

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

"REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD"

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autor: Mallitasig Velasco, Bryan Bladimir

Tutora: Md. Esp. Andrade Alban, Noemí Rocío

Ambato – Ecuador

Mayo, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD**" desarrollado por Mallitasig Velasco Bryan Bladimir, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2025

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
NOEMI ROCIO ANDRADE ALBAN
Validar únicamente con FirmaEC

Md. Esp. Andrade Alban, Noemí Rocío

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD "**como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, mayo del 2025

EL AUTOR



Mallitasig Velasco Bryan Bladimir

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Md. Esp. Andrade Albán Noemí Rocío con CC: 1804114617 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025

Firmado electrónicamente por:
NOEMI ROCIO ANDRADE ALBAN
Validar únicamente con FirmaEC

.....

Md. Esp. Andrade Alban, Noemí Rocío

CC: 1804114617

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Mallitasig Velasco Bryan Bladimir con cedula de identidad N° 0550641864 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD**" Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



.....

Mallitasig Velasco Bryan Bladimir

C.C: 0550641864

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD**", de Mallitasig Velasco Bryan Bladimir, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

...…… ..…….

1er Vocal 2 do Vocal

Revista Electrónica Opuntia Brava
https://opuntiabrava.ult.edu.cu/
ISSN: 2222-081X RNPS: 2074
Factor de impacto 1.233 6.8 7.7

Certificado de aceptación

La que suscribe, M. Sc. Miriam Gladys Vega Marín, directora académica de Opuntia Brava, acredita que el artículo:

Reparación del tejido cardiaco postinfarto de miocardio mediante Terapia Intracoronaria de Células Madre: Un Análisis de Efectividad

Cuya autoría es de:

Bryan Bladimir Mallitasig Velasco y
Noemi Rocío Andrade Albán

Ha sido evaluado por pares académicos a doble ciego y aceptado para publicar en el vol **17** no **3 (julio-septiembre)** año **2025**

Sirvan estos criterios a los efectos de cualquier evaluación que resulte pertinente.

Dado en la ciudad de Las Tunas, a los **28** días de **marzo** de **2025**

Dr. C. Ana de la Luz Tirado Benítez
Jefe Grupo Editorial, ULT, Cuba
anatb@ult.edu.cu

M. Sc. Miriam Gladys Vega Marín
Directora académica, ULT, Cuba
miriamvm@ult.edu.cu/revistaopuntiabrava@gmail.com

Opuntia Brava se encuentra indizada o referenciada en las siguientes bases de datos:

DEDICATORIA

Dedico este Artículo de Revisión a mis padres, pilar fundamental en mi camino, por su amor y apoyo incondicional; a mi familia y amigos, por su compañía y aliento; a mis pacientes, cuyas historias me enseñaron la esencia de la medicina; a mi vocación, por permitirme ser instrumento de sanación; a quienes confiaron en mí, mi eterno agradecimiento; a mis profesores y mentores, por su sabiduría que trascenderá en mi práctica; a quienes me inspiraron a ser mejor profesional; a mí mismo, por la perseverancia y pasión, agradeciendo cada obstáculo que me fortaleció; a la vida, por brindarme la oportunidad de servir y sanar y por ultimo a aquellos que creyeron en mí, este logro es también suyo.

Bryan Mallitasig

AGRADECIMIENTO

Le agradezco primero a Dios por bendecirme en cada situación durante este camino de formación profesional, a mi familia por apoyarme y extender su mano en cado momento de mi vida. A mi tutora la Dra. Noemi Andrade por su gran apoyo y estar pendiente siempre para lograr el desarrollo de este trabajo con éxito. A mis profesores que siempre estuvieron para darme un consejo y brindándome sus conocimientos y su amistad, a mi Universidad Técnica de Ambato por abrirme las puertas y permitirme formarme en ella. Muchas gracias.

Bryan Mallitasig

“REPARACIÓN DEL TEJIDO CARDIACO POSTINFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE TERAPIA INTRACORONARIA DE CÉLULAS MADRE: UN ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD”

Autores

Bryan Bladimir Mallitasig Velasco
Correo electrónico: bmallitasig1864@uta.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-2459-2702
Universidad Técnica de Ambato

Noemí Rocio Andrade Alban
Correo electrónico: nr.andrade@uta.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4891-2183
Universidad Técnica de Ambato

