Rev Esp Cardiol. 2011;64(4):334–337

Comunicación breve

Evolución a largo plazo de la función ventricular tras la terapia celular intracoronaria en el infarto agudo de miocardio

Ana Revilla[a,*], Javier López[b], Roman Arnold[a], Pedro Luis Sánchez[c], Adolfo Villa[c], Marta Pinedo[a], Francisco Fernández-Avilés[c] y José Alberto San Román[a]

[a] *Unidad de Imagen Cardiaca (ICICORELAB), Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*
[b] *Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*
[c] *Servicio de Cardiología, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 23 de febrero de 2010
Aceptado el 2 de junio de 2010
On-line el 12 de marzo de 2011

Palabras clave:
Células madre
Infarto de miocardio
Resonancia magnética

RESUMEN

El efecto a largo plazo del trasplante intracoronario de células madre de médula ósea tras un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) es controvertido. Exponemos la evolución a largo plazo de los parámetros relacionados con la función ventricular izquierda en 29 pacientes con SCACEST sometidos a esta técnica. Se realizó resonancia magnética cardiaca basal, al sexto mes y a largo plazo (27 [24-35] meses). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró significativamente al sexto mes (47,6 ± 8,9% frente a 52,7 ± 11,6%; p = 0,001), mejora que se mantuvo en el seguimiento a largo plazo (52,4 ± 11,8%; p = 0,01 frente a basal, y p = 0,999 frente a sexto mes). No se produjeron cambios significativos en los parámetros basales de volumen telediastólico o telesistólico ventricular izquierdo. Nuestro análisis indica que la mejora de la fracción de eyección tras el trasplante celular ocurre tempranamente, dentro de los primeros 6 meses y no se modifica a largo plazo.
© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Long-Term Changes in Left Ventricular Function Following Intracoronary Stem Cell Transplantation for Acute Myocardial Infarction

Keywords:
Stem cell
Myocardial infarction
Magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Controversy surrounds the long-term effects of intracoronary bone marrow stem cell transplantation after ST-elevation acute myocardial infarction (STEAMI). We report on the long-term changes in left ventricular function observed in 29 patients with STEAMI who were treated using this technique. Cardiac magnetic resonance imaging was performed at baseline, 6 months after transplantation, and long-term follow-up (median 27 months, interquartile range 24–35 months). The left ventricular ejection fraction had improved significantly by 6 months (from 47.6 ± 8.9% to 52.7 ± 11.6%; *P* = .001) and this improvement was maintained long-term, at 52.4 ± 11.8% (*P* = .01 vs. baseline and *P* = .999 vs. 6 months). There was no significant change from baseline in end-diastolic or end-systolic ventricular volume. Our findings indicate the improvement in injection fraction occurs soon after stem cell transplantation, within the first 6 months, and remains unchanged at long-term follow-up.

Full English text available from: www.revespcardiol.org
© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la terapia con células madre de médula ósea (CMMO) en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) es la recuperación del miocardio dañado tras el evento isquémico. Se han realizado diversos estudios con esta terapia, inicialmente para demostrar su seguridad y factibilidad[1,2] y posteriormente para evaluar su impacto en los parámetros de función ventricular y remodelado tras el infarto[1,3-6]. No obstante, el efecto a largo plazo del trasplante intracoronario de CMMO en el remodelado ventricular tras un SCACEST es controvertido. Nuestro objetivo es analizar la evolución a largo plazo de los parámetros de función ventricular izquierda en los pacientes con SCACEST sometidos a trasplante intracoronario de CMMO incluidos en el estudio TECAM-piloto (terapia celular aplicada al miocardio).

MÉTODOS

El TECAM-piloto es un ensayo clínico cuyo objetivo era valorar la factibilidad y la seguridad de un programa de trasplante intracoronario de CMMO en pacientes con un primer episodio de SCACEST reciente y reperfusión exitosa de la arteria causante. Se realizó entre 2002 y 2005 e incluyó a 64 pacientes con SCACEST con un seguimiento de 58 meses [intervalo intercuartílico (RIQ), 48-60]. El protocolo de inclusión, trasplante y seguimiento clínico se ha descrito previamente[2].

En todos los pacientes realizamos un seguimiento clínico y de imagen al sexto mes. En los 29 que pertenecían a nuestra área de

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avda. Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, España.
Correo electrónico: arevillaorodea@gmail.com (A. Revilla).

0300-8932/$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.recesp.2010.06.009

salud se realizó un seguimiento clínico y de imagen por resonancia magnética cardiaca (RMC) a largo plazo. Estos 29 pacientes constituyen nuestro grupo de estudio. A los demás pacientes no se ha realizado estudio de imagen a largo plazo porque no estaba incluido en el protocolo original y el seguimiento se realizó en sus hospitales de referencia.

