Cir. Cardiov. 2008;15(1):89-96

La terapia celular como tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Ricardo Sanz, Marta Domínguez, María Eugenia, Ingrid Ludwig, Pedro L. Sánchez, Francisco Fernández

Servicio de Cardiología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Hasta hace poco tiempo se pensaba que el miocardio era un tejido sin capacidad de regeneración. El descubrimiento de progenitores celulares en el corazón de mamíferos adultos y la evidencia científica de que la reparación cardíaca existe han cambiado esta creencia, abriendo una nueva vía de investigación en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Durante años, circunscrita al ámbito de la investigación básica y de los ensayos preclínicos, esta nueva línea de investigación se ha trasladado al ámbito clínico, donde se están desarrollando ensayos en humanos para evaluar la seguridad, factibilidad y eficacia de dicha terapia celular en la regeneración miocárdica. En esta revisión nos centraremos en la terapia celular de la insuficiencia cardíaca crónica en humanos, recogiendo los antecedentes, tipos de células y vías de administración, así como los principales ensayos clínicos publicados hasta el momento.

Palabras clave: **Insuficiencia cardíaca. Células madre. Terapia génica. Trasplante.**

Stem cell therapy as a new treatment for chronic heart failure

In recent years, compelling evidence has been accumulated suggesting that the myocardial tissue has exogenous and/or endogenous regenerative potential. The observation of stem cells in the adult heart and the demonstration that cardiac regeneration exists have changed the previously accepted paradigm that considered the adult mammalian heart as a postmitotic organ, thus starting a new field of research in cardiovascular disease treatment. For years, circumscribed to basic research and preclinical studies, this new therapeutic approach has translated to the clinical scenario, giving rise to several clinical trials of stem cell therapy in humans that intend to assess its safety, feasibility and efficacy in terms of myocardial regeneration. In this paper we summarize the available evidence in stem cell therapy for chronic heart failure, including the historic background, the different types of stem cells and routes of delivery, and also the clinical trials published so far.

Key words: **Heart failure. Stem cells. Gene therapy. Transplantation.**

LA IMPORTANCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Anteriormente considerado como un órgano sin capacidad de reparación, el corazón humano ha sido estudiado durante la última década por investigadores básicos y clínicos, para finalmente concluir que dicha capacidad de reparación existe. Bien a partir de células madre que existen en la propia víscera o bien a partir de células de origen extracardíaco, el miocardio lesionado puede regenerarse, pero lo hace de forma insuficiente ante la mayoría de las agresiones que suponen una pérdida de cardiomiocitos. Como consecuencia de esta pérdida celular, ya sea aguda o crónica, la función

Correspondencia:
Ricardo Sanz
Laboratorio de Hemodinámica
Servicio de Cardiología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: rsanz@cardiovascularcelltherapy.com

del corazón se ve deteriorada de forma progresiva dando lugar en fases avanzadas de la enfermedad al síndrome de insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) representa un problema de salud pública que lleva asociada una elevada morbilidad, mortalidad y costes económicos en una población cada vez más envejecida. Es un síndrome que afecta a más de 5 millones de personas en EE.UU., un país desarrollado en el que cada año 60.000 personas alcanzan las fases terminales de dicho síndrome, con unas tasas de mortalidad a los 2 años del 70-80%. En España, cerca del 1% de la población mayor de 40 años presenta ICC. Su prevalencia se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años. En cuanto a los costes que genera, en nuestro país se producen al año alrededor de 80.000 ingresos hospitalarios por ICC. Al igual que en otros países desarrollados, la ICC es la primera causa de hospitalización en los mayores de 65 años y es la tercera causa de muerte cardiovascular, sólo por detrás de la cardiopatía isquémica y del accidente cerebrovascular. En las últimas décadas la prevalencia y las hospitalizaciones debidas a ICC han aumentado de manera considerable en los países desarrollados y se espera que su frecuencia siga creciendo en los próximos años.