RESUMEN

Este estudio evalúa la efectividad de la terapia intracoronaria con células madre en la regeneración del tejido cardíaco posterior a un infarto agudo de miocardio (IAM). A través de una revisión sistemática de literatura científica publicada entre 2017 y 2024, se analizaron ensayos clínicos y preclínicos obtenidos en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, seleccionando estudios que abordaran resultados clínicos relacionados con la función ventricular, remodelación miocárdica y seguridad terapéutica. Los resultados evidencian mejoras moderadas en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y reducción en el volumen telesistólico en pacientes tratados con células madre mesenquimatosas (MSC) y células mononucleares de médula ósea (BMMNC), especialmente mediante mecanismos paracrinos, estimulación inmunomoduladora y angiogénesis. Aunque no se observaron cambios significativos en eventos adversos mayores o en la distancia de marcha de seis minutos, sí se reportó una disminución del péptido natriurético cerebral (BNP). La discusión expone las limitaciones asociadas a la heterogeneidad

metodológica, la variabilidad celular y la falta de comparaciones directas entre tipos celulares. Se concluye que, pese a los beneficios preliminares, se requieren estudios más robustos y estandarizados para confirmar la eficacia, optimizar protocolos y garantizar la seguridad en su aplicación clínica.

PALABRAS CLAVES: CÉLULAS MADRE; INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO; TERAPIA REGENERATIVA; FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA; MEDICINA CARDIOVASCULAR

“POST-MYOCARDIAL INFARCTION CARDIAC TISSUE REPAIR USING INTRACORONARY STEM CELL THERAPY: AN EFFECTIVENESS ANALYSIS”

ABSTRACT

This study evaluates the effectiveness of intracoronary stem cell therapy in cardiac tissue regeneration after acute myocardial infarction (AMI). Through a systematic review of scientific literature published between 2017 and 2024, clinical and preclinical trials obtained from databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science were analyzed, selecting studies that addressed clinical outcomes related to ventricular function, myocardial remodeling, and therapeutic safety. The results show moderate improvements in left ventricular ejection fraction (LVEF) and a reduction in end-systolic volume in patients treated with mesenchymal stem cells (MSCs) and bone marrow mononuclear cells (BMMNC), especially through paracrine mechanisms, immunomodulatory stimulation, and angiogenesis. Although no significant changes were observed in major adverse events or six-minute walk distance, a decrease in brain natriuretic peptide (BNP) was reported. The discussion highlights the limitations associated with methodological heterogeneity, cellular variability, and the lack of direct comparisons between cell types. It is concluded that, despite the preliminary benefits, more robust and standardized studies are needed to confirm efficacy, optimize protocols, and ensure safety in clinical application.

KEYWORDS: STEM CELLS; ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION; REGENERATIVE THERAPY; LEFT VENTRICULAR FUNCTION; CARDIOVASCULAR MEDICINE

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM), es una patología heterogénea caracterizada por la muerte de las células miocárdicas, suele ser ocasionada por una oclusión coronaria aguda en relación a la disrupción de una placa aterosclerótica (Infarto de Miocardio Tipo 1) o a su vez por una disminución en las demandas metabólicas de las células miocárdicas que superan la capacidad del organismo para suministrar el oxígeno necesario a dichas células, (Infarto Agudo de Miocardio Tipo II) fenómeno denominado “isquemia de demanda” (Musher et al, 2019; Sandoval & Jaffe, 2019).

La regeneración del tejido cardiaco isquémico se ha convertido en un objetivo prioritario para mejorar los resultados de las cirugías cardiacas debido al alto impacto devastador ocasionado por las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, esta estrategia emerge como una herramienta potencial, sin embargo, se ve obstaculizada por diferentes cuestiones de eficacia, seguridad y regulación, pese a los nuevos avances en estudios clínicos y preclínicos, aun se presentan interrogantes acerca de cuál es el tipo de células más adecuado, métodos óptimos de administración, dosificación, posibles efectos secundarios y determinación de aquellos criterios de selección de pacientes (Abubakar et al, 2023).

La terapia basada en células autólogas derivadas de la médula ósea (CMO) ha surgido como una opción terapéutica prometedora para pacientes con historial de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Un metaanálisis de 16 estudios que incluyó a 1641 pacientes, publicado en 2013, reveló una mejoría significativa, aunque modesta, en la función y remodelación del ventrículo izquierdo (VI) entre 3 y 6 meses después de su administración, este descubrimiento resalta el potencial de la terapia celular en la recuperación cardíaca post-infarto. Además, los resultados a largo plazo mostraron una asociación entre la terapia celular, una mejor función ventricular izquierda y

desenlaces clínicos más favorables incluso después de 5 años, lo que refuerza su eficacia y relevancia en el tratamiento de esta condición (Mathur et al, 2022).

