

ARTÍCULOS ORIGINALES

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio

Francisco F. Avilés^a, José A. San Román^a, Javier García Frade^b, Mariano Valdés^c, Ana Sánchez^d, Luis de la Fuente^a, María J. Peñarrubia^b, María E. Fernández^d, Paula Tejedor^a, Juan M. Durán^a, Carolina Hernández^a, Ricardo Sanz^a y Javier García Sancho^d

^aInstituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^dInstituto de Biología y Genética Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

Introducción y objetivos. Trabajos experimentales y clínicos sugieren que el tejido necrótico tiene la capacidad de regenerarse. Nuestro grupo ha comenzado un estudio clínico para demostrar que la implantación intracoronaria de células madre es un procedimiento factible y seguro. Presentamos los resultados de nuestros primeros 5 pacientes.

Pacientes y método. Se ha incluido a pacientes con un infarto agudo de miocardio anterior y una lesión única en la descendente anterior reparada mediante angioplastia primaria o facilitada. A los 10-15 días del infarto, se procedió a la extracción de médula ósea. El implante celular se hizo por vía intracoronaria. El protocolo de seguimiento incluye ecocardiografía con dobutamina, resonancia magnética y Holter de ECG basal y a los 6 meses.

Resultados. Ningún paciente ha tenido un evento cardíaco tras 6 meses de seguimiento. En un paciente se observó un accidente isquémico transitorio sin secuelas. No se han demostrado arritmias en ninguno de los pacientes. El volumen telediastólico no varió a los 6 meses (159 ± 25 y 157 ± 16 ml), el volumen telesistólico disminuyó (77 ± 22 y 65 ± 16 ml) y la fracción de eyección aumentó (53 ± 7 y $58 \pm 8\%$), aunque no hubo diferencias significativas. En los 3 pacientes en los que la ecocardiografía con dobutamina descartó viabilidad, sí hubo una disminución significativa de los volúmenes.

Conclusiones. El implante intracoronario de células madre en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio parece un método seguro y factible, y podría dar lugar a un remodelado favorable.

Palabras clave: Células madre. Infarto agudo de miocardio. Remodelado.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 191-3

Correspondencia: Dr. F.F. Avilés.
Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario.
Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: faviles@secardiologia.es

Recibido el 29 de agosto de 2003.

Aceptado para su publicación el 4 de diciembre de 2003.

Intracoronary Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction

Introduction and objectives. Experimental and clinical studies suggest that necrotic myocardium may have the capacity to regenerate. We have started a clinical study to demonstrate that the intracoronary implantation of stem cells is feasible and safe. The results in our first 5 patients are presented here.

Patients and method. We included patients with anterior acute myocardial infarction and isolated stenosis of the left anterior descending artery that was successfully repaired by primary or facilitated angioplasty. Patients received an intracoronary infusion of bone marrow-derived cells 10-15 days after the infarction. The follow-up protocol included low-dose dobutamine echocardiography, magnetic resonance studies and ECG Holter monitoring.

Results. The procedure was carried out with no complications. No patient had a cardiac event during the first 6 months. One patient had a transient ischemic attack without sequelae. No arrhythmias were found. Left ventricular end-diastolic volume remained the same at 6 months (159 [25] ml, 157 [16] ml), left ventricular end-systolic volume decreased (77 [22] ml, 65 [16] ml), and the ejection fraction increased (53 [7]%, 58 [8]%) although no statistically significant differences were found. In the 3 patients in whom dobutamine echocardiography ruled out viability, we found a significant reduction in both volumes.

Conclusions. Intracoronary bone marrow-derived cell transplantation after an acute myocardial infarction seems to be safe and feasible, and might lead to favorable remodeling.

Key words: Stem cells. Acute myocardial infarction. Remodeling.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 30 años, el pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio ha mejorado espectacularmente gracias al éxito de las estrategias de limita-

ción de la necrosis, de estabilización eléctrica del miocardio y de facilitación de la eyección ventricular¹. Sin embargo, debido a las limitaciones en el uso o la eficacia de los tratamientos y a dificultades logísticas, todavía es muy baja la proporción de pacientes con esta entidad en la que se consigue una repermeabilización arterial óptima y una reperfusión tisular adecuada^{2,3}. Esto explica que la disfunción ventricular por remodelado postinfarto siga siendo la causa predominante de la insuficiencia cardíaca y el mecanismo fundamental de su elevada prevalencia⁴.

