

Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida

José Suárez de Lezo^a, Concepción Herrera^b, Manuel Pan^a, Miguel Romero^a, Djordje Pavlovic^a, José Segura^a, Joaquín Sánchez^b, Soledad Ojeda^a y Antonio Torres^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción y objetivos. La influencia de la revascularización precoz y del tratamiento regenerativo sobre la función ventricular en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) resulta difícil de separar. En el presente estudio se analizan 3 grupos de pacientes con infarto de miocardio anterior revascularizado con función ventricular deprimida (fracción de eyección [FE] < 45%). Nuestro propósito fue comparar los cambios en la función ventricular entre los pacientes con y sin tratamiento regenerativo.

Métodos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir una infusión intracoronaria de células mononucleares autólogas de la médula ósea (grupo I; n = 10), la administración sistémica de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) (grupo II; n = 10), o como grupo control (grupo III; n = 10). En los pacientes del grupo I la infusión intracoronaria de células fue efectuada 7 ± 2 días tras el IAM. Los pacientes del grupo II recibieron inyección subcutánea de G-CSF (10 µg/kg/día) durante 10 días consecutivos, comenzando 5 días después del IAM. Se efectuaron estudios de función ventricular basalmente y a los 3 meses de seguimiento.

Resultados. Se observó un incremento neto medio del 20% en FE en el grupo I, frente a un 4% (p < 0,01) y un 6% (p < 0,05) en los grupos II y III, respectivamente.

Conclusiones. La infusión intracoronaria de células mononucleares de la médula ósea en pacientes con IAM y función ventricular deprimida se asocia con una recuperación funcional a corto plazo de mayor proporción que la publicada previamente. Sin embargo, la movilización de células madre con G-CSF no tuvo una influencia significativa en la recuperación funcional.

Palabras clave: Células madre. Factor estimulante de colonias granulocíticas. Infarto agudo de miocardio.

Regenerative Therapy in Patients With a Revascularized Acute Anterior Myocardial Infarction and Depressed Ventricular Function

Introduction and objectives. It is difficult to distinguish the effects early revascularization and regenerative therapy have on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction (AMI). This study was an investigation into three groups of patients who had a revascularized anterior wall AMI and depressed left ventricular function (i.e., ejection fraction < 45%). The aim was to compare changes in left ventricular function between patients who received regenerative therapy and those who did not.

Methods. Patients were randomly assigned to receive either an intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells (Group I; n=10) or systemic administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (Group II; n=10), or to a control group (Group III; n=10). In Group I, intracoronary infusion was carried out 7(2) days after AMI. Group-II patients received a 10-day course of subcutaneous G-CSF injections, 10 µg/kg per day starting 5 days after AMI. Ventricular function was assessed at baseline and 3-month follow-up.

Results. A 20% increase in mean ejection fraction was observed in Group I, compared with increases of 4% (P<.01) and 6% (P<.05) in Groups II and III, respectively.

Conclusions. Intracoronary infusion of mononuclear bone marrow cells in patients with AMI and poor ventricular function was associated with better short-term functional recovery than previously reported. However, mobilization of stem cells by G-CSF did not have a significant influence on functional recovery.

Key words: Stem cells. Granulocyte colony-stimulating factor. Acute myocardial infarction.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 346-8

Correspondencia: Dr. J. Suárez de Lezo.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, 1. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: grupo_corpal@arrakis.es

Recibido el 23 de noviembre de 2006.
Aceptado para su publicación el 18 de enero de 2007.

INTRODUCCIÓN

La influencia favorable de la revascularización precoz sobre la función ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) ha sido ampliamente estudiada¹⁻⁷. El tratamiento regenerativo podría proporcionar un sustancioso beneficio adicional en pacientes con IAM revascularizado. Sin em-

ABREVIATURAS

BMC: células de la médula ósea.

CFR: reserva coronaria.

CK-MB: isoenzima MB de la creatinasa.

DA: descendente anterior.

FE: fracción de eyección.

G-CSF: factor estimulante de colonias
granulocíticas.

MNBMC: células mononucleares de la médula ósea.

VI: ventrículo izquierdo.

bargo, aún es difícil diferenciar y caracterizar ambos tipos de beneficio en estudios clínicos. En la actualidad se están evaluando distintas estrategias regenerativas. En algunos estudios⁸⁻¹⁶ se ha mostrado que la infusión intracoronaria de células de la médula ósea (BMC) en pacientes con IAM produce un remodelado favorable del ventrículo izquierdo (VI) y una mejora de la fracción de eyección (FE). Además, se dispone de pruebas obtenidas en modelos animales¹⁷ y en diferentes estudios en humanos¹⁸⁻²³ que indican que la movilización de BMC mediante citocinas puede propiciar un anidamiento en el corazón infartado y promover cierto grado de reparación. Sin embargo, hay controversia sobre la eficacia del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)^{18,24} y aún se precisa información adicional al respecto, ya que el tratamiento con citocinas representaría un método no invasivo de regeneración miocárdica altamente deseable. En el presente estudio hemos comparado estas 2 estrategias regenerativas frente a un grupo control de pacientes. Nuestro objetivo fue valorar si la inyección intracoronaria de BMC autólogas y el tratamiento con G-CSF tienen una capacidad comparable para restaurar la función ventricular tras un IAM. Para esta comparación, hemos seleccionado a pacientes con IAM anterior y función ventricular deprimida, con el fin de analizar mejor los cambios en la recuperación funcional.

