

Terapia celular en el infarto agudo de miocardio extenso

Pedro L. Sánchez y Francisco Fernández-Avilés

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La investigación con células madre en pacientes con infarto agudo de miocardio se ha convertido en pocos años en una realidad en nuestro país. Desde los primeros estudios sobre seguridad hemos pasado al diseño de estudios aleatorizados y controlados que pretenden estudiar si la administración de esta terapia es eficaz. En este sentido, para comprender por qué el estudio de Suarez de Lezo et al¹ merece este comentario editorial debe esbozarse en primer lugar la corta historia de la terapia celular en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Los primeros estudios con terapia celular en el contexto del infarto agudo de miocardio se desarrollaron hace aproximadamente 5 años y, lógicamente, tuvieron como objetivo fundamental el análisis de la seguridad y factibilidad de esta nueva modalidad terapéutica²⁻⁷. Todos eran estudios pequeños sin grupo control. Como todavía ocurre, ya entonces se contemplaban dos modalidades de aplicación de las células: la inyección intracoronaria de progenitores o la estimulación de la médula ósea con factores de crecimiento. Estas sustancias, de uso común en la clínica hematológica cotidiana, aumentan espectacularmente la producción de células progenitoras por parte del tejido medular, lo que promueve su movilización desde el estuche óseo hasta el torrente circulatorio, desde donde pasan teóricamente a colonizar los tejidos dañados. Una vez comprobada la factibilidad de dicho tratamiento y la ausencia de efectos secundarios graves, se comenzaron a realizar estudios de eficacia basados en objetivos equivalentes (generalmente sobre la evolución del remodelado ventricular izquierdo postinfarto). En esta segunda fase, los diseños contemplaron ya un grupo control sin tratamiento activo, pero no fue más allá de la comparación en las dos formas de aplicación mencionadas. En este punto, se amplió el tipo de células madre utilizadas, aunque siempre con subpoblaciones procedentes de la médula ósea⁸. Fueron estos estudios comparativos los que trajeron los primeros interrogantes científicos.

Así, aunque se comprobó que después de la infusión intracoronaria las células anidan efectivamente en el miocardio, también pudo comprobarse que dicho anidamiento afecta a una proporción tanto mayor cuanto más alta es la proporción de progenitores de la solución inyectada⁹. Curiosamente, también se observó que el uso de algunas subpoblaciones medulares, como CD133, se asociaba con un riesgo de reestenosis mayor del esperado tras la angioplastia con *stent* desnudo en el infarto reciente. Asimismo, se observó un incremento de la reestenosis esperable si se administraban factores de crecimiento previos a la inyección intracoronaria¹⁰. Sin embargo, lo más relevante hasta ahora ha sido la discrepancia de resultados, con efectos neutros en algunos estudios sobre la función ventricular y positivos en otros⁸. Por tanto, a día de hoy, bien por inyección intracoronaria, bien por estimulación, las únicas células madre utilizadas en el tratamiento del infarto agudo de miocardio son las procedentes de médula ósea, cuya eficacia, medida de acuerdo con objetivos subrogados, es cuestionable.

¿Qué aporta entonces el artículo de Suárez de Lezo et al¹ a lo que ya conocemos?

En este artículo los autores demuestran un profundo conocimiento y dominio del estudio intravascular de la fisiopatología cardíaca y, en concreto, de la función ventricular izquierda global y regional, lo que resulta francamente envidiable en estos tiempos de desprecio supino de estos métodos por parte de la comunidad «intervencionista». Junto con ello, hay otros valores destacables en este interesantísimo trabajo.

Primero, el diseño es novedoso. Nunca antes se habían comparado estas 3 estrategias de tratamiento: inyección intracoronaria sin estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (sí con estimulación), estimulación con G-CSF y tratamiento convencional como grupo control.

Segundo, el incremento en la fracción de eyección en el grupo de tratamiento intracoronario es el mayor observado hasta el momento y duplica el beneficio que hasta ahora conocíamos. Bajo nuestro punto de vista, y en esto coincidimos con los autores, esto podría explicarse porque todos los pacientes presentaban un infarto anterior extenso, con deterioro importante de la función ventricular, mayor en términos absolutos que los pacientes aleatorizados en otros estudios. Es conocido,

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 357-65

Correspondencia: Dr. F. Fernández-Avilés.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. Madrid. España.
Correo electrónico: faviles@secardiologia.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

tras los resultados del estudio BOOST¹¹ y REPAIR-AMI¹², que a mayor deterioro en la función ventricular, mayor beneficio del tratamiento intracoronario. Además, el número global de progenitores administrados fue superior al de estudios previos, sobre todo si tenemos en cuenta la subpoblación CD34+. Es importante subrayar, por otra parte, que el pequeño tamaño de la muestra limita la generalización de estos hallazgos y que la ventana de tiempo para estimar la función ventricular basal por angiografía (entre 3 y 12 días) es quizás demasiado amplia. Tal y como los mismos autores argumentan, en ese intervalo de tiempo la fracción de eyección podría haberse modificado significativamente de forma natural.

