



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

INFUSIÓN INTRACORONARIA DE CÉLULAS CARDIACAS PROGENITORAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA

MICHEL CABRERA ORTEGA

Máster Universitario de Investigación en Salud y Calidad de Vida

(Especialidad/Itinerario Salud Pública)

Centro de Estudios de Postgrado

Año Académico 2020-21

INFUSIÓN INTRACORONARIA DE CÉLULAS CARDIACAS PROGENITORAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Michel Cabrera Ortega

Trabajo de Fin de Máster

Centro de Estudios de Postgrado

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2020-21

Palabras clave del trabajo:

Miocardopatía dilatada. Pediatría. Trasplante de células madre. Función ventricular.

Evento Cardiaco Mayor.

Nombre del Tutor del Trabajo: Miquel Bennasar Veny.

RESUMEN

Introducción: la miocardiopatía dilatada es la principal causa de insuficiencia cardiaca en el niño, asociada a una elevada morbimortalidad que alcanza el 60 % en los primeros años tras el debut de la enfermedad. Los tratamientos farmacológicos actuales derivan de investigaciones en la población adulta, con resultados variables. La evidencia de estudios experimentales y ensayos clínicos con células madre muestra la necesidad de investigar la aplicación de esta terapéutica en los niños con insuficiencia cardiaca. **Objetivo:** comparar la eficacia de la infusión intracoronaria de células cardíacas progenitoras frente a la terapia farmacológica convencional, evaluada por el tiempo hasta la aparición del primer Evento Cardíaco Mayor, en pacientes pediátricos con miocardiopatía dilatada. **Metodología:** se realizará un ensayo clínico aleatorizado, controlado, ciego, en paralelo y multicéntrico, que incluirá a pacientes con edades entre 6 a 18 años, con diagnóstico de miocardiopatía dilatada, en clase funcional III de Ross y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35 %. Se designará un grupo experimental al que se le realizará la infusión intracoronaria de células cardíacas progenitoras, manteniendo un tratamiento farmacológico adyuvante (diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina); el otro grupo lo conformarán pacientes con tratamiento médico convencional. Se les realizarán a todos los participantes evaluaciones clínicas, ecocardiográficas, de cardiorresonancia y prueba de caminata de 6 minutos de manera consecutiva hasta el término del estudio a los 3 años. Se evaluará el tiempo al primer Evento Cardíaco Mayor como variable principal. Además se estimará la función cardíaca, clase funcional, calidad de vida y capacidad funcional. **Resultados a alcanzar:** con la infusión intracoronaria de células cardíacas progenitoras se pretende promover los cambios estructurales y funcionales necesarios a nivel ventricular para disminuir la incidencia de Evento Cardíaco Mayor. Esto aumentaría la capacidad funcional, permitiría la incorporación de los niños a actividades físicas cotidianas y con ello mejoraría su calidad de vida. Así mismo, disminuiría los ingresos hospitalarios y los costes derivados de ello, y contribuiría con evidencia científica sobre los beneficios de la terapia celular en la insuficiencia cardíaca en pediatría.

Palabras clave: Miocardiopatía dilatada. Pediatría. Trasplante de células madre. Función ventricular. Evento Cardíaco Mayor.

ABSTRACT

Introduction: Dilated cardiomyopathy is the main cause of heart failure in children, with 60 % of morbidity and mortality the first years after the onset of the disease. Current pharmacological treatments are derived from research in the adult population with variable results. Evidence from experimental studies and clinical trials with stem cell shows the need to investigate the application of this therapy in children with heart failure. **Objective:** To compare the efficacy of intracoronary infusion of cardiac progenitor cells versus conventional pharmacological therapy, evaluated by time until the appearance of the first Major Adverse Cardiac Event, in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. **Methodology:** A randomized, controlled, blinded, parallel and multicenter clinical trial will be carried out, including patients aged 6 to 18 years, with a diagnosis of dilated cardiomyopathy, in Ross functional class III and left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$. An experimental group will be designated to which the intracoronary infusion of cardiac progenitor cells will be performed, maintaining an adjuvant pharmacological treatment (diuretics, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors); the other group will be made up of patients with conventional medical treatment. All participants will undergo clinical, echocardiographic, magnetic cardioresonance, and 6-minute walk tests consecutively until the end of the study at 3 years of follow-up. The time to the first Major Cardiac Event will be evaluated as the main variable. In addition, cardiac function, functional class, quality of life and functional capacity will be estimated. **Results to be achieved:** The intracoronary infusion of cardiac progenitor cells is intended to promote the necessary structural and functional changes at the ventricular level to reduce the incidence of Major Adverse Cardiac Events. This would increase functional capacity, allow the incorporation of children into daily physical activities and improve of the quality of life. Likewise, it would reduce hospital admissions and the costs derived from it, and would contribute with scientific evidence on the benefits of cell therapy in pediatric heart failure.

Keywords: Dilated cardiomyopathy. Pediatrics. Stem cells transplantation. Ventricular function. Major Adverse Cardiac Event.

"Solo hay dos errores que uno puede cometer en el camino hacia la verdad,
no recorrer todo el camino y no empezar"

Buda

DEDICATORIA

A la memoria de mis padres, por la dedicación, la confianza y el ejemplo.

A Rossini y Luciano, duendecillos estimulantes de mi vida.

A Diana, por el amor.

ABREVIATURAS

CC: cardiopatías congénitas.

CCP: células cardiacas progenitoras.

ECM: evento cardíaco mayor.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

MCD: miocardiopatía dilatada.

VI: ventrículo izquierdo.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Justificación	3
2. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	4
2.1. Estudios clínicos	6
3. OBJETIVOS	8
4. HIPÓTESIS	9
5. METODOLOGÍA	9
5.1. Diseño	9
5.2. Población diana	9
5.3. Tamaño muestral y procedimientos de muestreo	10
5.4. Variables y su operacionalización	11
5.5. Recogida de datos	15
5.5.1. Técnicas y procedimientos.	15
5.5.1.1. Evaluación clínica	15
5.5.1.2. Evaluación ecocardiográfica	16
5.5.1.3. Obtención y procesamiento de células madre	17
5.5.1.4. Técnica de infusión intracoronaria de células madre	17
5.5.1.5. Prueba de marcha de 6 minutos	18
5.5.1.6. Resonancia magnética	19
5.5.2. Visitas del estudio	19
5.5.3. Recolección de la información y enmascaramiento	21
5.6. Análisis de datos	21
6. CONSIDERACIONES FINALES	24
6.1. Limitaciones	24
6.2. Implicaciones de los resultados	24
6.3. Cuestiones éticas	25
7. CRONOGRAMA	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
9. ANEXOS	32

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Antecedentes.

“El tratamiento de las cardiopatías en el niño es insuficiente. Como regla, nada puede ser hecho para mejorar la sintomatología de los pacientes; solo en algunas circunstancias el uso del digital puede ser útil” (1). De acuerdo a estas palabras de Emmet Holt (1933), el manejo de las enfermedades cardiacas en la infancia a inicios del siglo XX encontró limitantes en la ausencia de tratamientos capaces de disminuir el impacto sobre la mortalidad (1).

El advenimiento de la circulación extracorpórea en 1953, el desarrollo de técnicas quirúrgicas para la corrección de cardiopatías congénitas (CC) entre los años 1960 y 1970, la implementación del cateterismo intervencionista en las últimas décadas y el avance médico en materia de nuevas perspectivas diagnósticas, cuidados clínicos y rehabilitación cardiaca, marcaron el punto de giro en el pronóstico de las cardiopatías de la infancia (2,3). Sin embargo, la insuficiencia cardiaca (IC) continúa siendo un problema de salud; cerca de 14 000 hospitalizaciones se reportan en el año e incrementa hasta en veinte veces los índices de morbilidad, hospitalización prolongada, costes hospitalarios y mortalidad en la población pediátrica, al comparar con el grupo de individuos que no sufren la enfermedad (4).

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la principal causa de IC en el niño. A pesar de que la incidencia oscila entre 0.5 y 1.24 casos por cada 100 000 pacientes/año, un tercio de los pacientes mueren o son trasplantados en el primer año tras el diagnóstico (5). Se reporta un descenso progresivo de la supervivencia durante los primeros cuatro años, con una mortalidad que puede llegar al 60 % a los cinco años (5, 6).

En el adulto con IC, múltiples estudios aleatorizados, controlados, prospectivos y multicéntricos demostraron las ventajas, en relación a la supervivencia, del uso de los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores de angiotensina y los antagonistas de aldosterona (7-9). Con estas terapéuticas se reporta un 29 % de incremento de la función cardiaca, así como reducción del 41 % de las hospitalizaciones y del 32 % de la ocurrencia de un Evento Cardiaco Mayor (ECM) (7, 10, 11). No obstante, la evidencia no es concluyente en la población pediátrica. El número de estudios prospectivos controlados que evalúa la

eficacia y seguridad de la terapia de IC en pediatría es limitado, y gran parte de la información proviene de la extrapolación de investigaciones en adultos.

