

# Células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica

## Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica

Detección Temprana de Tecnologías  
Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

LLANOS MENDEZ, AURORA

Células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca secundaria a isquemia miocárdica / Aurora Llanos Méndez, Rebeca Isabel Gómez. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

77 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.)

1. Células madre 2. Insuficiencia cardíaca I. Isabel Gómez, Rebeca II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

**Autores:** Aurora Llanos-Méndez y Rebeca Isabel-Gómez.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía Consejería de Salud

**JUNTA DE ANDALUCIA**

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja. 41020

Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es) Web:

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

ISBN: 978-84-17163-12-9

NIPO: 731-18-041-9

Cita sugerida: Llanos Méndez A, Isabel Gómez R. Células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca secundaria a isquemia miocárdica. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2018.

*Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia*

# Células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca secundaria a isquemia miocárdica

## Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

### INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD



# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



# Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez.
- Obtención de los datos: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Aurora Llanos Méndez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Miguel Ángel Romero Moreno, Cardiólogo intervencionista del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Lista de tablas y figuras .....	13
Datos generales .....	15
Nombre de la tecnología .....	15
Compañía comercial o elaboradora del producto.....	15
Breve descripción de la tecnología .....	15
Población diana.....	17
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología .....	17
Área de especialización/abordaje .....	19
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	19
Desarrollo y uso de la tecnología .....	21
Grado de desarrollo de la tecnología .....	21
Tipo y uso de la tecnología .....	21
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología .....	21
Relación con tecnologías previas.....	21
Tecnología alternativa en uso actual .....	21
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual .....	25
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	25
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica .....	27
Incidencia/prevalencia.....	27
Carga de la enfermedad .....	27
Requerimientos para usar la tecnología.....	31
Requerimiento de infraestructura y formación .....	31
Coste y precio unitario .....	31
Riesgos y seguridad .....	33
Eficacia/efectividad .....	35
Resultado de la búsqueda .....	35
Descripción y calidad de los artículos.....	35
Principales resultados .....	43
Evaluación económica .....	49
Impactos.....	51
Impacto en salud.....	51

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología .....	51
Impacto económico de la tecnología .....	51
Impacto en la organización .....	52
Recomendaciones e investigaciones en curso .....	53
Investigación en curso.....	53
Guías y directrices.....	53
Puntos clave.....	55
Bibliografía .....	57
Anexos.....	61
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica .....	61
Anexo 2. Estrategia de búsqueda .....	63
Anexo 3. Diagrama de flujo .....	66
Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios .....	76

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características de la terapia con células madre cardiopoyéticas .....	17
Tabla 2. Definición de insuficiencia cardiaca en función de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo .....	18
Tabla 3. Comparación de los estadios de IC de la ACC/AHA y la Clasificación Funcional NYHA.....	19
Tabla 4. Tratamiento farmacológico indicado en pacientes con IC sintomática con FEVI reducida (NYHA clase II-IV) .....	22
Tabla 5. Carga de enfermedad (en AVAD) atribuible a las enfermedades cardiovasculares en España en el año 2006 (por sexo) .....	29
Tabla 6. Evaluación de la seguridad.....	34
Tabla 7. Características de la población e intervención de los estudios incluidos.....	38-40
Tabla 8. Resultados sobre eficacia.....	46
Tabla 9. Modelo multivariante de la asociación entre características basales y el cambio en el volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento.....	47
Tabla 10. Modelo multivariante de la asociación entre características basales y el cambio en volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento incluyendo el número de inyecciones .....	47
Tabla 11. Cambios en volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento en función del número de inyecciones.....	48
Figura 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	42
Figura 2. Factibilidad del procedimiento .....	43



# Datos generales

## Nombre de la tecnología

Terapia con células madres autólogas dirigida de forma cardiogénica (cardiopoyéticas) de administración intramiocárdica. Bajo el nombre comercial C3BS-CQR-1 o C-Cure®.

## Compañía comercial elaboradora del producto

Desarrollado por Celyad (S.A., Mont-Saint-Guibert, Bélgica) (antigua Cardio3 Biosciences) bajo el nombre comercial C3BS-CQR-1 (C-Cure®).

## Breve descripción de la tecnología

La terapia celular regenerativa cardiopoyética C3BS-CQR-1, es la segunda generación de terapia con células madre a partir de un producto preparado procedente de cultivo y replicación de células autólogas de médula ósea, derivadas de células madre mesenquimales diferenciadas posteriormente en células madre cardiopoyéticas. El abordaje es endoventricular percutáneo. Mediante un acceso femoral, las células resultantes se administran a través de un catéter de inyección endoventricular con aproximadamente  $600 \times 10^6$  células en unas 20 inyecciones para regenerar el tejido cardiaco dañado<sup>1</sup>, para conseguir tanto incrementar la viabilidad como mejorar la función ventricular y el remodelado<sup>2</sup>, en aquellos pacientes que presentan una disfunción cardiaca como consecuencia de una isquemia miocárdica<sup>1</sup>.

## Mecanismo de acción

El producto C3BS-CQR-1 tiene dos modos de acción:

- Directamente a través de la proliferación, injerto y diferenciación terminal de las células inyectadas.
- Indirectamente a través del efecto beneficioso de los factores excretados por las células trasplantadas a través del llamado “efecto paracrino”, que mediante la secreción de citoquinas, promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de otros tipos celulares en el área de infarto. Además, poseen no solo bajo potencial inmunogénico, sino también cierta capacidad de inmunosupresión<sup>3</sup>.

## Fases del procedimiento

La obtención y procesado de las células madre cardiopoyéticas es el siguiente<sup>1,4</sup>:

1. En primer lugar se realiza un aspirado de médula ósea procedente de cresta ilíaca (volumen de 65-85 ml).
2. Transporte a una temperatura de 2-8°C al laboratorio para proceder al aislamiento y expansión de las células madre mesenquimales. La duración máxima del envío debería ser 72 horas.
3. Posteriormente se diferencian en cardiomiocitos añadiendo factores de crecimiento que dan lugar al producto C3BS-CQR-1. Las células se cultivan durante 5 días en un medio de cultivo Eagle Modificado de Dulbecco con glucosa alta enriquecido con lisado plaquetario 5 %. Los factores de crecimiento cardiogénico que contiene son:
  - a. 2,5 ng/ml de factor de crecimiento transformante  $\beta$ ,
  - b. 5 ng/ml de proteína morfogenética ósea 4,
  - c. 5 ng/ml de activina A,
  - d. 10 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblastos 2,
  - e. 100 ng/ml cardiotrofina,
  - f. 1 U/ml  $\alpha$ -trombina, potenciada por una diaminopirimidina (100 nM 2-[(4-metoxifenil) amino]-4-pirimidinil).
4. Siguiendo un sistema cerrado de criopreservación, el C3BS-CQR-1 se empaqueta y envía manteniendo una temperatura de -130°C o inferior. El producto final debe ser usado en un plazo de 72 horas.
5. Las células de progenitores cardiacos se inyectan en el corazón usando un catéter (C-Cath<sup>TM</sup> o NOGA® XP System) que se introduce vía femoral. El catéter C-Cath<sup>TM</sup> ha sido creado por Celyad para reducir el riesgo de perforación miocárdica, aumentar la estabilidad de la aguja y aumentar la dinámica de los fluidos y así mejorar la retención<sup>5</sup>. El sistema de navegación cardiaca NOGA XP (*Biologics Delivery Systems Group, de Cordis Corporation*) cuenta con un catéter Myostar 8-F. Permite una reconstrucción en 3D del corazón a través de electrogramas cardiacos<sup>6</sup>. Basándose en estas imágenes, se identifican las áreas en las que inyectar el tratamiento. Estas zonas se localizan en base a dos criterios, la electricidad y el movimiento, pues en el área infartada cae la electricidad y el movimiento es nulo. Las zonas isquémicas presentan electricidad normal y bajo movimiento<sup>7</sup>.

**Tabla 1. Características de la terapia con células madre cardiopoyéticas**

	<b>Especificaciones</b>
<b>Número de células</b>	$\geq 600 \times 10^6$ y $\leq 1,2 \times 10^9$ células viables/10 ml por extracción
<b>Viabilidad de las células</b>	$\geq 70$ % por extracción
<b>Esterilidad</b>	Negativo
<b>Endotoxina</b>	$\leq 3$ EU/ml
<b>Micoplasma</b>	No añadido en el proceso
<b>Pureza</b>	Prueba qPCR para CD34, osteocalcina, FABP4, Sox9, nestina, MHC7
<b>Identidad/homogeneidad</b>	$\geq 85$ % de células cardiopoyéticas por extracción demuestran translocación nuclear MEF2c mediante inmunofluorescencia

Fuente: Bartunek *et al.* (2013)<sup>4</sup>

## Población diana

Pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica con reducción de la fracción de eyección.

## Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La enfermedad cardiovascular comprende un amplio espectro de entidades patológicas. En muchas de estas enfermedades, y como paradigma de ellas el infarto agudo de miocardio (IAM) extenso, la evolución puede dirigirse hacia la pérdida de las funciones contráctiles y la insuficiencia cardíaca<sup>3,8</sup>. El desarrollo de los desfibriladores implantables, los recientes avances farmacológicos y las estrategias de re-perfusión han reducido la mortalidad precoz tras un IAM y optimizado el control crónico de los pacientes cardiopatas, aunque también han originado un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca entre los supervivientes<sup>3</sup>. Inmediatamente después de un IAM, el proceso de reparación se inicia con una migración activa de células inflamatorias, reclutamiento de fibroblastos cardíacos y el remodelado eventual de la matriz extracelular dirigido a estabilizar el área y restaurar la función ventricular. Sin embargo, la pérdida de cardiomiocitos y la sustitución por tejido fibroso lleva a una dilatación progresiva, adelgazamiento de la pared y desarrollo de insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>. Aproximadamente un 30-40 % de los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca crónica tienen una etiología isquémica<sup>8</sup>.

La insuficiencia cardiaca se podría definir como una anomalía estructural o funcional del corazón que condiciona un fallo en el aporte del oxígeno necesario a los tejidos, o la necesidad de unas presiones de llenado anormalmente elevadas para hacerlo<sup>9</sup>. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) establece tres tipos de insuficiencia cardiaca en función de la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (Tabla 2). Define la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida si se cumplen las siguiente condiciones: la presencia de síntomas y signos típicos de insuficiencia cardiaca y objetivarse una FEVI reducida<sup>10</sup>. La mayoría de los estudios existentes sobre insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, incluyen a pacientes con fracción de eyección inferior o igual a 35 o 40 %. Estos pacientes son en los que se reconoce el concepto de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida<sup>10</sup>.

Además, la clasificación funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* se ha utilizado para describir la severidad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio<sup>10</sup>. En la guía de práctica clínica del *American College of Cardiology Foundation* y *American Heart Association* del 2013 se establece una comparación entre los estadios de enfermedad y la clasificación funcional de la *New York Heart Association*<sup>11</sup> (Tabla 3).