En consecuencia, se comprende también que el interés de la investigación sobre el infarto agudo de miocardio esté enfocado tanto en el incremento de la aplicabilidad y eficacia de las estrategias de reperfusión como en la búsqueda de terapias que aumenten la resistencia del miocardio a la isquemia grave o que permitan regenerar el miocardio destruido.

Si la implantación de células madre derivadas de la médula ósea del paciente en la región infartada será el siguiente paso para atenuar el fenómeno de remodelado y reducir la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio es algo todavía sin respuesta. Sin embargo, los nuevos conceptos sobre la capacidad de regeneración del corazón adulto y los resultados experimentales de esta línea de trabajo obligan a desarrollar estudios clínicos rigurosos sobre la factibilidad y eficacia de este tratamiento. Hasta no hace mucho se suponía que el corazón de los mamíferos estaba diferenciado hasta tal punto que era incapaz de regenerarse, pero recientemente se han obtenido datos que sugieren que el miocardio adulto tiene cierta capacidad de renovación, de la que parecen ser responsables células madre extracardíacas cuyo origen podría ser la médula ósea. También existen indicios de que la capacidad de regeneración del corazón podría ser estimulada con células hematopoyéticas. De hecho, se ha demostrado en ratas que las células madre de médula ósea inyectadas directamente en la zona infartada o movilizadas mediante la administración de factores de estimulación, son capaces de colonizar el tejido necrótico y de proliferar intensamente hasta conseguir la regeneración de las diferentes estructuras que constituyen el sincitio cardíaco⁵. Estudios en humanos sugieren la misma posibilidad⁶. En este sentido, son definitivos los datos aportados por Quaini et al⁷, que estudiaron 8 corazones de mujeres que habían sido trasplantados a varones y demostraron que hasta el 10% de los miocitos y de células del endotelio vascular tenían cromosoma Y y eran proliferativas.

Nuestro grupo ha empezado hace un año un estudio clínico para valorar la factibilidad y seguridad de la implantación de células madre derivadas de la médula ósea en la región infartada en los primeros días después de un infarto agudo de miocardio. A continuación exponemos los resultados de los primeros 5 pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

Criterios de inclusión

Este estudio se ha realizado en el Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en el Servicio de Cardiología del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. En el estudio se incluye a pacientes que sufren un primer infarto agudo de miocardio de localización anterior en los que se realiza fibrinólisis y angioplastia con *stent* en las 24 h siguientes (angioplastia facilitada) o angioplastia primaria. Además, deben tener una lesión única de la arteria descendente anterior, la reparación arterial debe haber sido satisfactoria (flujo TIMI 3 y estenosis residual inferior al 30%) y debe identificarse una región definida de asinergia relacionada con el infarto. Los criterios de exclusión son los siguientes: *a)* edad inferior a 18 años o superior a 75 años y mujeres en edad fértil; *b)* shock cardiogénico; *c)* sospecha o evidencia de complicación mecánica; *d)* portadores de desfibrilador implantable o candidatos para su implantación; *e)* historia de cáncer en los últimos 5 años, y *f)* cualquier enfermedad que pueda afectar a la supervivencia durante la duración del estudio. Tras explicarle con detalle el protocolo, el paciente firma el consentimiento. El protocolo ha sido aprobado por el comité ético de nuestros centros.

Protocolo de seguimiento

El protocolo incluye la realización de las siguientes pruebas: *a)* marcadores de daño miocárdico (creatinina, isoenzima MB de la creatinina y troponina T) durante las 24 h posteriores al procedimiento; *b)* ecocardiografía basal y con dobutamina a dosis bajas preimplante y a los 6 meses; *c)* resonancia magnética preimplante y a los 6 meses; *d)* Holter de ECG a las 3 semanas y a los 6 meses, y *e)* visita clínica con analítica, ECG y radiografía de tórax a las 3 semanas y a los 6 meses. En el primer paciente se realizó también un cateterismo y una ventriculografía a los 6 meses (fig. 1).

Implante celular

A los 10-15 días del infarto se realiza la extracción de médula ósea mediante punciones repetidas de la cresta ilíaca posterior, previa desinfección de la piel con povidona yodada, con un trocar de punción conectado a una jeringa de 20 ml. En cada punción se aspiran unos 5 ml de médula ósea.