MÉTODOS**Diseño del estudio**

El estudio fue diseñado para comparar 3 grupos de pacientes con IAM anterior revascularizado. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a formar parte de un grupo control o a recibir tratamiento regenerativo, bien mediante la inyección intracoronaria de células o bien mediante la movilización de células con la administración sistémica de G-CSF. El estudio fue aprobado por los comités éticos institucionales. Desde enero de 2005 hemos estudiado prospectivamente a 30 pacientes con IAM anterior que alcanzaron todos los

criterios de inclusión y firmaron un consentimiento informado para participar en este estudio. Los pacientes fueron asignados para recibir infusión intracoronaria de BMC (grupo I, n = 10), la administración subcutánea de G-CSF (grupo II, n = 10) o para formar parte del grupo control con tratamiento convencional (sin tratamiento regenerativo) (grupo III, n = 10). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: *a)* pacientes con IAM anterior que llegaran al hospital en las primeras 12 h desde el comienzo de los síntomas; *b)* función ventricular deprimida (FE angiográfica < 45%); *c)* reperfusión precoz de la arteria descendente anterior (DA), bien mediante la administración intravenosa de fibrinolíticos o bien mediante rescate con intervención percutánea si fracasara la trombólisis, y *d)* en todas las ocasiones era preciso la revascularización con *stents* de la arteria DA causante del infarto anterior, lo cual era mandatorio para entrar en el estudio. Como criterios de exclusión se observaron los siguientes: *a)* edad > 80 años; *b)* aparición de complicaciones mecánicas del IAM o shock cardiogénico; *c)* enfermedad hematológica concomitante, y *d)* enfermedad sistémica maligna o premaligna. Una vez superados estos criterios después del primer cateterismo, los pacientes que aceptaron entrar en el estudio fueron aleatoriamente asignados a cada grupo. El principal propósito del estudio era comparar los estudios seriados de función ventricular y reserva coronaria realizados en condiciones basales y a los 3 meses de seguimiento mediante cateterismo cardíaco en todos los grupos. La recuperación funcional a los 3 meses fue analizada mediante la ganancia de FE y otros índices de función ventricular angiográfica. También se valoraron los cambios en la potenciación postextrasistólica del ventrículo izquierdo analizados en cada grupo de pacientes.

Grupos de pacientes

Todos los pacientes fueron inicialmente tratados en la unidad coronaria de acuerdo con sus condiciones clínicas y hemodinámicas. Todos ellos recibieron de forma precoz fibrinolíticos intravenosos a la llegada al hospital. En todos se efectuó revascularización con *stent*, bien en un cateterismo precoz como procedimiento de rescate (n = 3) o bien en un cateterismo realizado entre 3 y 5 días después del infarto en los pacientes con éxito en la reperfusión secundaria a los fibrinolíticos (n = 27). Una vez establecida la idoneidad para el estudio y conseguido el consentimiento informado para participar, los pacientes fueron aleatorizados mediante llamada telefónica. La extensión del IAM fue evaluada mediante el pico de creatinasa y mediante el Σ en milímetros de la onda Q del electrocardiograma (ΣQ) realizado antes del alta hospitalaria. Todos los pacientes fueron dados de alta con un tratamiento sistemático que incluía un régimen antitrombótico y fármacos reductores de la poscarga. La clase

funcional (New York Heart Association) fue valorada a los 3 meses de seguimiento.

Grupo I

Todos los 10 pacientes de este grupo recibieron un segundo cateterismo cardiaco a los 5-12 días del IAM (7 ± 2 días), en el que se efectuó una infusión intracoronaria de células mononucleares de la médula ósea (MNBMC) en el área infartada. La mañana de este cateterismo se extrajo un volumen de 80-100 ml de médula ósea bajo anestesia local y aspiración de la cresta ilíaca. Las células fueron aisladas mediante gradiente de densidad con centrifugado con técnica de Ficoll-Hypaque en un dispositivo semiautomático COBE 2991 estéril. Tras 3 lavados, las MNBMC fueron filtradas y resuspendidas en 10 ml de cloruro sódico al 0,9%, al que se añadió un 0,1% de heparina preservada. Se obtuvieron porciones alícuotas para el recuento celular y el análisis citofluorométrico del contenido de células CD34+.

Las células fueron directamente transferidas a la zona infartada mediante el uso de un catéter balón coaxial que se ubicó en el segmento del implante del *stent*. El tamaño del balón se ajustó al tamaño del vaso para conseguir una oclusión completa durante la infusión y conseguir así un flujo estancado en la porción distal durante la inyección. Se evitó de esta manera el reflujo hacia atrás de las células infundidas, favoreciéndose con el flujo estancado la exposición celular a la zona infartada. La suspensión celular fue infundida a través del orificio distal del catéter balón durante 2-4 min.