**Tabla 2. Definición de insuficiencia cardiaca en función de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo**

Criterio	IC con FEVI reducida	IC con FEVI en rango medio	IC con FEVI preservada
1	Síntomas ± signos*	Síntomas ± signos*	Síntomas ± signos*
2	FEVI < 40 %	FEVI 40-49 %	FEVI ≥ 50 %
3	-	1. Niveles elevados de péptido natriurético† 2. Al menos un criterio adicional: a. enfermedad cardiaca estructural relevante (HVI y/o DAI) b. disfunción diastólica	

DAI: dilatación aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca

\*Los signos pueden no estar presentes en estadios iniciales de la IC, especialmente en las que tienen FEVI preservada, y en pacientes tratados con diuréticos

†péptido natriurético tipo-B (BNP)>35 pg/ml y/o fracción terminal del BNP (NT-proBNP) >125 pg/ml

**Tabla 3. Comparación de los estadios de IC de la ACC/AHA y la Clasificación Funcional NYHA**

	Estadios de la IC de la ACC/AHA	Clasificación Funcional NYHA	
<b>A</b>	Alto riesgo de IC pero sin enfermedad cardiaca estructural ni sintomatología de IC	Ninguno	
<b>B</b>	Enfermedad cardiaca estructural pero sin síntomas ni signos de IC	I	Sin limitación para la actividad física La actividad física habitual no causa síntomas de IC
<b>C</b>	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas iniciales o habituales de IC	I	Sin limitación para la actividad física La actividad física habitual no causa síntomas de IC
		II	Ligera limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física habitual provoca síntomas de IC
		III	Marcada limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física inferior a la habitual provoca síntomas de IC
<b>D</b>	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas	IV	Imposible llevar cualquier actividad física sin presentar síntomas de IC, o síntomas de IC con el reposo

ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association

La insuficiencia cardiaca con FEVI reducida parece tener diferentes perfiles epidemiológicos y etiológicos con respecto a la FEVI preservada. Los pacientes con FEVI reducida son más jóvenes, de sexo masculino y se encuentra con menor frecuencia historia de hipertensión o fibrilación auricular, con mayor frecuencia de historia de IAM<sup>10</sup>.

## Área de especialización/abordaje

Cardiología. Cirugía cardiaca.

## Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- **Ruano R, López A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Trasplante de células madre en insuficiencia cardiaca. [Stem cell transplantation in heart failure] Buenos Aires: Institute for**

**Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rápida No. 414. 2015<sup>12</sup>:** el objetivo de los autores fue evaluar la evidencia disponible en cuanto a la eficacia, seguridad de la terapia con células madre de médula ósea en la insuficiencia cardiaca. Los autores concluyeron que la evidencia encontrada fue de baja calidad dada la heterogeneidad de los estudios, el alto riesgo de sesgo y la falta de estudios que evalúen el beneficio, la efectividad y la seguridad a largo plazo. No obstante, no se recogió información relativa a la tecnología C-Cure®.

- **Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016<sup>13</sup>:** el objetivo fue realizar una evaluación crítica de la evidencia en cuanto a seguridad y eficacia de la terapia con células madre derivadas de médula ósea autóloga en la enfermedad isquémica crónica del corazón y la insuficiencia cardiaca congestiva. Los autores concluyeron que se encontró una baja calidad de la evidencia en cuanto a que el tratamiento con células madre de médula ósea reduzca la mortalidad y mejore la FEVI a corto y largo plazo. Podría, sin embargo, reducir la incidencia de IAM no fatal y mejorar la clase funcional NYHA en estos enfermos. Los resultados deben interpretarse con cautela ya que existió falta de precisión. Este trabajo recogió la publicación de Bartunek et al. (2013)<sup>4</sup>.
- **Autologous mesenchymal stem cell therapy (C-Cure®) for treating heart failure. ECRI. 2016<sup>14</sup>:** el trabajo de Bartunek *et al.*<sup>4</sup> mostró que el C-Cure® fue un tratamiento factible y seguro a los 2 años de seguimiento. A los 6 meses, los pacientes mejoraron la FEVI y los resultados de la prueba de los 6 minutos de marcha. No hubo evidencia de aumento en la toxicidad cardiaca o sistémica. Los autores prevén una utilización esperada de entre un 20-40 % de los pacientes elegibles, una introducción esperada en el sistema sanitario americano en un periodo de tiempo superior a 2 años, una mejora moderada en cuanto a la salud y calidad de vida de los pacientes, un moderado impacto económico, así como un importante impacto en el proceso e infraestructura.
- **C3BS-CQR-1 (C-Cure®) for heart failure secondary to ischaemic cardiomyopathy. NIHR HSRIC 2016<sup>15</sup>:** informe breve que describe la situación del tratamiento en el momento de la publicación, basado en el estudio C-CURE<sup>4</sup>.

# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo de la tecnología

Tratamiento que está en fase III de investigación. En la actualidad no tiene autorización de comercialización en la Unión Europea para ninguna indicación. Su uso está limitado a la investigación.

## Tipo y uso de la tecnología

Tratamiento.

## Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

El tratamiento está indicado para uso profesional en asistencia hospitalaria de tercer nivel.

## Relación con tecnologías previas

Tratamiento complementario a las terapias indicadas en cada caso. Dependiendo del grado de beneficio obtenido, C-Cure® podría reducir la necesidad de fármacos. No obstante, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos continuaron recibiendo el tratamiento farmacológico óptimo<sup>14</sup>.

## Tecnología alternativa en uso actual

Debido a su condición de enfermedad de larga evolución, existen diversos abordajes y estrategias implicadas en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.

## Tratamiento farmacológico

Desde el punto de vista farmacológico son varios los fármacos que han demostrado un beneficio pronóstico, disminuyendo la mortalidad y los ingresos hospitalarios. Entre éstos encontramos los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y los antagonistas

de los receptores para mineralocorticoides (ARM) o también llamados antagonistas de la aldosterona<sup>16</sup>. La sólida evidencia acumulada en los distintos ensayos clínicos hace que estos fármacos sean la base del tratamiento recomendado para estos pacientes en las distintas guías de práctica clínica (tratamiento farmacológico óptimo).

Es preciso considerar que los estudios que demostraron la efectividad de estos fármacos incluyeron pacientes con FEVI <35-40 %, por lo que es en este subgrupo concreto de pacientes donde la recomendación terapéutica está plenamente establecida<sup>16</sup>.

**Tabla 4. Tratamiento farmacológico indicado en pacientes con IC sintomática con FEVI reducida (NYHA clase II-IV)**

Recomendaciones	Clase*	Nivel de evidencia †
Un IECA, además de un betabloqueante, en pacientes sintomáticos para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC	I	A
Un betabloqueante, además de un IECA, en pacientes estables y sintomáticos para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC	I	A
Un ARM para pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y betabloqueantes para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC	I	A

ARM: antagonista de los receptores para mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*

\*Clase I de recomendación: evidencia y/o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, efectivo

†nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis

Fuente: Ponikowski *et al.*<sup>10</sup>

Otros tratamientos recomendados en estos pacientes serían:

- **Diuréticos:** para reducir los signos y síntomas de la congestión.
- **Inhibidor selectivo de la corriente I<sub>r</sub>:** Ivabridina está aprobada en Europa para su uso en pacientes con FEVI ≤35 % y en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca ≥75 pulsaciones por minuto.
- **Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide:** la evidencia sobre la efectividad de este tratamiento en todos los pacientes no es clara.

Por otro lado, constantemente aparecen nuevas moléculas como la combinación de sacubitrilo y valsartán (inhibidor de receptores de angiotensina-neprilisina), recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología como sustituto de IECA para la reducción del riesgo de hospitalización y muerte por insuficiencia cardiaca en pacientes ambulatorios

con FEVI reducida que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico óptimo con un IECA, un betabloqueante y un ARM (Clase I de recomendación con nivel de evidencia B)<sup>10,16,17</sup>.

## Tratamiento no farmacológico

La característica de cronicidad de esta enfermedad ha propiciado la investigación sobre el propio proceso asistencial y las distintas intervenciones no farmacológicas, como las medidas higiénico-dietéticas, la educación sanitaria o el uso de nuevas tecnologías<sup>16</sup>.

- Control programado tras el alta hospitalaria: se sugiere que tras el alta, sean referidos de forma programada para su control asistencial antes de 30 días.
- Medidas higiénico-dietéticas: recomendación débil en contra de restringir el consumo de sal de forma estricta (menos de 2 g/día) a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. También recomendación débil en contra de restringir severamente (menos de 1,5 l/día) la ingesta de líquidos y se sugirió, por consenso de expertos, que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva sean incluidos en actividades de educación sanitaria centrada en su enfermedad.
- Monitorización de los péptidos natriuréticos: recomendación débil a favor de la monitorización de los péptidos natriuréticos en el seguimiento especializado de los pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Programas de telemedicina: recomendación fuerte en la dirección de incluir a los pacientes en programas de seguimiento con apoyo de sistemas de telemedicina que incluyan registro remoto de variables clínicas, aunque dada la variedad de sistemas evaluados, se recomienda que el sistema de telemedicina se adapte al medio y al paciente.
- Rehabilitación cardiaca: recomendación fuerte a favor de la inclusión de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en programas de rehabilitación basada en el ejercicio, para evitar reingresos y mejorar la calidad de vida.

## Dispositivos no quirúrgicos

### 1. Desfibrilador automático implantable

La guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica establece una recomendación débil a favor de que en los pacientes mayores de 65 años con esta enfermedad, disfunción sistólica severa (FEVI < 35 %) y más de un mes tras IAM, se implante un desfibrilador automático para aumentar la supervivencia, siempre que no exista un deterioro funcional

o enfermedad asociada que determine un riesgo vital a medio plazo (1 año)<sup>16</sup>. Según la ESC, el desfibrilador implantable está recomendado (clase I de recomendación con nivel de evidencia A) tanto en prevención secundaria como primaria para la reducción del riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-III), una FEVI < 35 % y cardiopatía isquémica a pesar de haber estado 3 o más meses con terapia médica óptima, en la que se espera una supervivencia mayor a 1 año con buen estado funcional<sup>10</sup>.

## 2. Terapia de resincronización cardíaca

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) mejora el funcionamiento cardíaco en un grupo seleccionado de pacientes, mejorando la sintomatología y reduciendo mortalidad y morbilidad. La recomendación (clase I y nivel de evidencia A) se centra en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con un QRS de  $\geq 150$  ms de duración y morfología QRS de bloqueo de rama izquierda con FEVI  $\leq 35$  % a pesar del tratamiento médico óptimo<sup>10</sup>.

## 3. Otros dispositivos implantables

Para pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar del tratamiento médico y en los que no está indicada la TRC, existen nuevos dispositivos actualmente en investigación<sup>10</sup>. Uno de ellos es la modulación de la contractibilidad cardíaca, otra forma de terapia eléctrica de la insuficiencia cardíaca que consiste en la liberación de impulsos eléctricos al miocardio, no excitantes, de alta energía, durante el periodo refractario<sup>18</sup>. Otros dispositivos serían la estimulación del nervio vago, la estimulación de médula espinal, ablación del cuerpo carotídeo y la denervación renal, aunque ninguno ha mostrado mejoras en la sintomatología en ensayos clínicos<sup>10</sup>.

## Soporte circulatorio mecánico y trasplante cardíaco

El soporte circulatorio mecánico puede usarse para pacientes que no puedan estabilizarse con tratamiento médico. Para aquellos con insuficiencia cardíaca crónica refractaria al tratamiento, se podría implantar un dispositivo de asistencia ventricular izquierda<sup>10</sup>.

En el estadio final de la enfermedad, el trasplante cardíaco es el tratamiento aceptado<sup>10</sup>.

## Terapia celular regenerativa y terapias génicas

- Ixmyelocel-T (Vericel Corp., Cambridge, MA, USA): terapia de células madre autólogas en fase II de investigación.