Miyamoto y colaboradores, demostraron que los mecanismos moleculares de la IC difieren entre niños y adultos, con un patrón en infantes de disminución de los receptores adrenérgicos β_1 (cardiotóxicos) y β_2 (cardioprotectores), aumento de la conexina 43 y sin disminución de la fosforilación de fosfolambano (12). Esto implica que las diferencias terapéuticas observadas con los betabloqueadores podrían relacionarse con la expresión miocárdica de cada tipo de β receptor. La estimulación excesiva de los receptores β_1 y sus vías de señalización por el incremento del nivel circulante de catecolaminas, conduce a una mayor actividad de la cinasa del receptor adrenérgico β_1 , que a su vez fosforila e inhibe a los receptores y reduce la actividad contráctil (12). Fármacos como el carvedilol, bisoprolol y metoprolol logran disminuir la expresión de la cinasa y aumentan la adenilciclasa (13). A esto se suma el efecto antiapoptosis que se logra con el acoplamiento entre el receptor β_2 y el sistema inhibitor de la proteína G (13).

Los estudios en niños demuestran que existen cambios dependientes de la edad, la etapa de desarrollo y el contexto de la disfunción en una fisiología ventricular única, derecha o izquierda, que modifica la farmacocinética, farmacodinamia y los efectos adversos a corto y largo plazo (14, 15). Shaddy y colaboradores, evidenciaron que en comparación con los pacientes con fisiología de ventrículo izquierdo (VI) sistémico, aquellos con ventrículo único presentan tasas de respuestas inferiores (64 % vs 35 %), lo cual sugiere la importancia de la morfología ventricular en la respuesta al tratamiento betabloqueador (14). Solo en estudios pediátricos retrospectivos se demuestran los beneficios de los betabloqueadores en la mejoría de la función cardíaca (16,17). Sin embargo, un ensayo clínico que reclutó a 161 sujetos de 26 centros con IC (el 60 % con MCD) para evaluar el impacto del uso del carvedilol respecto a la descompensación clínica, no reportó diferencias entre el grupo con tratamiento y el grupo placebo en términos de compensación cardiovascular, mortalidad y necesidad de trasplante (14).

La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina da como resultado la supresión de daños de la angiotensina que incluye la hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial, disfunción endotelial y vasoconstricción coronaria (5, 6). La consecuente caída del nivel de noradrenalina, adrenalina y vasopresina, disminuye la poscarga y la tensión de pared ventricular, y ralentiza la hipertrofia de los miocitos y los cambios en la matriz, por lo

que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) experimenta mejoría (6). Estudios retrospectivos en la población pediátrica demostraron efectos favorables en la disminución de síntomas de IC, grado de insuficiencia valvular y mejoría de la supervivencia en los dos primeros años (15). Efectos adversos reportados, como la hipotensión y el deterioro reversible de la función renal, obligan a la interrupción del tratamiento con IECA (18).

A pesar de la evidencia controversial, las guías de IC en pediatría recomiendan como tratamiento de primera línea a los IECA en combinación con diuréticos, digoxina y espirinolactona, relegando a los betabloqueadores y los dispositivos de terapia eléctrica a segunda línea (5, 6). En la etapa terminal de la enfermedad el trasplante cardiaco es la mejor opción de tratamiento, mientras que los dispositivos de asistencia ventricular se indican como puente al trasplante (ausencia de donantes), recuperación (miocarditis) o destino terapéutico (enfermedades sistémicas).

1.2. Justificación.

Uno de los fenómenos estudiados en la última década para el tratamiento de la falla cardiaca es la implantación de células madre por sus propiedades clonogénica, autorenovadora y multipotente (19). Estudios experimentales demuestran la capacidad de regenerar tipos celulares diferenciados (tejido vascular y cardiomiocitos) y favorecer los mecanismos paracrinos que incluye la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que inhiben la apoptosis y fibrosis miocárdica (19-21). A esto se suma que la autorenovación tiene un carácter innato en el tejido miocárdico, con procesos de autoreparación que mantienen la homeostasis tisular y el rejuvenecimiento, capaces de reemplazar la fracción miocitaria. Sin embargo, estudios in vitro demuestran que la autoregeneración es inversamente proporcional a la edad, por lo que el gran número de células cardiacas progenitoras (CCP) detectadas en recién nacidos y lactantes abre la posibilidad de esta terapia en la población pediátrica (22, 23).

El análisis de los resultados de los ensayos clínicos demuestra la factibilidad y la seguridad de la terapia celular y evidencia la mejoría modesta, aunque variable, de la perfusión miocárdica, capacidad contráctil y reducción de la escara en pacientes con infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica crónica e IC (24, 25). Los resultados no son uniformes debido a la falta de estandarización y optimización de los protocolos de aislamiento, tipología celular, dosis y administración de las células. En pediatría, los

resultados de los escasos ensayos clínicos son esperanzadores. No obstante, estos estudios incluyen un tamaño muestral reducido con pacientes portadores de CC de fisiología univentricular (26).

Las repetidas hospitalizaciones, la elevada incidencia de ECM, junto con la incapacidad de los actuales tratamientos, justifican la necesidad de abordar la medicina regenerativa con el objetivo de restablecer el funcionamiento de tejidos cardiacos dañados, más que la simple atenuación de la sintomatología. El tratamiento con CCP administradas por vía intracoronaria podría convertirse en una alternativa terapéutica, factible y segura para la población pediátrica con MCD. Por tanto, se propone un diseño de ensayo clínico a partir de la siguiente **pregunta científica**:

¿En pacientes pediátricos con miocardiopatía dilatada, la infusión intracoronaria de células cardiacas progenitoras es eficaz en la reducción de la incidencia de ECM en comparación a la terapéutica farmacológica convencional?

2. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.

El hallazgo de la vasculogénesis posnatal a través de células progenitoras endoteliales derivadas de médula ósea, inició el camino de la investigación de nuevas formas encaminadas a mejorar el flujo sanguíneo en el miocardio dañado (26). Estudios ulteriores modificaron la creencia de que los cardiomiocitos no se regeneran después del nacimiento, y que responden a las señales de proliferación solo con hipertrofia y no con hiperplasia (19, 20). La replicación del miocito fundamentó la teoría de plasticidad miocárdica, al observar que las células derivadas de médula ósea se diferencian en cardiomiocitos y estimulan la regeneración a partir de células infundidas y de células progenitoras del tejido local (26). Se demostró que la estimulación de células estromales de médula ósea de ratón le confiere características similares a las miocárdicas, como tinción positiva para miosina, actina y desmina, y latido espontáneo a las tres semanas (27). Por su parte, otra investigación informó que la inyección de células derivadas de médula ósea en ratones con infarto, producía la anidación y diferenciación celular con la consecuente regeneración del miocardio dañado (28).

Dado que el porcentaje de células que finalmente se acoplan en el miocardio es variable, y a que el número de cardiomiocitos y vasos sanguíneos que llegan a generarse después del trasplante es también variable y además reducido en relación al tejido dañado, se ha propuesto otra teoría para explicar el beneficio de la terapia celular (19, 20). Ésta se basa en la idea de que las células no sólo actúan mediante la diferenciación y proliferación de

cardiomiocitos, sino también mediante la producción de factores de crecimiento y citocinas angiogénicas que estimulan la neovascularización, previniendo así la apoptosis y reclutando células madre cardíacas locales, además de mejorar el microambiente para la implantación celular y crecimiento tisular (20, 21). Lo anterior es conocido como efecto paracrino de las células madre. Entre estas sustancias las más estudiadas han sido el factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento fibroblástico, angiogenina, factor de crecimiento placentario, factores de crecimiento de los hepatocitos, factor de crecimiento similar a la insulina, interleucinas, adrenomodulina y la proteína morfogénica de hueso-1 (19, 23, 29). Quienes defienden esta postura consideran que el efecto de las células madre, se basa en la interacción de los diversos mecanismos de acción conocidos en la actualidad con tres principales vías: neovascularización, cardiomiogénesis y reparación cardíaca (20, 21, 27).

El potencial de activación génica es una propiedad primordial que justifica el efecto benéfico de la terapia celular. De acuerdo al origen embrionario las células madre son embrionarias o adultas. Las embrionarias tienen la mayor capacidad de regeneración por su alta diferenciación en cardiomiocitos pero su uso no se ha expandido por el alto riesgo de teratomas y teratocarcinomas (26, 30). Las células madre adultas pueden ser derivadas de médula ósea, circulantes o específicas de tejido. Dentro de los subtipos de médula ósea, las mesenquimatosas y las progenitoras endoteliales pueden diferenciarse a cardiomiocitos e incorporarse a la neovascularización con fenotipo de células endoteliales y de músculo liso, por lo que han sido estudiadas en varias investigaciones (19, 26, 28-30). Las CCP son aisladas en el tejido cardíaco y pueden diferenciarse a células endoteliales, de músculo liso y cardiomiocitos, además de cumplir con la teoría de la fusión celular, la cual explica la fusión con las células locales formando células híbridas y por ende una nueva generación con capacidad regenerativa. El alto potencial angiogénico, el perfil paracrino balanceado y su diferenciación característica, postulan a las CCP como uno de los tipos celulares óptimos (23-25).