Actualmente el tratamiento estándar de la ICC se instaura una vez establecida la enfermedad, y es de tipo básicamente farmacológico. Su objetivo es bloquear la cascada neurohormonal que provoca una excesiva activación cardíaca a través de los sistemas de la angiotensina y de la norepinefrina, y su utilidad está ampliamente demostrada al haberse comprobado que son capaces de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, en los pacientes con estadios terminales de la enfermedad, las opciones terapéuticas son extremadamente limitadas. El trasplante cardíaco es el tratamiento definitivo con mejores resultados, pero está limitado por el escaso número de donantes y por las complicaciones socioeconómicas y médicas (rechazo e infección). Otra opción es el implante de asistencias ventriculares, dispositivos de alto coste también asociados a complicaciones y sin evidencia acerca de su utilidad a largo plazo. A pesar de estos tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, y de otras terapias como la implantación de desfibriladores automáticos o la terapia de resincronización cardíaca, la ICC sintomática sigue teniendo un pronóstico sombrío. Por ello, el desarrollo de nuevos tratamientos para este tipo de pacientes se ha convertido en una necesidad, y dentro de las nuevas estrategias una de las que suscita mayores esperanzas es la terapia celular.

CONCEPTOS BÁSICOS EN TERAPIA CELULAR

Las células madre se definen como células inmaduras, es decir, que permanecen en un estadio precoz de desarrollo, autorrenovable o capaz de dividirse indefinidamente, dando lugar a réplicas celulares (clonogenicidad) y también dando lugar a estirpes celulares diferenciadas (pluripotencialidad). Las células madre poseen una capacidad peculiar de división asimétrica en la que una de las células hijas permanece indiferenciada y posee similares propiedades a su precursor, siendo una réplica de éste, mientras que la otra derivará en una línea de células maduras. Las células madre más características son las embrionarias, presentes en los ovocitos fertilizados o en la masa celular interna del blastocisto, donde cada célula es pluripotencial y capaz de trasformarse en un embrión completo. A medida que se produce la diferenciación, las células se dirigen a una de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo o ectodermo) originando un número limitado de líneas celulares diferenciadas en cada localización, aunque todavía con capacidad de metaplasia, es decir, capaces de dar lugar a células de otra línea germinal.

Las células madre se encuentran presentes en el embrión, pero también en tejidos adultos como la piel, el músculo esquelético y la mucosa intestinal. Estas células madre adultas permanecen en nichos dentro de los tejidos, con un microambiente específico, y empiezan a dividirse y a diferenciarse en células especializadas de la misma línea celular cuando se dan determinadas condiciones.

El corazón adulto, hasta hace pocos años considerado un órgano estático con una población de miocitos fija e irreemplazable a lo largo de la vida del individuo, ha revelado poseer un potencial regenerativo. Estudios recientes han descubierto una pequeña población de miocitos inmaduros con la capacidad de reentrar en el ciclo celular, que mantienen la homeostasis del corazón en condiciones normales y patológicas y dan lugar a los principales tipos celulares del miocardio: cardiomiocitos, células musculares lisas y células del endotelio vascular.

Clásicamente, se pensó que las células madre adultas o progenitores celulares poseían un potencial más limitado que las células madre embrionarias, siendo capaces únicamente de generar células de su propia línea celular. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que determinadas situaciones pueden actuar como desencadenante para la diferenciación de las células madre adultas en células especializadas de tejidos embriológicamente no relacionados (metaplasia). Cuando dicha metaplasia o conversión de un tipo celular en otro sucede en una

célula diferenciada el proceso se denomina transdiferenciación. Las células madre de médula ósea, tanto hematopoyéticas como mesenquimales, son un ejemplo representativo de esta plasticidad, poseyendo la capacidad de dar lugar a un amplio rango de tipos celulares de diferentes órganos, como músculo esquelético, hepatocitos, células endoteliales, células de Purkinje y músculo cardíaco. Algunos autores han sugerido que el mecanismo de transdiferenciación por el que las células diferenciadas cambian su fenotipo puede ser un proceso de fusión *in vivo* de las células madre con células huésped diferenciadas. Otro mecanismo que puede explicar la presencia de híbridos celulares es la formación de comunicaciones directas célula a célula, lo que permite el intercambio de proteínas y organelas entre ellas.

Sin embargo, nuevos datos han sugerido otros mecanismos de acción. Por ejemplo, las células administradas podrían estimular la proliferación de células madre cardíacas o de otros progenitores a través de neovascularización o de señales paracrinas. Con estos mecanismos, las células madre serían capaces de regenerar o reactivar los nichos presentes en el propio corazón, facilitando de esta manera su autorreparación. Por último, otros autores han propuesto que el efecto beneficioso del implante de células madre se debe exclusivamente a la modificación de las propiedades mecánicas de la escara, reforzando la pared ventricular en ese punto y de esa manera previniendo el deterioro de la función ventricular. Todos estos mecanismos de acción parecen ser complementarios más que opuestos y su comprensión es el principal reto terapéutico del futuro.