- Terapia con diferentes estirpes celulares: células madre autólogas derivada de células mononucleadas de médula ósea y terapia con células mesenquimales indiferenciadas<sup>13</sup>.
- La terapia génica se basa en la posibilidad de que pueda mejorar la función cardíaca a través de una normalización de la expresión génica de las proteínas contráctiles<sup>19</sup>. Se han identificado varias posibles dianas para la terapia génica, entre otras, las siguientes: SERCA2a, SDF-1 (factor derivado de células estromales-1) o AC6 (adenil ciclasa tipo 6). Actualmente en fase de investigación clínica<sup>20</sup>.

## Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Las actuales estrategias terapéuticas son capaces de retrasar el progreso de la enfermedad, pero no pueden detenerlo o revertirlo. Además, la carga socioeconómica que se genera por el incremento del número de cardiopatías isquémicas incurables acentúa la necesidad de desarrollar nuevas terapias para la reparación cardíaca<sup>21</sup>.

## Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Este tratamiento ha recibido permiso por la FDA para la realización del ensayo clínico fase III CHART-2 en EE.UU. En mayo de 2012, Celyad recibió la autorización CE para el catéter de inyección intramiocárdica C-Cath®<sup>14</sup>.



# Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

## Incidencia/prevalencia

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca depende de la definición que se utilice, aunque aproximadamente es de 1-2 % de la población adulta en los países desarrollados, aumentando hasta  $\geq 10$  % en personas con edad superior a 70 años. El riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca a la edad de 55 años es de 33 % para hombre y 28 % para mujeres<sup>10</sup>. Datos de tendencia temporal basados en pacientes hospitalizados sugieren que la incidencia de insuficiencia cardiaca podría estar descendiendo más para la que tiene FEVI reducida que para la preservada.

El número de casos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida diagnosticados cada año en EE.UU asciende a 250.000, con una mortalidad de 25 % al año y de 50 % a los 5 años en personas sintomáticas. En España, según el estudio PRICE<sup>22</sup> (Prevalencia de Insuficiencia Cardiaca en España), la prevalencia de insuficiencia cardiaca en el conjunto de la población fue de 6,8 %, donde el 52 % tuvieron función sistólica deprimida. El estudio EPISERVE<sup>23</sup> (insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialidades) encontró una prevalencia del 4,7 % en 2534 pacientes atendidos de manera ambulatoria en consultas de atención primaria, cardiología y medicina interna repartidas por todo el país. En cuanto a la incidencia, se estimó en 3,90/1000 personas-año en 2007. Por otro lado, el consumo de recursos sanitarios atribuible a la insuficiencia cardiaca es ingente, estimándose que un 2 % del gasto sanitario en países desarrollados se destina a esta enfermedad<sup>24</sup>.

## Carga de enfermedad

En la Unión Europea, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, mientras que en España constituye la segunda causa después del cáncer. En nuestro país, la insuficiencia cardiaca es la cuarta causa de muerte cardiovascular (detrás de la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades del corazón) y motiva el 10 % de los fallecimientos por causa circulatoria de los varones y el 16 % en

mujeres. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en nuestro medio la insuficiencia cardíaca causó el 3 % absoluto de las defunciones en varones y el 10 % en mujeres en 2010. La tasa bruta de mortalidad por insuficiencia cardíaca en España ha sufrido un descenso notable en la última década: en 2000, la tasa bruta fue de 46 casos/100.000 habitantes (28 varones y 56 mujeres) y pasó a ser de 35 casos/100.000 habitantes (25 varones y 45 mujeres) en 2010<sup>24</sup>. El estudio multicéntrico MUSIC<sup>25</sup> comunicó una mortalidad del 27 % en 44 meses de seguimiento, mientras que la serie de Pons *et al.*<sup>26</sup> en 2010 en el hospital de Badalona mostró una mortalidad mayor, del 37 % a los 36 meses. En este, los pacientes tenían una media de edad mayor (69 frente a 65 años), peor clase funcional y mayores porcentajes de comorbilidades (insuficiencia renal y diabetes mellitus) y de etiología isquémica<sup>26</sup>. La mortalidad por todas las causas es generalmente superior en pacientes con FEVI reducida<sup>10</sup>.

Durante los últimos 30 años, las mejoras en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y reducido las cifras de hospitalización en los pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida<sup>10</sup>. Datos en Europa demuestran que las tasas de mortalidad por todas las causas fueron de 17 % para pacientes hospitalizados y 7 % para pacientes ambulatorios, mientras que la tasa de hospitalización a los 12 meses fueron 44 % y 32 % respectivamente<sup>10</sup>. No obstante, algunos estudios muestran que hasta el 83 % de los pacientes participantes tuvieron al menos una hospitalización debida a la insuficiencia cardíaca durante el periodo de estudio<sup>14</sup>.

La cardiopatía isquémica supone un gran impacto en salud por todas sus manifestaciones tanto agudas (síndrome coronario agudo) como crónicas (angina de pecho o insuficiencia cardíaca)<sup>27</sup>. Actualmente en España, la enfermedad isquémica del corazón ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares (29,98 % en total, un 37,28 % en varones y un 23,79 % en mujeres) (INE, 2007).

En un estudio desarrollado en España se cuantificaron, para 2008, 539.570 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cardiopatía isquémica (tasa bruta: 11,8/1000; estandarizada: 8,6/1000). El 96 % correspondía a años perdidos por muerte prematura y el 4 % por discapacidad. De estos últimos, el 83 % se debieron a insuficiencia cardíaca, el 15 % a angina estable y el 2 % a síndrome coronario agudo. El número de AVAD aumentó progresivamente con la edad, si bien en varones esta progresión fue más rápida desde edades tempranas (43 % de AVAD corresponden a varones menores de 65 años). A pesar de que el componente de discapacidad tuvo menor peso, en términos absolutos (años vividos con discapacidad -AVD-), supone un impacto relevante para la salud por la discapacidad asociada a

la insuficiencia cardiaca secundaria a la isquemia cardiaca (0,4 AVD/1000 habitantes y 2,3 AVD/1000 en mayores de 75 años)<sup>27</sup>.

**Tabla 5. Carga de enfermedad (en AVAD) atribuible a las enfermedades cardiovasculares en España en el año 2006 (por sexo)**

	AVAD ( %) sobre el total de causas			AVAD ( %) sobre el total de enf. cardiovasculares		
	Ambos sexos	Hombre	Mujer	Ambos sexos	Hombre	Mujer
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>	12,3	13,2	11,3	100	100	100
<b>Cardiopatía isquémica</b>	4,5	5,7	3,2	36,7	43,1	28

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

Fuente: Elaboración a partir de Catalá F, Álvarez E, Génova R, Morant C. Relación en España entre investigación sanitaria financiada por el Sistema Nacional de Salud y la Carga de Enfermedad en la comunidad. Rev Esp Salud Pública. 2009;83:137-51

En cuanto los costes que ocasiona esta enfermedad, se calcula que anualmente en EE.UU, el total de costes sobrepasa los 30 mil millones de \$, donde más de la mitad de ellos son debidos a los costes de hospitalización<sup>14</sup>.



# Requerimientos para usar la tecnología

## Requerimiento de infraestructura y formación

Los hospitales necesitarían implementar nuevos procesos para alguno de los aspectos del procedimiento. Se requiere una evaluación inicial del paciente para determinar la idoneidad del procedimiento. También se necesitará la extracción de células madre derivadas de médula ósea para generar el producto. Posteriormente, la administración del tratamiento requiere hospitalización, por lo que, probablemente serían necesarios al menos dos episodios de hospitalización. El seguimiento de estos pacientes todavía no ha sido establecido (pruebas de imagen, evaluación funcional, pruebas de laboratorio)<sup>14</sup>.

## Coste y precio unitario

El coste de esta terapia no ha sido establecido hasta el momento, pero podría ser comparable al tratamiento con células madre en pacientes con determinados cánceres, enfermedades inmunes o sanguíneas. La *American Cancer Society* estima un coste para el trasplante de células madre derivado de médula ósea autóloga en al menos 100.000\$<sup>14</sup>.



# Riesgos y Seguridad

No se han identificado problemas de seguridad significativos asociados al tratamiento en los ensayos clínicos realizados hasta el momento. Sin embargo, en los estudios publicados se excluyeron subpoblaciones de pacientes<sup>14</sup>:

- Enfermedad valvular moderada a severa
- Prótesis valvular aórtica o mitral
- Insuficiencia valvular mitral significativa
- Trombo ventricular izquierdo
- Enfermedades cardiacas congénitas hemodinámicamente significativas

En el trabajo C-CURE<sup>4</sup>, la seguridad se evaluó monitorizando las arritmias cardiacas mediante un desfibrilador cardioversor implantable y registrando los eventos adversos identificados. En general, la terapia celular fue bien tolerada sin encontrar diferencias entre los grupos. De los 21 pacientes a los que se les administró el tratamiento, en uno el procedimiento se acompañó de taquicardia ventricular que se resolvió con cardioversión. Ningún paciente tuvo que abandonar el estudio debido a la presentación de efectos adversos y a los 24 meses de seguimiento, no se registraron eventos con relación probable o definitiva con la terapia celular. Las lecturas seriadas durante el seguimiento revelaron una incidencia de taquicardia y fibrilación ventricular de nueva aparición comparables entre los grupos.

En el trabajo CHART-1<sup>28</sup> se registraron 62 pacientes (51,6 %) con efectos adversos en el grupo tratado con células madre y 90 (53 %) en el grupo control, de los cuales fueron calificados como efectos adversos serios por los investigadores en el 71 % y 70 % de los pacientes, respectivamente. En 8 y 17 de los pacientes, el resultado de las complicaciones fue la muerte. Catorce (11,4 % de los participantes del grupo intervención) sufrieron eventos adversos serios relacionados con el procedimiento percutáneo:

- taquicardia ventricular (n = 4)
- bloqueo de rama izquierda (n = 3)
- disección de aorta ascendente que requirió cirugía (n = 1)
- accidente isquémico transitorio (n = 1)
- estenosis de arteria femoral (n = 1)
- derrame pericárdico (n = 4)

En el análisis de regresión de Cox, no se encontraron diferencias en cuanto a la hospitalización a las 39 semanas de seguimiento entre los grupos (*Hazard ratio* = 1,01; IC95 %: 0,64-1,59; *p* = 0,96).

**Tabla 6. Evaluación de la seguridad**

	C-CURE <sup>4</sup> ( a los 2 años)		CHART-1 <sup>28</sup> (a los 9 meses)	
	Grupo control (n = 15)	Terapia celular (n = 21)	Grupo control (n = 170)*	Terapia celular (n = 120)
<b>Muerte</b>	2 (8 %)	0	14 (8,2 %) †	10 (8,3 %) †
<b>Trasplante electivo</b>	0	1 (5 %)	0	1 (0,8 %)
<b>Rehospitalización</b>	25 %	28,5 %	46 (27,1 %)	31 (25,8 %)
<b>IAM</b>	ND	ND	1 (0,6 %)	1 (0,8 %)
<b>ACV</b>	ND	ND	2 (1,2 %)	3 (2,5 %)
<b>Resucitación por muerte súbita o DCI</b>	ND	ND	5 (3 %)	1 (0,8 %)
<b>Arritmia supraventricular</b>	7 (29 %)	9 (43 %)	ND	ND
<b>Fibrilación ventricular</b>	1 (4 %)	1 (5 %)	ND	ND
<b>Taquicardia ventricular</b>	8 (33 %)	6 (20 %)	4 (2,5 %)	1 (0,8 %)

ACV: accidente cerebrovascular; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no descrito  
 \*Este grupo incluye 151 pacientes aleatorizados al grupo control y 19 del grupo intervención a los que no se les pudo administrar el tratamiento con células madre al no cumplir con los criterios de calidad  
 †>85 % de los fallecimientos fueron por causa cardiovascular

# Eficacia/efectividad

## Resultado de la búsqueda

Entre un total de 164 referencias se localizaron 133 documentos sin duplicados procedentes del total de bases de datos empleadas (Anexos 1 y 2). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 115 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 18 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 4 de ellos para su análisis (Anexo 3). Todas las publicaciones se basaron en el estudio C-CURE<sup>4</sup> y CHART-1<sup>1,28,29</sup>.