Tercero, los resultados en el grupo que recibió G-CSF cuestionan nuevamente su eficacia y resultan decepcionantes. La movilización farmacológica de células madre de médula ósea con G-CSF es una alternativa terapéutica muy atractiva, ya que es un método no invasivo fácilmente aplicable. Sin embargo, los resultados neutros del estudio de Suárez de Lezo et al¹ coinciden con los obtenidos en otros ensayos clínicos sobre la eficacia del G-CSF con diseño aleatorizado doble ciego y grupo control tratado con placebo¹³⁻¹⁵. En ellos no se encontraron diferencias en el tamaño del infarto, los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. Las razones que pueden explicar estos resultados son varias. Podría ser que el momento en el que se administra el G-CSF no sea el apropiado para conseguir un reclutamiento suficiente de células. De hecho, mientras que en los ensayos en los que se encuentra un beneficio con este tratamiento, éste se inicia inmediatamente después del infarto, en los estudios con resultados neutros el comienzo del tratamiento es más tardío⁸. También es posible que las células movilizadas sean subpoblaciones inactivas, o que en el diseño del estudio no se hayan establecido objetivos adecuados. Por último, puede ser simplemente que este modo de tratamiento sea ineficaz. Algo muy clarificador: no parece que la dosis justifique la falta de beneficio, ya que la dosis total administrada en este estudio es la mayor utilizada hasta el momento, en pacientes con infarto de miocardio, al prolongarse el tratamiento hasta los 10 días.

Cuarto, todos los pacientes fueron tratados con un *stent* recubierto de rapamicina, sin que se observase un incremento en el riesgo de reestenosis ni ningún fenómeno trombótico asociado con el uso de *stents* recubiertos con fármacos.

Y, quinto, y probablemente más importante: nuestro país está a la vanguardia en este tipo de tratamientos y en ellos se involucra un número rápidamente creciente de grupos de investigación clínica. Ello coincide con la corriente que propugna la conveniencia de realizar ensayos clínicos controlados aleatorizados de tamaño medio que confirmen la seguridad de estas estrategias y respondan a cuestio-

nes mecánicas que pueden limitar o potenciar la eficacia de la terapia con células madre, incluidos el tipo y la estirpe celular, la dosis, la repetición, la asociación o no con factores estimulantes de la producción medular o de la proliferación en el tejido diana, el método de administración, la cronología, etc.¹⁶. Es obvio que, paralelamente, deben realizarse investigaciones preclínicas en escenarios próximos a la clínica humana que profundicen también en estos aspectos y analicen particularmente el tipo celular más adecuado para cada situación, si es que existe¹⁷.

Por tanto, desde este momento prehistórico de la trayectoria de la terapia celular de reparación miocárdica, puede afirmarse que el estudio de Suárez de Lezo et al¹ invita objetivamente al optimismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez de Lezo J, Herrera C, Pan M, Romero M, Pavlovic D, Segura J, et al. Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:357-65.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913-8.
3. Assmus B, Schachinger 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.
4. Kuethe F, Figulla HR, Voth M, Richartz BM, Opfermann T, Sayer HG, et al. Fritzenwanger M, Hoffken K, Gottschild D, Werner GS. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:424-8.
5. 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.
6. Suárez de Lezo J, Torres A, Herrera I, Pan M, Romero M, Pavlovic D, et al. Efectos de la movilización de células madre mediante el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior revascularizado percutáneamente. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:253-61.
7. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Penarrubia MJ, De la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:742-8.
8. Sánchez PL, San Román JA, Villa A, Fernández ME, Fernández-Avilés F. Contemplating the bright future of stem cell therapy for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3 Suppl 1:138-51.
9. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Herstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2005;111:2198-202.
10. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 2004;363:751-6.
11. 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.
12. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-21.
 13. Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1003-10.
 14. Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation*. 2006;113:1983-92.
 15. Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE, et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1712-21.
 16. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, Fernández-Avilés F, Galinanes M, Janssens S, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:1338-40.
 17. Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. Es urgente basar los ensayos clínicos sobre terapia celular en datos sólidos obtenidos en animales experimentales relevantes para los humanos. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59:1175-89.