

la mejoría perfusional a través del ecocardiograma Doppler Tisular con Strain en los sectores no factibles de RVMQ, y, por tanto, sectores “blanco” de terapia angiogénica. No conocemos en la literatura ningún trabajo prospectivo ni retrospectivo que analice la mejoría mecánica secundaria a esta terapia, en forma sectorial por DTI Strain en las tres zonas de espesor parietal miocárdico en cada segmento elegido en este tipo de pacientes. Esta forma de estudio para completar la evaluación perfusional surgió como alternativa en el año 2005, pues en nuestro medio no se encuentra disponible el PET que nos permitiría evaluar con precisión cambios perfusionales. La evaluación perfusional de los efectos de la terapia angiogénica está siendo ampliamente investigada⁽²²⁾. Nuestra preocupación es cómo evaluar la mejora perfusional de la terapia angiogénica en las zonas subendocárdicas, que son las de mayor sufrimiento isquémico.

Perspectivas

El estudio presentado en este reporte preliminar es parte de una línea de investigación más amplia que abarca diferentes aspectos en el área de la terapia angiogénica cardiovascular.

Se vienen diseñando trabajos experimentales *in vitro* y en un modelo animal preclínico que tienen como objetivo común el estudio y la experimentación de diferentes formas de mejorar la eficacia del poder angiogénico de la terapia génica y celular en forma aislada o combinada.

Apoyos y subvenciones

Este trabajo está siendo realizado gracias al apoyo y a la subvención del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Medicina y del Programa de Desarrollo Tecnológico (PDT: Contrato BID 1293/OC-UR) de la Dirección de Innovación, Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (DICyT) del Ministerio de Educación y Cultura.

Nota: los pacientes incluidos en este reporte preliminar fueron operados antes de agosto del 2007, fecha en la cual se tomó la resolución de exigir el registro de ensayos clínicos previo a la publicación en revistas indexadas (Plataforma Internacional para Registros de Ensayos Clínicos [ICTRP] de la Organización Mundial de la Salud-OMS, del International Committee of Medical Journal Editor y del Workshop).

Summary

Introduction: incomplete surgical myocardial revascularization is a determining factor for early flare of subsequent angina which results in lower patient survival.

Objective: the present study aims to evaluate the perfusional efficacy of cell angiogenic therapy, using autologous bone-marrow derived stem cells, by means of direct intramyocardial injections, as a complementary therapy when combined with myocardial surgical revascularization.

Method: perfusional assessment subsequent to surgery is performed after three, six and twelve months with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and DTI-Strain.

Results: the present preliminary communication/notice (preceded by eight pilot cases) reports results obtained in four patients (two cases and two controls), completed follow-up in the third month, all of which evidenced chronic right coronary (RC) occlusion with no reversal, 50% average left ventricle ejection fraction. An average of 5.7×10^6 CD34+ autologous cells was injected into the descending posterior and posterolateral territory. The average injection volume was 5 ml per territory. Upon SPECT perfusional control in the third month, a 10% perfusional increase was detected in the injected territories. As to the control cases, nonrevascularized myocardial sectors evidenced a perfusional decrease of 3%, on average. DTI-Strain showed values improvement for all samples studied in the case of the preserved left ventricle ejection fraction (LVEF), and worsening in the LVEF lower range.

Angiogenic cell therapy by intramyocardial autologous bone-marrow stem cells implies perfusional benefits. It is a feasible and safe technique to complement surgical treatment.

Résumé

Introduction: la revascularisation myocardique chirurgicale (RVMQ) incomplète est un facteur primordial à la réapparition précoce d'angine et détermine une survie raccourcie des patients.

Objetif: le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité de perfusion de la thérapie angiogénique cellulaire avec des cellules extraites de la moelle osseuse (CMO) autologues par injection directe intra-myocardique complémentaire à la RVMQ conventionnelle.

Matériel et méthode: l'évaluation de la perfusion post-chirurgicale est faite trois, six et douze mois après avec SPECT et échocardiogramme Doppler Tisular-Strain (DTI-Strain).