La fracción mononuclear se obtiene mediante la centrifugación de Ficoll antes de lisar los eritrocitos con agua. La suspensión celular se resuspende en RPMI-1640 con un 2% de plasma autólogo. Se ajusta el número de células a 1×10^6 /ml. Las células mononucleares se traspasan a una bolsa de teflón y se incuban durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5%. Al día si-

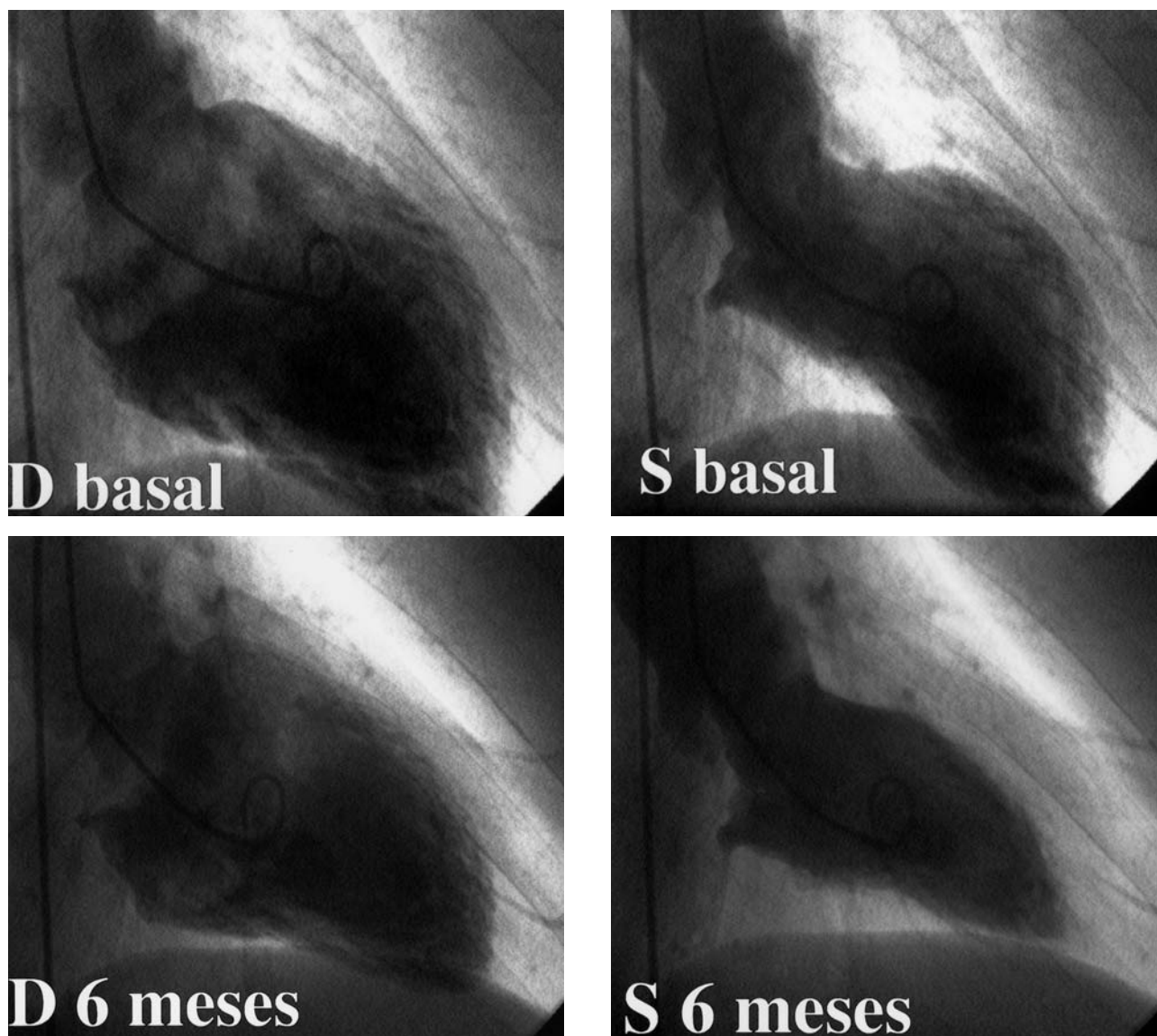


Fig. 1. Ventriculografía basal y a los 6 meses del paciente 1. La D corresponde a diástole y la S a sístole. Puede observarse una acinesia de la región anterior en el estudio basal. A los 6 meses se observa una clara mejoría de la contractilidad en la región anterior.

guiente, se centrifugan y heparinizan, y se valora la viabilidad con azul tripán.