Grupo II

Una vez alcanzada con éxito la revascularización con *stent*, los 10 pacientes de este grupo recibieron la administración subcutánea durante 10 días de G-CSF recombinado (Neupogen, Amgen, Thousand Oaks, California), comenzando el día 5 post-IAM en una dosis de 5 $\mu\text{g/kg}$ cada 12 h. Se obtuvieron muestras de sangre periférica los días 0, 3, 5 y 10 de la administración, para determinar el recuento de leucocitos y células CD34+ circulantes, así como sus derivados inmunofenotípicos. Para cuantificar las células CD34+ y los progenitores presentes en sangre periférica, se utilizó la citometría de inmunofluorescencia de 3 colores de acuerdo con las guías ISHAGE²⁵.

Grupo III

En todos los pacientes asignados al grupo control ($n = 10$) se consiguió la reperusión precoz con los fibrinolíticos y se efectuó una ulterior revascularización con *stents* de la arteria DA 3-5 días después del IAM. Se efectuaron estudios de función ventricular en dicho

cateterismo, que fue considerada la condición basal para evaluar la extensión del daño miocárdico y el estado funcional.

Cateterismo cardiaco diagnóstico y terapéutico

En todos los pacientes se efectuó un cateterismo izquierdo diagnóstico que incluía una ventriculografía izquierda y coronariografía. En todos ellos se llevó a cabo la revascularización con *stent* de la arteria DA entre 0 y 5 días post-IAM. En todos los casos se utilizó un *stent* Cypher® (Johnson&Johnson, Cordis, Miami, Florida) para el tratamiento de la lesión causante. En 10 pacientes se requirió el implante de *stents* adicionales en sitios remotos no relacionados con la arteria causante. Durante los procedimientos terapéuticos, los pacientes recibieron 2 mg/kg de heparina no fraccionada, tras lo cual se continuó con heparina de bajo peso molecular (Fragmin®) 10.000 U anti-Xa/día, ticlopidina 500 mg/día y aspirina 150 mg/día, durante 4 semanas. A los 3 meses de seguimiento se efectuó un nuevo cateterismo cardiaco en los 30 pacientes, en el que se repitieron los estudios funcionales en condiciones similares a las de los estudios basales.

Estudios de función ventricular

En cada condición de estudio se efectuó al menos una ventriculografía izquierda en proyección oblicua-anterior derecha a 30°. En todos los grupos, la ventriculografía basal se obtuvo entre 3 y 12 días tras el IAM, mientras que la tardía se efectuó en todos ellos a los 3 meses de seguimiento. Durante cada ventriculografía de estudio se intentó obtener un latido sinusal y otro postextrasistólico para el análisis, con vistas a estudiar la reserva contráctil del ventrículo izquierdo. Los latidos postextrasistólicos fueron obtenidos mediante la inducción de latidos prematuros con el propio catéter, una vez obtenido un ciclo cardiaco sinusal bien opacificado. En todas las ocasiones, el intervalo R-R' del latido prematuro inducido y de la pausa postextrasistólica fueron registrados y medidos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en dichos intervalos (tabla 1).

Los cálculos y las medidas de la función ventricular fueron efectuados en nuestro propio laboratorio, donde las siluetas telediastólica y telesistólica fueron dibujadas mediante el sistema CASS por 2 expertos angiografistas que desconocían el grupo de los pacientes y la condición de estudio. Se obtuvieron los volúmenes y la FE, y se analizó la motilidad regional. Se utilizó el método de Sheehan¹ para el estudio de la asinergia, dividiendo las siluetas superimpuestas en 100 radios de acortamiento sistólico de la pared, desde telediástole a telesístole. El segmento de contracción anormal (SCA) se definió como el porcentaje de radios que mostraran

TABLA 1. Datos basales clínicos y angiográficos

	Grupo I (infusión células)	Grupo II (G-CSF)	Grupo III (control)	p
Edad (años)	52 ± 12	54 ± 9	55 ± 11	NS
Sexo (varón)	8	9	7	NS
Tiempo de recanalización (h)	4 ± 2	5 ± 3	4 ± 3	NS
CK pico (U/dl)	4.455 ± 1.573	4.936 ± 3.091	3.063 ± 1.672	NS
CK-MB pico (U/dl)	464 ± 264	579 ± 472	248 ± 197	NS
ΣQ	26 ± 16	34 ± 19	25 ± 9	NS
Fracción de eyección (%)	37 ± 5	39 ± 5	38 ± 6	NS
Presión telediastólica (mmHg)	30 ± 8	29 ± 10	25 ± 7	NS
SCA (%)	32 ± 12	36 ± 11	28 ± 14	NS
N.º de radios afectados (%)	40 ± 16	47 ± 14	36 ± 11	NS
Potenciación post-PVC (%)	15 ± 8	11 ± 7	13 ± 8	NS
Reserva coronaria	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,4	NS
Intervalo RR (ms)	983 ± 172	890 ± 161	935 ± 179	NS
Intervalo RR' (ms)	465 ± 111	600 ± 166	580 ± 288	NS
Intervalo R'R (ms)	1.152 ± 280	1.155 ± 227	940 ± 314	NS