La neovascularización y anidación celular guarda relación con la dosis y vía de administración de las células. La infusión intracoronaria permite la distribución homogénea a diferencia de la que se obtiene por la vía intramiocárdica y suele ser factible y segura en manos de un operador con experiencia en técnicas intervencionistas. La inyección intramiocárdica implica la administración directa en el tejido, con la ventaja de poder actuar sobre áreas con baja producción de señales de anidación. Otras vías como la

transendocárdica, la transvenosa sistémica o la retrógrada se asocian a distribuciones celulares no homogéneas (31).

2.1. Estudios clínicos.

Los primeros estudios realizados en humanos incluyeron pacientes con infarto agudo del miocardio tratados con angioplastia primaria, inicialmente se incluyó un número reducido de paciente para evaluar la respuesta hemodinámica y la seguridad del procedimiento (26, 31).

Wollert y colaboradores publicaron un estudio de 60 pacientes, incluidos en dos grupos de tratamiento con infusión intracoronaria de células madre derivadas de médula ósea durante coronariografía percutánea, comparado con placebo (32). Los pacientes tratados con células madre tuvieron mayor FEVI a los seis meses con incremento de 0.7 % en el grupo control y 6.7 % en el grupo de células madre ($p = 0.0026$). Además hubo mejoría en el movimiento sistólico de la zona periinfarto. No obstante, en el seguimiento a 18 meses no se observó diferencia en la FEVI entre ambos grupos (32).

El estudio ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction) evaluó de manera aleatoria y cegada a 47 pacientes con infarto agudo del miocardio, llevados a inyección intracoronaria de células mononucleares derivadas de la médula ósea, sin encontrar diferencia a los seis meses en FEVI, volúmenes ventriculares y tamaño del infarto evaluados (33).

Investigaciones posteriores si obtuvieron una mejor evidencia de los beneficios de la terapia celular (24, 25). Un ensayo clínico incluyó a individuos que presentaron deterioro de la función cardiaca ($FEVI \leq 45\%$) secundario a un evento coronario agudo; 6 meses después de la administración intracoronaria de CCP autólogas, se demostró una reducción significativa del área de escara ($p < 0.001$), aumento de tejido viable ($p < 0.01$) e incremento de la contractilidad regional ($p = 0.02$) y del acortamiento sistólico de la pared ventricular ($p = 0.015$) (24). De manera similar, un estudio aleatorizado y controlado reclutó 120 sujetos con IC postinfarto y administró CCP alogénicas obtenidas de donantes, demostrando mejoría en términos de compensación de la enfermedad al evaluar la clase funcional, los niveles séricos de péptido natriurético y la función cardiaca (25).

La experiencia con esta terapia en el paciente pediátrico se remite a reportes de casos y pocos estudios aleatorizados (30, 34-38). Olgunturk y colaboradores publicaron la utilidad de la terapia intracoronaria con células derivadas de médula ósea en dos pacientes de seis y nueve años, con diagnósticos de MCD. La dosis administrada de células CD34 fue de $1.96 \times 10^6/\text{kg}$ en el primer paciente y de $0.27 \times 10^6/\text{kg}$ en el segundo; en ambos

casos se observó mejoría sostenida de la función ventricular como para no precisar trasplante cardiaco (34). De igual manera, se describió un incremento de la función ventricular en un paciente de 2 años con MCD sintomática tras la administración intracoronaria (dosis CD34: $10.15 \times 10^6/\text{kg}$) (35). Por su parte, Rivas y colaboradores reportaron la utilidad de este tratamiento en dos lactantes con IC terminal, bajo tratamiento inotrópico a altas dosis y en espera de trasplante (36). Tras la estimulación celular con factor estimulante de colonias de granulocitos, se obtuvieron las células madres hematopoyéticas desde la sangre periférica mediante leucocitoaféresis. Se administraron por vía intracoronaria 6.15×10^6 células CD34/kg en el primer paciente y 10.55×10^6 células CD34/kg en el segundo. Una semana tras el procedimiento mejoró la clase funcional y la ecocardiografía demostró disminución de la dilatación ventricular izquierda con incremento de la FEVI (36).

Un ensayo clínico fase I, evaluó la administración intramiocárdica de células mononucleares derivadas de cordón umbilical en 10 pacientes pediátricos con CC. La técnica no se asoció a mortalidad pero reportaron incidencia de derrame pericárdico y no demostraron mejoría de la función ventricular (37). Contrario a estos resultados, el estudio TICAP (Transcoronary infusión of cardiac progenitor cell in patients with single ventricle), ensayo clínico en fase I, reclutó 14 niños con CC de fisiología ventricular única y antecedentes de cirugía paliativa (38). Mediante infusión intracoronaria se administró CCP autólogas, obtenidas de tejido auricular durante la intervención quirúrgica previa, a razón de 3.0×10^5 células/kg. No se reportaron complicaciones y luego de 36 meses, se evidenciaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con terapia celular y el grupo control respecto al incremento de la FEVI ($p = 0.03$), disminución del péptido natriurético ($p = 0.04$) y la incidencia de intervenciones por cateterismo ($p = 0.04$) (38). Este ensayo clínico, al pasar a fase II, reclutó 41 casos y aplicaron las mismas técnicas de obtención, procesamiento y administración de las CCP (39). El incremento de la FEVI fue notable a los 3 meses ($p = 0.003$), lo cual se mantuvo al año de seguimiento y se asoció a la disminución de los volúmenes ventriculares ($p < 0.001$), mejoría de la clase funcional ($p < 0.001$) y la fibrosis cardiaca ($p = 0.014$) (39).

Un metaanálisis evaluó la seguridad y eficacia de la terapia celular en la población pediátrica con IC (26). Se seleccionaron 13 estudios clínicos ($n = 215$), donde la CC con fisiología ventricular única ($n = 183$) y la MCD ($n = 32$) fueron la etiología de la disfunción. Las CCP derivadas de tejido cardiaco autólogo ($n = 170$; 79%) y la infusión intracoronaria ($n = 204$; 95%) fueron las técnicas de procesamiento y implantación más

frecuentes, con dosis variables de administración (3.0×10^5 células/kg a 5.4×10^7 células/kg). Se reportó una seguridad de la terapéutica superior al 90 %. La mortalidad cardiovascular aunque menor en el grupo de los pacientes con tratamiento celular (7.3 % vs 15 %), no mostró diferencias significativas ($p > 0.05$). En relación a la FEVI, el meta-análisis solo evaluó tres estudios, donde se reportaron mejoría notable ($p < 0.05$). Por otra parte, realizaron análisis cualitativo de nueve investigaciones por la ausencia de grupo control en las mismas, y demostraron la tendencia al incremento de la función ventricular en los niños con tratamiento regenerativo, con una variabilidad de este incremento del 7.9 % al 24 % respecto a los valores basales (26).

Las conclusiones de estas investigaciones, obliga a pensar que aún se requieren nuevos estudios pediátricos aleatorizados y controlados, con un tamaño muestral más amplio, menos heterogéneos en cuanto a la etiología de la IC y que logren estandarizar los protocolos de obtención, procesamiento, dosis y vías de administración de la terapia celular regenerativa.

3. OBJETIVOS.

Principal:

- Comparar la eficacia de la infusión intracoronaria de células cardíacas progenitoras frente a la terapia farmacológica convencional, evaluada por el tiempo hasta la aparición el primer Evento Cardíaco Mayor, en pacientes pediátricos con miocardiopatía dilatada.

Secundario:

- Comparar el efecto de ambos tratamientos respecto a variables de función ventricular determinadas por estudios de imágenes, capacidad funcional según prueba de marcha de 6 minutos, calidad de vida y niveles séricos de péptido natriurético.
- Evaluar la seguridad de la terapia celular mediante la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con esta terapéutica.

4. HIPÓTESIS.

En pacientes pediátricos con MCD, la infusión intracoronaria de células cardiacas progenitoras promueve la regeneración miocárdica, y con ello, los cambios estructurales y funcionales necesarios a nivel ventricular para disminuir en un 30 % la incidencia de ECM y mejorar la calidad de vida.

5. METODOLOGÍA.

5.1. Diseño.

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, en paralelo, ciego, de superioridad y multicéntrico.

5.2. Población diana.

La población objeto de estudio serán los pacientes pediátricos con diagnóstico de MCD y FEVI \leq 50 %, atendidos en centros hospitalarios de España. Para la selección de la muestra se tendrán en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes en clase funcional III (Ross) a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.
- Aquellos con FEVI \leq 35 %.
- Edades entre 6 y 18 años.

Criterios de exclusión:

- MCD de causa infiltrativa (amiloidosis, lupus eritematoso sistémico), secundaria a arritmias (taquimiocardiopatía dilatada) o a isquemia por origen coronario izquierdo anómalo en arteria pulmonar.
- Miocarditis activa o en fase de resolución < 6 meses.
- Alteraciones del ventrículo derecho.
- Presencia de trombos intracardiacos.
- Historia de taquicardia ventricular.