## Descripción y calidad de los artículos

El estudio C-CURE es un ensayo clínico en fase II/III que tuvo como objetivo valorar la factibilidad y seguridad al año y 2 años de seguimiento de la terapia con células madre cardiopoyéticas, así como evaluar signos de eficacia a los 6 meses<sup>4</sup>. El estudio CHART-1 (fase III), realizado por el mismo equipo de investigadores, evaluó la seguridad también al año y a los 2 años y la eficacia a los 9 meses<sup>1,28</sup>.

## Población e intervención

La población de ambos estudios estuvo compuesta por adultos de entre 18 y 80 años, con patología isquémica ocurrida al menos 2 meses antes del inicio del estudio que haya derivado en insuficiencia cardiaca, con un manejo terapéutico óptimo. Se aleatorizaron 47 (15 pacientes en el grupo control y 32 en el grupo intervención) en el estudio C-CURE<sup>4</sup>. No obstante, 11 participantes no recibieron el tratamiento con células madre por no cumplir con los criterios de inclusión (n = 2) o con los estándares de calidad para la administración del tratamiento (n = 9). En el estudio CHART-1<sup>1,28,29</sup> se aleatorizaron 315 pacientes (157 en el grupo intervención y 158 en el grupo control). A 120 pacientes se les administró el tratamiento con células madre (10 pacientes murieron antes de comenzar con el tratamiento, en 7 estuvo contraindicado, 2 no firmaron en consentimiento informado y 18 pacientes no cumplieron los criterios de calidad para su administración), mientras que en el grupo control no llegaron a comenzar el estudio 7 pacientes.

Los criterios de selección fueron estrictos, lo que condicionó que las características basales mostraron una distribución similar entre los grupos en la edad, sexo, índice de masa corporal, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, así como en la historia de enfermedad cardíaca (Tabla 7).

En el trabajo CHART-1, los participantes tuvieron que haber sufrido un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que requiriera hospitalización o tratamiento extrahospitalario intravenoso en los últimos 12 meses<sup>1</sup>. La puntuación en la escala de calidad de vida *Minnesota living with heart failure questionnaire* (MLHFQ) tuvo que ser >30 y caminar una distancia de >100 y ≤400 m en la prueba de marcha de 6 minutos<sup>1,28</sup>.

La terapia con células madre consistió en el aislamiento y expansión de células madre mesenquimales procedentes de médula ósea de cresta ilíaca, especificación y diferenciación en una estirpe celular, así como la expansión de las células cardiopoyéticas hasta alcanzar entre  $600 \times 10^6$  y  $1200 \times 10^6$  células. Se llevaron a cabo controles de calidad para asegurar la pureza, identidad, homogeneidad y esterilidad. Las células madre cardiopoyéticas fueron administradas intraventricularmente utilizando el sistema NOGA® XP en el C-CURE<sup>4</sup> y por el C-Cathez® en el estudio CHART-1<sup>1,28,29</sup>. Un mapa electromecánico definió áreas de miocardio viable y disfuncional, de modo que las células se inyectaron en las áreas mapeadas durante 1 minuto por inyección, con una media de 18 inyecciones por paciente.

En el grupo control, los pacientes se sometieron a un procedimiento simulado, en el que se realizó una intervención percutánea vía femoral sin inyecciones intramiocárdicas.

## Medidas de resultado

### Eficacia

- Mortalidad: ambos trabajos registraron la mortalidad. En el estudio C-CURE se midió a los 2 años, mientras que en el CHART-1 se siguieron a los pacientes hasta las 39 semanas. En este último estudio, el resultado se expresó mediante el *Hazard ratio* obtenido de un modelo de regresión de Cox, comparando los grupos usando la prueba *long-rank*.
- Función cardíaca: se realizó una espiroergometría o ecocardiografía en cada centro participante:
  - FEVI: calculada mediante el método matemático de los discos.
  - Volumen de fin de sístole<sup>28,29</sup>
  - Volumen de fin de diástole<sup>28,29</sup>
  - Además, Teerlink *et al.*<sup>29</sup> evaluaron el efecto que de forma independiente tuvo el tratamiento con células madre en el remodelado del ventrículo izquierdo al año de seguimiento mediante un análisis

multivariante. Las variables independientes fueron las características basales de los pacientes, donde también se incluyó el número de inyecciones administradas.

- Capacidad funcional: medida mediante la prueba de marcha de 6 minutos. Se realizó según la guía de la Sociedad Torácica Americana (distancia recorrida caminando en un periodo de 6 minutos en una pista de más de 30 metros).
- Impacto en la insuficiencia cardiaca: medida de resultado compuesta que integró los siguientes parámetros:
  - C-CURE<sup>4</sup>:
    - mortalidad
    - clasificación funcional NYHA
    - calidad de vida (MLHFQ)
    - capacidad máxima de oxígeno y durante el ejercicio
    - dimensiones de ventrículo izquierdo
    - cambio en la FEVI
    - hospitalización
  - CHART-1<sup>1,28</sup> (orden jerárquico de manera que, para una pareja de pacientes, si en la primera variable no hay mejora ni empeoramiento, se pasaría a valorar la siguiente variable, y así sucesivamente):
    - mortalidad: días vivo hasta la semana 39. También se consideró muerte cuando fue necesario el uso urgente de dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardiaco urgente.
    - número de eventos que empeoran la insuficiencia cardiaca
    - calidad de vida (MLHFQ)
    - prueba de marcha de 6 minutos
    - cambio en el volumen de fin de sístole
    - cambio en la FEVI

Los autores calcularon la probabilidad de que el grupo intervención tuviera un mejor resultado en esta medida compuesta usando el método Finkelstein-Schoenfeld<sup>A</sup> (extensión del método Wilcoxon Rank test para comparar cada paciente con su homólogo asignando puntuaciones de +1, 0 o -1 dependiendo de si el paciente mejoró, no se modificó su situación o empeoró con respecto al otro paciente). El resultado se expresó con el estimador Mann-Whitney<sup>28</sup>. En el trabajo C-CURE<sup>4</sup>, aunque refirieron utilizar la T-Student para calcular las diferencias entre los grupos, este resultado no se publicó. Se realizó un análisis de sensibilidad.

---

A Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. *Stat Med.* 1999;18:1341–54.

Tabla 7. Características de la población e intervención de los estudios incluidos		C-CURE <sup>a</sup>		CHART-1 <sup>28,29</sup>	
Localización		Bélgica, Serbia, Suiza		Europa, Israel	
Año de estudio		2009-2012		2012-2015	
Población		Grupo control (n = 15)	Terapia celular (n = 21)	Grupo control (n = 151)	Terapia celular (n = 120)
Edad en años (media±DE)		58,7±8,2	55,3±10,4	62,1±8,7	61,6±8,6
Hombre (%)		13 (86,7 %)	19 (90,5 %)	136 (90,1)	107 (89,2)
Historia familiar de enfermedad coronaria (%)		9 (64)	15 (71)	ND	ND
Índice de masa corporal Kg/m <sup>2</sup> (media±DE)		ND	ND	28,6±4,4	28,2±3,7
Clase funcional NYHA III/IV (%)		ND	ND	76,2	80,8
Meses de evolución de la IC (mediana)		ND	ND	46,3 (RIQ:16-97,7)	44,1 (RIQ:12,3-100,1)
FEVI basal mediana ( %)		ND	ND	28 (RIQ: 24-32)	27 (RIQ: 23-32)
Prueba marcha de 6 minutos (metros)		ND	ND	332,5 (282,5-367)	332,5 (282-366,8)
MLHFQ (puntuación)		ND	ND	46,5 (37-60)	48,8 (39,8-64,8)
Diabetes mellitus		4 (27)	4 (19)	71 (47)	45 (37,5)
Fumador actual		5 (33)	5 (24)	25 (16,6)	12 (10)
Exfumador		9 (60)	11 (52)	ND	ND
HTA		7 (47)	9 (43)	124 (82,1)	99 (82,5)
Hipercolesterolemia		15 (100)*	16 (76)	129 (85,4)	97 (80,8)

Tabla 7. Características de la población e intervención de los estudios incluidos			
Localización	C-CURE <sup>4</sup>		CHART-1 <sup>26,29</sup>
Año de estudio	Bélgica, Serbia, Suiza 2009-2012		Europa, Israel 2012-2015
DAI	3 (20)	10 (48)	63 (41,7)
TRC	1 (7)	1 (5)	25 (20,8)
ICP	14 (93)	17 (81)	98 (81,7)
Bypass coronario	3 (20)	4 (19)	32 (26,7)
Angina crónica	ND	ND	38 (31,7)
IAM	15 (100)	21 (100)	106 (88,3)
Otra cirugía cardiaca	1 (7)	2 (10)	ND
TV sostenida o FV	5 (33)	4 (19)	22 (18,3)
Fibrilación auricular	2 (13)	4 (19)	31 (25,8)
IECA	13 (87)	18 (86)	96 (80,0)
ARA-II	2 (13)	3 (14)	14 (11,7)
Betabloqueantes	11 (73)	20 (95)	107 (89,2)
Diuréticos	13 (87)	18 (86)	104 (86,7)
Antiplaquetarios	15 (100)	20 (86)	76 (63,3)
Estatinas	14 (93)	17 (81)	107 (89,2)
Hipoglucemiantes	2 (13)	2 (10)	ND
Antiarrítmicos	2 (13)	9 (43)	ND
Antagonistas del calcio	1 (7)	3 (14)	6 (5,0)
Nitrato o molsidomina	5 (33)	2 (10)	ND

Tabla 7. Características de la población e intervención de los estudios incluidos		
Localización	C-CURE*	CHART-1 <sup>28,29</sup>
	Bélgica, Serbia, Suiza	Europa, Israel
Año de estudio	2009-2012	2012-2015
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt;75 años</li> <li>-terapia celular previa</li> <li>-IAM o revascularización en los 2 meses previos</li> <li>-aneurisma ventricular</li> <li>-espesor de la pared de ventrículo izquierdo&lt;5 mm</li> <li>-enfermedad de la válvula aorta moderada-severa</li> <li>-trombo en ventrículo izquierdo</li> <li>-marcapaso biventricular en los 6 meses previos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-síndrome coronario reciente</li> <li>-revascularización en los 6 meses previos</li> <li>-aneurisma ventricular izquierdo</li> <li>-espesor de la pared de ventrículo izquierdo&lt;8 mm</li> <li>-disfunción de ventrículo izquierdo de causa no isquémica</li> <li>-enfermedad valvular mitral o aórtica moderada/severa</li> <li>-enfermedad vascular periférica</li> <li>-taquicardia supraventricular o fibrilación ventricular en los 3 meses previos</li> <li>-comorbilidades</li> <li>-en lista de espera de trasplante</li> </ul>
Intervenciones	<p>Tratamiento estándar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-betabloqueantes</li> <li>-IECA o ARA-II</li> <li>-diurético</li> </ul>	<p>Células madre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-733 x 10<sup>6</sup> células (media)</li> <li>-19 inyecciones (RIQ: 17-20)</li> <li>-9,5 ml (RIQ: 8,5-10 ml) separadas por 1 cm</li> <li>-acceso femoral</li> </ul> <p>Tratamiento estándar</p>
<p>ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; FV: fibrilación ventricular; MLHFQ: <i>Minnesota Living with Heart Failure questionnaire</i>; ND: no descrito; NYHA: <i>New York Heart Association</i>; RIQ: rango intercuartil; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TV: taquicardia ventricular</p> <p>*p&lt;0,05</p>		

## Riesgo de sesgos

Los trabajos estuvieron correctamente realizados aunque tuvieron algunos problemas metodológicos relacionados fundamentalmente con la evaluación de medidas de resultado y la aplicabilidad clínica por criterios estrictos en la elegibilidad de los pacientes, por lo que no se estudió el efecto del tratamiento en todos los pacientes susceptibles de beneficiarse del mismo.