TIPOS DE CÉLULAS MADRE

Existen varios tipos de células madre que se han empleado con el objetivo de regenerar el miocardio. Cada uno posee sus ventajas y limitaciones, y todos tienen diferentes aplicaciones clínicas. A grandes rasgos, disponemos de dos tipos principales de progenitores celulares: las células madre embrionarias y las células madre adultas.

Células madre embrionarias

Son células pluripotenciales que se obtienen del interior del blastocisto (al final de la primera semana tras la fecundación), se replican de forma indefinida *in vitro* y pueden diferenciarse en células de cualquier tejido adulto. En estudios experimentales los miocitos derivados de células madre embrionarias poseen las mismas propiedades estructurales y funcionales que los miocitos cardíacos, habiéndose conseguido también la integración electromecánica con miocitos residentes. En estudios animales de ICC, además de producir miocitos, han demostrado generar nuevos vasos sanguíneos, diferenciándose en células endoteliales y musculares lisas. Teóricamente, puede obtenerse un número indefinido de miocitos a partir de células madre embrionarias. No obstante, existen varios problemas que limitan su utilización en ensayos clínicos: cuestiones éticas y legales, necesidad potencial de inmunosupresión al precisar células alogénicas, y la capacidad oncogénica de estas células. Por ello, aún no se han utilizado en estudios en humanos con ICC.

Células madre adultas

Mioblastos del músculo esquelético

Son células satélite que permanecen en un estado quiescente bajo la membrana basal de las fibras musculares maduras. Pueden obtenerse a partir de biopsias de músculo esquelético y expandirse *in vitro.* Estas células están programadas para diferenciarse en células de la estirpe miogénica, por lo tanto, aun en caso de que se implanten en la cicatriz de un infarto, se diferencian en miotubos y mantienen las características del músculo esquelético. Además, comparten de forma parcial la función de los miocitos, por lo tanto, no precisan un microambiente específico para diferenciarse en éstos, y pueden expandirse sin problemas en estadios poco diferenciados. Esto, junto a su resistencia a la isquemia, las convierte en uno de los mejores candidatos teóricos para la terapia celular en la disfunción ventricular isquémica crónica (ICC). Estas células median su efecto beneficioso a través de la contracción de los miocitos generados, mediante efectos paracrinos o al aumentar la resistencia y la rigidez de la pared ventricular infartada, limitando su dilatación y remodelado. Entre sus inconvenientes se encuentra el riesgo de arritmias ventriculares malignas que se observaron en los primeros estudios en humanos. De hecho, los ensayos fase II que se llevan a cabo actualmente contemplan todos el implante de un desfibrilador automático implantable profiláctico y/o el tratamiento crónico con amiodarona.

Células madre derivadas de médula ósea

La médula ósea del individuo adulto contiene numerosas poblaciones celulares. Junto con células diferenciadas como las células del estroma, vasculares, adipocitos, osteoblastos y osteoclastos, se encuentran células primitivas que constituyen un grupo heterogéneo en el que se incluyen las células madre hematopoyéticas, las células progenitoras endoteliales y las células madre mesenquimales, con diferentes características morfológicas y fe-

notípicas. Las células madre derivadas de médula ósea pueden conseguirse con facilidad, expandirse *in vitro* y ser implantadas en el paciente mediante diferentes vías de administración, por lo que se han utilizado en el tratamiento de la ICC. Estudios experimentales han demostrado la plasticidad de estas células con capacidad para transdiferenciarse en células maduras de tejidos de otras capas germinales. En algunos trabajos se han utilizado soluciones de células no fraccionadas, sin embargo, la solución puede ser purificada con el fin de seleccionar el tipo celular que se considere beneficioso.

El primer trabajo en animales con células madre de médula ósea fue el de Jackson, et al.[1]. En él, se trasplantaron ratones con médula ósea marcada con proteína fluorescente verde (GFP) y posteriormente se les provocó un IAM. Estos autores demostraron que elementos celulares de la médula ósea contribuían a la formación de cardiomiocitos y células endoteliales en las zonas isquémicas, si bien este mecanismo de reparación era insuficiente para reparar áreas tan extensas de miocardio necrosado. Entonces se pensó en aumentar el potencial regenerador de estas células, y Orlic, et al.[2] utilizaron el mismo tipo celular pero inyectándolo directamente en la zona periinfarto, y movilizaron un número mayor de células madre de la médula ósea con citocinas. Este grupo demostró que células de donantes macho marcadas con GFP daban lugar a cardiomiocitos en la zona infartada de corazones de ratones hembra, ya que expresaban la GFP y tenían el cromosoma Y. Ello se tradujo en una mejoría de los parámetros hemodinámicos a los 9 días de la inyección.