CK: creatinincasa; CK-MB: isoenzima MB de la creatinincasa; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; PVC: contracción ventricular prematura; SCA: segmento de contracción anormal.

acinesia o discinesia. Las áreas de la pared anterior afectada por el infarto incluyeron el SCA junto con las cuerdas hipocinéticas que rodeaban a dicho segmento. Por tanto, el comportamiento funcional de la zona infartada del miocardio tras el tratamiento fue observada de forma seriada, favoreciendo así la evaluación de la posible recuperación. La evolución seriada de la reserva contráctil fue valorada por la potenciación postextastólica.

Velocidad de flujos y reserva coronaria

Se utilizó el sistema FloMap® (Cardiometrics; Mountain View; California). Los estudios basales de reserva coronaria (CFR) fueron realizados inmediatamente tras el implante del *stent*. Se introdujo una guía Doppler de 0,014 pulgadas cuya punta se ubicó distalmente al segmento tratado de la DA, y se registraron las velocidades de flujo de forma continua. El pico medio de velocidad se obtuvo basalmente y tras la administración de un bolo intracoronario de 60 µg de adenosina. Se calculó la CFR como la relación entre la máxima velocidad de flujo durante el efecto pico de la adenosina y la velocidad de flujo basal. A los 3 meses de seguimiento se repitió un estudio Doppler similar en todos los pacientes siguiendo la misma metodología.

Estudio estadístico

Todos los datos se presentan como media ± desviación típica. Se utilizó el test de la t de Student para datos pareados para comparar las medias en cada grupo, mientras que el análisis de la varianza y el test de Scheffé se utilizaron para comparar medias entre grupos. Los coeficientes de correlación de Pearson (r) se calcularon para valorar las asociaciones lineales. Se

efectuó un cálculo del poder estadístico ($1 - \beta$) para la comparación de la ganancia en la FE. Se aceptaron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos, angiográficos y de laboratorio

En la tabla 1 se muestran los principales hallazgos clínicos y angiográficos basales en los 3 grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de tiempo de recanalización, elevación enzimática pico, ΣQ o parámetros basales de función ventricular. Todos los pacientes sobrevivieron al IAM. Doce de ellos necesitaron fármacos inotrópicos durante la fase aguda. Ningún paciente presentó complicaciones secundarias a cualquier estudio hemodinámico realizado durante la fase hospitalaria o el seguimiento. En los pacientes del grupo I, el número total de células mononucleares infundidas fue de $9 \pm 3 \times 10^8$. De ellas, $17 \pm 13 \times 10^6$ fueron CD34+. Los pacientes del grupo II evidenciaron una movilización significativa mediante la elevación de leucocitos circulantes y células CD34+ durante la administración G-CSF. Los valores máximos de progenitores circulantes se observaron el día 5 tras el comienzo de la administración de G-CSF. En la tabla 2 se resumen estos hallazgos. En la valoración clínica realizada a los 3 meses de seguimiento, 24 pacientes estaban en clase funcional I, 4 pacientes estaban en clase funcional II y 2 pacientes se encontraban en clase funcional III. No hubo reestenosis en el estudio hemodinámico realizado a los 3 meses. El diámetro mínimo de la luz del segmento tratado fue de $2,6 \pm 0,7$ mm y la pérdida luminal tardía fue de $0,3 \pm 0,4$ mm. No hubo dife-

TABLA 2. Células infundidas y movilizadas

	Grupo I Células infundidas	Grupo II Células circulantes
MNC ($\times 10^8$)	9 $\pm$ 3	–
CD34+ cells ($\times 10^6$)	17 $\pm$ 13	–
Leucocitos ($\times 10^6$ /ml) (día 5 de tratamiento)	–	48 $\pm$ 16
Leucocitos ($\times 10^6$ /ml) (día 10 de tratamiento)	–	54 $\pm$ 16
Granulocitos ($\times 10^6$ /ml) (día 5 de tratamiento)	–	43 $\pm$ 15
Granulocitos ($\times 10^6$ /ml) (día 10 de tratamiento)	–	42 $\pm$ 16
Células CD34+ ($\times 10^3$ /ml) (día 5 de tratamiento)	–	88 $\pm$ 79
Células CD34+ ($\times 10^3$ /ml) (día 10 de tratamiento)	–	29 $\pm$ 25

MNC: células mononucleares.

rencias en la clase funcional o en las medidas luminales entre los distintos grupos.