Por un lado, el estudio de la función ventricular y de los volúmenes ventriculares fue medida mediante ecocardiografía bidimensional, método que se considera menos exacto que la resonancia magnética, la tomografía computarizada o la angiografía. Por ello, las conclusiones derivadas de la evaluación de la función ventricular deberían tomarse con cautela.

Por otro lado, ambos trabajos utilizaron una medida de resultado compuesta. Si bien la utilización de estas medidas de resultado puede tener ventajas para los que desarrollan la investigación, ya que permite la evaluación de resultados poco frecuentes con un reducido tamaño muestral<sup>30</sup>, para su correcta interpretación sería necesario similitud entre los componentes si no se realiza con ordenación jerárquica (realizada en el trabajo CHART-1<sup>28</sup>). En el caso del estudio C-CURE<sup>4</sup>, probablemente no tendrá el mismo valor para los pacientes la muerte que el tamaño del ventrículo izquierdo, por lo que la interpretación induciría a error, ya que podría presentarse más efectivo para eventos menos relevantes.

Además, los análisis multivariantes del trabajo de Teerlink *et al.*<sup>29</sup> se realizaron *post hoc*, con las limitaciones que este hecho implicaría. En este sentido, el análisis multivariante no definió el número de variables independientes que incluyó, así como tampoco la variable dependiente.

De igual forma, no se detalla la construcción del modelo de regresión de Cox para el análisis de mortalidad. En el análisis de la varianza realizado para la determinación de las diferencias en función de las inyecciones realizadas, si tenemos en cuenta la corrección de Bonferroni tendríamos que considerar la *p* significativa con valores inferiores a 0,0125.

Los autores declararon conflicto de interés (Anexo 4 y Figura 1).

Figura 1. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

CHART-1	C-CURE	
+	+	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
+	+	Ocultación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
+	+	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)
+	+	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)
?	+	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)
+	+	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)
-	-	Financiación de la industria

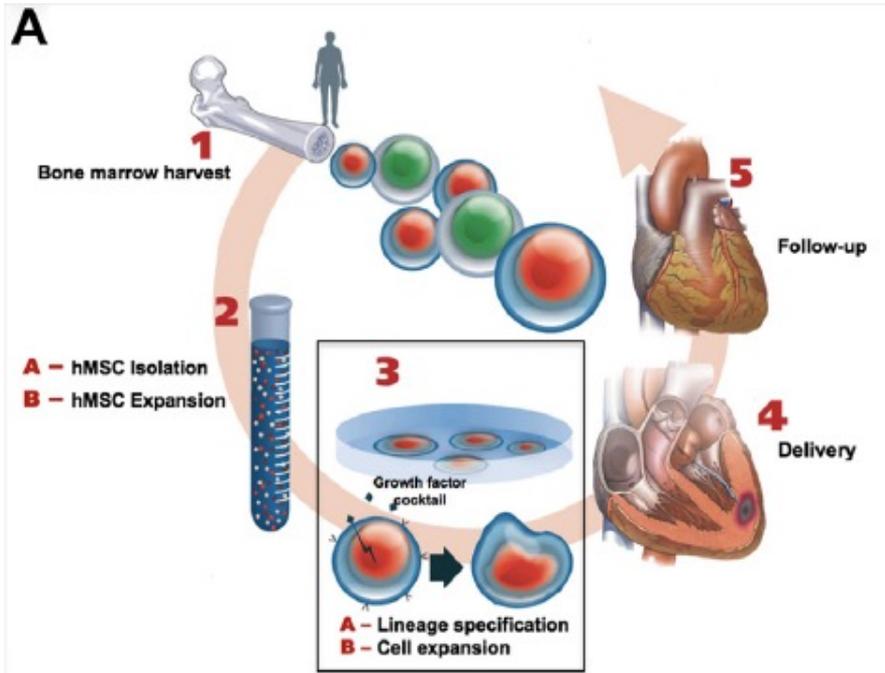
  

 Alto	 Incierto	 Bajo
--	--	--

# Principales resultados

La extracción y aislamiento de células madre procedentes de médula ósea se realizó en el 100 % de los pacientes. Sin embargo, la tasa de éxito de la expansión celular fue 93 % (n = 28) y en el 75 % de los casos se alcanzó la dosis óptima (>600 x 10<sup>6</sup> células), por lo que finalmente se administró el tratamiento a 21 pacientes (Figura 2).

**Figura 2. Factibilidad del procedimiento**



Fase	Proceso	Pacientes	Limitación
1	Extracción de médula ósea	30/30 (100 %)	Ninguna
2A	Aislamiento de hMSC	30/30 (100 %)	Ninguna
2B	Expansión de hMSC	28/30 (93 %)	No cumplió criterios de calidad (n = 2)
3A	Especificación de linaje	28/28 (100 %)	Ninguna
3B	Expansión y liberación de las células diferenciadas	21/28 (75 %)	No cumplió criterios de expansión (n = 2) No cumplió criterios de liberación (n = 5)
4	Administración endomiocárdica	21/21(100 %)	Ninguna
5	Seguimiento	21/21 (100 %)	Ninguna

hMSC: células madre mesenquimales procedentes del paciente

Fuente: Bartunek *et al.* (2013)<sup>4</sup>

## Eficacia

- **Mortalidad:** en el trabajo CHART-1<sup>28</sup>, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los grupos y las causas de la muerte fueron similares a los 9 meses de seguimiento (*Hazard ratio* = 1,02; IC95 %: 0,45-2,29). En el estudio C-CURE<sup>4</sup>, a los 2 años de seguimiento, no se registró ningún caso en el grupo intervención mientras que hubo 4 fallecidos en el grupo control.
- **Función cardíaca** a los 6 meses<sup>4</sup>, 9 meses<sup>28</sup> y al año de seguimiento<sup>29</sup>:
  - **FEVI:** se demostró un incremento significativo en el grupo intervención de 7 %, mientras que en el grupo control no hubo variación. En el 68,4 % de los pacientes del grupo intervención mejoró este parámetro (mejora de  $\geq 5$  %), mientras que en el grupo control fue el 12,5 %<sup>4</sup>. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos a los 9 meses (57,5 % vs. 54,3 %, respectivamente)<sup>28</sup> ni al año de seguimiento<sup>29</sup> (Tabla 8).
  - **Volumen de fin de sístole:** a los 6 meses, se produjo una reducción significativa de 24,8 ml en el grupo tratado con células madre, comparado con la reducción de 8,8 ml registrada en el grupo control ( $p < 0,001$ ). En el 80,9 % de los pacientes del grupo intervención mejoró este parámetro ( $\geq 10$  ml), mientras que en el grupo control fue el 41,7 %<sup>4</sup>. A los 9 meses se redujeron las diferencias<sup>28</sup>. Al año de seguimiento, los valores disminuyeron 12,8 ml más en el grupo intervención (IC95 %: -23,4 a -2,3) comparado con el control ( $p = 0,017$ )<sup>29</sup> (Tabla 8).
  - **Volumen diastólico final de ventrículo izquierdo:** se produjo una reducción de 18 ml en los pacientes tratados con terapia celular comparado con los 9 ml en los que tuvieron la terapia estándar a los 6 meses de seguimiento. Mejoraron este parámetro ( $\geq 10$  ml) el 47,7 % y 33,3 % de los pacientes, respectivamente. Al año, este parámetro descendió una media de 17 ml (IC95 %: -28 a -5) más en el grupo intervención comparado con el control ( $p = 0,006$ )<sup>29</sup>. El análisis multivariante mostró relación en el límite de la significación estadística ( $p = 0,0545$ ) entre el tratamiento con células madre y los cambios en este parámetro<sup>29</sup> (media de la diferencia = -11,1; IC95 %: -22,35 a 0,15) (Tabla 9).
  - Se produjeron reducciones significativas en el volumen diastólico final y volumen sistólico final en pacientes a los que se les administró un menor número de inyecciones ( $\leq 20$  inyecciones) (Tabla 10 y 11). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la FEVI<sup>29</sup>.
- **Prueba de marcha de 6 minutos:** mejoró significativamente en el grupo tratado con células madre desde 394 m (IC95 %: 346-442 m) a 456 m

(IC95 %: 391-521 m), mientras que en el grupo control descendió desde 419 m (IC95 %: 382-456 m) a 404 m (IC95 %: 350-458 m). El 84,2 % de los pacientes del grupo intervención aumentaron la distancia recorrida  $\geq 20$  m, frente al 47,6 % del grupo control<sup>4</sup>. A las 39 semanas, aumentaron como mínimo 40 m el 41,7 % de los tratados con células madre vs. el 26,5 % en el grupo control<sup>28</sup>.

- **Impacto en la insuficiencia cardiaca:** en el estudio CHART-1<sup>28</sup>, la medida de resultado compuesta obtenida fue similar entre los pacientes del grupo control e intervención (estimador Mann-Whitney = 0,54, IC95 %: 0,47-0,61,  $p = 0,27$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en cada una de las variables que componen este resultado. La respuesta se mantuvo en el análisis de sensibilidad según el sexo, la edad, la clase funcional NYHA y la región geográfica. Sin embargo, se observó un aumento en la probabilidad de mejorar entre los participantes del grupo intervención ( $n = 66$ ) cuando los pacientes tuvieron un volumen de fin de diástole entre 200 y 370 ml comparado con el grupo control ( $n = 96$ ) (estimador Mann-Whitney 0,61, IC95 %: 0,52-0,70;  $p = 0,015$ ). El trabajo C-CURE no mostró los resultados de este parámetro<sup>4</sup>.