El aislamiento de células madre hematopoyéticas ha sido posible mediante la identificación de marcadores de superficie como el receptor del factor de las células madre (c-kit), el antígeno 1 de las células madre (Sca1), Thy1 y los marcadores de líneas celulares. Los antígenos CD34, CD133 y CD117 son útiles para aislar progenitores hematopoyéticos purificados reconociendo diversas subpoblaciones celulares, aunque hasta el momento actual no se ha identificado un marcador verdaderamente específico de células madre hematopoyéticas. En estudios preclínicos del grupo de Orlic, et al.[3] se movilizaron células madre c-kit+ y sin marcadores de la línea hematopoyética (lin–) con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) antes y después del infarto, y se demostró un aumento en el número de cardiomiocitos en la zona infartada con una mejoría de la función ventricular y un aumento de la supervivencia. Por el contrario, los estudios de Murry, et al.[4] y de Balsam, et al.[5] demostraron que las células c-kit+ y lin– no se diferenciaban en cardiomiocitos sino en células de la estirpe hematopoyética, a pesar de lo cual mejoraban el remodelado y prevenían la disfunción ventricular tras un infarto de miocardio. Y, por último, el estudio de Kamihata, et al.[6] observó que la inyección de células madre derivadas de la médula ósea en la zona infartada y periinfarto provocaba un aumento de la perfusión miocárdica, de la densidad capilar, de la circulación colateral y de la fracción de eyección, y una reducción del tamaño del infarto en comparación con los controles.

Las células progenitoras endoteliales tienen características fenotípicas y funcionales similares a las de los angioblastos fetales. Se caracterizan por la expresión en su superficie de las proteínas CD133, CD34 y el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (KDR) y por su capacidad para incorporarse a zonas de neovascularización diferenciándose a células endoteliales *in situ.* Después de un IAM, estas células endoteliales anidan en la región infartada en las primeras 48 h, y a los 14 días aumentan la densidad capilar a través de mecanismos de vasculogénesis (formación de vasos *in situ* con todas sus capas) y angiogénesis (formación de capilares con una única capa endotelial). También reducen el depósito de colágeno y la apoptosis de cardiomiocitos, mejorando la función cardíaca. El grupo de Erbs, et al.[7] movilizó células madre de médula ósea con G-CSF, obtuvo progenitores endoteliales de sangre periférica y los expandió *ex vivo.* Tras su infusión intracoronaria después de recanalizar oclusiones coronarias completas, mejoró la reserva de flujo coronario, la fracción de eyección y se redujo el tamaño del infarto. Recientemente se ha identificado, mediante cultivo *in vitro,* una subpoblación específica de progenitores endoteliales CD14+/CD34– que han mostrado un alto grado de plasticidad, y otra subpoblación CD14+/CD34+ con un efecto paracrino consistente en la liberación de factor de crecimiento angiogénico.

Las células madre mesenquimales constituyen una población derivada del estroma de la médula ósea (aunque también se encuentran en otros tejidos como el músculo, la piel y el tejido adiposo), pueden diferenciarse en osteocitos, condrocitos y adipocitos, y son negativas para los marcadores CD34, CD45 y CD133. De hecho, aunque estas células carecen de un marcador específico de superficie, tienen un inmunofenotipo que es positivo para muchas proteínas de adhesión, por lo que pueden aislarse por su capacidad para adherirse a las placas de cultivo con suero. Las investigaciones en animales sugieren que las células madre mesenquimales tienen la capacidad de migrar y de transdiferenciarse en cardiomiocitos y en células endoteliales en cultivos con determinadas condiciones, y tras la inyección tanto en miocardio sano como lesionado. En el miocardio sano expresan marcadores cardíacos y en el miocardio infartado aumentan la motilidad regional y previenen el remodelado en el tejido no infartado lejano. Algunos estudios han empleado células

mesenquimales alogénicas sin observar datos de rechazo celular, abriendo una nueva posibilidad de terapia celular hipoinmunogénica mucho más coste-efectiva y que permitiría administrar un mayor número de células que la terapia autóloga convencional.

Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo

Recientemente se ha identificado la existencia de una población de células localizadas en el tejido adiposo capaces de diferenciarse en múltiples líneas celulares y con capacidad de autorrenovarse. Son células con un fenotipo similar al de las células mesenquimales y con una gran plasticidad, habiéndose demostrado su capacidad de diferenciación miogénica, neuronal y miocardiocítica. Aún no se han utilizado en el campo de la ICC.

Células madre cardíacas residentes

La presencia de una población de células madre cardíacas residentes en el propio miocardio capaces de diferenciarse en miocitos cardíacos, en células musculares lisas o en células endoteliales, ha sugerido la posibilidad de que estas células puedan ser utilizadas para reparar el tejido cardíaco. Ya se han publicado los primeros estudios que han aislado y expandido estas células en humanos, y existen experiencias muy esperanzadoras al haberse logrado cultivar a partir de biopsias ventriculares, lo que ha hecho que se comiencen a desarrollar los primeros ensayos clínicos con ellas. No obstante, aún no se han utilizado en estudios de ICC.

ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE CÉLULAS MADRE

El objetivo de cualquier estrategia de liberación es implantar un número de células suficiente para conseguir la máxima retención posible en la región de miocardio a tratar. El medio local es un determinante crucial de la retención celular, ya que condiciona la supervivencia celular a corto plazo, la adhesión y transmigración a través de la pared vascular así como la invasión tisular. Se han utilizado fundamentalmente dos estrategias para la administración de células madre en el miocardio en casos de ICC: el abordaje transvascular y la inyección directa en la pared ventricular.

Abordajes transvasculares

Infusión intracoronaria

Con esta técnica las células son liberadas en el torrente circulatorio coronario con un catéter-balón mientras se realizan inflados intermitentes del balón para conseguir el máximo tiempo de contacto de las células con la microcirculación de la arteria culpable.

Infusión endovenosa

En modelos experimentales la liberación endovenosa de células progenitoras endoteliales o células madre mesenquimales ha demostrado mejorar la función cardíaca tras un infarto de miocardio, no obstante con esta técnica el anidamiento en órganos diferentes del corazón y su escaso rendimiento limita su aplicación clínica.

Movilización de células madre y progenitores celulares

El G-CSF es una potente citocina hematopoyética que aumenta la producción de granulocitos y participa en la movilización de células madre y progenitores celulares de la médula ósea, constituyendo una alternativa terapéutica atractiva ya que es un método no invasivo. Estudios animales y ensayos clínicos fase I indican que es un tratamiento seguro y que podría mejorar la función ventricular.

Inyección directa en la pared ventricular

Es la vía preferida en pacientes con isquemia crónica cuando la arteria ocluida impide la liberación intravascular. En cualquier caso la inyección directa de células madre en el miocardio isquémico origina islotes de células con flujo sanguíneo escaso, lo que puede limitar la supervivencia celular. Estas técnicas permiten el uso de células de gran tamaño como células madre mesenquimales o mioblastos, que podrían producir microembolias con la liberación intracoronaria.

Inyección transendocárdica

Tras un mapeo electromecánico de la superficie endocárdica se identifica el miocardio viable, isquémico y cicatricial antes de la inyección celular a través de catéteres de inyección posicionados sobre el endocardio del ventrículo izquierdo.

Inyección transepicárdica

Se ha utilizado durante los procedimientos de revascularización coronaria en la cirugía cardíaca abierta, lo que permite una visualización directa y la aplicación de las células en las áreas de miocardio afectadas. Permite inyectar un elevado número de células por unidad de superficie, pero existen ciertas zonas no accesibles con este método como el tabique interventricular.

Inyección transcoronaria venosa

Este procedimiento se ha utilizado de forma experimental en cerdos y en un estudio piloto en pacientes con cardiopatía isquémica con el propósito de liberar mioblastos en áreas de miocardio no viable, guiado con ecografía intravascular. A diferencia del abordaje transendocárdico, con este método las células se inyectan en paralelo a la pared del ventrículo y en zonas profundas de miocardio lesionado.

ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La evidencia en animales de que las células madre pueden reconstituir el miocardio necrótico y mejorar la función cardíaca condujo al inicio de estudios clínicos que se han centrado en evaluar la viabilidad y seguridad de la terapia celular. En su mayor parte estos estudios se han realizado en pacientes con infarto agudo de miocardio, aunque otro grupo importante de estudios se ha llevado a cabo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y/o ICC[7-9-30], con el objetivo de revertir el remodelado ventricular una vez establecido (Tabla I). Los primeros ensayos se realizaron con mioblastos esqueléticos[9-13,20,21] o con progenitores de médula ósea[14-17,19] inyectados directamente en el miocardio infartado durante la cirugía de revascularización coronaria. En otros estudios se ha investigado la seguridad de la vía transendocárdica para administrar igualmente mioblastos[22,23] y progenitores de médula ósea[24,25], y más recientemente se han publicado varias experiencias con progenitores derivados de la médula ósea administrados por vía intracoronaria tras apertura de una arteria ocluida crónicamente[7,28,29] y con mioblastos por vía transcoronaria venosa[27]. Dentro de este grupo los únicos trabajos con diseño aleatorizado publicado son el de Erb, et al.[7], que muestra una mejoría de la fracción de eyección y de la reserva de flujo coronario tras la inyección intracoronaria de precursores circulantes movilizados desde la médula ósea con G-CSF tras desobstruir una oclusión coronaria completa crónica, y el de Kang, et al.[8], que observó una mejoría en la perfusión miocárdica sin cambios en la función ventricular tras administrar progenitores circulantes movilizados con G-CSF de forma intracoronaria. El resto de estudios publicados hasta la fecha en el campo de la cardiopatía isquémica crónica no son aleatorizados.

Los resultados de este grupo de estudios han mostrado beneficio, salvo en un caso, en el que el resultado al evaluar los efectos de la infusión intracoronaria de células mononucleares de médula ósea en cinco pacientes fue neutro[28]. En el resto de estudios se ha encontrado una mejoría en los diferentes parámetros analizados, como la fracción de eyección[7,9-15,22-24,27,29], el engrosamiento sistólico[9,15,22], la contractilidad[10-12,16,22,24,25,29], la viabilidad[10,12,16,19], el metabolismo[13], la perfusión[7,14,15,19,24,25,29] de la región infartada o la clase funcional[9,13,14,18,21,23-25,27]. No obstante, a pesar de estos resultados, no es posible por el momento obtener conclusiones dadas las limitaciones metodológicas de estos ensayos, y será necesario esperar a los resultados de los ensayos con diseño doble ciego y grupo control tratado con placebo que se encuentran actualmente en curso o finalizados pero pendientes de publicación.

En cualquier caso, la prueba final de la eficacia de la terapia celular sería la demostración de que este tratamiento reduce la mortalidad y la incidencia de insuficiencia cardíaca. Esto requiere la realización de ensayos clínicos a gran escala que permitan analizar objetivos clínicos a diferencia de los que se han desarrollado hasta el momento.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han realizado multitud de ensayos clínicos para evaluar la seguridad y factibilidad de las diferentes técnicas de terapia celular en la cardiopatía isquémica crónica, siendo la mayoría de estos estudios de pequeño tamaño muestral y no aleatorizados. Sin lugar a dudas, tras el tratamiento de más de 400 pacientes en los últimos 6 años, podemos asegurar que la terapia celular con células adultas es factible. No podemos, sin embargo, asegurar que esta técnica sea totalmente segura con los datos reflejados en algunos estudios sobre un hipotético incremento en la incidencia de reestenosis y arritmias. Y, lo que es más, aún estamos lejos de conocer si esta terapéutica, tal y como la realizamos hoy en día, es eficaz y debe universalmente complementar el tratamiento actual de este tipo de pacientes.

Por otra parte, el riesgo de exponer a los pacientes a eventos adversos con un nuevo tratamiento debe ser considerado teniendo en cuenta el riesgo de no ofrecer a dichos pacientes ese nuevo y potencialmente beneficioso tratamiento para mejorar su calidad de vida o para incrementar su supervivencia. La no realización de ensayos clínicos en humanos hasta la completa comprensión de los mecanismos de acción de las células madre privaría de forma innecesaria a muchos pacientes de un tratamiento que podría mejorar su pronóstico. Sólo con ensayos clínicos se podrá optimizar la terapia celular identificando la célula madre y su forma de administración ideal en cada contexto clínico. Por lo tanto, a partir de este momento sería necesario realizar ensayos clíni-