- Presencia de neoplasias.
- Tratamiento inmunosupresor o antiinflamatorio para tratar reacciones inmunológicas sistémicas.
- Hemoquímica compatible con alteraciones hepáticas, renales o hemáticas.
- Contraindicación para realizar una resonancia magnética.

5.3. Tamaño muestral y procedimientos de muestreo.

En aras de contrastar la hipótesis para dar respuesta a la pregunta científica planteada en la investigación, se configurarán dos grupos:

- Grupo A (grupo experimental): constituido por los pacientes que recibirán la infusión intracoronaria de CCP alogénicas, una sola vez en el periodo de un año. Mantendrán el tratamiento médico convencional adyuvante.
- Grupo B (grupo control): constituido por pacientes bajo tratamiento farmacológico óptimo. Será considerado dicho tratamiento como aquel que combina IECA, diuréticos, inhibidores de aldosterona, betabloqueadores y digitálicos, en dependencia de la tolerancia de cada caso.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró que cuando la MCD se asocia a valores mantenidos de FEVI ≤ 35 %, a los 3 años la ocurrencia de ECM puede alcanzar el 60 %. Por tanto, si con la terapéutica celular se pretende un hazard ratio (razón de riesgos) mínimo a detectar de 2, se precisan 73 pacientes en cada grupo, con un total de 38 fallecimientos, asumiendo que la tasa de mortalidad a 1, 2 y 3 años en el grupo control será de 0.8, 0.6 y 0.4, respectivamente, mientras que en el grupo con terapia celular será de 0.64, 0.36 y 0.16, respectivamente. Se realizó un contraste bilateral asumiendo un riesgo alfa de 0.05, un poder de prueba de 80 % y una tasa de pérdidas de seguimiento del 10 %.

Una vez en la investigación, cada paciente será asignado de manera aleatoria simple a cada uno de los grupos mediante una serie de números aleatorios generada en el programa estadístico Medcalc (versión 12). Si el número obtenido es par, el paciente se incluirá en el grupo experimental, y por ende, si es impar en el grupo control.

5.4. Variables y su operacionalización.

Variable principal (dependiente): El criterio de valoración principal es el tiempo hasta el primer ECM, definido como una combinación de ECM terminal (muerte súbita, muerte cardiaca con reanimación, colocación de dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardiaco) o acontecimiento de descompensación no mortal de IC (24).

Variables independientes o explicativas: Edad, sexo, diagnóstico etiológico, tratamiento farmacológico, diámetro telesistólico de VI, diámetro telediastólico de VI, volumen telesistólico de VI, volumen telediastólico de VI, FEVI, insuficiencia mitral, clase funcional, distancia recorrida, calidad de vida, péptido natriurético, antígeno carcinoembriogénico, complicaciones.

VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN
Tiempo al ECM	<p>Clasificación: cuantitativa discreta.</p> <p>Definición conceptual: tiempo comprendido desde que se realizó la terapia celular hasta la ocurrencia de ECM. Se expresará en años.</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
ECM	<p>Clasificación: cualitativa nominal politómica.</p> <p>Definición conceptual: caracterización grupal de las causas de ECM, que ocurran tras la terapéutica (24).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muerte súbita. - Muerte cardiaca con reanimación. - Colocación de dispositivo de asistencia ventricular. - Trasplante cardiaco. - Descompensación no mortal de IC. <p>Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.</p>
Edad	<p>Clasificación: cuantitativa discreta.</p> <p>Definición conceptual: cuantificación de la edad individual al inicio del estudio. Se expresa en años.</p>

	Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).
Sexo	Clasificación: cualitativa nominal dicotómica. Definición conceptual: clasificación acorde al género masculino o femenino. Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.
Diagnóstico etiológico	Clasificación: cualitativa nominal politómica. Definición conceptual: caracterización grupal de las causas de MCD. - Idiopática. - Mitocondrial. - Tóxica. - Inflamatoria. - Isquémica. Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.
Tratamiento farmacológico	Clasificación: cualitativa nominal politómica. Definición conceptual: caracterización grupal de los fármacos usados como tratamiento convencional. - Diuréticos: furosemida, hidroclorotiazida, espirinolactona. - IECA: enalapril, captopril. - Betabloqueadores: metoprolol, carvedilol, bisoprolol. - Digitálico: digoxina. - Bloqueador de receptor HCN4: ivabradina. - Antagonistas de receptores de angiotensina II: losartán, valsartán, irbesartán. Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.
Diámetro telesistólico de VI	Clasificación: cuantitativa continua. Definición conceptual: mensuración ecocardiográfica unidimensional (modo M) del diámetro telesistólico del VI. Se expresa en milímetros (mm).

	Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).
Diámetro telediastólico de VI	Clasificación: cuantitativa continua. Definición conceptual: mensuración ecocardiográfica unidimensional (modo M) del diámetro telediastólico del VI. Se expresa en milímetros (mm). Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).
Caracterización de insuficiencia mitral	Clasificación: cualitativa nominal politómica. Definición conceptual: caracterización grupal de la gravedad de insuficiencia mitral estimada por ecocardiografía. - Leve. - Moderada. - Severa Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.
Volumen telesistólico de VI	Clasificación: cuantitativa continua. Definición conceptual: mensuración por estudios de imagen del volumen de VI al final de la sístole. Se expresa en mililitros (ml). Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).
Volumen telediastólico de VI	Clasificación: cuantitativa continua. Definición conceptual: mensuración por estudios de imagen del volumen de VI al final de la diástole. Se expresa en mililitros (ml). Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).
FEVI	Clasificación: cuantitativa continua.

	<p>Definición conceptual: porcentaje de volumen sanguíneo telediastólico ventricular que se expulsa hacia la aorta en cada sístole, estimado por estudios de imagen. Se expresa en %.</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
Péptido natriurético	<p>Clasificación: cuantitativa continua.</p> <p>Definición conceptual: determinación de los niveles plasmáticos de la prohormona N-Terminal péptido natriurético. Se expresa en pg/ml.</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
Clase funcional	<p>Clasificación: cualitativa nominal politómica.</p> <p>Definición conceptual: caracterización grupal de la clase funcional según clasificación clínica de la gravedad de Ross.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clase I. - Clase II. - Clase III. - Clase IV. <p>Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.</p>
Distancia recorrida	<p>Clasificación: cuantitativa continua.</p> <p>Definición conceptual: medición de distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos. Se expresa en metros.</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
Calidad de vida relacionada con salud	<p>Clasificación: cuantitativa continua.</p> <p>Definición conceptual: medición de la calidad de vida a través del instrumento de medida Pediatric Quality of Life</p>

	<p>Inventory, en su modulo específico para niños con enfermedades cardiacas (40).</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
Antígeno carcinoembrionario	<p>Clasificación: cuantitativa continua.</p> <p>Definición conceptual: determinación de los niveles sanguíneos de antígeno carcinoembrionario. Se expresa en ng/ml.</p> <p>Definición operacional: media y desviación estándar (distribuciones simétricas o mediana y rango intercuartílico (distribuciones asimétricas).</p>
Complicaciones	<p>Clasificación: cualitativa continua.</p> <p>Definición conceptual: caracterización grupal según los acontecimientos adversos relacionados con la terapia celular.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre. - Rash. - Lesión coronaria. - Arritmias ventriculares. - Inestabilidad hemodinámica. - Miocarditis. - Tumores cardíacos. <p>Definición operacional: frecuencia absoluta y relativa.</p>

5.5. Recogida de datos.

5.5.1. Técnicas y procedimientos.

5.5.1.1. Evaluación clínica.

A todos los pacientes incluidos en la investigación se les realizarán evaluaciones clínicas periódicas para valorar estadio y gravedad de la IC, la necesidad de realizar ajustes en la terapéutica farmacológica, diagnóstico clínico de las probables complicaciones que puedan ocurrir en pacientes con tratamiento celular, así como la evaluación de la calidad de vida.

La clase funcional será caracterizada según la clasificación de gravedad clínica de Ross (5), que la clasifica en:

- Clase I: Asintomático.
- Clase II: Taquipnea leve o sudoración durante la alimentación. Disnea con el ejercicio.
- Clase III: Marcada taquipnea o sudoración durante la alimentación. Tiempo de tomas prolongado con escasa ganancia ponderal. Marcada disnea con el ejercicio en niños graves.
- Clase IV: Síntomas en reposo: taquipnea, sudoración, retracciones.

La calidad de vida relacionada con salud se evaluará mediante el módulo cardiaco del instrumento Pediatric Quality of Life Inventory, en su versión validada en castellano (40). Este cuenta con seis dimensiones, desglosadas en 25 preguntas:

- Problemas cardiacos-síntomas (7 ítems).
- Problemas para seguir el tratamiento (3 ítems).
- Apariencia física (3 ítems).
- Ansiedad, miedo o preocupación respecto al seguimiento clínico (4 ítems).
- Habilidades de conocimiento (5 ítems).
- Capacidad de comunicación (3 ítems).