Durante el periodo de 2019 a 2021, se registraron un total de 36,058 muertes atribuidas al infarto agudo de miocardio (IAM), con una tasa de mortalidad de 68.5 por cada 100,000 habitantes, se observó una disparidad en la mortalidad entre los sexos, siendo más alta en el sexo masculino que en el femenino. En el año 2020, se produjo un aumento significativo del 79.6% en la tasa de mortalidad en comparación con 2019, pasando de 48.1% en 2019 a 86.4% en 2020, y 70.9% en 2021. Las provincias con las tasas de mortalidad más altas por son Guayas (121.5), Los Ríos (85.6), Manabí (81.8), Cañar (54.7) y Tungurahua (54.4), siendo las tres primeras pertenecientes a la Región Costa. Por otro lado, las provincias con las tasas de mortalidad más bajas se encuentran en la Región Amazónica, incluyendo Morona Santiago (14.8), Sucumbíos (13.1), Napo (11.5), Zamora Chinchipe (10.2) y Orellana (9.1), estas cifras resaltan la importancia de abordar las disparidades regionales y de género en la prevención y tratamiento del IAM (Espinosa-Yépez & García-Cevallos, 2023).

El presente estudio tiene como propósito profundizar en la efectividad de la terapia intracoronaria con células madre en la recuperación de la viabilidad miocárdica en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. Para ello, se llevó a cabo una revisión detallada de ensayos clínicos y preclínicos que han evaluado el potencial regenerativo de estas células en la reparación del tejido cardíaco dañado. Además, se analizan los mecanismos biológicos y moleculares subyacentes al proceso de regeneración inducido por la terapia celular, lo cual permite comprender con mayor precisión su acción terapéutica. Finalmente, se examinan las implicaciones clínicas y éticas de su aplicación, incluyendo los aspectos relacionados con la seguridad y viabilidad de su uso en la práctica médica, con el objetivo de aportar una visión integral y crítica sobre esta estrategia terapéutica emergente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, con el objetivo de identificar literatura relevante sobre la efectividad de la terapia celular en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). Para ello, se utilizaron combinaciones de palabras clave y descriptores MeSH relacionados con “infarto agudo de miocardio”, “terapia celular”, “viabilidad miocárdica”, “células madre”, “ensayos clínicos” y “resultados clínicos”. La estrategia de búsqueda fue restringida a estudios publicados entre los años 2018 y 2024, priorizando investigaciones con acceso a texto completo y revisadas por pares.

Los criterios de inclusión consideraron estudios clínicos y preclínicos que evaluaran directamente el impacto de la terapia intracoronaria con células madre sobre la función cardíaca y la recuperación del tejido miocárdico postinfarto. Se excluyeron aquellos trabajos que no presentaban resultados clínicos cuantificables o que abordaban únicamente aspectos experimentales sin aplicación clínica directa. La selección de artículos fue realizada por dos revisores independientes, quienes aplicaron los criterios de forma rigurosa y, ante discrepancias, se recurrió a un tercer revisor para resolverlas por consenso.

Posteriormente, se procedió a la extracción sistemática de datos, que incluyó variables como las características demográficas de los pacientes, tipo de células utilizadas, vía de administración, tiempo de seguimiento, y desenlaces clínicos primarios y secundarios. Esta etapa también fue desarrollada por los revisores de manera independiente, garantizando objetividad y consistencia.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, se empleó la escala de Newcastle-Ottawa en el caso de estudios observacionales, valorando dimensiones como la selección de cohortes, comparabilidad de grupos y evaluación de desenlaces. En estudios experimentales, se aplicaron criterios del CONSORT Statement, según correspondía.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen como el riesgo relativo (RR) y la diferencia de medias (DM), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p fue inferior a 0.05. Los resultados fueron integrados en tablas y gráficos para su interpretación comparativa y narrativa.

RESULTADOS

Terapia Intracoronaria de Células Madre

El daño cardíaco isquémico inicia una secuencia de eventos celulares, incluyendo necrosis, apoptosis y respuestas inflamatorias, que contribuyen a los procesos de curación y a la capacidad de contracción del músculo cardíaco. A pesar de que tratamientos actuales, como la intervención coronaria percutánea (ICP), pueden revertir el daño en el tejido cardíaco viable, no existe otra terapia en la actualidad que haya demostrado la habilidad de regenerar el tejido miocárdico perdido. La única opción definitiva es el trasplante cardíaco; sin embargo, su aplicación se ve limitada debido a los riesgos asociados y la escasez de donantes disponibles. Por ende, impulsado por el entendimiento relativamente reciente de los procesos regenerativos en el músculo cardíaco, un tejido que anteriormente se consideraba no se reproducía después de la división celular, el uso de células madre ha surgido como una perspectiva terapéutica prometedora con grandes expectativas para pacientes con opciones de tratamiento limitadas o nulas (Madigan & Atoui, 2018).