Volúmenes ventriculares y función cardiaca

En la tabla 3 se muestran los cambios observados en los volúmenes del ventrículo izquierdo y en los parámetros funcionales en los 3 grupos. Se observó una reducción significativa en los volúmenes durante el seguimiento en el grupo I. En cambio, los pacientes de los grupos II y III no tuvieron reducciones similares de los volúmenes ventriculares en el seguimiento. La FE aumentó significativamente durante el seguimiento en

el grupo I, y no se observaron cambios significativos en los grupos II y III. La proporción de la recuperación de la FE durante el seguimiento no fue diferente entre los grupos II y III. Además, el porcentaje del SCA y de los radios afectados se redujo significativamente durante el seguimiento en el grupo I, pero no mostró cambios significativos en los grupos II y III.

Grado de recuperación funcional

En la tabla 4 se muestra la ganancia neta observada en parámetros funcionales en los 3 grupos. Los pacientes del grupo I siempre mostraron una ganancia favorable en la FE que osciló entre un +11 y un +34%. Los pacientes del grupo II mostraron una ganancia en la FE que osciló entre un –22 y un +18%. La ganancia en la FE en pacientes del grupo control (grupo III) osciló entre –6 y +21%. La ganancia en FE, SCA y número de radios afectados fue significativamente mayor en pacientes tratados con infusión de células intracoronarias. Se observó una correlación significativa ($r = 0,81$; $p < 0,001$) entre la ganancia en la FE y la reducción en el número de radios afectados en la pared anterior, lo que indica que los aumentos en la función global fueron principalmente secundarios a la recuperación de la pared anterior infartada. Los pacientes del grupo I mostraron una mejora significativa, no sólo en la FE del latido sinusal, sino también en la del latido postextrasistólico, lo cual no se observó en los grupos restantes (fig. 1). Este hallazgo puede indicar una mejoría funcional adicional de la reserva contráctil en los pacientes que recibieron transferencia de células intracoronarias. Se observó una correlación inversa signifi-

TABLA 3. Volúmenes y función ventricular izquierda

	Grupo I (infusión de células)		Grupo II (G-CSF)		Grupo III (control)	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses	Basal	3 meses
VTVDI (ml/m ²)	142 $\pm$ 35	134 $\pm$ 29	141 $\pm$ 21	182 $\pm$ 46	140 $\pm$ 30	159 $\pm$ 43
VTSVI (ml/m ²)	89 $\pm$ 27	61 $\pm$ 19	87 $\pm$ 15	110 $\pm$ 50	83 $\pm$ 25	87 $\pm$ 35
FE (%)	37 $\pm$ 5	58 $\pm$ 9	37 $\pm$ 5	42 $\pm$ 14	39 $\pm$ 6	45 $\pm$ 8
SCA (%)	33 $\pm$ 12	8 $\pm$ 10	39 $\pm$ 7	25 $\pm$ 16	27 $\pm$ 13	16 $\pm$ 9
Radios afectados (%)	47 $\pm$ 6	24 $\pm$ 17	52 $\pm$ 6	44 $\pm$ 20	46 $\pm$ 11	36 $\pm$ 20

6-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; FE: fracción de eyección; SCA: segmento de contracción anormal; VTVDI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo.

TABLA 4. Ganancia neta en recuperación funcional

	Grupo I (infusión células)	Grupo II (G-CSF)	Grupo III (control)	p (ANOVA)
Ganancia en FE	20 $\pm$ 8	4 $\pm$ 13 ^a	6 $\pm$ 10 ^b	0,003
Ganancia en SCA	–20 $\pm$ 15	–12 $\pm$ 11	–6 $\pm$ 3 ^b	0,05
Ganancia en radios afectados	–26 $\pm$ 11	–9 $\pm$ 16 ^b	–12 $\pm$ 12	0,05
Ganancia en CFR	0,9 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,7	NS
Ganancia en Σ Q	–12 $\pm$ 10	–13 $\pm$ 10	–6 $\pm$ 5	NS

6-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; CFR: reserva coronaria; FE: fracción de eyección; SCA: segmento de contracción anormal.

^ap < 0,01 frente a grupo I.

^bp < 0,05 frente a grupo I.

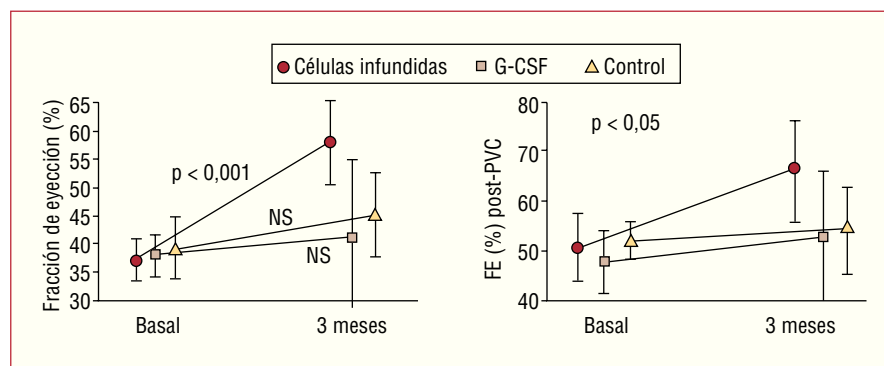


Fig. 1. Representación gráfica de la fracción de eyección en latido sinusal y postextrasistólico en los 3 grupos. FE: fracción de eyección; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; PVC: contracción ventricular prematura.