**Tabla 8. Resultados sobre eficacia**

	C-CURE <sup>4</sup>		CHART-1 <sup>28</sup>	
	Terapia estándar	Terapia celular	Terapia estándar	Terapia celular
n	15	21	151	120
<b>Mortalidad*</b>				
Mortalidad por todas las causas (%)	2 (13,3)	0	12 (7,9)	11 (9,2)
<b>Función cardíaca*</b>				
Incremento de FEVI	Media:0,2 %	Media: 7 %†	ND	ND
Reducción media de volumen de fin de sístole	-8,8±3,9 ml (IC95 %: -16,4 a -1,2)	-24,8 ±3 ml* (IC95 %: -30,7 a -18,9)	ND	ND
Reducción media de volumen de fin de diástole de VI	-9 ml (IC95 %: -15 a -3,6)	-18 ml (IC95 %: -25,5 a -10,5)	ND	ND
<b>Capacidad funcional*</b>				
Prueba de marcha de 6 minutos	Aumentó 62 m	Disminuyó 15 m	ND	ND
<b>Impacto en la insuficiencia cardíaca (%)*</b>				
Mejora en eventos que empeoran la IC	ND	ND	6	7,5
Mejora en MLHFQ (≥10 puntos)	33,3	42,1	43,7	53,3
Mejora en la prueba de marcha de 6 minutos (≥40 m)‡	47,6	84,2	26,5	41,7
Mejora en volumen de fin de sístole (≥15 ml)§	41,7	80,9	37,1	42,5
Mejora en FEVI (≥4 %)	12,5	68,4	54,3	57,5
Mejora en el VO <sub>2</sub> máximo (≥2ml/kg/min)	52,4	33,3	ND	ND
Descenso en 1 clase NYHA	25	30	ND	ND
Mejora en el índice de masa VI (≥5g/m <sup>2</sup> )	28,6	58,3	ND	ND
Hospitalización	25	28,5	27,4#	26,2

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; VI: ventrículo izquierdo

\*A los 6 meses en el C-CURE y a las 39 semanas en el estudio CHART-1

† $p < 0,01$

‡20m en C-CURE

§10ml en C-CURE

#n = 170

**Tabla 9. Modelo multivariante de la asociación entre características basales y el cambio en el volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento**

Variables	Diferencia media por incremento de	Diferencia media	IC 95 %	p
Edad en años	1	-0,70	-1,34, -0,06	0,0338
VDF basal (ml)	1	-0,22	-0,31, -0,14	<0,0001
Historia de IM	Si vs. no	-4,20	-22,28, 13,88	0,6491
Presión sistólica (mmHg)*	130 vs. 120	3,01	-0,92, 6,95	0,0345
	120 vs. 110	0,06	-5,08, 5,20	
FEVI %*	33 vs. 28	-2,24	-6,79, 2,32	0,0904
	28 vs. 24	0,21	-4,51, 4,93	
Tratamiento	Activo vs. fantasma	-11,10	-22,35, 0,15	0,0545

IC95 %: intervalo de confianza al 95 %; IM: infarto de miocardio; VDF: volumen diastólico final

\*Asociación no lineal modelado mediante una función cuadrática. Diferencia media para el p75 vs. p50 y p50 vs. p25

**Tabla 10. Modelo multivariante de la asociación entre características basales y el cambio en volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento incluyendo el número de inyecciones**

Variables	Diferencia media por incremento de	Diferencia media	IC 95 %	p
Edad en años	1	-0,76	-1,40, -0,12	0,0204
VDF basal (ml)	1	-0,23	-0,31, -0,14	<0,0001
Historia de IM	Si vs. no	-4,25	-22,20, 13,71	0,6433
Presión sistólica (mmHg)*	130 vs. 120	3,04	-0,88, 6,95	0,0279
	120 vs. 110	-0,02	-5,13, 5,08	
FEVI %*	33 vs. 28	-2,31	-6,83, 2,21	0,0820
	28 vs. 24	0,16	-4,53, 4,85	
Número de inyecciones**	19 vs. 0	-8,08	-19,66, 3,49	0,0207

IC95 %: intervalo de confianza al 95 %; IM: infarto de miocardio; VDF: volumen diastólico final

\*Asociación no lineal modelado mediante una función cuadrática. Diferencia media para el p75 vs. p50 y p50 vs. p25

\*\* Asociación no lineal modelado mediante una función cuadrática. Diferencia media para el p75 vs. p25

**Tabla 11. Cambios en volumen diastólico final a las 52 semanas de seguimiento en función del número de inyecciones**

Variables	n	Cambio medio (DE)	Media de las diferencias	p*
<b>Volumen diastólico final (ml)</b>				
Grupo control	121	7,2 (4,20)		
≤16 inyecciones	26	-20,5 (8,53)	-27,8 (-47,3, -8,2)	0,0057
17-19 inyecciones	29	-8,6 (6,78)	-15,9 (-34,0, 2,3)	0,0867
>19 inyecciones	44	-4,1 (6,99)	-11,3 (-27,3, 4,8)	0,1671
<b>Volumen de final de sístole (ml)</b>				
Grupo control	121	-13,5 (3,59)		
≤16 inyecciones	26	-36,8 (8,46)	-23,3 (-40,4, -6,1)	0,0081
17-19 inyecciones	29	-28,3 (6,23)	-14,7 (-30,4, 1,0)	0,0662
>19 inyecciones	44	-18,9 (6,01)	-5,4 (-19,2, 8,4)	0,4402
<b>Fracción de eyección de ventrículo izquierdo ( %)</b>				
Grupo control	121	8,3 (0,6)		
≤16 inyecciones	26	10,3 (1,6)	2,0 (-1,0, 5,0)	0,1856
17-19 inyecciones	29	9,2 (1,38)	0,9 (-1,9, 3,7)	0,5266
>19 inyecciones	44	5,8 (0,83)	-2,5 (-4,8, -0,3)	0,0248

DE: desviación estándar

\*análisis ANOVA considerando p significativa si es menor a 0,0125 (corrección de Bonferroni)

# Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica.



# Impactos

## Impacto en salud

- Este procedimiento podría aumentar la capacidad regenerativa de las células madre mesenquimales autólogas para restituir el tejido dañado con escasas o nulas expectativas de curación, abriendo un método nuevo dentro de la medicina regenerativa.
- La supervivencia de las células en un ambiente inflamatorio, como ocurre en un IAM, es un desafío para todos los tipos celulares. La isquemia persistente limita el injerto celular<sup>2</sup>.
- Los resultados mostraron mejoras en el volumen sistólico final y diastólico final, así como en la prueba de la marcha de 6 minutos. No obstante, la función y los volúmenes ventriculares no se evaluaron mediante un método diagnóstico adecuado, obligando a la cautela en la interpretación de estos resultados.
- Todavía existen dudas sobre algunos aspectos de la terapia celular como la dosis de células madre o la vía de administración. En este último caso, la inyección intramiocárdica puede ocasionar complicaciones inherentes al procedimiento, como disección de aorta, taponamiento cardiaco y arritmias ventriculares malignas (taquicardia y fibrilación ventricular).
- Los estrictos criterios de selección de los pacientes no hacen extrapolables los resultados obtenidos a toda la población diana.

## Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología.

## Impacto económico de la tecnología

- No se dispone de información sobre el coste unitario del procedimiento, aunque terapias con células madre en el tratamiento del cáncer, patología hematológica y enfermedades inmunológicas suponen un coste de alrededor de 100.000\$ por paciente<sup>14</sup>.
- Sin embargo, estos costes podrían ser amortizados si la terapia con células madre demuestra mejorar los resultados para así reducir la necesidad de

medicación, hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca, así como la necesidad de implantación de dispositivos de asistencia ventricular o trasplante cardiaco<sup>14</sup>.

## Impacto en la organización

- Los hospitales necesitarían un procedimiento establecido para la selección de los pacientes, la obtención de células mesenquimales autólogas y el proceso de cultivo y expansión<sup>14</sup>.
- Los pacientes, que normalmente son tratados de forma ambulatoria, necesitarían hospitalización en dos ocasiones, para la obtención de las células mesenquimales y para su administración intracardiaca.
- Pacientes tratados con células madre necesitarían un seguimiento adicional con realización de pruebas de laboratorio, de imagen y pruebas funcionales<sup>14</sup>.
- Podría ser de utilidad la creación de equipos multidisciplinares para el manejo de los aspectos cardiacos y hematológicos<sup>14</sup>.

# Recomendaciones e investigación en curso

## Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) se han podido identificar un estudio en marcha:

***Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-2) Trial - THE CHART-2 TRIAL (CHART-2) (NCT02317458)***: el estudio que pretende evaluar la eficacia y seguridad del C3BS-CQR-1 en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica secundaria a cardiomiopatía isquémica. Este estudio todavía no ha comenzado con la incorporación de participantes.

## Guías y directrices

Las guías y recomendaciones localizadas se dirigen hacia el manejo terapéutico de la enfermedad. No obstante, en ninguna de ellas se hace mención a la terapia con células madre.

- NICE *quality standard. Chronic heart failure in adults (QS9)*. 2011<sup>31</sup>.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica. 2016<sup>16</sup>.
- *European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. 2016<sup>10</sup>.
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure (SIGN 95)*. 2016<sup>17</sup>.
- *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Guideline for the management of heart failure*. 2017<sup>32</sup>.



# Puntos clave

- El C-Cure® es segunda generación de terapia celular a partir de un producto preparado procedente de cultivo y replicación de células autólogas de la médula ósea, derivadas de células madre mesenquimales diferenciadas en células madre cardiopoyéticas. Las células resultantes se aplican a través de una inyección intramiocárdica percutánea para regenerar el tejido cardiaco dañado, en aquellos pacientes que presentan una disfunción cardiaca como consecuencia de una isquemia miocárdica.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la eficacia y seguridad de la terapia celular para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Embase y Web of Science, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios de pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica tratados con C-Cure®, y cuyos resultados fueran seguridad y/o eficacia —en términos de mortalidad o supervivencia, mejora en los parámetros de la función cardiaca, morbilidad y/o calidad de vida.
- No se encontraron diferencias en cuanto a la seguridad entre los grupos, aunque en uno de los estudios el 11,4 % de los participantes sufrieron eventos adversos serios relacionados con el procedimiento. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad y las causas de muerte fueron similares a los 9 meses de seguimiento. El volumen de fin de sístole y el diastólico final mejoraron entre los pacientes tratados con células madres en relación al grupo control, así como la prueba de marcha de 6 minutos. Sin embargo, el método empleado para medir la función y volúmenes ventriculares no fue el más adecuado y los pacientes estuvieron altamente seleccionados, lo que podría limitar la aplicabilidad de los resultados.
- El procedimiento podría suponer un nuevo método terapéutico dentro de la medicina regenerativa con impacto, fundamentalmente, en las organizaciones sanitarias debido al cambio en los procedimientos asistenciales.



# Bibliografía

1. Bartunek J, Davison B, Sherman W, Povsic T, Henry TD, Gersh B, et al. Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) trial design. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(2):160-8.
2. Herreros J, Chachques JC, Trainini J, Pontón A, Sarralde A, Genovese J. Regeneración celular cardiaca. *Cir Cardiov.* 2011;18:207-15.
3. Lobo M. Células madre en la terapia celular cardiaca. *Actual Med.* 2013;98:38-44.
4. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2329-38.
5. Celyad. Celyad's program in cardiovascular diseases. C-Cure®: first-in-class reparative therapy for heart failure treatment [Internet]. Mont-Saint-Guibert (Bélgica): Celyad; 2016 [acceso 20 de febrero de 2018]. URL: <https://www.celyad.com/files/.../Celyad-Press-Kit-July2016.pdf>
6. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Estudio MSC-HF: Autotrasplante de células del estroma mesenquimal intramiocárdico en miocardiopatía isquémico-necrótica [Internet]. Azcuénaga (Argentina): SAC; 2014 [acceso 25 de febrero de 2018]. URL: <http://www.sac.org.ar/te-lo-perdiste-te-lo-contamos/estudio-msc-hf-autotrasplante-de-celulas-del-estroma-mesenquimal-intramiocardico-en-miocardiopatia-isquemico-necrotica/>
7. Agencia Iberoamericana para la difusión de la ciencia y la tecnología (DiCYT). El Hospital Clínico acoge, por primera vez en Europa, un trasplante intracardiaco de células madre procedentes de médula ósea [Internet]. Salamanca: DiCYT; 2006 [acceso 5 de marzo de 2018]. URL: <http://www.dicyt.com/viewNews.php?newsId=5330>
8. Sato N. Lessons and perspectives on heart failure management from considerations based on the CHART-2 study. *Circ J.* 2015;79:1689-90.
9. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European

- Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
  11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
  12. Ruano R, López A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Trasplante de células madre en insuficiencia cardíaca. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS);2015. (Informe de Respuesta Rápida; 414).
  13. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD007888.
  14. ECRI Institute. Autologous mesenchymal stem cell therapy (C-Cure) for treating heart failure. Plymouth: ECRI Institute; 2016.
  15. Horizon Scanning Research and Intelligence Centre (NIHR HSRIC). C3BS-CQR-1 (C-Cure) for heart failure secondary to ischaemic cardiomyopathy [Internet]. Birmingham: NIHR HSRIC; 2016 [acceso 5 de febrero de 2018]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/C3BS-CQR-1-C-Cure-Feb16.pdf>
  16. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. (Guías de Práctica Clínica en el SNS).
  17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. A national clinical guideline [Internet]. Glasgow: SIGN; 2017 [acceso 6 marzo de 2018]. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>
  18. Martínez J, Fidalgo ML, Barba R, Sancho-Tello MJ. Novedades en estimulación cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(Supl 1):117-28.