Tipos de células madre

Las células madre poseen propiedades de autorregeneración con la capacidad de diferenciarse en cualquier otro tipo de células, siempre que se encuentren en condiciones adecuadas, cuentan con tres características establecidas la autorrenovación (capacidad de división indefinida), potenciales (capacidad de diferenciación en una o más células) y clonogénicas (capacidad de producir un duplicada o réplica exacta) (Goradel et al, 2018).

Las células madre embrionarias (CME) son un tipo de células con características inmortales y pluripotenciales, derivadas del embrión en etapa de blastocisto, los cardiomiocitos derivados de CME, manifiestan actividad de latido espontáneo junto a factores de transcripción como NK2 Homeobox 5 (Nkx2.5), proteína de unión GATA-4(GATA-4), factor potenciador de miocitos 2C (MEF2C), varios investigadores han señalado que su utilización mejoro la función ventricular mediante la creación de nuevo tejido celular miocárdico (Goradel et al, 2018; Eguizabal, 2019

Por otro lado, las células madre pluripotenciales inducidas conocidas por sus siglas IPSC son derivadas de células adultas diferenciadas mediante factores de transcripción pluripotenciales como el OCT4, SOX2, NANOG y LIN28, a diferencia de las anteriores pueden ser obtenidas directamente del paciente y ser trasplantados sin presentar rechazo inmunológico, no obstante, el tiempo de producción de dichas células limita su uso en situaciones de urgencia (Eguizabal, et al, 2019; Moradi et al, 2019; Karagiannis et al, 2019; Adamiak et al, 2018).

Mecanismos de la terapia celular

El trasplante de células madre mediante infusión intracoronaria tras un infarto agudo de miocardio (IAM) es un tratamiento innovador propuesto para restaurar la función cardíaca. Sin embargo, los mecanismos que respaldan su posible eficacia no están completamente claros. Se destaca que la apoptosis de las células trasplantadas modula la reactividad inmune local, estimulando los linfocitos T reguladores y desactivando macrófagos y células dendríticas. Estos fenómenos ayudan a reprimir las células miocárdicas afectadas, mejorando así la función cardíaca (Carbone et al, 2021).

Diversos estudios, tanto en modelos experimentales como en humanos, han identificado múltiples mecanismos a través de los cuales la terapia con células madre podría favorecer la recuperación funcional del tejido cardíaco dañado. Entre estos mecanismos destacan la capacidad de diferenciación directa de células mononucleares en miocitos cardíacos, así como el estímulo del

crecimiento de miocitos viables residuales mediado por citocinas. Asimismo, se ha observado la activación de células madre cardíacas residentes, la fusión celular entre las células trasplantadas y los cardiomiocitos preexistentes, y la interacción funcional entre células endoteliales y miocitos. La acción sinérgica de estos procesos no solo contribuye a la regeneración estructural del miocardio, sino que también mejora la perfusión y la función cardíaca global, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y un pronóstico más favorable para el paciente a largo plazo (Arrel et al, 2020).

Preparación y procedimiento de aplicación

Para superar los desafíos de la terapia con células madre en infarto de miocardio, se han utilizado estrategias como el preacondicionamiento y las manipulaciones genéticas, el preacondicionamiento expone las células madre a factores físicos y químicos in vitro, como hipoxia y citocinas, mientras que las manipulaciones genéticas buscan sobre expresar proteínas y enzimas específicas. Estos enfoques han demostrado en modelos preclínicos mejorar la supervivencia y el injerto de las células, potenciar sus efectos regenerativos, reducir fibrosis, pérdida de cardiomiocitos y fomentar la angiogénesis (Arrel et al, 2020; Raziyeva, 2020).

Las células madre cardiopoyéticas han llegado a pruebas clínicas para la insuficiencia cardíaca isquémica. En estudios recientes, se utilizó la proteómica de sistemas para evaluar su impacto molecular en corazones con infarto, tanto con tratamiento celular como sin él. La espectrometría de masas identificó 3987 proteínas, y se encontró que el infarto alteró 450 de ellas, con 283 afectadas por la terapia con células madre. Esta terapia revirtió gran parte de los cambios provocados por el infarto, restaurando el 85% de las proteínas alteradas (Karagiannis et al, 2019; Raziyeva, 2020).

El análisis reveló mejoras en la vasculogénesis, desarrollo cardíaco, regeneración de órganos y diferenciación, y mostró mejoras en el tamaño de la

cámara cardíaca, reducción del intervalo QT y aumento de la fracción de eyección tras el tratamiento (Arrel et al, 2020; Raziyeva, 2020) .