cativa ($r = -0,45$; $p = 0,02$) entre la CK pico y la ganancia en FE, lo que indica una peor recuperación funcional en pacientes con mayor daño valorado por métodos enzimáticos. La potenciación postextrasistólica basal se correlacionó ($r = 0,39$; $p = 0,04$) con la ganancia en FE sinusal durante el seguimiento. Además, hubo una correlación significativa ($r = 0,80$; $p < 0,001$) entre la FE postextrasistólica a los 3 meses y la ganancia neta en la FE sinusal. La CFR no se correlacionó con los parámetros de función ventricular y la ganancia en CFR tampoco se correlacionó con la ganancia en la FE en ningún grupo.

DISCUSIÓN

Terapia de reperfusión

Las modernas estrategias de reperfusión consiguen una recuperación funcional en una proporción significativa de pacientes que presentan un IAM, lo que se ha asociado con una mejora de la supervivencia. Sin embargo, esto no siempre ocurre así y otra proporción de pacientes no recupera la función o incluso la empeora, a pesar de la reperfusión y revascularización precoz. Los factores que influyen en estas evoluciones diferentes tras las terapias de reperfusión en el IAM han sido ampliamente estudiados^{2,4,6,7}. El tiempo de la reperfusión, junto con una adecuada recuperación del flujo coronario, son de capital importancia^{2,6}. La determinación de una concentración baja de CK pico, un parámetro que estima la extensión de la necrosis, también ha sido identificado como un potente predictor independiente de una subsecuente recuperación funcional^{4,6}. Por tanto, diferentes factores y condiciones pueden influir en el grado de recuperación funcional tras un IAM en cada paciente.

La valoración de la recuperación funcional también precisa una consideración aparte. La mejora de la motilidad regional en la zona infartada no es inmediata y sigue un curso que puede variar en la fase inicial. Inmediatamente tras la reperfusión puede incluso observarse un ligero empeoramiento de la función global, que parece asociarse con una reducción de la hiperci-

nesia compensadora en las zonas no infartadas^{4,5}. Se ha considerado que el tiempo ideal para valorar el estado funcional final tras el daño del miocardio del IAM es de 3 días desde éste⁵. En un estudio multicéntrico⁷ se observó que la mayor parte de las mejorías funcionales ocurrieron alrededor del día 14 tras el IAM. A los 90 días se observó una recuperación completa en el 22% de los pacientes y casi la mitad de ellos mostró una mejoría $> 5\%$ en la fracción de eyección, mientras que el 16% de los pacientes estudiados mostró un empeoramiento de la fracción de eyección $> 5\%$. Por tanto, actualmente sabemos que la reperfusión precoz y la revascularización en el IAM, combinado con estrategias farmacológicas modernas, consiguen un amplio espectro de recuperación funcional que oscila entre un claro empeoramiento y una recuperación completa. Este dato debe ser tenido en cuenta a la hora de evaluar el posible beneficio de una nueva terapia coadyuvante para el IAM en estudios clínicos.

Movilización con G-CSF

La movilización de células madre mediante la administración de G-CSF ha sido otro tipo de terapia que ha causado expectación en los últimos tiempos. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la movilización de células madre inducidas por el G-CSF han sido también cuestionados. En diferentes estudios clínicos se han evaluado la seguridad y la factibilidad del G-CSF recombinado en pacientes con IAM¹⁸⁻²³. En un estudio clínico se observó un aumento de la frecuencia de reestenosis coronaria intra-stent¹⁸. Sin embargo, la mayor parte de los estudios clínicos indican que la administración de G-CSF puede proporcionar beneficios de recuperación funcional y no tiene influencia en la posible reestenosis coronaria. Recientemente, Zohnhofer et al²⁴ han demostrado que la movilización de células madre mediante G-CSF en pacientes con IAM y reperfusión mecánica con éxito no tiene influencia en el tamaño del infarto, la función ventricular o la reestenosis coronaria. Los resultados de nuestro estudio confirman esta línea de evidencia y muestran de nuevo que los pacientes que reciben G-CSF y revasculariza-

TABLA 5. Número de células infundidas y recuperación funcional en estudios previos