19. Mancini D, Farr MJ. Terapia génica para la insuficiencia cardiaca: un tratamiento en fase de investigación que está llegando a su madurez. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(2):137-40.
20. Penny WF, Hammond HK. Randomized clinical trials of gene transfer form heart failure with reduced ejection fraction. *Hum Gene Ther*. 2017;28(5):378-84.
21. Cambria E, Steiger J, Günter J, Bopp A, Wolint P, Hoerstrup SP, et al. Cardiac regenerative medicine: the potential of a new generation of stem cells. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:275–81.
22. Anguita M, Crespo MG, de Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñoz J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
23. González-Juanatey JR, Alegría E, Bertoméu V, Conthe P, de Santiago A, Zsolt I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:611-9.
24. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649–56.
25. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088-96.
26. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:303-14.
27. Fernández de Larrea-Baz N, Morant-Ginestar C, Catalá-López F, Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E. Años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cardiopatía isquémica en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(11):968–75.
28. Bartunek J, Terzic A, Davison BA, Filippatos GS, Radovanovic S, Beleslin B, et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. *Eur Heart J*. 2017;38(9):648-60.
29. Teerlink JR, Metra M, Filippatos GS, Davison BA, Bartunek J, Terzic A, et al. Benefit of cardiopoietic mesenchymal stem cell therapy on left ventricular remodelling: results from the Congestive Heart Failure

- Cardiopietic Regenerative Therapy (CHART-1) study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1520-9.
30. Rada G, Roa M. Qué son y cómo se interpretan los outcomes compuestos. *Rev Méd Chile.* 2009;137:1523-6.
  31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: management [Internet]. Londres: NICE; 2010 [acceso 5 de marzo de 2018]. Clinical guideline; 108. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108>
  32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776–803.

# Anexos

## Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

<b>Pregunta de investigación</b>	¿Es segura y/o eficaz —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia— la terapia con células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica con reducción de la fracción de eyección?
<b>Objetivos específicos</b>	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia— de la terapia con células madre cardiopoyéticas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica con reducción de la fracción de eyección
<b>Tipo de estudio</b>	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA <sup>a</sup>
<b>Búsqueda bibliográfica</b>	<b>Fecha de búsqueda:</b> hasta enero de 2018 <b>Bases de datos referenciales:</b> MedLine (OVID), EMBASE, <i>Web of Science</i> y el registro de ensayos clínicos de la <i>Cochrane Library</i> . <b>Otras fuentes:</b> <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i> , Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS <sup>b</sup> , Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> , así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. <b>Bases de datos de estudios en marcha:</b> <i>ClinicalTrials.gov</i> ( <a href="http://clinicaltrial.gov/">http://clinicaltrial.gov/</a> )
<b>Criterio de inclusión</b>	<b>Población:</b> insuficiencia cardiaca secundaria a isquemia miocárdica <b>Intervención:</b> terapia celular regenerativa cardiopoyética C3BS-CQR-1 <b>Comparación:</b> tratamiento habitual <b>Resultados:</b> seguridad, eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia, mejora en los parámetros de la función cardiaca, morbilidad- y/o calidad de vida
<b>Criterio de exclusión</b>	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro

<b>Extracción de los datos</b>	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia
<b>Síntesis de la evidencia</b>	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
<b>Evaluación del riesgo de la calidad</b>	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane <sup>c</sup> . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado

<sup>a</sup> Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.

<sup>b</sup> <http://www.redets.msssi.gob.es/>

<sup>c</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Assessing risk of bias in included studies*. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. *The Cochrane Collaboration*; 2011. [acceso enero 2018]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

## Anexo 2. Estrategias de búsqueda

**MEDLINE DATABASE:** Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to January Week 2 2018>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <January 18, 2018>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 18, 2018>

- 1 Heart Failure/
- 2 ((Heart or cardiac\* or cardial\* or myocard\* or coronary) adj2 (failure\* or insufficien\* or dysfunction)),ti,ab,kw
- 3 1 or 2
- 4 myocardial ischemia/ or myocardial infarction/ or Angina Pectoris/
- 5 ((ischemi\* or ischaem\*) adj3 (heart or cardiac\* or cardial\* or cardiomyopath\* or coronary or myocard\*)),ti,ab
- 6 (((angina\$ or angor) adj2 (attack or pectoris)) or stenocardia or angina).ti,ab
- 7 (AMI or ((heart or coronary) adj2 attack\*) or infarct\*).ti,ab
- 8 4 or 5 or 6 or 7
- 9 3 and 8
- 10 stem cell transplantation/ or mesenchymal stem cell transplantation/ or adult stem cells/
- 11 Stromal Cells/
- 12 Bone Marrow Transplantation/
- 13 ((stem or mother or progenitor or precursor or bone marrow or mesenchymal or stromal or autologous or pluripotent) adj2 (cell\$ or therap\*)),ti,ab
- 14 (cell\$ adj3 (transplant\* or graft\* or implant\* or therap\* or regenera\* or renewal)).ti,ab
- 15 (bone marrow adj2 (transplant\* or cell\* or therap\*)),ti,ab
- 16 ((regenerat\* or remodel\*) adj3 (medicine or cardiac or cardiovascular)).ti,ab
- 17 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18 (((cardiac\* or heart or cardio\*) adj3 (myocyte\* or cell\*)) or cardiomyocyte) and lineage).ti,ab
- 19 9 and 17 and 18
- 20 (cardiopoiesis or cardiopoietic).af
- 21 19 or 20
- 22 limit 21 to animals
- 23 21 not 22

## EMBASE

- #1 'heart failure'/de
- #2 ((heart OR cardia\* OR cardiac\* OR myocard\* OR coronary) NEAR/2 (failure\* OR insufficien\* OR dysfunction)):ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 'angina pectoris'/exp OR 'heart muscle ischemia'/de OR 'heart infarction'/de
- #5 ((ischemi\* OR ischaem\*) NEAR/3 (heart OR cardiac\* OR cardial\* OR cardiomyopath\* OR coronary OR myocardi\*)):ti,ab
- #6 (((angina\$ OR angor) NEAR/2 (attack OR pectoris)):ti,ab) OR stenocardia:ti,ab OR angina:ti,ab
- #7 ami:ti,ab OR (((heart OR coronary) NEAR/2 attack\*):ti,ab) OR infarct\*:ti,ab
- #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 #3 AND #8
- #10 'stem cell transplantation'/de OR 'autologous stem cell transplantation'/exp OR 'cord blood stem cell transplantation'/exp OR 'mesenchymal stem cell transplantation'/exp OR 'bone marrow transplantation'/exp OR 'adult stem cell'/exp OR 'stroma cell'/exp
- #11 ((stem OR mother OR progenitor OR precursor OR 'bone marrow' OR mesenchymal OR stromal OR autologous OR pluripotent) NEAR/2 (cell\$ OR therap\*)):ti,ab
- #12 (cell\$ NEAR/3 (transplant\* OR graft\* OR implant\* OR therap\* OR therap\* OR regenera\* OR renewal)):ti,ab
- #13 ('bone marrow' NEAR/2 (transplant\* OR cell\* OR therap\*)):ti,ab
- #14 ((regenerat\* OR remodel\*) NEAR/3 (medicine OR cardiac OR cardiovascular)):ti,ab
- #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16 (((((cardiac\* OR heart OR cardio\*) NEAR/3 (myocyte\* OR cell\*)):ti,ab) OR cardiomyocyte:ti,ab) AND lineage:ti,ab
- #17 #9 AND #15 AND #16
- #18 cardiopoiesis:ti,ab,kw OR cardiopoietic:ti,ab,kw
- #19 #17 OR #18
- #20 #19 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim)

## WOS

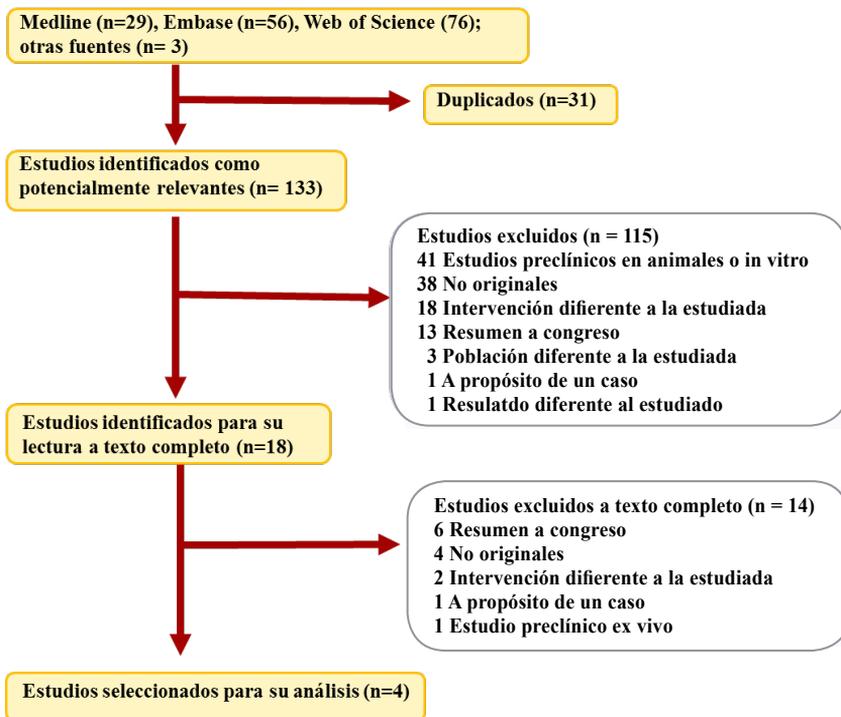
- #1 TS= ((Heart or cardiac\* or cardial\* or myocard\* or coronary) NEAR/2 (failure\* or insufficien\* or dysfunction))
- #2 TS=((ischemi\* or ischaem\*) NEAR/3 (heart or cardiac\* or cardial\* or cardiomyopath\* or coronary or myocard\*))
- #3 TS=(((angina\$ or angor) NEAR/2 (attack or pectoris)) or stenocardia or angina)
- #4 TS=(AMI or ((heart or coronary) NEAR/2 attack\*) or infarct\*)
- #5 #4 OR #3 OR #2
- #6 #5 AND #1
- #7 TS=((stem or mother or progenitor or precursor or bone marrow or mesenchymal or stromal or autologous or pluripotent) AND (cell\$ or therap\*))
- #8 TS=(cell\$ NEAR/3 (transplant\* or graft\* or implant\* or therap\* or regenera\* or renewal))
- #9 TS=(bone marrow NEAR/2 (transplant\* or cell\* or therap\*))
- #10 TS=((regenerat\* or remodel\*) NEAR/3 (medicine or cardiac or cardiovascular))
- #11 #10 OR #9 OR #8 OR #7
- #12 #11 AND #6
- #13 TS=(((cardiac\* or heart or cardio\*) NEAR/3 (myocyte\* or cell\*)) or cardiomyocyte) and lineage)
- #14 #13 AND #12
- #15 TS=(CARDIOPOIETIC OR CARDIOPOIESIS)
- #16 #15 OR #14