Resonancia magnética

La RMC basal, al sexto mes y largo plazo (27 [24-35] meses), se realizó con un equipo General-Electric Signa 4.0 con antena de cuerpo tipo Phased-array y acoplamiento electrocardiográfico. Se realizaron secuencias de eco de gradiente en apnea en un plano longitudinal horizontal (4 cámaras) y longitudinal vertical (2 cámaras) y una secuencia eco de gradiente multicorte en eje corto del ventrículo izquierdo que lo cubría totalmente de base a ápex.

De forma centralizada, en la Unidad de Imagen Cardiaca del Hospital Clínico de Valladolid (ICICORELAB), un experto en RMC realizó el análisis. Se realizaron análisis semicuantitativo de la contractilidad segmentaria siguiendo un modelo de 16 segmentos y análisis cuantitativo de volúmenes ventriculares, masa cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) utilizando el software MASS 6.1.2.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como mediana [RIQ] o media ± desviación estándar y las categóricas, como valor absoluto y porcentaje. La presunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk. En las comparaciones se utilizaron las pruebas de la t de Student y la U de Mann Whitney para variables continuas y la de la χ^2 para las categóricas.

Para evaluar la evolución basal, al sexto mes y a largo plazo de los distintos parámetros de RMC se realizó un ANOVA de medidas repetidas.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ y se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 29 pacientes, 24 (83%) eran varones, con una media de edad de 59 ± 11 años. Hemos comparado las características de nuestro grupo de estudio con las de los pacientes del TECAM-piloto a los que no se realizó RMC a largo plazo, sin encontrar diferencias en cuanto a perfil clínico, tamaño del infarto o terapia administrada (tabla 1). La tabla 2 refleja el seguimiento al sexto mes y largo plazo (63,5 [58-75] meses) del total de pacientes del TECAM-piloto.

Tabla 1
Características del grupo de estudio (29 pacientes) y comparación con el grupo de pacientes sin seguimiento por resonancia a largo plazo (35 pacientes)

	Grupo con RM a largo plazo (n = 29)	Grupo sin RM a largo plazo (n = 35)	p
FRCV			
Tabaquismo	19 (66)	19 (54)	0,362
Dislipemia	14 (48)	11 (31)	0,169
Hipertensión arterial	12 (41)	12 (34)	0,56
Diabetes mellitus	5 (17)	4 (11)	0,72
Localización del infarto			0,835
Anterior	23 (79)	27 (77)	
No anterior	6 (21)	8 (23)	
Arteria causante del infarto			0,632
Descendente anterior	23 (79)	27 (77)	
Coronaria derecha	4 (14)	7 (20)	
Circunfleja	2 (7)	1 (3)	
Tipo revascularización			0,406
Angioplastia tras fibrinolisis	20 (69)	25 (71)	
Angioplastia primaria	6 (21)	6 (17)	
Angioplastia tardía (> 12 h)	3 (10)	4 (11)	
Viabilidad en el ecocardiograma con dobutamina	7 (24)	8 (23)	0,999
Tratamiento al alta			
AAS	28 (97)	33 (94)	0,999
Clopidrogrel	24 (83)	31 (89)	0,72
Anticoagulantes	3 (10)	5 (14)	0,72
Bloqueadores beta	26 (90)	34 (97)	0,321
Antagonistas del calcio	1 (3)	1 (3)	0,999
IECA	23 (79)	23 (66)	0,228
ARA-II	1 (3)	1 (3)	0,999
Tiempo dolor-reperfusión (min)	173 [93-330]	150 [90-225]	0,75
Tiempo dolor-fibrinolisis	145 [90-200]	135 [90-180]	0,67
Tiempo dolor-aguja	480 [300-840]	720 [240-1.320]	0,446
CPK máxima (U/l)	2.370 [1.281-4.450]	2.098 [1.331-4.221]	0,912
Troponina T máxima (ng/ml)	6,1 [3,1-11,4]	6,3 [3,2-10,7]	0,871
Días SCACEST-implante celular	11 [8-14]	9 [7-11]	0,012
Número de células implantadas	75×10^6 [55-120]	79×10^6 [48-90]	0,395
$CD34^+$ (%)	0,92 [0,65-1,45]	1,1 [0,82-1,7]	0,254
$CD133^+$ (%)	0,66 [0,4-0,98]	0,76 [0,54-1,2]	0,462
$CD117^+$ (%)	2 [1,2-2,6]	2,3 [1,6-3]	0,144

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CPK: creatincinasa; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RM: resonancia magnética; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2
Seguimiento del grupo total de pacientes del TECAM-piloto al sexto mes y a largo plazo