Infarto de miocardio y terapia celular

En un estudio con ratones macho desnudos de 2-3 meses, se realizó una ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda para inducir un infarto de miocardio (IM), seguido de una reperfusión después de 70 minutos. La confirmación del IM se realizó mediante un electrocardiograma. Cuatro semanas después, los ratones fueron divididos en dos grupos: uno sin tratamiento celular (IM, n = 8) y otro con terapia celular (IM + CP, n = 16), recibiendo células madre cardiopoyéticas (CP) humanas. Estas células, derivadas de la médula ósea, se administraron epicárdicamente en los ventrículos izquierdos infartados (Arrel et al, 2020).

Cuatro semanas después del tratamiento (ocho semanas tras el infarto), se extrajeron los corazones de tres grupos: control, infartado y infartado con terapia celular. Los corazones se enjuagaron, congelaron y almacenaron a -80°C. Las proteínas se aislaron mediante un proceso de extracción secuencial, primero con un tampón citosólico y luego con un tampón para membranas, miofilamentos y orgánulos. Los extractos se cuantificaron y se analizaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, que luego se procesaron para espectrometría de masas (Arrel et al, 2020).

Los resultados mostraron que, a pesar de la extensa remodelación molecular provocada por el infarto crónico, el corazón pudo revertir la enfermedad mediante la terapia con células madre. Esta terapia corrigió dos tercios de las proteínas alteradas, transformando el proteoma cardíaco y reemplazando características patológicas con atributos relacionados con la vasculogénesis, el desarrollo cardíaco y la regeneración (Arrel et al, 2020).

Se encontró que más del 11% del proteoma cardíaco estaba alterado un mes después del infarto, una magnitud comparable a la miocardiopatía no isquémica.

El infarto afectó 32 de las 33 categorías funcionales del proteoma, mostrando divergencias significativas en las vías metabólicas y de señalización, lo que confirmó y amplió hallazgos previos (Arrel et al, 2020).

Aunque la terapia con células madre CP no restauró completamente el proteoma cardíaco normal, logró revertir muchas funciones perjudiciales relacionadas con el infarto, mejorando el rendimiento cardíaco y redirigiendo el proteoma hacia un estado previo al infarto. Las células madre CP de segunda generación utilizadas en el estudio demostraron eficacia tanto en ligadura coronaria permanente como en isquemia-reperfusión (Arrel et al, 2020).

De acuerdo a la efectividad de su uso, estudios previos, tanto preclínicos como clínicos, han demostrado que la administración de células madre mesenquimatosas (MSC) puede mejorar y regenerar el corazón tras un infarto de miocardio (IM). Sin embargo, la efectividad de estas células se ve limitada por su baja retención y supervivencia en el miocardio, lo que implica que los beneficios terapéuticos dependen más de la acción paracrina de las MSC que de su diferenciación en cardiomiocitos (Wang et al, 2021).

Para aumentar el impacto funcional de las células madre trasplantadas, se han desarrollado varias estrategias, como el pretratamiento farmacológico, la modificación genética, el preacondicionamiento isquémico y la mejora del entorno del infarto. Estas estrategias buscan promover la regeneración cardíaca y la angiogénesis, así como inhibir la fibrosis y la inflamación, factores que afectan la comunicación entre el microambiente del infarto y las células madre administradas. Diversos experimentos han resaltado la liberación de factores efectivos por parte de las MSC, que son cruciales para su impacto terapéutico (Wang et al, 2021).

Los estudios preclínicos sobre el uso de células madre en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca han mostrado resultados positivos, en modelos porcinos, las células madre pluripotentes inducidas, tanto en combinación con parches epicárdicos como en forma de cardiomiocitos, células endoteliales y musculares

lisas, han demostrado mejorar la densidad vascular y la función del corazón, en modelos murinos, los exosomas derivados de estas células también han mejorado la función del ventrículo izquierdo y favorecido la vascularización y la apoptosis. En ovinos, las células madre embrionarias han logrado aumentar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Rikhtegar et al, 2019).

Las células madre cardíacas, utilizadas en mini-cerdos y modelos murinos, han reducido el tamaño del infarto, mejorado los parámetros hemodinámicos y reducido el remodelado del ventrículo, los estudios en ratas con células progenitoras cardíacas han mostrado una disminución de la fibrosis y una mejora en la función del ventrículo izquierdo. Además, los mioblastos esqueléticos administrados a ratas y hámsters han reducido la mortalidad y mejorado los parámetros hemodinámicos y la fracción de eyección. Estos hallazgos destacan el potencial de las terapias con células madre para tratar la insuficiencia cardíaca mediante varios mecanismos de acción (Rikhtegar et al, 2019).