Autor y referencia bibliográfica	Células infundidas ($\times 10^6$)	Células CD34+ infundidas ($\times 10^6$)	FE basal (%)	Ganancia en FE (%)
Strauer et al ⁸	0,28	0,59 $\pm$ 0,78	51 $\pm$ 14	2
Assmus et al ⁹	—	7,35 $\pm$ 7,3	52 $\pm$ 9	8
Britten et al ¹⁰	2,38 $\pm$ 0,79	5,5 $\pm$ 2,8	44 $\pm$ 10	5
Fernández Avilés et al ¹²	0,78 $\pm$ 0,41	—	51 $\pm$ 7	6
Schächinger et al ¹³	2,13 $\pm$ 0,75	2,6 $\pm$ 2,5	50 $\pm$ 10	8
Wollert et al ¹¹	24,6 $\pm$ 9,4	9,5 $\pm$ 6,3	50 $\pm$ 10	7
Janssens et al ¹⁴	1,72 $\pm$ 0,72	2,8 $\pm$ 1,7	49 $\pm$ 7	3
Lunde et al ¹⁵	0,68 ^a	0,7 ^a	42 $\pm$ 11	8
Schächinger et al ¹⁶	2,36 $\pm$ 1,74	3,6 $\pm$ 3,6 ^b	48 $\pm$ 9	5,5
Nuestro estudio	9 $\pm$ 3	17 $\pm$ 13	37 $\pm$ 5	20

FE: fracción de eyección.

^aMediana.^bCD34+, CD133+, CD45+.

ción con *stent* no difieren del grupo control. Sin embargo, aún persisten muchas cuestiones sobre el papel de la citocinas como tratamiento del IAM. Se producen respuestas individuales en relación con el número de progenitores circulantes tras la administración de G-CSF que pueden variar ampliamente entre pacientes. En un estudio previo hemos observado una correlación directa y significativa entre los valores circulantes de progenitores movilizados obtenidos en el día 5 tras el comienzo del tratamiento con G-CSF y la ganancia en la FE durante el seguimiento, lo que parece indicar una mayor recuperación funcional cuando hay valores altos de progenitores circulantes²². Actualmente, parece que el tratamiento con G-CSF en infartos revascularizados proporciona un amplio grado de recuperación funcional, pero éste no difiere del observado en los grupos de control. Diferentes razones podrían explicar por qué el tratamiento con G-CSF fracasaría en la promoción de una regeneración miocárdica significativa. Una explicación biológica podría basarse en la pérdida de propiedades de las células progenitoras movilizadas. La exposición de células madre a citocinas como el G-CSF ha demostrado inducir cambios en la expresión de moléculas de adhesión, tanto *in vivo*, con propósitos de movilización, como *in vitro* en la expansión de cultivos²⁶. La pérdida de propiedades adhesivas en las células circulantes podría dificultar su potencial anidamiento en el miocardio infartado.

Infusión intracoronaria de células de la médula ósea

En diferentes estudios realizados en humanos se ha demostrado que la inyección intracoronaria de BMC autóloga puede tener un efecto beneficioso en el remodelado ventricular postinfarto. Además, se han observado mejorías significativas en la función ventricular que oscilan en una mejora de la fracción de eyección del 2-9%⁸⁻¹⁶. El mecanismo biológico que explica estos efectos beneficiosos aún resulta desconocido. Los resultados de este estudio muestran claramente que los

pacientes que recibieron terapia coadyuvante con la infusión intracoronaria de células de la médula ósea tuvieron una importante mejoría en la función ventricular (ganancia neta del 20% en la FE), que fue significativamente diferente de una mejora media del 4 y el 6% en los pacientes del grupo II y III, respectivamente. Además, los pacientes que recibieron infusión intracoronaria de células mostraron durante el seguimiento un aumento significativo en la máxima capacidad contráctil (FE postextrasistólica), lo cual no se observó en los pacientes de los grupos II y III. La potenciación postextrasistólica proporciona un estímulo efectivo para detectar la reserva contráctil en pacientes con disfunción miocárdica isquémica²⁷. El análisis de esta capacidad podría ayudar a discriminar entre la recuperación funcional observada en ciertos pacientes con IAM revascularizado de la recuperación adicional proporcionada por un tratamiento regenerativo efectivo. La detección de una respuesta similar o peor en la reserva contráctil durante el seguimiento puede representar la falta de viabilidad del tejido necrosado. Sin embargo, las mejoras en la reserva contráctil durante el seguimiento representan un beneficio adicional.

La ganancia neta media del 20% en FE observada en nuestros pacientes del grupo I contrasta con los valores menores observados en otros estudios⁸⁻¹⁶, en los que se efectuó de forma similar una infusión intracoronaria de células en pacientes con IAM (tabla 5). Dos razones podrían explicar estas diferencias. Por un lado, el número total de células CD34+ infundidas directamente en nuestro estudio es de 2 a 5 veces mayor que el publicado con anterioridad. Una mayor concentración de progenitores infundidos localmente en el miocardio infartado podría desempeñar un papel a la hora de proporcionar mejores respuestas funcionales durante el seguimiento. En estudios experimentales realizados con ratas, Schuster et al²⁸ observaron que un aumento del número de angioblastos que traficaban en la zona infartada resultó en una neovascularización dependiente de la