La implantación de las células en la región infartada se lleva a cabo a los 10-15 días por vía intracoronaria. Se canaliza la arteria coronaria izquierda con el catéter-guía y se introduce un catéter-balón coaxial que se infla a 2-4 atmósferas en el segmento previamente reparado con *stent*. Con posterioridad se retira el alambre guía y se utiliza esta luz para la infusión de las células. La suspensión de células madre se introduce dentro de una jeringa de 50 ml que se encuentra conectada al catéter de infusión. A continuación, se alternan períodos de 2 min de oclusión de la arteria coronaria izquierda con infusión lenta de la suspensión (1 ml/min) con períodos de 1 min de reperusión.

Análisis inmunofenotípico

Con el fin de cuantificar las diferentes subpoblaciones de progenitores existentes en el producto de infusión, se llevó a cabo un análisis inmunofenotípico. Se utilizaron técnicas de inmunofluorescencia directa en un citómetro FACScalibur (Becton Dickinson Biosciences, BDB) para detectar los siguientes marcadores de superficie: CD45-FITC/CD117-PE/CD 34 PC5/CD 133-1-APC (CD45 y CD117 de BDB, CD34 de Immunotech y CD133-1 de Miltenyi Biotec). La adquisición de la muestra se realizó con el programa Cell QUEST (BDB) y el análisis de los datos, con Paint-A-GATE PRO (BDB).

Ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina

En el estudio basal se obtiene un plano apical de 4 cámaras. Se hace una planimetría del borde endocárdico del ventrículo izquierdo en telediástole y en telesístole. Se realiza el mismo procedimiento en el plano apical de 2 cámaras. El software del ecocardiógrafo obtiene los volúmenes y la fracción de eyección mediante el método de discos de Simpson. Se procede a monitorización con ecocardiografía bidimensional durante la infusión intravenosa de dobutamina y hasta 10 min después de finalizada. La dosis inicial de dobutamina es de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A los 3 min se incrementa la dosis a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Se termina la infusión con una tercera dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante otros 3 min. El ventrículo izquierdo se divide en 16 segmentos: septo proximal anterior, septo medio anterior, septo proximal posterior, septo medio posterior, septo apical posterior, anterior proximal, anterior medio, anterior apical, lateral proximal, lateral medio, lateral apical, posterior proximal, posterior medio, inferior proximal, inferior medio e inferior apical. Para su estudio se utilizan los planos paraesternal de eje largo y eje corto y apical de 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras. Cada segmento es clasificado de 1 a 4 según su movilidad: 1, normal; 2, hipocinesia; 3, acinesia, y 4, discinesia.

Se consideran 2 respuestas posibles a la administración de dobutamina: *a*) negativa: sin cambios entre el examen basal y el esfuerzo, y *b*) positiva para viabilidad: mejoría de la contractilidad en la región con alteraciones basales de la contractilidad (zona infartada).

Se registra un ECG de 12 derivaciones y la presión arterial basal y cada 3 min hasta 10 min después de finalizada la prueba.

La prueba finaliza ante cualquiera de las siguientes circunstancias: *a*) frecuencia máxima alcanzada según la edad y el sexo para personas no entrenadas; *b*) angina intensa; *c*) síntomas limitativos, como disnea o mareo; *d*) descenso del segmento ST superior a 3 mm; *e*) descenso de la presión arterial sistólica superior a 20 mmHg; *f*) presión arterial sistólica por encima de 210 mmHg, y *g*) aparición de arritmias ventriculares frecuentes o complejas.

Resonancia magnética

Todos los estudios se han realizado en una máquina de 1,5 T (General Electric Signa 4.0) con antenas de superficie y de cuerpo de tipo *phased array* y con acoplamiento con el electrocardiograma del paciente (*ECG-gating*). La metodología del estudio y las mediciones de los distintos parámetros se llevan a cabo de la forma establecida⁸. El ventrículo izquierdo se dividió de la misma forma que en el estudio ecocardiográfico. El índice de motilidad se calculó mediante la suma de las puntuaciones de cada uno de los segmentos dividida por 16.