Resultados de ensayos clínicos

Las células madre mesenquimatosas (MSC), comúnmente obtenidas de la médula ósea y el tejido adiposo, se han mostrado efectivas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, especialmente el infarto de miocardio (IM). Aunque también se investigan MSC derivadas de la sangre del cordón umbilical, su obtención es más compleja. Diversos ensayos clínicos han explorado la eficacia de MSC de distintas fuentes (Guo et al, 2017).

Un ensayo destacado de 2005, dirigido por Joshua Hare en EE.UU., fue pionero en el uso de MSC para el IM, proporcionando datos iniciales sobre su seguridad y eficacia. En 2015, un estudio de fase I/II de la Universidad de Ankara evaluó la administración intramiocárdica de MSC del cordón umbilical en pacientes con miocardiopatía isquémica crónica, demostrando su seguridad y eficacia. Más recientemente, el estudio de Jorge Bartolucci sobre la infusión intravenosa de MSC del cordón umbilical en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica reveló

mejoras en la función ventricular izquierda y la calidad de vida, confirmando la seguridad del tratamiento (Guo et al, 2017)..

Estos ensayos sugieren que la terapia con MSC puede mejorar la perfusión cardíaca tras un infarto y tiene un buen perfil de seguridad, aunque aún existen riesgos potenciales como embolia e inflamación. La investigación sigue en una fase temprana y se necesitan más estudios para comparar la eficacia de MSC de diferentes tejidos (Guo et al, 2017).

A diferencia de los resultados positivos observados anteriormente, varios ensayos aleatorizados han mostrado resultados variados e inciertos sobre la eficacia de la terapia con células madre en el infarto de miocardio. En algunos estudios, pacientes con IAM tratados con infusión intracoronaria de células madre no mostraron mejoras en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con un grupo de control. Aunque hubo una reducción significativa en el tamaño del infarto y una mejora en la función sistólica regional, estos resultados sugieren una posible mejora en el remodelado del infarto, pero no en la FEVI. Además, algunos estudios mostraron que el incremento en la FEVI observado inicialmente no se mantuvo en seguimientos prolongados y que la infusión de células madre no redujo la incidencia de eventos adversos clínicos, como reestenosis o arritmias. Otros estudios también indicaron que la terapia con células madre no provocó mejoras significativas en la FEVI o en el tamaño del infarto, ni en la remodelación del ventrículo izquierdo o la mortalidad (Ayesta et al, 2022).

DISCUSIÓN

En este artículo se ha analizado la efectividad de la terapia con células madre para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, nos basamos en metaanálisis que incluyó 36 ensayos controlados aleatorizados. Este metaanálisis reunió un total de 622 participantes en el grupo de células madre mononucleares de médula ósea (BMMNC) y 495 en el grupo control, así como 927 participantes en el grupo de células madre mesenquimatosas (MSC) y 757 en el grupo control.

Los estudios incluidos variaron en tamaño de muestra, tipo de células madre y características demográficas, introduciendo un grado considerable de heterogeneidad. El análisis global mostró que la terapia con células madre produjo una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas, aunque esta reducción fue marginalmente significativa (RR = 0.82, p = 0.04). También se observó una disminución marginalmente significativa en la tasa de rehospitalización (RR = 0.77, p = 0.04). Sin embargo, no se encontró una mejora significativa en los eventos adversos cardíacos mayores (MACE) ni en la mortalidad a largo plazo entre los grupos tratados y los controles. La terapia con células madre resultó en un incremento significativo en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con el grupo control (DM = 2.94%, p < 0.001). No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de BMMNC y MSC en cuanto a la FEVI (p = 0.86). Aunque no se observaron cambios significativos en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VVID), se detectó una disminución notable en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VISV), especialmente en el grupo MSC (Hosseinpour et al, 2024).

Estos hallazgos se alinean con los resultados obtenidos en el ensayo clínico de Carbone et al. (2021), quienes reportaron una mejora significativa en la contractilidad regional del ventrículo izquierdo y una reducción en la extensión de la necrosis miocárdica posterior a la infusión intracoronaria de células madre autólogas en pacientes con infarto reciente. Este estudio destacó, además, un perfil de seguridad favorable, sin eventos adversos significativos atribuibles al tratamiento celular. Por otro lado, el trabajo de Arrell et al. (2020) demostró que la terapia con células madre cardiopoyéticas no solo mejora la función cardíaca, sino que también restaura el proteoma miocárdico alterado por el infarto, sugiriendo un efecto regenerativo profundo a nivel molecular.