	Sexto mes	Largo plazo
RMC		
VTDVI (ml)	166 ± 46	–
VTSVI (ml)	84 ± 40	–
IMR	1,4 ± 0,38	–
FEVI (%)	51 ± 12	–
Eventos clínicos en el seguimiento	17 (27)	11 (17%)
IAM/angina	8 (13)	6 (9)
Nueva ACTP	4 (6)	4 (6)
Muerte cardiovascular	0	0
Muerte no cardiovascular	0	4 (8%)
Neoplasia	0	3
Neumonía	0	1
Otros	6 (9)	3 (5)
Complicación vascular femoral	2	0
AIT	1	0
Flutter auricular	1	0
Infección local	2	0
Implante de desfibrilador	0	3
Clase clínica III o IV de la NYHA	0	0

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AIT: accidente isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IMR: índice de motilidad regional; NYHA: *New York Heart Association*; RMC: resonancia magnética cardiaca; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Evolución de los parámetros de función ventricular

Los resultados de la RMC basal, al sexto mes y largo plazo se muestran en las figuras 1 y 2. No observamos diferencias estadísticamente significativas en los volúmenes telediastólico (VTD) ni telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo entre los tres estudios. Se observó una mejora significativa en la FEVI al sexto mes (47,6 ± 8,9% frente a 52,7 ± 11,6%; p = 0,001), que se mantenía a largo plazo (fig. 2) (52,4 ± 11,8%; p = 0,01 frente a basal, y p = 0,999 frente a sexto mes). También encontramos una mejora significativa en el índice de motilidad regional al sexto mes (1,52 ± 0,32 basal frente a 1,35 ± 0,36 al sexto mes, p = 0,004); no obstante, esta mejora no se observa a largo plazo (1,43 ± 0,34, p = 0,353 frente a basal).

No hemos encontrado ningún factor asociado a la mejora de la FEVI en nuestros pacientes. No obstante, el pequeño tamaño muestral limita la validez de esta observación.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan que la terapia celular produce una mejoría temprana de la función ventricular, que se mantiene a largo plazo, como ya se ha apuntado en estudios previos.

La mayoría de los estudios en terapia celular tienen un seguimiento limitado (3-6 meses) y en la mayoría de ellos el trasplante de CMMO tras el infarto conlleva una discreta pero significativa mejora de los parámetros de función ventricular[1,4,6]. Son escasos los estudios que analizan el efecto a largo plazo de esta terapia y sus resultados son controvertidos. El estudio BOOST[1] (*BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration*) mostró una mejora significativa de la FEVI mediante RMC al sexto mes en el grupo con terapia celular. Sin embargo, en el seguimiento a 18 meses[3] las diferencias entre ambos grupos desaparecieron, por la mejoría del grupo control que se igualaba al grupo de trasplante celular. En un subestudio del REPAIR-AMI[5] (*Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study*) con seguimiento a 12 meses mediante RMC, se observó una mejora significativa de los parámetros de función ventricular y remodelado en relación con el trasplante de CMMO, pero sólo en los pacientes con una peor FEVI basal. En el seguimiento a 3 años del ensayo ASTAMI[7] (*Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction*) el trasplante intracoronario de CMMO no se asoció a una mejora de la FEVI, en comparación con el grupo control. El estudio de Cao et al[8], con seguimiento hasta los 4 años con ecocardiograma, encontró una mejora significativa, desde el sexto mes de seguimiento, de la FEVI y algunos parámetros de remodelado en el grupo de trasplante intracoronario de CMMO. Esta mejora se mantenía a largo plazo.

Se han propuesto varias explicaciones a las diferencias observadas entre los distintos estudios: pequeño tamaño muestral, distintas técnicas de imagen utilizadas en el seguimiento, tiempo infarto-implante celular, procesamiento celular o diferentes dosis de CMMO administradas.

El mecanismo por el cual la terapia con CMMO produce mejoría en la función ventricular es controvertido y se han propuesto varias hipótesis: algunos estudios han observado mejoras significativas en los parámetros de remodelado, fundamentalmente una disminución del VTS en el seguimiento[4-6,8]. Otros autores han señalado que la mejora puede deberse a un aumento del índice de motilidad regional en la zona perinfarto[1,3]. Sin embargo, otros trabajos muestran mejoras en la FEVI sin encontrar diferencias en los parámetros de remodelado ventricular[1,4]. En nuestro grupo no hemos encontramos variaciones significativas en el VTD o el VTS

