traqueítis bacteriana en un paciente, episodio de taquicardia ventricular monomórfica que fue revertido con cardioversión eléctrica en un paciente.

## **Discusión**

En este estudio nos hemos propuesto describir las características pre quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio de revascularización coronaria acompañada de la inyección intramiocárdica de (WJ-MSK) y la colocación de un parche de matriz extracelular sembrado con (WJ-MSK) sobre la función cardiaca global, regional, así como los avances y dificultades en el reclutamiento.

Menasche y colaboradores en un reporte realizado en junio de 2000, describen el uso de mioblastos autólogos en un paciente con infarto agudo de miocardio (10), ellos identificaron la eficacia del tratamiento por medio de ecocardiografía (valorando contractilidad cardíaca) y por PET, que permite determinar la existencia de tejido viable. Otros resultados realizados en 10 pacientes sometidos a este tratamiento han sido publicados recientemente (28). Sus resultados sugieren

mejoría de la función sistólica del ventrículo izquierdo con aumento significativo de la fracción de eyección. Sin embargo, a pesar de que la inyección de células se realizó en zonas no revascularizadas, no es posible determinar con seguridad si el efecto es debido a la cirugía de bypass o al implante de mioblastos.

En 4 de los 10 pacientes del estudio de Menasche, se observó un aumento de las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular) que requirió el implante de un desfibrilador. Esta circunstancia sugiere que el tratamiento con mioblastos podría inducir la aparición de arritmias (7). En nuestros resultados hasta ahora, no se han presentado episodios de taquicardia ventricular ni requerimiento de la implantación de desfibrilador. En los pacientes que presentaron algún tipo de arritmia estas fueron benignas y no encontramos cambios a través del tiempo.

Para el presente informe pretendemos mostrar las características basales, prequirúrgicas y los hallazgos intraoperatorios, de los pacientes que hasta ahora han podido reclutarse, dado que por la pandemia por COVID-19 que ha afectado al mundo entero, la recolección de pacientes que inicialmente se tenía prevista para el año 2020 – 2021, ha tenido que extenderse, pues no ha sido posible alcanzar el número pre dicho siendo esta la principal limitante del estudio. Presentamos lo encontrado en los primeros 22 pacientes ingresados.

## **Conclusiones**

En este informe parcial donde mostramos las características basales, los resultados de los estudios pre quirúrgicos y en el intraoperatorio de los 22 pacientes que hasta ahora han podido incluirse en el ensayo, podemos concluir que la enfermedad coronaria en nuestro medio, no difiere en mayor medida a lo que se encuentra en el resto del mundo, siendo de mayor presentación en hombres. El promedio de edad de presentación para nuestro estudio son los 63 años, el promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en nuestros pacientes reclutados es del 35% y predomina además la enfermedad coronaria multivaso.

Con este informe mostramos lo encontrado en casi la mitad de la muestra inicialmente propuesta, la cual ha tenido retrasos, todos en relación a la pandemia por COVID-19. No es posible en el momento inferir acerca de resultados beneficiosos o dañinos de la aplicación de las células, pues nuestros pacientes, así como el grupo de investigadores seguimos cegados, hasta que se complete la muestra y sea posible el levantamiento del ciego

## **Financiación**

MINCIENCIAS Colombia

## **Conflictos de intereses**

Ninguno de los autores ha declarado conflicto de intereses

## **Referencias**

1. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-Analysis of Cell Therapy Trials for Patients With Heart Failure. *Circ Res* [Internet]. 2015 Apr 10 [cited 2018 May 12];116(8):1361-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25632038>
2. Velásquez Ó, Senior JM, Cuéllar F, Velásquez M, García LF, Navas C, et al. Autologous intramyocardial transplant of bone marrow derived stem cells for revascularization in ischemic chronic cardiopathy. *Rev Col Cardiol* [Internet]. 2005 [cited 2018 May 12];12(12):120-5633. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v12n2/v12n2a4.pdf>
3. Gómez E. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 May 12];23:6-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316000085>
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 1997 Feb [cited 2018 May 12];18(2):208-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043837>
5. Trainini JC, Herreros J, Coto E otero, Aguilar JC. La «duda clave» de Torrent Guasp. *Cirugía Cardiovasc* [Internet]. 2011;18(2):77-81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134009611700614>
6. Wang WE, Li L, Xia X, Fu W, Liao Q, Lan C, et al. Dedifferentiation, Proliferation, and Redifferentiation of Adult Mammalian Cardiomyocytes After

Ischemic Injury. *Circulation* [Internet]. 2017 Aug 29 [cited 2018 May 12];136(9):834-48. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642276>

7. Garbern JC, Lee RT. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. Vol. 12, *Cell Stem Cell*. 2013. p. 689-98.
8. Hong KU, Bolli R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair. Vol. 16, *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2014.
9. Zwetsloot PP, Végh AMD, Jansen of Lorkeers SJ, van Hout GPJ, Currie GL, Sena ES, et al. Cardiac Stem Cell Treatment in Myocardial Infarction Novelty and Significance. *Circ Res* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2018 May 12];118(8):1223-32. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888636>
10. Menasché P, Hagege AA, Vilquin J-T, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Apr 2 [cited 2018 May 12];41(7):1078-83. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679204>
11. Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Kormos R, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2018 May 12];130(6):1631-1638.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252230501384X>
12. American College of Cardiology. K, Malliaras K, Shen D, Tseliou E, Ionta V, Smith J, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. [Internet]. Vol. 59, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Biomedical; 1983 [cited 2018 May 12]. 256-264 p. Available from:  
[http://www.academia.edu/23867448/Intramyocardial\\_Injection\\_of\\_Platelet\\_Gel\\_Promotes\\_Endogenous\\_Repair\\_and\\_Augments\\_Cardiac\\_Function\\_in\\_Rats\\_With\\_Myocardial\\_Infarction](http://www.academia.edu/23867448/Intramyocardial_Injection_of_Platelet_Gel_Promotes_Endogenous_Repair_and_Augments_Cardiac_Function_in_Rats_With_Myocardial_Infarction)
13. Tompkins BA, Balkan W, Winkler J, Gyöngyösi M, Goliash G, Fernández-Avilés F, et al. Preclinical Studies of Stem Cell Therapy for Heart Disease.