En términos de funcionalidad física, la terapia con células madre no mostró mejoras significativas en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. No obstante, se reportó una reducción significativa en los niveles de

péptido natriurético cerebral (BNP). El perfil de seguridad de la terapia con células madre fue aceptable, sin incremento en las tasas de mortalidad, eventos adversos graves o infartos de miocardio. Adicionalmente, los pacientes que recibieron menos de 20 inyecciones mostraron menor morbilidad cardiovascular y mejor supervivencia en comparación con aquellos que recibieron un mayor número de inyecciones, sugiriendo que una dosis menor podría ser más segura y efectiva (Hosseinpour et al, 2024).

La aplicación de la terapia celular en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) enfrenta diversas limitaciones que afectan la interpretación y generalización de los resultados obtenidos. Una de las principales restricciones es la **heterogeneidad** presente en los estudios clínicos, evidenciada en las diferencias en las características de las poblaciones de pacientes, los tipos de células madre empleadas y los métodos de administración utilizados. Esta variabilidad dificulta la comparación directa entre estudios y la extrapolación de los hallazgos a una población más amplia. Además, la **calidad metodológica** de los ensayos es variable, y en algunos casos, el riesgo de sesgo puede comprometer la validez de las conclusiones. La ausencia de **comparaciones directas** entre las células madre mesenquimales (MSCs) y las células mononucleares de médula ósea (BMMNCs) en la mayoría de los estudios impide determinar con certeza cuál de estos tipos celulares ofrece mayores beneficios terapéuticos. Un metaanálisis reciente de la Colaboración Cochrane, que incluyó 53 ensayos con 4,159 participantes, concluyó que el tratamiento con células madre no mejora significativamente los desenlaces clínicos en pacientes post-IAM, aunque se observó una baja incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento (Fisher et al., 2022). Estas limitaciones subrayan la necesidad de realizar estudios más rigurosos y estandarizados para evaluar de manera concluyente la eficacia y seguridad de la terapia celular en el contexto del IAM.

CONCLUSIONES

La evidencia actual respalda el potencial regenerativo de la terapia intracoronaria con células madre, especialmente aquellas de origen mesenquimatoso y cardíaco, como una alternativa emergente en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Los resultados de estudios preclínicos y ensayos clínicos han demostrado beneficios moderados en la recuperación funcional del miocardio, tales como la mejora de la fracción de eyección ventricular y la reducción del área de necrosis. Sin embargo, estas mejoras están influenciadas principalmente por mecanismos paracrinos más que por la integración celular directa, y se ven limitadas por la baja tasa de retención celular en el tejido cardíaco. Esto pone de manifiesto la necesidad de optimizar las estrategias de administración, la selección del tipo celular y los esquemas de dosificación para maximizar el impacto terapéutico.

Desde una perspectiva biológica y clínica, los efectos beneficiosos observados se deben a la capacidad de las células madre para modular la respuesta inflamatoria, estimular la angiogénesis, favorecer la regeneración del tejido y reducir la fibrosis. No obstante, la comprensión de estos mecanismos sigue siendo parcial y dependiente del tipo celular y el contexto fisiopatológico. A pesar de que el perfil de seguridad ha sido generalmente aceptable, con escasa incidencia de eventos adversos graves, la heterogeneidad de los resultados clínicos, junto con la falta de mejoras sostenidas a largo plazo en variables como la FEVI, plantea desafíos importantes. En este contexto, es crucial continuar evaluando la eficacia real de estas terapias mediante estudios robustos, que incluyan diseños más homogéneos y seguimiento prolongado, considerando además factores éticos, económicos y de accesibilidad que condicionan su implementación en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Musher, D. M., Abers, M. S., & Corrales-Medina, V. F. (2019). Acute infection and myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 380(2), 171–176. https://doi.org/10.1056/NEJMra1808137
2. Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1846–1860. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018
3. Abubakar, M., Masood, M. F., Javed, I., Adil, H., Faraz, M. A., Bhat, R. R., Fatima, M., Abdelkhalek, A. M., Buccilli, B., Raza, S., & Hajjaj, M. (2023). Unlocking the mysteries, bridging the gap, and unveiling the multifaceted potential of stem cell therapy for cardiac tissue regeneration: A narrative review of current literature, ethical challenges, and future perspectives. *Cureus*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10404462/
4. Mathur, A., Sim, D. S., Choudry, F., Veerapen, J., Colicchia, M., Turlejski, T., Hussain, M., Hamshere, S., Locca, D., Rakhit, R., Crake, T., Kastrup, J., Agrawal, S., Jones, D. A., & Martin, J. (2022). Five-year follow-up of intracoronary autologous cell therapy in acute myocardial infarction: The REGENERATE-AMI trial. *ESC Heart Failure*, 9(2), 1152–1159. https://doi.org/10.1002/ehf2.13786
5. Espinosa-Yépez, K. R., & García-Cevallos, M. P. (2023). Infarto agudo de miocardio en Ecuador: Carga de la enfermedad y distribución geográfica. *Metro Ciencia*, 31(3), 18–27. https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/569
6. Madigan, M., & Atoui, R. (2018). Therapeutic use of stem cells for myocardial infarction. *Bioengineering*, 5(2), 28. https://doi.org/10.3390/bioengineering5020028
7. Goradel, N. H., Hour, F. G., Negahdari, B., Malekshahi, Z. V., Hashemzehi, M., Masoudifar, A., & Mirzaei, H. (2018). Stem cell therapy: A new therapeutic option for cardiovascular diseases. *Journal*