TABLA I. ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

Estudio	Diseño	Tipo de célula (N)	Vía	FE basal (%)	Resultados	Complicaciones*
Menasché[9]	10 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	24 ± 1	↑ FEVI y engrosamiento sistólico, mejoría clase funcional NYHA	4 pacientes con TVS en primer mes reciben DAI
Herreros[10]	12 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	36 ± 2	↑ FEVI, ↑ contractilidad y viabilidad	No
Siminiak[11]	10 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	35 (25-40)	↑ FEVI, ↑ contractilidad	2 pacientes con TVS perioperatoria controlada con amiodarona
Chachques[12]	20 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	28 ± 3	↑ FEVI, ↑ contractilidad y viabilidad	No
Dib[13]	24 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	28 (15-43)	↑ FEVI, ↓ VTS y VTD, aumento metabolismo región infartada, mejoría clase funcional NYHA	3 pacientes con TVNS (1 en primer mes y 2 en el primer semestre) reciben DAI
Stamm[14]	12 tratados	CD133+	Transepicárdica	40 ± 9	↑ FEVI, ↓ VTD, mejoría de la perfusión, mejoría clase funcional NYHA	No
Archundia[15]	5 tratados 10 control NA	CMMO tras G-CSF	Transepicárdica	38-45	↑ FEVI, ↓ VTS y VTD, ↑ engrosamiento sistólico, mejoría de perfusión en región infartada	No
Galiñanes[16]	13 tratados	MOANF	Transepicárdica	47 ± 4	↑ contractilidad y viabilidad, sin cambios en FEVI y VTD	No
Li[17]	6 tratados	CMMO	Transepicárdica	No especificado	Seguridad de la técnica (laboratorio, ECG, ECO, TC)	No
Ozbaran[18]	6 tratados	CPC tras G-CSF	Transepicárdica	< 25	Mejoría de la calidad de vida y de la clase funcional, mejoría de la FEVI en 3 de los 6 pacientes	No
Pompilio[19]	4 tratados	AC133+ tras G-CSF	Transepicárdica	No especificado	Mejoría de la perfusión y de la viabilidad miocárdica	No
Pagani[20]	5 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	15	Factibilidad de la inyección y anidamiento de los mioblastos en el miocardio necrótico	2 casos de TVNS, 1 tratado con DAI
Hagege[21]	9 tratados	Mioblastos	Transepicárdica	24,3 ± 4	Mejoría de la clase funcional, reducción de los ingresos por ICC y aumento de la FEVI	5 casos de arritmias (4 TVS y 1 TVNS) tratadas con DAI
Smits[22]	5 tratados	Mioblastos	Transendocárdica NOGA	36 ± 11	↑ FEVI y engrosamiento sistólico, mejoría contractilidad regional	1 paciente con TVNS a las 6 semanas, implante de DAI
Ince[23]	6 tratados 6 control NA	Mioblastos	Transendocárdica MyoCath	24 ± 7	↑ FEVI, mejoría de clase funcional NYHA	No (episodios de TVS en portadores previos de DAI)
Perin[24]	14 tratados 7 control NA	CMMO	Transendocárdica NOGA	20 ± 9	↑ FEVI, mejoría de perfusión y contractilidad, mejoría clase funcional NYHA	1 paciente con muerte súbita (a la semana 14)
Tse[25]	8 tratados	CMMO	Transendocárdica NOGA	57,6 ± 10,8	Mejoría clínica, de la perfusión miocárdica y de la contractilidad de la región isquémica	No
Fuchs[26]	10 tratados	MOANF	Transendocárdica NOGA	47 ± 10	Seguridad y factibilidad de la inyección transendocárdica de CMMO	No
Siminiak[27]	10 tratados	Mioblastos	Transcoronaria venosa	30-51	↑ FEVI, mejoría de clase funcional NYHA	1 paciente con TV (portador de DAI previo, 2 descargas)
Kuethe[28]	5 tratados	CMMO	Intracoronaria	27 ± 7	Sin cambios en FEVI y contractilidad de área infartada	No
Strauer (IACT)[29]	18 tratados 18 control NA	CMMO	Intracoronaria	52 ± 9	↓ tamaño del infarto ↑ FEVI, ↑ perfusión y contractilidad de área infartada	No
Erbs[7]	13 tratados 13 control A	CPC de la médula ósea tras G-CSF	Intracoronaria	53 ± 2	↑ FEVI ($p < 0,05$) y ↑ perfusión sin cambios en VTD	No
Boyle[30]	5 tratados	CD34+ tras G-CSF	Intracoronaria	50 ± 4,7	Seguridad y factibilidad de la inyección intracoronaria de células CD34+	No
Kang (MAGIC cell-3-DES)[8]	16 tratados 16 control A	CPC tras G-CSF	Intracoronaria	48,5 ± 12,9 45,1 ± 10,2	Mejoría de la perfusión ($p = 0,01$) sin cambios en FEVI	No