El módulo presenta formatos diferentes para ser respondidos por los niños y por los padres, para franjas de edad de 5-7, 8-12 y 13-18 años en las escalas de los niños y de 2-4, 5-7, 8-12 y 13-18 años en las de los padres. Las preguntas de cada una de las formas son esencialmente idénticas, si bien difieren en el lenguaje, apropiado al nivel de desarrollo o formuladas en primera o tercera persona. La escala de respuesta de los ítems es de tipo Likert, de 5 puntos en las escalas de pacientes de edades de 8-18 y de los padres y de 3 puntos en las escalas de los niños más pequeños.

5.5.1.2. Evaluación ecocardiográfica.

Los exámenes ecocardiográficos serán realizados por diferentes observadores, que utilizarán equipos poseedores de transductores electromagnéticos de multifrecuencia, para la obtención de imágenes bidimensionales y medidas de flujos con las técnicas de doppler de onda continua, onda pulsada y doppler tisular espectral.

Las imágenes serán adquiridas con el individuo en reposo, posicionado en decúbito lateral izquierdo, desde las vistas paraesternal longitudinal de cámaras izquierdas, transversal

(eje corto) y apical dos, tres y cuatro cámaras, de acuerdo con lo recomendado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (41). Se promediarán las cifras obtenidas de cada parámetro mensurado en seis ciclos cardiacos consecutivos. Se simultaneará el trazado electrocardiográfico a las imágenes ecocardiográficas que quedarán almacenadas en cada equipo.

Con la utilización de las diferentes modalidades ecocardiográficas se estimarán los volúmenes ventriculares, la presencia y cuantificación de insuficiencia valvular mitral y la función cardiaca. La función sistólica se evaluará mediante la FEVI, que expresa el porcentaje del volumen VI expulsado a la circulación sistémica; mediante método de Simpson, a partir de la estimación de los volúmenes ventriculares de fin de sístole y fin de diástole se calculará por la fórmula (41):

$$\text{FEVI} = \text{Volumen sistólico/volumen VI de fin de diástole} \times 100.$$

5.5.1.3. Obtención y procesamiento de células madre.

Se utilizarán corazones de donantes como fuente de tejido para la obtención celular. Se realizará disección de tejido auricular para su correspondiente cultivo como explantes. Las células derivadas de los explantes conformarán el banco de células madre, a partir de las cuales y mediante cultivo no adherente se obtendrán los cúmulos celulares o cardiosferas que derivan en CCP. La citometría de flujo permitirá la identificación y control de la calidad celular, al confirmar la presencia, en más del 95 %, de marcadores de células mesenquimatosas CD90 y CD105, así como ausencia o bajo porcentaje (< 5%) de marcadores de células hematopoyéticas contaminantes CD45 (39, 42). Se realizarán otras técnicas para garantizar la calidad de los cultivos celulares como análisis citogenético (cuantificación de cromosomas), inmunopotencia (antígeno leucocitario humano) y controles microbiológicos (endotoxinas, gram, mycoplasma) (42). Las CCP resultantes se almacenarán en bolsas con solución criogénica preservante.

5.5.1.4. Técnica de infusión intracoronaria de células madre.

De acuerdo a estudios preclínicos y ensayos clínicos, la dosis de CCP alogénicas a infundir en las arterias coronarias deberá alcanzar 3.0×10^5 /kg/peso, diluidas en 3 ml de suero autólogo con factor de crecimiento epidérmico a 20 ng/ml y heparina a 5 U/kg, para evitar la trombogenicidad sin comprometer la bioactividad y supervivencia celular (43-45).

Previa sedación y analgesia, y bajo monitorización cardiorespiratoria continua, se realizará punción de la arteria femoral mediante técnica de Seldinger en el salón de hemodinámica. Se avanzará un catéter coronario hasta los ostium, donde se inyectará contraste (0.25 ml/kg/peso) para visualizar la anatomía coronaria y descartar anomalías en las mismas (43, 45). Se realizará el ulterior lavado del contraste con suero fisiológico para proceder a la infusión celular. La administración intracoronaria se realizará mediante técnica de flujo coronario estancado, utilizando un catéter balón que ocluya la arteria correspondiente a perfundir durante dos minutos, para administrar 1 ml del concentrado celular a través del orificio distal del catéter balón (43, 44). Concluida la perfusión, se conectará a la llave de tres vías una jeringa con 5 ml de suero fisiológico y se comenzará a lavar lentamente todo el sistema para asegurar una entrada completa de las células madre. Culminado el procedimiento se retirará el catéter arterial para aplicar vendaje compresivo durante 24 horas. El paciente será trasladado a planta, mantendrá monitorización continua 24 horas y cada 6 horas se realizará determinación seriada de las enzimas cardíacas troponina I y fracción CK-MB (3 determinaciones).

5.5.1.5. Prueba de marcha de 6 minutos.

En concordancia con las normas establecidas en el protocolo de la Sociedad Americana del Tórax, la prueba se realizará en un pasillo con distancia mínima de 30 metros y marcas cada tres metros (46). Consistirá en caminar la mayor distancia posible en un terreno plano durante 6 minutos, para registrar la distancia recorrida, así como la diferencia con la distancia predicha. No se efectuará en pacientes con trastornos osteomioarticulares que impidan la marcha. Para la evaluación se exigirá que los sujetos no realicen ejercicios dos horas antes y se solicitará permanecer sentado 10 minutos previos. Durante toda la prueba se monitorizará la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno, así como valoración clínica constante de la sensación subjetiva de fatiga mediante la escala de Borg, la necesidad de pausas y síntomas como dolor precordial, disnea, presíncope, síncope y palpitaciones (46, 47).

Será aplicada la siguiente ecuación de referencia para predecir la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos (47):

$$\text{Distancia predicha (masculino)} = 622.461 - (1.846 \times \text{edad en años}) + (61.503 \times 1)$$

$$\text{Distancia predicha (femenino)} = 622.461 - (1.846 \times \text{edad en años}) + (61.503 \times 0)$$

5.5.1.6. Resonancia magnética.

Se realizarán estudios de cardiorresonancia de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular, para la caracterización tisular miocárdica (zonas de fibrosis, cicatrices, tejido viable y depósito de material extracelular) y la estimación de la función ventricular (volúmenes ventriculares y FEVI) (48). Dichos estudios permitirán evaluar los probables cambios estructurales y funcionales que se pretenden promover con la terapia celular. Se utilizará la modalidad de secuencia de cine gradiente para cuantificar la función cardíaca, así como el realce tardío de gadolinio para la caracterización tisular (48, 49). Por otra parte, el estudio facilitará el pesquizado de tumores cardíacos secundarios al tratamiento con células madre. Las imágenes en movimiento serán sincronizadas con el electrocardiograma y se utilizará sustancia de contraste a dosis de 0.1 mmol/kg/peso para las técnicas de resonancia magnética contrastada (49).

5.5.2. Visitas del estudio.

La periodicidad de las evaluaciones a realizar hasta el término de la investigación, se distribuirán de la siguiente manera:

- Consulta 1: evaluación clínica inicial para verificar criterios de inclusión y exclusión, recoger los datos clínicos que incluya la clase funcional y la evaluación de la calidad de vida. Se obtendrá el consentimiento informado (anexo 1).
- Consulta 2: se realizará un día después de la evaluación inicial para la determinación de niveles sanguíneos de péptido natriurético, prueba de caminata de 6 minutos y estudio ecocardiográfico.
- Consulta 3: se citará al paciente al tercer día de la evaluación inicial para el estudio de resonancia magnética.
- Consulta 4: con la obtención y análisis de los resultados de los estudios previos, a la semana siguiente, el paciente que conforme el grupo A será ingresado en planta hospitalaria para la infusión intracoronaria de células madre.
- Consulta 5: al mes del tratamiento se cuantificará en ambos grupos los niveles de péptido natriurético y se realizará estudio ecocardiográfico.
- Consulta 6: a los 3 meses de la terapéutica se requerirá la evaluación clínica de los grupos, con la cuantificación de péptido natriurético y examen ecocardiográfico.