dosis, con el desarrollo de capilares progresivamente mayores de tamaño. Hofmann et al²⁹ han realizado recientemente un control del anidamiento miocárdico y la biodistribución de BMC tras la inyección terapéutica en pacientes con IAM, y han demostrado que una pequeña fracción de células trasplantadas con infusión intracoronaria anidó en el miocardio, mientras que no se detectaron células anidadas tras la infusión intravenosa de células marcadas. Por tanto, el número y el tipo de células infundidas, el método de preparación y la vía de administración podrían desempeñar un papel importante. Un hematólogo experto podría intentar obtener la mayor cantidad posible de células mononucleares de la médula ósea, porque el número de células transferidas podría influir en el resultado final. Por otro lado, en la mayor parte de estudios que evalúan los cambios en la función ventricular en el IAM tras el tratamiento celular se observa una FE basal que se acerca a valores normales (media del 50%). En pacientes con infartos pequeños y, en consecuencia, una fracción de eyección casi normal, el beneficio funcional de un tratamiento dado puede resultar más difícil de evaluar si no se investiga la reserva contráctil. El estudio comparativo de infartos grandes con una función ventricular deprimida puede detectar mejor el grado de recuperación funcional. En el estudio REPAIR-AMI¹⁶ se han mostrado también mejores respuestas funcionales en pacientes con IAM y función ventricular deteriorada.

CONCLUSIONES

La principal limitación de nuestro estudio es el reducido número de pacientes estudiados, aunque posee un poder estadístico suficiente para detectar un 14% de diferencia en la ganancia de la FE entre los grupos (poder del 91,6%). La estricta selección de pacientes fue diseñada para analizar infartos extensos localizados en el mismo territorio e irrigados por la misma arteria. El estudio de un modelo uniforme de IAM puede limitar el número de observaciones, pero podría también mejorar la exactitud de la observación. Por otro lado, el pequeño tamaño de la muestra no garantiza la eficacia de la aleatorización ni la distribución homogénea entre grupos de los parámetros basales que podrían también influir en cambios en la función ventricular, a pesar de no mostrar diferencias significativas.

Concluimos que la inyección intracoronaria de células de la médula ósea en pacientes con infarto anterior revascularizado y función ventricular seriamente deteriorada promueve una mejoría funcional a corto plazo en la zona infartada de mayores proporciones que las publicadas con anterioridad. Esta recuperación funcional también parece proporcionar una mayor reserva contráctil, como se deduce de la potenciación postextrasistólica. Por el contrario, la movilización de células

madre con G-CSF en pacientes con IAM anterior y revascularización mecánica no tuvo una influencia significativa en el grado de recuperación funcional que fuera diferente de la de un grupo control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Krebber HJ, Dodge HT. Effect of interventions in salvaging left ventricular function in acute myocardial infarction: a study of intracoronary streptokinase. *Am J Cardiol.* 1983;52:431-8.
2. Sheehan FH. Determinants of improved left ventricular function after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:937-44.
3. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, Von Essen R, et al. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:289-300.
4. Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Segura J, Sancho M. Determinants of functional recovery after thrombolytic therapy. *Rev Esp Cardiol.* 1988;41:426-36.
5. Schmidt WG, Sheehan FH, Von Essen R, Uebis R, Effert S. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1989;63:497-502.
6. Lancellotti P, Albert A, Berthe C, Pierard LA. Full recovery of contraction late after myocardial infarction: determinants and early predictors. *Heart.* 2001;85:521-6.
7. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and the early afterload reduction therapy study. *Ann Intern Med.* 2001;134:451-8.
8. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cells transplantation in humans. *Circulation.* 2002;106:1913-8.
9. 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.
10. 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.
11. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Lichtenberg SR, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2004;364:141-8.
12. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarrubia 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.
13. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1690-9.
14. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:113-21.
15. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Ege-land T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1199-209.

16. Schächinger 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.
17. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10344-9.
18. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial. *Lancet*. 2004;363:751-6.
19. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, et al. Prevention of left ventricular remodeling with G-CSF after acute myocardial infarction: Final one-year results of the FIRSTLINE-AMI trial (Front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by granulocyte colony-stimulating factor). *Circulation*. 2005;112:73-80.
20. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Schmidt H, Rehders T, Körber T, et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction using granulocyte-colony stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation*. 2005;112:3097-106.
21. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J*. 2005;26:1838-45.
22. Suárez de Lezo J, Torres A, Herrera I, Pan M, Romero M, Pavlovic DJ, 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.
23. Kuethe F, Figulla HR, Herzau M, Voth M, Fritzenwanger M, Opfermann T, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150:1-7.
24. 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.
25. Keeney M, Chin-Yee I, Weir K, Popma J, Nayar R, Sutherland DR. Single platform flow cytometry absolute CD34+ cell counts based in the ISHAGE guidelines International Society of Hematology and Graft Engineering. *Cytometry*. 1998;34:61-70.
26. Herrera C, Sánchez J, Torres A, Pascual A, Rueda A, Álvarez MA. Pattern of expression of CXCR4 and adhesion molecules by human CD34+ cells from different sources: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica*. 2004;89:1037-45.
27. Dyke SH, Cohn B, Gorlin R, Sonnemblick EH. Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extrasystolic potentiation. *Circulation*. 1974;50:694-9.
28. Schuster MD, Kocher A, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, et al. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:525-32.
29. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2005;111:2198-202.