Estadística

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica y las variables categóricas, como valor absoluto y porcentaje. La comparación de las variables continuas se ha realizado mediante el test de *t* de Student para datos apareados; en las variables no normales se ha utilizado el test de Wilcoxon para datos apareados, y para las variables categóricas, el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos han sido analizados con el paquete estadístico SPSS 10.0.

RESULTADOS

Se ha completado el protocolo de seguimiento en 5 pacientes (edad media, 65 ± 10 años), todos varones. En todos se administró tenecteplasa a las $1,75 \pm 0,35$ h desde el inicio del cuadro de dolor. La creatinina (CK) máxima fue de 1.307 ± 452 UI/l y la isoenzima MB de la CK de 150 ± 73 UI/l. En uno de los pacientes no había lesiones significativas. En los 4 restantes se hizo una angioplastia con implante de *stent* (primaria en un caso y facilitada en 3 casos) a las 59 ± 56 h desde el comienzo del cuadro. No hubo ningún evento entre la realización de la angioplastia (o el cateterismo) y el implante de células madre. En un paciente se repitió el cateterismo al sexto mes porque refería cuadros de dolor torácico de características atípicas, confirmándose la ausencia de enfermedad coronaria. La ventriculografía de este paciente se presenta en la figura 1.

Implante celular

El implante de la fracción mononuclear de la médula ósea se realizó a los 12 ± 5 días desde el infarto (rango, 5-20 días). Se administraron $52 \times 10^6 \pm 34 \times 10^6$ células mononucleadas (rango, 11×10^6 a 90×10^6). Las características de las células inyectadas fueron las siguientes: porcentaje de CD34⁺, $1,25 \pm 0,80\%$; CD117⁺, $1,72 \pm 1,18\%$; CD133⁺, $0,75 \pm 0,60\%$.

Evolución clínica

Las mediciones de los marcadores miocárdicos tras el implante celular fueron normales. La evolución clínica posterior de los pacientes fue satisfactoria. En los 6 meses de seguimiento no se observó ningún evento cardíaco. En ningún caso el Holter de ECG evidenció arritmias ventriculares. Un paciente tuvo un accidente isquémico transitorio, al mes del implante, que no dejó secuelas.

Fig. 2. Evolución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el grupo de 5 pacientes.

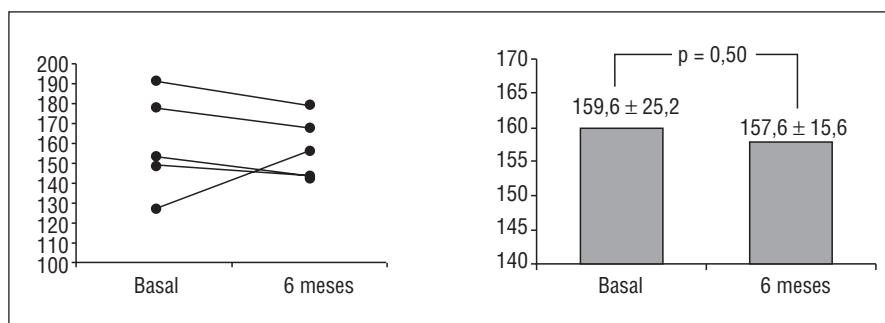


Fig. 3. Evolución del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo en el grupo de 5 pacientes.

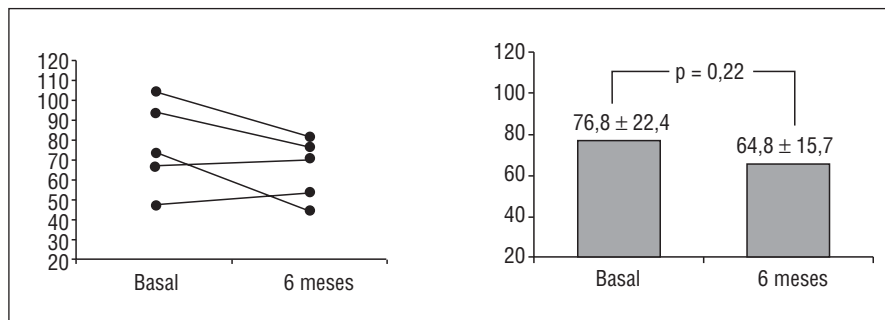
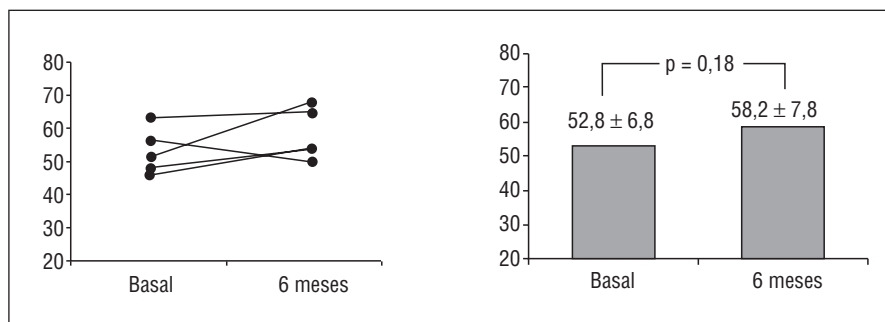