- Consulta 7: a los 6 meses de iniciado el tratamiento se realizará evaluación clínica con encuesta de calidad de vida, ecocardiografía y pesquizado sanguíneo de antígeno carcinoembrionario (grupo A) y péptido natriurético.
- Consulta 8: un día después de la consulta 7 se implementará la prueba de caminata de 6 minutos.
- Consulta 9: al día siguiente de la consulta 8 se realizará estudio de cardiorresonancia, con la excepción de que los individuos del grupo B solo requerirán la modalidad de secuencia de cine gradiente para estimación de función ventricular.
- Consulta 10: a los 12 meses se evaluarán ambos grupos clínicamente, con exploración de la calidad de vida, niveles de péptido natriurético, antígeno carcinoembrionario (grupo A) y estudio ecocardiográfico.
- Consulta 11: un día después de la consulta 10 se realizará prueba de caminata de 6 minutos a todos los participantes de la investigación.
- Consulta 12: al día siguiente de la consulta 11 se realizará estudio de cardiorresonancia, con la excepción de que los individuos del grupo B solo requerirán la modalidad de secuencia de cine gradiente para estimación de función ventricular.
- Consulta 13: a los 18 meses para ambos grupos se requerirá la evaluación clínica, estudio ecocardiográfico y determinación de antígeno carcinoembrionario (grupo A).
- Consulta 14: a los 24 meses se realizarán evaluaciones clínicas a todos los pacientes, con examen ecocardiográfico y dosificación de antígeno carcinoembrionario en el caso de los pertenecientes al grupo A.
- Consulta 15: a los 30 meses el análisis de los individuos de cada grupo incluirá la evaluación clínica y el estudio por ecocardiografía.
- Consulta 16: con esta consulta, a los 36 meses, concluirá el seguimiento periódico de los grupos, registrándose las características clínicas y ecocardiográficas al término del estudio.

5.5.3. Recolección de la información y enmascaramiento.

La información acopiada será registrada y organizada en una hoja de recogida de datos (anexo 2). Se estructurará una base de datos común para todos los centros, capaz de ser utilizada por el paquete de procesamiento estadístico Statical Package for the Social Science (SPSS) versión 20 y por el programa Medcalc en su versión 12. Un especialista no vinculado a la investigación realizará la recogida de datos, según las características de ensayos ciegos por terceros, teniendo en cuenta que no es posible que el paciente desconozca el grupo asignado. No obstante, los evaluadores si desconocerán el grupo asignado.

5.6. Análisis de datos.

Una vez procesada la base de datos se realizará el análisis estadístico correspondiente. Se construirán distribuciones de frecuencias mediante tablas de doble entrada. Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se empleará la prueba no paramétrica de Ji cuadrado de Pearson. Si la frecuencia esperada fuera menor de 5 se utilizará la prueba exacta de Fisher. Como indicador se utilizará el porcentaje en las variables cualitativas. Como medidas de resumen y de dispersión de las variables cuantitativas se emplearán la media y la desviación estándar en las variables con distribución normal según la prueba de Kolmogorov – Smirnov, mientras que se adoptará la mediana y el rango intercuartílico en las que no se distribuyan normalmente. Siempre se tomará un intervalo de confianza del 95 %.

Después de verificar que las variables cuantitativas cumplan la hipótesis de normalidad, se realizará la prueba paramétrica t de Student, para evaluar el grado de diferenciación entre las medias calculadas de dos poblaciones; cuando las distribuciones no cumplan esa condición se empleará el análisis con la prueba no paramétrica U de Mann - Whitney.

Se estimará la variabilidad interobservador e intraobservador respecto a las mediciones ecocardiográficas y de resonancia magnética, mediante la aplicación del coeficiente de correlación intraclase. De acuerdo al mismo, se considerará como concordancia excelente valores mayores a 0.75, buena a regular para cifras entre 0.4 a 0.74 y baja concordancia para valores menores a 0.4.

En relación a la prueba de marcha de 6 minutos, se determinará la fiabilidad entre la distancia recorrida y la distancia predicha se utilizará el coeficiente de correlación de

concordancia que toma valores de -1 a +1 y se interpretará según la escala: < 0.90 pobre; 0.91 a 0.95 moderada; 0.96 a 0.98 sustancial; > 0.99 perfecta.

Se realizará análisis de supervivencia mediante método de Kaplan-Meier, con la correspondiente estimación de la media, mediana y cuartiles de supervivencia, tablas y curvas de supervivencias para tiempo libre de ECM y prueba de intervalo logarítmico (log rank).

Para validar los resultados en términos de significación se utilizará un nivel de confianza de 95 % y se considerará significativo todo valor de $p \leq 0.05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

Para evaluar la eficacia se seleccionará la variable dependiente. La hipótesis a contrastar será la siguiente:

HO: $\mu_E = \mu_C$

H1: $\mu_E > \mu_C$ (tiempo al ECM)

Donde

HO: hipótesis nula

H1: hipótesis alternativa

μ_E : es la media o la mediana del parámetro en el grupo experimental.

μ_C : es la media o la mediana del parámetro en el grupo control.

Se establecerá como regla de decisión: rechazar la hipótesis de nulidad siempre que el valor de p asociado al estadígrafo fuera menor o igual que el valor prefijado para el nivel de significación α , que se considerará en todo el análisis estadístico como 0.05.

Para determinar la relevancia clínica del procedimiento terapéutico con CCP se realizará un estudio de efectividad que comprenderá el análisis de la incidencia de ECM en cada variante de tratamiento aplicada. El análisis se fundamentará en la pesquisa de los siguientes estimadores de riesgo:

- Incidencia absoluta (Ie): probabilidad de que ocurra un suceso o fenómeno. En la investigación denotará la proporción correspondiente a individuos de determinada modalidad terapéutica en los que se observará el acontecimiento (nE) respecto al total de sujetos que integrarán dicha modalidad (nP). Se calculará mediante la fórmula $Ie = nE / nP$.

- Riesgo relativo (RR): razón que se establece entre las incidencias absolutas, respecto a un evento determinado, pertenecientes a dos grupos de elementos conocidos. Indica cuánta más probabilidad de desarrollar un fenómeno posee un grupo de sujetos en relación con otro. El RR es un medidor de asociaciones causales y de eficacia terapéutica. En la

investigación ilustrará la razón existente entre las incidencias absolutas, de un suceso, correspondientes al grupo de niños sometidos a tratamiento con CCP (I_e) y al conjunto de individuos que recibirán la terapéutica farmacológica (I_o) según la ecuación $RR = I_e / I_o$.

- Reducción absoluta del riesgo (RAR): diferencia observada entre las incidencias absolutas, respecto a un hecho conocido, de dos agrupaciones de elementos. En esta investigación denotará la diferencia existente entre las incidencias absolutas, del ECM, ajustadas al grupo de niños sometidos a la modalidad terapéutica en estudio (I_e) y al conjunto de sujetos que recibirán el tratamiento médico estándar (I_o). Su cálculo se realizará mediante la fórmula $RAR = I_o - I_e$.

- Reducción relativa del riesgo (RRR): razón que se establece entre la reducción absoluta del riesgo ante un suceso (RAR) de un grupo de pacientes respecto a la incidencia absoluta calculada de otro ($RRR = I_o - I_e / I_o$). El RRR es complemento del riesgo relativo e indica en qué proporción determinado tratamiento reduce el riesgo de padecer una dolencia o daño. En la presente investigación ilustrará la razón entre el RAR ante un evento calculado en el grupo de pacientes integrantes de la modalidad terapéutica en estudio respecto a la incidencia absoluta de similar suceso registrada en el conjunto de niños correspondientes al tratamiento farmacológico.

- Número necesario de pacientes a tratar (NNT): número estimado de individuos integrantes de un determinado grupo sujeto a estudio que deben ser tratados con una terapéutica definida para obtener beneficios en un paciente adicional o prevenir un desenlace indeseable en comparación con otro grupo conocido. Junto con la RRR es considerado un medidor de impacto en epidemiología clínica. Cuanto mayor sea la diferencia de efecto del acontecimiento estudiado entre los dos grupos enfrentados menor será el NNT, por lo que, a medida que aumenta la repercusión del evento, mayor decrecimiento en sus cifras experimentará este indicador. Un NNT negativo significa que el suceso analizado posee un efecto peligroso o perjudicial en el grupo sometido a escrutinio. Esta situación necesita ser evaluada mediante el denominado número necesario de pacientes a exponer (NNH).

- Número necesario de pacientes a exponer (NNH): indicador que refleja la inseguridad de determinada intervención. Consiste en el número de personas que se necesita atender con un tratamiento específico para producir, o no evitar, un evento adverso adicional. La evaluación conjunta de NNT y NNH contribuye a esclarecer la relación riesgo / beneficio propia de un hecho sujeto a análisis.

- Límite de importancia mínimo (LIM): también denominado valor δ (delta). Cuantificación del RR considerada efecto o umbral mínimo clínicamente importante. Útil para confirmar o negar la existencia de relevancia clínica respecto a determinado suceso. El estudio de efectividad en las variantes de tratamiento aplicada a los pacientes contemplará el cálculo, en valores absolutos y sus correspondientes intervalos de confianza. Para validar los resultados se adoptará, de manera similar al resto del procesamiento estadístico, un nivel de significación menor del 5 %. Con respecto a la valoración estadística de los resultados atribuibles al RR solo será admitida la presencia de niveles significativos cuando se presenten situaciones en las que se descarte la hipótesis de nulidad (H_0) al no ser incluido el valor nulo ($RR = 1$) dentro del intervalo de confianza (IC 95 %) de ese estimador de riesgo.