Circ Res [Internet]. 2018 Mar 30 [cited 2018 May 12];122(7):1006-20.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599277>

14. Caplan AI. All MSCs Are Pericytes? Vol. 3, Cell Stem Cell. 2008. p. 229-30.
15. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. Vol. 213, Journal of Cellular Physiology. 2007. p. 341-7.
16. Caplan AI. *Review: Mesenchymal Stem Cells: Cell-Based Reconstructive Therapy in Orthopedics*. Tissue Eng. 2005;11(7-8):1198-211.
17. Barminko J, Gray A, Maguire T, Schloss R, Yarmush ML. Mesenchymal Stem Cell Therapy. Mesenchymal Stem Cell Therapy. 2013. 405-421 p.
18. Wolfe M, Pochampally R, Swaney W, Reger RL. Isolation and Culture of Bone Marrow-Derived Human Multipotent Stromal Cells (hMSCs). In: Mesenchymal Stem Cells. 2008. p. 3-25.
19. Tanavde V, Vemuri MC. Mesenchymal stromal cells in the clinic: What do the clinical trials say? In: Mesenchymal Stem Cell Therapy. 2013. p. 423-33.
20. Wang H-S, Hung S-C, Peng S-T, Huang C-C, Wei H-M, Guo Y-J, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord. Stem Cells. 2004 Dec;22(7):1330-7.
21. Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, et al. Immune Properties of Human Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Cells. Stem Cells. 2008;26(11):2865-74.
22. Bensaïd W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. Biomaterials. 2003;24(14):2497-502.
23. Baraniak PR, McDevitt TC. Scaffold-free culture of mesenchymal stem cell spheroids in suspension preserves multilineage potential. Cell Tissue Res. 2012;347(3):701-11.
24. Timmers L, Lim SK, Hoefer IE, Arslan F, Lai RC, van Oorschot AAM, et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction. Stem Cell Res. 2011;6(3):206-14.
25. Chong JJH, Chandrakanthan V, Xaymardan M, Asli NS, Li J, Ahmed I, et al.

- Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. *Cell Stem Cell*. 2011;9(6):527-40.
26. Singh A, Singh A, Sen D. Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010-2015). *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):82.
  27. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan S-M, Finato N, Bussani R, et al. Evidence That Human Cardiac Myocytes Divide after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jun 7 [cited 2018 May 12];344(23):1750-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396441>
  28. Ghostine S, Carrion C, Souza LCG, Richard P, Bruneval P, Vilquin J-T, et al. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 2002 Sep 24 [cited 2018 May 12];106(12 Suppl 1):I131-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354722>
  29. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
  30. Brooke G, Cook M, Blair C, Han R, Heazlewood C, Jones B, et al. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2007 Dec;18(6):846-58.
  31. Keating A. Mesenchymal stromal cells. *Curr Opin Hematol*. 2006 Nov;13(6):419-25.
  32. Chen P-M, Yen M-L, Liu K-J, Sytwu H-K, Yen B-L. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*. 2011 Jul;18:49.
  33. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e47559.
  34. Lai RC, Yeo RWY, Tan SS, Zhang B, Yin Y, Sze NSK, et al. Mesenchymal

stem cell exosomes: The future MSC-based therapy? In: Mesenchymal Stem Cell Therapy. 2013. p. 39-61.

35. Barminko J, Gray A, Maguire T, Schloss R, Yarmush ML. Mesenchymal stromal cell mechanisms of immunomodulation and homing. In: Mesenchymal Stem Cell Therapy. 2013. p. 15-38.
36. Gaafar T, Attia W, Mahmoud S, Sabry D, Aziz OA, Rasheed D, et al. Cardioprotective Effects of Wharton Jelly Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in a Rodent Model of Myocardial Injury. *Int J stem cells*. 2017 May;10(1):48-59.
37. Rabbani S, Soleimani M, Imani M, Sahebjam M, Ghiaseddin A, Nassiri SM, et al. Regenerating Heart Using a Novel Compound and Human Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells. *Arch Med Res*. 2017 Apr;48(3):228-37.
38. Balbi C, Bollini S. Fetal and perinatal stem cells in cardiac regeneration: Moving forward to the paracrine era. *Placenta*. 2017 Nov;59:96-106.
39. Nimsanor N, Phetfong J, Plabplueng C, Jangpataraongsa K, Prachayasittikul V, Supokawej A. Inhibitory effect of oxidative damage on cardiomyocyte differentiation from Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. *Exp Ther Med*. 2017 Dec;14(6):5329-38.
40. Munir H, Luu N-T, Clarke LSC, Nash GB, McGettrick HM. Comparative Ability of Mesenchymal Stromal Cells from Different Tissues to Limit Neutrophil Recruitment to Inflamed Endothelium. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155161.