Fig. 4. Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el grupo de 5 pacientes.



Viabilidad

Durante la administración de dobutamina, la frecuencia cardíaca aumentó ligeramente (inicial, 56 ± 8 lat/min; esfuerzo, 59 ± 14 lat/min; p = NS) y la presión arterial disminuyó ligeramente (inicial, 105 ± 12/57 ± 5 mmHg; esfuerzo, 97 ± 21/53 ± 6 mmHg; p = NS). No hubo efectos secundarios ni complicaciones.

En el estudio inicial, la administración de dosis bajas y medias de dobutamina provocó un aumento de la contractilidad en las regiones infartadas en 2 pacientes. En los restantes 3 pacientes, el ecocardiograma con dobutamina fue negativo para viabilidad.

La administración de dobutamina en el estudio basal provocó un aumento de la fracción de eyección del 2,4 ± 3,7%, que fue del 11,6 ± 4,3% a los 6 meses (p = 0,04).

Remodelado

La resonancia magnética mostró los siguientes parámetros basales del ventrículo izquierdo: volumen tele-

diastólico de 159 ± 25 ml, volumen telesistólico de 77 ± 22 ml, fracción de eyección del 53 ± 7%. A los 6 meses no hubo diferencias en el volumen telediastólico (157 ± 16 ml; p = NS). Sin embargo, el volumen telesistólico disminuyó (65 ± 16 ml; p = NS) y la fracción de eyección aumentó (58 ± 8%; p = NS), aunque no hubo diferencias estadísticas. En las figuras 2-4 se muestra la evolución de los parámetros ventriculares en el grupo estudiado.

El análisis en los 3 pacientes con ecocardiograma con dobutamina negativo para viabilidad ofrece los siguientes resultados: el volumen telediastólico ha disminuido (inicial, 173 ± 21 ml; seguimiento, 163 ± 18 ml; p = 0,03), el volumen telesistólico ha disminuido (inicial, 90 ± 15 ml; seguimiento, 67 ± 20 ml; p = 0,025) y la fracción de eyección ha aumentado (inicial, 48 ± 2%; seguimiento, 59 ± 8%; p = 0,09).

En cuanto a la contractilidad regional, el estudio basal revelaba la existencia de asinergia en 22 segmentos de un total de 80 segmentos en los 5 pacientes. El índice de motilidad regional basal era de 1,4 ± 0,4. A los 6

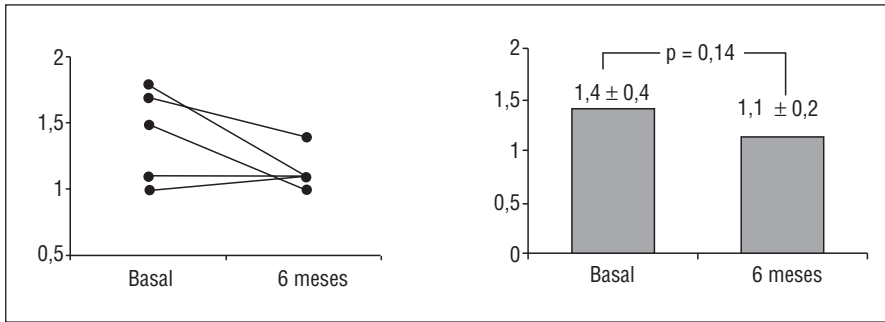


Fig. 5. Evolución del índice de motilidad regional del ventrículo izquierdo en el grupo de 5 pacientes.