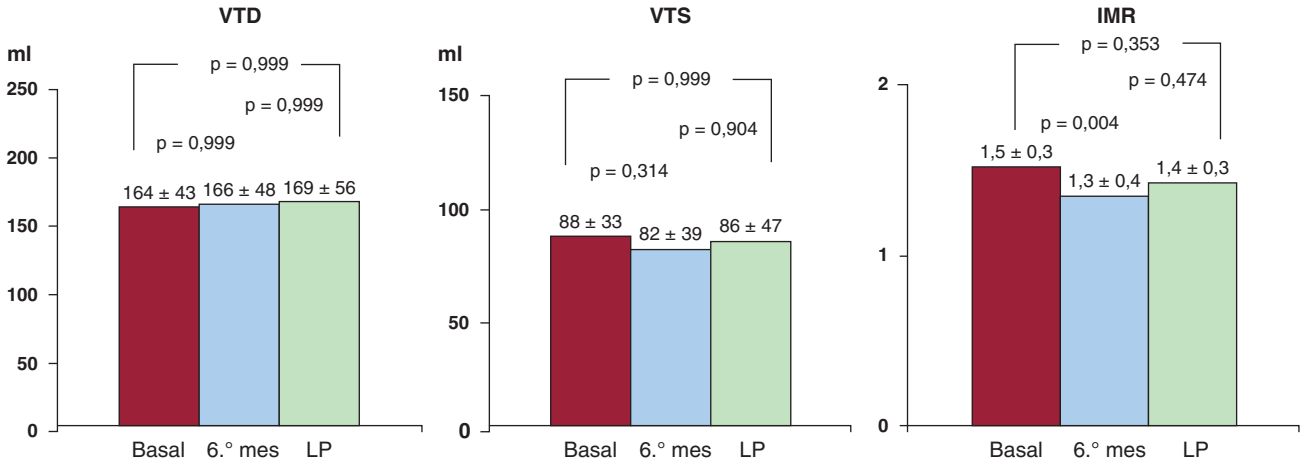

Figura 1. Evolución de los parámetros de función ventricular. IMR: índice de motilidad regional; LP: largo plazo; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

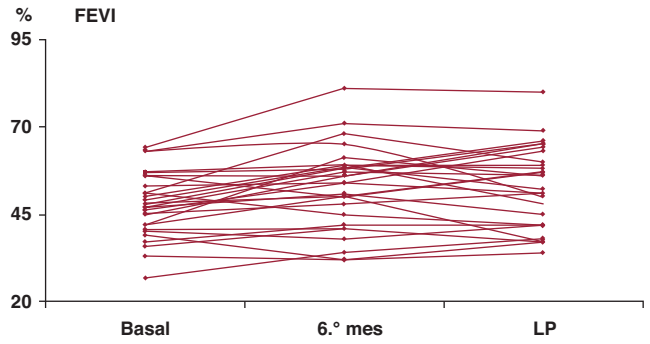

Figura 2. Evolución de la fracción de eyección. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LP: largo plazo.

entre el estudio basal, al sexto mes y a largo plazo, por lo que la mejora de la FEVI en nuestros pacientes no está producida por estos parámetros. Sí observamos una mejora significativa al sexto mes en el índice de motilidad regional, lo que podría explicar el incremento inicial de la FEVI. Sin embargo, esta mejora inicial desaparecía en el seguimiento a largo plazo, por lo que no puede ser la causa de la mejoría de la función ventricular en nuestro grupo. Sin duda, el pequeño tamaño muestral limita la capacidad para encontrar diferencias en estos parámetros.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es la falta de un grupo control, por lo que no podemos concluir que la mejora de la FEVI observada en nuestros pacientes esté relacionada con el trasplante de CMMO en mayor medida que con el tratamiento estándar tras el infarto. Otra limitación es el escaso número de pacientes, que puede haber influido en que no hayamos observado variaciones significativas en los volúmenes ventriculares o índice de motilidad a largo plazo. Además, no se ha realizado RMC en el seguimiento a largo plazo a todos los pacientes del estudio original, lo que puede ser un sesgo de selección; no obstante, las características del infarto y el tratamiento administrado no difieren entre los pacientes seguidos y los no seguidos. Es evidente que se necesitan estudios multicéntricos, aleatorizados y con un periodo de seguimiento largo para poder confirmar nuestros resultados y determinar el verdadero papel de la terapia con CMMO en el remodelado postinfarto tras un SCACEST.

FINANCIACIÓN

Estudio parcialmente financiado por la Red Cooperativa de Enfermedades Cardiovasculares, RECAVA del Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Avilés FF, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sánchez A, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2004;57:201–8.
3. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST trial. Circulation. 2006;113:1287–94.
4. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. Eur Heart J. 2008;29:1807–18.
5. Dill T, Schächinger V, Rolf A, Möllmann S, Thiele H, Tillmanns H, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the REPAIR-AMI cardiac magnetic resonance imaging substudy. Am Heart J. 2009;157:541–7.
6. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Circulation. 2003;108:2212–8.
7. Beitnes JO, Hopp E, Lunde K, Solheim S, Arnesen H, Brinchmann JE, et al. Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: the ASTAMI randomised, controlled study. Heart. 2009;95:1983–9.
8. Cao F, Sun D, Li C, Narsinh K, Zhao L, Li X, et al. Long-term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up. Eur Heart J. 2009;30:1986–94.