of Cellular Biochemistry, 119(1), 95–104. https://doi.org/10.1002/jcb.26169

8. Eguizabal, C., Aran, B., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Geens, M., Heindryckx, B., Panula, S., Popovic, M., Vassena, R., & Veiga, A. (2019). Two decades of embryonic stem cells: A historical overview. *Human Reproduction Open*, 2019(1). https://doi.org/10.1093/hropen/hoy024
9. Moradi, S., Mahdizadeh, H., Šarić, T., Kim, J., Harati, J., Shahsavarani, H., Greber, B., & Moore, J. B. (2019). Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): Social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Research & Therapy*, 10, 341. https://doi.org/10.1186/s13287-019-1455-y
10. Karagiannis, P., Takahashi, K., Saito, M., Yoshida, Y., Okita, K., Watanabe, A., Inoue, H., Yamashita, J. K., Todani, M., Nakagawa, M., Osawa, M., Yashiro, Y., Yamanaka, S., & Osafune, K. (2019). Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development. *Physiological Reviews*, 99(1), 79–114. https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2017
11. Adamiak, M., Cheng, G., Bobis-Wozowicz, S., Zhao, L., Kedracka-Krok, S., Samanta, A., Karnas, E., Xuan, Y. T., Skupien-Rabian, B., Chen, X., Jankowska, U., Girgis, M., Sekula, M., Davani, A., Lasota, S., Vincent, R. J., Sarna, M., Newell, K. L., Wang, O. L., … Zuba-Surma, E. K. (2018). Induced pluripotent stem cell (iPSC)–derived extracellular vesicles are safer and more effective for cardiac repair than iPSCs. *Circulation Research*, 122(2), 296–309. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311769
12. Carbone, R. G., Monselise, A., Bottino, G., Negrini, S., & Puppo, F. (2021). Stem cells therapy in acute myocardial infarction: A new era? *Clinical and Experimental Medicine*, 21(2), 231–237. https://doi.org/10.1007/s10238-021-00691-y

13. Arrell, D. K., Rosenow, C. S., Yamada, S., Behfar, A., & Terzic, A. (2020). Cardiopoietic stem cell therapy restores infarction-altered cardiac proteome. *NPJ Regenerative Medicine*, 5(1), 5. https://doi.org/10.1038/s41536-020-0083-z
14. Raziyeva, K., Smagulova, A., Kim, Y., Smagul, S., Nurkesh, A., & Saparov, A. (2020). Preconditioned and genetically modified stem cells for myocardial infarction treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7301. https://doi.org/10.3390/ijms21197301
15. Wang, X., Tang, Y., Liu, Z., Yin, Y., Li, Q., Liu, G., & Yan, B. (2021). The application potential and advance of mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction. *Stem Cells International*, 2021, 1–15. https://doi.org/10.1155/2021/5574860
16. Rikhtegar, R., Pezeshkian, M., Dolati, S., Safaie, N., Afrasiabi Rad, A., Mahdipour, M., Nouri, M., Jodati, A. R., & Yousefi, M. (2019). Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 304–313. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.117
17. Guo, Y., Yu, Y., Hu, S., Chen, Y., & Shen, Z. (2020). The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death & Disease*, 11(5), 349. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2534-0
18. Ayesta, A., Bonanad, C., Díez-Villanueva, P., García-Blas, Ariza-Solé, A., Martínez-Sellés, M. (2022). Ethical considerations in elderly patients with acute coronary syndrome. Rev. Cardiovasc. Med. 23(2). 055. DOI: http://doi.org/10.31083/j.rcm2302055
19. Hosseinpour, A., Kamalpour, J., Dehdari Ebrahimi, N., Mirhosseini, S. A., Sadeghi, A., Kavousi, S., & Attar, A. (2024). Comparative effectiveness of mesenchymal stem cell versus bone-marrow mononuclear cell transplantation in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*, 15(1), 202. https://doi.org/10.1186/s13287-024-03829-7

20. Fisher, S. A., Doree, C., Mathur, A., Taggart, D. P., & Martin-Rendon, E. (2022). Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD007888. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007888.pub3