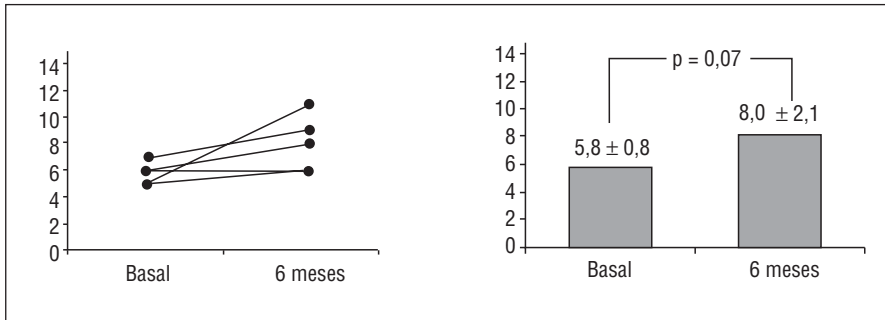


Fig. 6. Evolución del grosor telediastólico de la región infartada en el grupo de 5 pacientes.

meses se observaron 10 segmentos con contractilidad disminuida y un índice de motilidad regional de $1,1 \pm 0,2$ ($p = \text{NS}$; fig. 5).

Finalmente, se ha estudiado el grosor telediastólico de la pared infartada y se ha tomado el mínimo medido de todas las zonas con asinergia. El grosor telediastólico ha aumentado de $5,8 \pm 0,8$ a $8,0 \pm 2,1$ mm a los 6 meses ($p = 0,07$; fig. 6).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados preliminares sugieren que la implantación por vía intracoronaria de células madre derivadas de la médula ósea del mismo paciente en regiones que han sufrido un infarto agudo de miocardio es una técnica factible y segura. No hubo ninguna complicación durante la estancia hospitalaria ni en los 6 meses de seguimiento. Por otra parte, el análisis de la evolución de los parámetros ventriculares en los pacientes sin viabilidad nos hace albergar esperanzas sobre la posibilidad de que un tejido que se creía irreversiblemente dañado recupere su función.

Si bien una teórica buena evolución de los pacientes con viabilidad demostrada con ecocardiografía con dobutamina puede atribuirse a que el tejido, aunque acinético, tiene una disfunción reversible (aturdimiento) y es, por tanto, viable, los pacientes con ecocardiografía con dobutamina negativa para viabilidad han seguido una evolución absolutamente inesperada si nos guiamos por el concepto clásico y quizá obsoleto de que un tejido necrótico no puede recuperar la función contráctil. La ausencia de viabilidad o, al menos, de capacidad contráctil de los territorios infartados queda

refrendada por el resultado negativo de la ecocardiografía con dobutamina. Puede argumentarse que la ecocardiografía con dobutamina no es una técnica exacta para el diagnóstico de viabilidad. Es posible que la gammagrafía con talio o la tomografía por emisión de positrones hubieran identificado cierto grado de viabilidad, pero entendida como actividad metabólica. Sin embargo, los estudios que comparan la ecocardiografía con dobutamina y la gammagrafía con talio demuestran una similar sensibilidad y una superior especificidad de la primera en la identificación del miocardio aturdido después de un infarto de miocardio⁹. Así, la probabilidad de que un territorio acinético que no mejora con la infusión de dosis bajas de dobutamina recupere la capacidad de contraerse es inferior al 15%. Por otra parte, la evolución favorable no puede atribuirse al aumento de la contractilidad de territorios basalmente normales, puesto que hemos observado una disminución del índice de motilidad en el seguimiento, lo que indica que los territorios basalmente asinérgicos han mejorado su función.

Otro aspecto clínicamente interesante es que la mejoría de la función ventricular durante la administración de dosis medias de dobutamina fue significativamente mayor a los 6 meses. Aunque no podemos hacer afirmaciones rotundas, estos resultados sugieren que el implante de células madre aumenta la capacidad de respuesta del miocardio a estímulos inotrópicos y que podría, por tanto, incrementar la capacidad de esfuerzo de los pacientes.

Finalmente, debemos reseñar el aumento del grosor telediastólico observado en nuestros pacientes. Como se ha demostrado, un grosor telediastólico por debajo

de 5,5 mm permite identificar zonas del miocardio con muy baja probabilidad de mejoría¹⁰. Es razonable pensar que el aumento del grosor se ha producido por un incremento del número de miocitos en esa región.