6. CONSIDERACIONES FINALES.

6.1. Limitaciones.

Las limitaciones del estudio están relacionadas con las características propias de la enfermedad. Al ser una patología con elevada mortalidad pueden ocurrir pérdidas en el seguimiento, no obstante en el cálculo del tamaño muestral se ha fijado una pérdida del 10 %. Otro condicionante de esta enfermedad es la variabilidad en el tratamiento farmacológico. A pesar de que se entiende como terapéutica médica convencional la combinación de drogas, en la práctica clínica factores como la tolerancia a los fármacos o la presencia de síntomas congestivos determinan las dosis y utilización de los diferentes grupos farmacológicos aún cuando todos los pacientes tengan la misma clase funcional.

6.2. Implicaciones de los resultados.

- Social: la obtención de resultados favorables tendría una notable repercusión social pues limitaría la invalidez e incrementaría la supervivencia de estos pacientes, muchos en espera de trasplante cardiaco como única opción terapéutica efectiva actual. Por otra parte, de mejorar la capacidad funcional permitiría la incorporación de los niños a actividades físicas cotidianas y con ello la mejoría de la calidad de vida.

- Científico: el implante intracoronario de CCP alógenas en niños con MCD puede constituir una nueva alternativa terapéutica. Los resultados aportarían evidencias científicas sobre la terapia regenerativa del músculo cardiaco. La escases de ensayos clínicos en la población pediátrica con MCD deja aún interrogantes que se podrían

contestar como la estandarización y optimización de los protocolos de aislamiento, tipología celular, dosis y administración de las células.

- Económico: los resultados de este tratamiento implicarían el ahorro de recursos económicos derivados de la disminución del número de ingresos hospitalarios y las estadías prolongadas por descompensación de la enfermedad.

6.3. Cuestiones éticas.

Para realizar esta investigación se contará con la aprobación del Consejo Científico y del Comité de Ética de la Investigación de cada uno de los centros participantes.

Se realizará de acuerdo con las regulaciones establecidas en el artículo 32 del reglamento no. 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que hace referencia a los ensayos clínicos con menores (50).

Se respetará lo establecido en los principios básicos de la Declaración de Helsinki que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica en seres humanos. En toda investigación con seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada sobre los objetivos, los métodos, las fuentes de financiamiento, los posibles conflictos de intereses, las afiliaciones institucionales del investigador, los beneficios calculados, los riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento (50).

La persona debe ser informada del derecho de participar o no en el estudio y de retirar su consentimiento en cualquier momento sin temor a represalias. Después de corroborar que el individuo comprende la información, el médico debe obtener entonces, por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener de esa manera, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado. En concordancia con ello los padres o el representante legalmente designado firmarán su consentimiento para participar en la investigación. De acuerdo a la legislación española, los adolescentes se consideran un subgrupo de la población pediátrica aunque tienen capacidad de tomar decisiones en muchas áreas de la vida; es imprescindible obtener su consentimiento para la participación en el ensayo (50). Como en los grupos de menor edad la capacidad de entendimiento del adolescente está ligada a su desarrollo cognitivo y experiencias de vida. En el caso del adolescente legalmente emancipado el

consentimiento informado se tomará directamente del paciente. En todo momento habrá que asegurarse que la información ha sido entendida.

Se garantizará en todo momento la integridad del paciente y la confidencialidad de la información, pues no se darán a conocer datos personales de los enfermos involucrados en el estudio, los cuales serán de uso exclusivo del equipo de investigadores.

7. CRONOGRAMA.

Tarea	Fecha	
	Inicio	Terminación
Revisión de la bibliografía	Mayo/2021	Junio/2021
Confección y entrega del proyecto de investigación	Julio/2021	Agosto/2021
Reclutamiento	Enero/2021	Diciembre/ 2021
Procesamiento y análisis de los datos	Enero/2021	Diciembre/2024
Elaboración del Informe final	Enero/2025	Febrero//2025
Digitalización y encuadernación del informe final	Marzo/2025	Marzo/2025
Presentación del informe final	Abril/2025	Abril/2025

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Holt LE. Congenital anomalies of the heart. In: Holt LE, McIntosh R, eds. Holt's Diseases of Infancy and Childhood. 10th ed. New York, NY: Appleton Century; 1933: p.510.
2. Lauterbach G. Revisión histórica, desarrollo de la circulación extracorpórea. En: Tschaut RJ, LeonWyss J, García E, editores. Circulación Extracorpórea en teoría y práctica. Berlin: Pabst Science Publishers; 2003. p. 24-40.
3. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1–8.
4. Rossano JW, Cabrera AG, Jefferies JL, Naim MPH, Maryam Y, Humlicek T. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in cardiac critical care chronic heart failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: S20-34.
5. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGuillon M, Barbosa N, Chan C, et al. Society Guidelines. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Canadien J Cardiol*. 2013; 29: 1535-52.
6. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 890-908.
7. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, Hellkamp A, Nassif ME, Sharma PP, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019; 7: 933–41.
8. Testani JM, Stevens SR, Brisco MA, Hernández AF, Anstrom KJ, Wilon Tang WH, et al. Influence of diuretic dose and route of administration on loop diuretic efficiency: insights from the Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF) trial. *J Card Fail*. 2014; 20: S40. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.06.115.
9. Driscoll A, Currey J, Tonkin AM. Nurse-led titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors, betaadrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 842-3.

10. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, Maddox TM, Peterson PN, Allen LA, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail.* 2011; 17: 664-9.
11. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, Reid CM, Danny Liew D, Krument H, al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev.* 2016; 21: 675-97.
12. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, et al. Beta adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014; 35: 33-41.
13. Albers S, Meibohm B, Mir TS, Laer S. Population pharmacokinetics and dose simulation of carvedilol in paediatric patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 511-22.
14. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298: 1171-9.
15. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. *Circulation.* 2010; 122: 333–40.
16. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol xl) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 704-6.
17. Rusconi P, Gómez-Marín O, Rossique-González M, Redha E, Marin JR, Lon-Young M, et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy: 3-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 832-8.
18. Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child.* 1994; 70: 35-9.
19. Fan M, Huang Y, Chen Z, Xia Y, Chen A, Lu D, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systemic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10: 150-64.
20. Gnecci M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med.* 2005; 11: 367-8.

21. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004; 109: 1543-9.
22. Agarwal U, Smith AW, French KM, Boopathy AV, George A, Trac D, et al. Age-dependent effect of pediatric cardiac progenitor cells after juvenile heart failure. *Stem Cells TM*. 2016; 5: 1-11.
23. Hirai K, Ousaka D, Fukushima Y, Kondo M, Eitoku T, Shigemitsu Y, et al. Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med* 2020; 12: 1-13.
24. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Wu E, Bonow RO, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: Evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDiosphere-Derived aUtologous stem CElls to reverse ventricUlar dySfunction). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:110–22.
25. Chakravarty T, Makkar RR, Ascheim DD, Traverse JH, Schatz R, DeMAria A, et al. Allogenic heart stem cells to achieve myocardial regeneration (ALLSTAR) trial: rationale and design. *Cell Transplantation*. 2017; 26: 205-14.
26. Martínez J, Zoretic S, Moreira A, Moreira A. Safety and efficacy of cell therapies in pediatric heart disease: a systemic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11: 272-85.
27. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999; 103: 697-705.
28. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001; 410: 701-5.
29. Ronaldson-Bouchard K, Ma SP, Yeager K, Chen T, Song L, Sirabella D, et al. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*. 2018; 556: 239-43.
30. Pincott ES, Ridout D, Brocklesby M, McEwan A, Muthurangu V, Burch MA randomized study of autologous bone marrow–derived stem cells in pediatric cardiomyopathy. *J Hear Lung Transplant*. 2017; 36: 837-44.
31. Fan Mengkang, Huang Yin, Chen Z, Chen A, Lu D, Wu Y, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019; 10: 150. doi: 10.1186/s13287-019-1258-1.

32. 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: 141-8.
33. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1199-209.
34. Olguntürk R, Kula S, Sucak GT, Ozdoğan ME, Erer D, Saygili A. Peripheral stem cell transplantation in children with dilated cardiomyopathy: preliminary report of first two cases. *Pediatr Transplant*. 2010; 14: 257-60.
35. Rupp S, Bauer J, Tonn T, Schächinger V, Dimmeler S, Zeiher AM, et al. Intracoronary administration of autologous bone marrow-derived progenitor cells in a critically ill two-yr-old child with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Transplantation*. 2009; 13: 620-3.
36. Rivas J, Menéndez JJ, Arrieta R, Alves J, Romero MP, Garcia-Guereta L, et al. Utilidad de la terapia intracoronaria con células progenitoras en pacientes con miocardiopatía dilatada: puente o alternativa al trasplante cardiaco. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 218-25.
37. Burkhart HM, Qureshi MY, Rossano JW, Cantero Peral S, O'Leary PW, Hathcock M, et al. Autologous stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: safety and feasibility of intraoperative intramyocardial injections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158: 1614-23.
38. Tauri S, Ishigami S, Ousaka D, Kasahara S, Ohtsuki S, Sano S, et al. Transcoronary infusion of cardiac progenitor cells in hypoplastic left heart syndrome: three-year follow-up of the Transcoronary Infusion of Cardiac Progenitor Cells in patients with Single-ventricle Physiology (TICAP) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150: 198-208.
39. Sano T, Ousaka D, Goto T, Ishigami S, Hirai K, Kasahara S, et al. Impact of cardiac progenitor cells on heart failure and survival in single ventricle congenital heart disease. *Circ Res*. 2018; 122: 994-1005.
40. González-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro –Murga R, Pose-Becerra C, Martín-Arribas MC. Versión española del cuestionario de calidad de vida para niños y adolescentes con cardiopatías (PedsQL™). *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 249-57.
41. López L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American

Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 465-95.