Résultats: dans cette communication préalable, précédée de huit cas pilotes, on reporte les résultats de quatre patients (deux cas et deux contrôles) ayant complété le suivi au bout de trois mois et présentant tous occlusion chronique de coronaire droite (CD) sans recanalisation, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne de 50%. Dans les territoires de la descendante postérieure (DP) et postéro latérale (PL) de CD on a injecté une

moyenne de $5,7 \times 10^6$ cellules CD34+autologues dans un volume moyen de 5 ml par territoire. Lors du contrôle de perfusion avec SPECT des cas au troisième mois, on a repéré une hausse de perfusion dans les territoires injectés de 10% environ, les secteurs myocardiques non revascularisés ayant subi une décroissance perfusionnelle de 3% environ. Au DTI-Strain, on a observé une amélioration des valeurs dans tous les échantillons prélevés au cas de FEVG conservée et aggravation au cas avec FEVG à rang inférieur.

La thérapie cellulaire angiogénique avec CMO autologues par voie intra-myocardique a des bénéfices de perfusion, est une technique faisable et sûre complémentaire au traitement chirurgical.

Resumo

Introdução: a revascularização cirúrgica incompleta do miocárdio (RVCM) é um fator determinante no reaparecimento precoce da angina que implica uma sobrevida menor para os pacientes.

Objetivo: o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia perfusional da terapia angiogênica celular com células autólogas obtidas da medula óssea por injeção direta intramiocárdica como complemento a RVCM tradicional.

Material e método: a avaliação perfusional pós-cirurgia é feita aos três, seis e doze meses usando SPECT e ecocardiograma Doppler Tisular-Strain (DTI-Strain).

Resultados: nesta comunicação preliminar, (depois de oito casos piloto) relatamos os resultados de quatro pacientes (dois casos e dois controles) que terminaram o seguimento no terceiro mês, todos com oclusão crônica de coronária direita (CD) sem recanalização com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média de 50%. Na região do ramo descendente posterior (DP) e pósterolateral (PL) da CD, injetaram-se uma média de $5,7 \times 10^6$ células CD34+ autólogas em um volume médio de 5 ml por região. No controle perfusional dos casos, realizado no terceiro mês, foi registrado um aumento da perfusão nas regiões injetadas de aproximadamente 10%. Nos controles, os setores do miocárdio não revascularizados apresentaram uma redução média da perfusão de 3%. No DTI-Strain foi observada uma melhora dos valores em todas as amostras estudadas no caso com FEVE conservada, e uma piora no caso com FEVE com valor inferior.

A terapia celular angiogênica com CMO autólogas por via intra-miocárdica apresenta melhoras da perfusão, é uma técnica viável e segura, complementar ao tratamento cirúrgico.

Bibliografía

1. Fondo Nacional de Recursos. Programa de seguimiento de

- Cirurgia de revascularización coronaria. Montevideo: FNR, 2001. Disponible en: <http://www.fnr.gub.uy/>
2. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68(5): 951-60.
 3. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, et al. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(1): 173-84.
 4. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part II: cell-based therapies. *Circulation* 2004; 109(22): 2692-7.
 5. Isner JM, Takayuki A. Therapeutic Angiogenesis. *Front Biosci* 1998; 3: e49-69.
 6. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106(15): 1913-8.
 7. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364(9429):141-8.
 8. Assmus B, Schächinger 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.
 9. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 108(18): 2212-8.
 10. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Schümichen C, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361(9351): 45-6.
 11. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10): 1721-4.
 12. 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(18): 2294-302.
 13. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Silva GV, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1): II213-8.
 14. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361(9351): 47-9.
 15. Kalil R. Comunicación personal. Informe Preliminar. Terapia Celular. Rio Grande do Sul: Instituto de Cardiología-Fundación Universitaria de Cardiología, 2004.
 16. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Schümichen C, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361(9351): 45-6.
 17. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, López

- JJ, Giordano FJ, et al.** TheViVA trial: vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003; 107(110): 1359-65.
18. **Magovern CJ, Mack CA, Zang J, Hahn RT, Ko W, Isom OW, et al.** Direct in vivo gene transfer to canine myocardium using a replication deficient adenovirus vector. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(2): 425-33.
19. **Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, et al.** Intracoronary injection of CD 133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl): 1178-83.
20. **Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD.** Intracoronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004; 363(9411): 783-4.
21. **Mays RW, van't Hof W, Ting AE, Perry R, Deans R.** Development of adult pluripotent stem cell therapies for ischemic injury and disease. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(2): 173-84.
22. **Beeres SL, Bengel FM, Bartunek J, Atsma DE, Hill JM, Vanderheyden M, et al.** Role of imaging in cardiac cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(11): 1137-48.