Solamente 7 grupos con un total de 72 pacientes han publicado los resultados obtenidos tras el implante de células madre en humanos, y sus resultados confirman que es una técnica factible y segura¹¹⁻¹⁷. Sólo en 2 de ellos se realizó el implante en el contexto del infarto agudo de miocardio^{12,13}. En ambos estudios se hizo por vía intracoronaria aunque, a diferencia del nuestro, el procedimiento se llevó a cabo entre los días 4 y 9 después del cuadro agudo. Aunque no se sabe con certeza, algunos autores sugieren que el implante demasiado precoz en el tiempo podría llevar a las células madre a tomar parte en el proceso inflamatorio, en vez de formar miocardio y vasos¹². Un único estudio realizado hasta el momento en el que se implantaron cardiomiocitos en ratas inmediatamente después del infarto, a las 2 y a las 4 semanas¹⁸, apoya esta hipótesis, pues sólo el implante a las 2 semanas demostró ser efectivo. Es posible también, según los resultados de este estudio, que llegados a la fase de cicatrización el beneficio también sea menor.

Los resultados de seguimiento de los 7 estudios referidos concuerdan con nuestros propios resultados. Todos sugieren una mejoría clínica y de los parámetros de perfusión y de la función ventricular de los pacientes basándose en la ergometría^{16,17}, tomografía por emisión de fotones simples^{11,14,16,17}, angiografía^{13,16}, ecocardiografía con dobutamina^{12,13}, ventriculografía isotópica¹², tomografía por emisión de positrones¹³ o la resonancia magnética¹⁵.

Menasche et al¹⁹ utilizaron por primera vez mioblastos obtenidos a partir del músculo esquelético y han publicado recientemente su experiencia en un grupo de 10 pacientes con infartos previos y una fracción de eyección inferior al 35%, cuyo implante se hizo a la vez que la revascularización con puentes aortocoronarios²⁰. Aunque la fracción de eyección mejoró y disminuyeron los síntomas congestivos, no es posible saber si el implante de mioblastos ha contribuido a ello. Es importante destacar que varios pacientes tuvieron taquicardias ventriculares sostenidas 2 a 3 semanas después de la intervención, lo que sugiere que el implante de mioblastos puede ser potencialmente arritmogénico.

Por supuesto, debemos ser prudentes y reconocer que el apasionante camino de la terapia celular dirigida a la prevención o el tratamiento de la disfunción ventricular postinfarto no ha hecho más que empezar²¹. Y, como ocurre siempre en estas situaciones, hay muchas más preguntas que respuestas. Todavía no sabemos siquiera si las células permanecen en la región necrótica. En este sentido, ha sido de gran ayuda la aportación de Paganí et al²², que han demostrado por primera vez que los mioblastos no sólo sobreviven en el corazón humano, sino que forman injertos viables.

Tampoco sabemos qué hacen en el tejido necrótico: ¿reemplazan al tejido?, ¿aumentan el número de células con capacidad contráctil?, ¿favorecen la angiogénesis?, ¿previenen la expansión y el remodelado posterior? Finalmente, quedan muchas cuestiones prácticas que sólo estudios clínicos aleatorizados podrán responder: ¿se favorecería la regeneración miocárdica con la asociación de fármacos?, ¿cuál es la ventana terapéutica en el infarto agudo de miocardio?, ¿sería más eficiente hacer el implante en corazones con disfunción crónica?, ¿sería más efectivo administrar el factor estimulador de las colonias de granulocitos, quizá localmente, para favorecer una regeneración con células madre cardíacas?

BIBLIOGRAFÍA

- Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 to 1999: The National Registry of Acute Myocardial Infarction 1, 2, and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-63.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
- Stone G, Peterson MA, Lansky A, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:591-7.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population based study. *Eur Heart J* 1999;20:421-8.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti N, Janokui I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
- Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Guindard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
- Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:7-21.
- Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
- Baer FM, Voth E, Scheneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1006-15.
- Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intraco-

- ronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
13. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
 14. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
 15. 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.
 16. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
 17. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.
 18. Li RK, Mickle DA, Weisel RD, Rao V, Jia ZQ. Optimal time for cardiomyocyte transplantation to maximize myocardial function after left ventricular injury. *Ann Thorac Surg* 2001;72: 1957-63.
 19. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
 20. Menasche P. Cell transplantation for the treatment of heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:157-66.
 21. Prósper F, Herreros J, Alegría E. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:935-9.
 22. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB, 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.