42. Trac D, Maxwell JT, Brown ME, Xu C, Davis ME. Aggregation of child cardiac progenitor cells into spheres activates notch signaling and improves treatment of right ventricular heart failure. *Circ Res.* 2019; 124: 526–38.

43. Rupp S, Jux C, Böning H, Bauer J, Tonn T, Seifried E, et al. Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. *Cardiol Young.* 2012; 22: 558–63.

44. Eitoku T, Baba K, Kondou M, Kurita Y, Fukushima Y, Hirai K, et al. Transcoronary cell infusion with the stop-flow technique in children with single-ventricle physiology. *Pediatr Int.* 2018; 60: 240-6.

45. Zschirnt M, Jux C, Boenig H, Zeiher A, Assmus B, Khalil M, et al. Neonatal myocardial infarction: substantial improvement of cardiac function after autologous bone marrow-derived cell therapy. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108: 1309-11.

46. Bartels B, de Groot JF, Terwee CB. The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: a systematic review of measurement properties. *Physical Therapy.* 2013; 93: 529-41.

47. Mylius CF, Papp D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10: 1335-52.

48. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VN, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017; 19: 75-99.

49. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M. Reference ranges (normal values) for cardiovascular magnetic resonance in adult and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020; 22: 87. doi: 10.1186/s12968-020-00683-3.

50. Asensi-Pallarés E, Pinedo-García I. Aspectos legales de los ensayos clínicos. En: Martínez Nieto C, editor. *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías.* España: Merck S.A; 2017: p. 75-110.

9. ANEXOS.

Anexo 1. Hoja de información y consentimiento informado.

Título del estudio: **INFUSIÓN INTRACORONARIA DE CÈLULAS CARDIACAS PROGENITORAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA.**

Investigador Principal: Michel Cabrera Ortega. Especialista en Cardiología.

Institución:

No.de ID del participante:

Nos encontramos realizando un estudio sobre la implantación intracoronaria de células madre en niños con miocardiopatía dilatada; su hijo/a cumple con los criterios para ser incluido en esta investigación. A través de la siguiente hoja de información se le comunica la naturaleza, los beneficios y riesgos del estudio para que pueda evaluar y juzgar correctamente la participación de su familiar.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de las Islas Baleares, de acuerdo con la legislación vigente, y será llevado a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica.

Participación voluntaria:

La participación es voluntaria y puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que esto afecte la relación con el equipo investigador o el personal sanitario implicado en el mismo. De decidir revocar el consentimiento no se recogerían nuevos datos pero no afectaría las investigaciones realizadas hasta el momento a no ser que usted lo manifieste.

Propósito de la investigación:

El estudio tiene como objetivo comparar las ventajas del tratamiento de células madre frente al tratamiento con los fármacos actuales en relación a la supervivencia de los niños con miocardiopatía dilatada. Esta terapéutica ha demostrado beneficios en algunas investigaciones previas, pero aún no existen las suficientes evidencias para generalizar su aplicación en los niños. Por tanto, se pretende realizar la inyección en las arterias coronarias de células madre cardiacas progenitoras, obtenidas a partir de tejido de un

donante. Para la correcta evaluación de la respuesta a este tratamiento, se requerirán valoraciones repetidas tanto clínicas como mediante estudios ecocardiográficos y cardiorresonancia magnética. Estas investigaciones se realizarán antes del tratamiento y después del mismo hasta la finalización del estudio, que se pretende culmine a los 3 años. La aplicación de esta terapéutica con células madre no implica retirar los fármacos habituales, por tanto durante las consultas evaluativas se precisará la necesidad de continuar con algunos de ellos, así como las dosis.

Beneficios:

De demostrarse la efectividad de las células madre en los niños con miocardiopatía dilatada, servirá para generalizar este tratamiento. Por otra parte, se conseguiría reducir los ingresos por la enfermedad e incorporar al niño a las actividades físicas cotidianas.

Riesgos:

Las posibles complicaciones del tratamiento células madre están relacionadas con el procedimiento de inyección en las arterias coronarias. Es un método invasivo que se realizará en una sala de hemodinamia con ambiente aséptico y bajo sedación y anestesia, durante el cual el niño será monitorizado y evaluado continuamente por el personal sanitario cualificado. Se realizará punción de la arteria femoral, se pasará un catéter hasta las arterias coronarias y se realizará la infusión de las células. Una vez concluido, se retirará el catéter y se colocará un vendaje compresivo por 24 horas.

Las complicaciones más frecuentes que ocurren están en relación con el sitio de punción de la arteria como el sangrado, hematoma o trombosis; todas pueden ser tratadas sin dejar secuelas. De manera infrecuente pueden acontecer complicaciones mayores como la lesión de una válvula cardíaca, una arteria coronaria o la perforación del corazón. El uso de catéteres de pequeñas dimensiones y con diseños especializados, así como la realización del proceder por un personal entrenado en estas técnicas, hacen que sea cada vez más infrecuentes estos eventos adversos.

Confidencialidad:

Los datos del registro clínico son confidenciales. El nombre del menor no será proporcionado a personas no autorizadas, sólo tendrá conocimiento del mismo los investigadores del estudio. La información obtenida podrá utilizarse para fines

investigativos y por tanto ser publicada, no obstante, no se identificará a los participantes por su nombre en dichas publicaciones.

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal, de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación en caso de requerimiento legal.

Compensación económica:

La participación en el estudio no supone ningún tipo de compensación económica.

Agradecimiento:

Sea cual sea su decisión, agradecemos su tiempo y su atención.

Consentimiento:

Yo (nombre y apellidos): _____,

representante legal de (nombre y apellidos): _____,

doy mi consentimiento para la participación del menor en el estudio “ **Infusión intracoronaria de células cardíacas progenitoras en pacientes pediátricos con miocardiopatía dilatada** “. Declaro que:

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) Entiendo que la participación es voluntaria.
- 5) Entiendo que el menor puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en la relación o prestación atención médica por parte del personal sanitario.
- 6) Entiendo que no se divulgará ningún dato del historial médico y que se guardará la confidencialidad de la identidad en los resultados publicados del estudio.

- 7) Comprendo que tengo derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos de carácter personal del menor de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Nombre y Firma: _____

Representante legal

Nombre y Firma: _____

Investigador Informante

Fecha:

Anexo 2. Hoja de recogida de datos.

A. Datos generales del paciente

1- Nombre y apellidos: _____

2- No. ID participante: _____ 3- No.codificación institución: _____

3- Fecha de Nac: ____ / ____ / ____

4- Edad: ____ años 5- Sexo: Fem. ____ Masc. ____

B. Evaluación clínica

1- Diagnóstico etiológico: _____

2- Fármacos cardiovasculares (descripción en cada consulta):

C 1	C 6	C 7	C 10	C 13	C 14	C 15	C 16

3- Clase funcional (escala según evaluación en cada consulta):

C 1	C 6	C 7	C 10	C 13	C 14	C 15	C 16

4- Calidad de vida (puntuaciones según cuestionario aplicado en consulta):

Dimensiones	C 1	C6	C 12
Problemas para seguir el tratamiento			
Apariencia física			
Ansiedad, miedo o preocupación respecto al seguimiento clínico			
Habilidades de conocimiento			
Capacidad de comunicación			
TOTAL			

C. Estudio ecocardiográfico

1- Mensuraciones estimadas en cada evaluación:

Mensuración	C 2	C 5	C 7	C 10	C 13	C 14	C 15	C 16
Diámetro telesistólico de VI (mm)								
Diámetro telediastólico de VI (mm)								
Volumen telesistólico de VI (ml)								
Volumen telediastólico de VI (ml)								
FEVI (%)								

2- Insuficiencia mitral (caracterizada según consulta):

C 2	C 5	C 7	C 10	C 13	C 14	C 15	C 16

D. Resonancia magnética

1- Mensuraciones estimadas según evaluación:

Mensuración	C 3	C 9	C 12
Volumen telesistólico de VI (ml)			
Volumen telediastólico de VI (ml)			
FEVI (%)			

E. Estudios de laboratorio

1- Péptido natriurético (pg/ml):

C 2	C 5	C 7	C 12

2- Antígeno carcinoembrionario (ng/ml):

C 7	C 12	C13

F. Prueba de caminata de 6 minutos

	C 2	C 8	C 11
Distancia recorrida (m)			
Distancia estimada (m)			

G. Morbi-mortalidad

1- Complicaciones: _____

2- Tiempo al ECM: _____ años

3- Tipo de ECM: _____