CMMO: células mononucleares de médula ósea autóloga; CPC: células progenitoras circulantes; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; MOANF: médula ósea autóloga no fraccionada; N: número de pacientes tratados; NA: no aleatorizado; NYHA: clasificación de la *New York Heart Association;* p: pacientes; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TVS: taquicardia ventricular sostenida; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.
*Se refiere a complicaciones posiblemente relacionadas con la terapia celular.

cos controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados de tamaño medio con el fin de establecer la eficacia de la terapia con células madre, aunque sin dejar de lado la evaluación de la seguridad. En paralelo deben llevarse a cabo investigaciones básicas para evaluar el beneficio de los diferentes tipos celulares, los sistemas de liberación y el momento óptimo de tratamiento, dado que todavía es desconocido el tipo celular más apropiado. Igualmente es necesario que continúen los ensayos preclínicos que aporten datos sobre los mecanismos de actuación de las células madre, el papel de los factores paracrinos, o el papel de la terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J Clin Invest. 2001;107:1395-402.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 2001;410:701-5.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10344-9.
4. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature. 2004;428:664-8.
5. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature. 2004;428:668-73.
6. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. Circulation. 2001;104:1046-52.
7. Erb S, Linke A, Adams V, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebocontrolled study. Circ Res. 2005;97:756-62.
8. Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction vs. old myocardial infarction: the MAGIC cell-3-DES randomized, controlled trial. Circulation. 2006;114 Suppl 1:145-51.
9. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1078-3.
10. Herreros J, Prosper F, Pérez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2003;24:2012-20.
11. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. Am Heart J. 2004;148:531-7.
12. Chachques JC, Herreros J, Trainini J, et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. Int J Cardiol. 2004;95 Suppl I:29-33.
13. Dib N, Michler RE, Pagani FD, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. Circulation. 2005;112:1748-55.
14. Stamm C, Kleine HD, Westphal B, et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. Thorac Cardiovasc Surg. 2004;52:152-8.
15. Archundia A, Aceves JL, López-Hernández M, et al. Direct cardiac injection of G-CSF mobilized bone-marrow stem-cells improves ventricular function in old myocardial infarction. Life Sci. 2005. Epub ahead of print.
16. Galiñanes M, Loubani M, Davies J, Chin D, Pasi J, Bell PR. Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. Cell Transplant. 2004;13:7-13.
17. Li TS, Hamano K, Hirata K, Kobayashi T, Nishida M. The safety and feasibility of the local implantation of autologous bone marrow cells for ischemic heart disease. J Cardiac Surg. 2003;18:69-75.
18. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:342-50.
19. Pompilio G, Cannata A, Peccatori F, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection. Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-12.
20. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans: histological analysis of cell survival and differentiation. J Am Coll Cardiol. 2003;41:879-88.
21. Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. Circulation. 2006;114 Suppl 1:108-13.
22. Smits PC, Van Geuns RJ, Poldermans D, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. J Am Coll Cardiol. 2003;42:2063-9.
23. Ince H, Petzsch M, Rehders T, Chatterjee T, Nienaber C. Transcatheter transplantation of autologous skeletal myoblasts in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction. J Endovasc Ther. 2004;11:695-704.
24. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation. 2003;107:2294-302.
25. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. Lancet. 2003;361:47-9.
26. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1721-4.
27. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. Eur Heart J. 2005;26:1188-95.
28. Kuethe F, Richartz BM, Kasper C, et al. Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans. Int J Cardiol. 2005;100:485-91.
29. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT study. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1651-8.
30. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, et al. Intra-coronary high-dose CD34+ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. Int J Cardiol. 2006;109:21-7.

BIOMED
unidix
Especialistas
en cirugía
cardiovascular
desde 1977 al cuidado de tu salud
91 803 28 02
info@biomed.es