**Refined by:** [excluding] **Databases:** (KJD OR MEDLINE)

*Timespan=All years*

*Search language=Auto*

## Anexo 3. Diagrama de flujo



Causas de exclusión	Referencia
	Amiri H, Rezaie J, Vosoughi A, Rahbarghazi R, Nouri M. Cardiac progenitor cells application in cardiovascular disease. <i>J Cardiovasc Thorac Res</i> 2017;9(3):127-32.
	Aslan GS, Misir DG, Kocabas F. Underlying mechanisms and prospects of heart regeneration. <i>Turkish Journal of Biology</i> 2016;40(2):276-89.
	Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. Erratum: Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failiURE) Multicenter randomized trial with lineage-specified biologics (Journal of the American College of Cardiology (2013) 61 (2329-2338)). <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;62(25):2457-8.
	Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. Reply: The C-CURE Randomized Clinical Trial (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failiURE). <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;62(25):2454-6.
	Behfar A, Terzic A. Derivation of a cardiopoietic population from human mesenchymal stem cells yields cardiac progeny. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med</i> 2006;3 Suppl 1:S78-S82.
	Behfar A, Terzic A. Cardioprotective repair through stem cell-based cardiopoiesis. <i>J Appl Physiol</i> 2007;103(4):1438-40.
	Behfar A, Faustino RS, Arrell DK, Dzeja PP, Perez-Terzic C, Terzic A. Guided stem cell cardiopoiesis: discovery and translation. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2008;45(4):523-9.
	Behfar A, Crespo-Diaz R, Terzic A, Gersh BJ. Cell therapy for cardiac repair--lessons from clinical trials. <i>Nat Rev Cardiol</i> 2014;11(4):232-46.
<b>Estudios no originales</b>	Blomberg CP, Lee J, Morgan JP. The developing role of neuregulin1 in cardiac regenerative stem cell therapy. <i>Curr Pharm Des</i> 2014;20(30):4906-10.
	Cambria E, Steiger J, G ½nter J, Bopp A, Wolint P, Hoerstrup SP, et al. Cardiac regenerative medicine: The potential of a new generation of stem cells. <i>Transfus Med Hemotherapy</i> 2016;43(4):275-81.
	Chen T, Chen G-H. Mesenchymal stem cells: Biological characteristics and therapeutic implications for cardiovascular diseases. <i>Chin J Tissue Eng Res</i> 2013;17(1):142-9.
	Cheng RK, Dashoush NH, Wang XY, Wolgemuth DJ, Chaudhry HW. Cell cycle re-entry of cardiomyocytes in end-stage heart failure patients correlates with the presence of cardiac progenitor cells. <i>Circulation</i> 2004;110(17):444.
	DiMeglio F, Castaldo C, Nurzynska D, Miraglia R, Romano V, Amatruda N, et al. Adult Human Cardiac Stem Cells Become Readily Committed in Pathological Conditions - Phenotypic and Genetic Evidence. <i>Circulation</i> 2010;122(21).
	Elison G, Torella D, Purushothaman S, Nadal-Ginard B. Cardiomyogenesis from adult cardiac stem cells in response to the morphogens of the developing heart. <i>Eur Heart J</i> 2008;29:896.
	Fujita J, Kawada H, Kinjo K, Matsuzaki Y, Itabashi Y, Yoshioka M, et al. The origin of bone marrow-derived cardiomyocytes is nonhematopoietic: Possible contribution of mesenchymal stem cells. <i>Circulation</i> 2004;110(17):70.

Causas de exclusión	Referencia
<b>Estudios no originales</b>	Homsy C. Breakthrough regenerative cardiopoietic stem cells and related technologies in the field of cardiovascular medicine - From bench to bedside. <i>Intervent Cardiol</i> 2012;7(1):14-6.
	Hosoda T. Two distinct subpopulations of adult human cardiac stem cells contribute to the therapeutic regeneration of the failing heart. <i>J Thromb Haemost</i> 2011;9:276.
	Hosoda T, Bearzi C, Amano S, Rota M, Valentini S, Delucchi F, et al. Human cardiac progenitor cells regenerate cardiomyocytes and coronary vessels repairing the infarcted myocardium. <i>Circulation</i> 2006;114(18):51.
	Hosoda T, Kajstura J, Lerí A, Anversa P. Mechanisms of myocardial regeneration. <i>Circ J</i> 2010;74(1):13-7.
	Izhaki-Alfia A, Leor J, Neiser S, Sternik L, Mishay D, Lavee J, et al. The right atrium of patients with various heart diseases retain progenitor cells with regenerative capacity. <i>Circulation</i> 2007;116(16):133-4.
	Janssens S. Human embryonic stem cells for cardiac repair: the focus is on refined selection and cardiopoietic programming. <i>Heart</i> 2007;93(10):1173-4.
	Marks ED, Kumar A. Thymosin beta4: Roles in Development, Repair, and Engineering of the Cardiovascular System. <i>Vitam Horm</i> 2016; 102:227-49.
	Mauritz C, Martens A, Rojas SV, Schnick T, Zweigerdt R, Haverich A, et al. Cardiovascular Progenitors Derived from Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) - A Promising Cell Source for Myocardial Restoration. <i>Circulation</i> 2010;122(21).
	Mayorga M, Finan A, Penn M. Pre-transplantation specification of stem cells to cardiac lineage for regeneration of cardiac tissue. <i>Stem cell rev</i> 2009;5(1):51-60.
	Menasché P. Stem cells: Where we stand. <i>Dialogues Cardiovasc Med</i> 2003;8(3):123-33
	Menasche P. The potential of embryonic stem cells to treat heart disease. <i>Curr Opin Mol Ther</i> 2005;7(4):293-9
	Noseda M, Schneider MD. Unleashing Cardiopoiesis: A Novel Role for G-CSF. <i>Cell stem cell</i> 2010;6(3):188-9
	Notari M, Pulecio J, Raya A. Update on the Pathogenic Implications and Clinical Potential of microRNAs in Cardiac Disease. <i>Biomed Research International</i> 2015
	Rossi MI, Borojevic R. Terapias celulares do miocárdio com células da medula ósea: critérios de qualidade e perspectivas. <i>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia</i> 2009;31(suppl 1):82-6.
	Schneider M. Cardiopoiesis: Cardiac muscle cell creation by adult and embryonic progenitor cells. <i>Atherosclerosis Supplements</i> 2006;7(3):32.
Schneider MD. Cardiopoiesis: Cardiac myocyte creation by adult and embryonic cells. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2008;44(2):436.	
Schuster MD, Martens TP, Itescu S. Células-tronco mesenquimais para reparo cardíaco. <i>Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva</i> 2008;16(1):95-101	

Causas de exclusión	Referencia
<b>Estudio realizado en animales o ex vivo</b>	Behfar A, Perez-Terzic C, Hodgson DM, Alekseev AE, Puceat M, Chung S, et al. Newly identified cardiopoietic stem cell population recruited by TNF-alpha from pluripotent embryonic cells. <i>Circulation</i> 2004;110(17):302
	Castaldi A, Dodia RM, Orogo AM, Zambrano CM, Najor RH, Gustafsson AB, et al. Decline in cellular function of aged mouse c-kit+ cardiac progenitor cells. <i>J Physiol (Lond)</i> 2017;595(19):6249-62.
	Celia Sid-Otimane C, Ly HQ. Enhancement of the paracrine potential of human adipose derived stem cells when cultured as spheroid bodies. <i>Eur J Heart Fail</i> 2016;18:437
	D'Amaro D, Cabral-Da-Silva MC, Zheng H, Fiorini C, Goichberg P, Steadman E, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor identifies a pool of human cardiac stem cells with superior therapeutic potential for myocardial regeneration. <i>Circ Res</i> 2011;108(12):1467-81
	D'Amaro D, Leone AM, Narducci MI, Smaidone C, Iaconelli A, Giannico MB, et al. Cardiac Stem Cells Can Be Isolated and Characterized from 3D-Electroanatomic Guided Endomyocardial Biopsies in a Preclinical Animal Model. <i>Circulation</i> 2012;126(21).
	Dauwe D, Verdonck K, Gijlins H, Luttun A, Janssens S. Blood outgrowth endothelial cells in patients with severe ischemic cardiomyopathy maintain pro-angiogenic phenotype without senescence. <i>Eur J Heart Fail</i> 2013;12:S40.
	Felice F, Losi P, Lisi A, Barsotti MC, Briganti E, Ledda M, et al. Optimization of human amniotic mesenchymal and endothelial progenitor cell culture on a 3d nanostructured scaffold for cardiovascular applications. <i>G Ital Cardiol</i> 2011;12(12):e215.
	Ferreira-Martins J, Signore S, Steadman E, Goichberg P, Korn J, Arranto C, et al. IP3 receptor activation in cardiomyocytes leads to electrical instability and is upregulated following myocardial infarction. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2011;51(3):S16
	Ferreira-Martins J, Ogrek B, Signore S, Cappetta F, Steadman E, Korn J, et al. Stem cells in the embryonic heart. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2011;51(3):S40
	Field LJ, inventor; UNIV INDIANA FOUND, FIELD, INDIANA RES & TECHNOLOGY CORP, UNIV INDIANA RES, assignees. New stable myocardial grafts-obtd. by incorporating skeletal myoblast(s) or cardio-myocyte(s) in myocardial tissue of an animal
	Fiore B, Heimfeld J, Paik D, Hatzopoulos AK. Endothelial-like progenitor cells generate ventricular cardiomyocytes during cardiac homeostasis and myofibroblasts after injury. <i>Circulation</i> 2013;128(22)
	Goichberg P, Cimini M, Cannata A, Signore S, Waight K, Rota M, et al. Lymphatic vessels mediate the mobilization of cardiac progenitor cells after myocardial infarction. <i>Circ Res</i> 2014;115(1).
	Harvey RP, Chong JH, Chandrakanthan V, Xaymardan M, Asli NS, Rashidianfar S, et al. Definition and embryonic origins of MSC-like stem cells in the adult mammalian heart. <i>Cell J</i> 2012;14:12-3
	Haubner BJ, Metzler B, Penninger J. Complete cardiac regeneration in a mouse model of myocardial infarction. <i>J Kardiol</i> 2012;19(5-6):133
Hosoda T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. <i>Am J Cardiovasc Dis</i> 2012;2(1):58-67	

<b>Causas de exclusión</b>	<b>Referencia</b>
	Izhaki-Alfia A, Leor J, Raanani E, Sternik L, Spiegelstein D, Holbova R, et al. Isolation of C-kit positive cardiac progenitor cells from the human heart: origin of cells and correlation with patient characteristics. <i>Eur J Heart Fail Suppl</i> 2009;8:ii670-ii671
	Karantalís V, Suncion VY, McCall F, Wang B, Bagnó L, Golpanian S, et al. Pim1 Kinase Overexpression Enhances ckit plus Cardiac Stem Cells Cardioreparative Ability After Intramyocardial Delivery in a Swine Model. <i>Circulation</i> 2014;:130
	Kim HW, Okada M, Matsu-Ura K, Ashraf M. Resetting aging clock in the senescent stem cells by suppressing microRNA-146a promotes cardiomyogenesis in the ischemic heart. <i>Circulation</i> 2013;:128(22)
	Lacruz GPA, Junker JP, Gladka MM, Molenaar B, Scholman KT, Vigil-García M, et al. Tomo-Seq Identifies SOX9 as a Key Regulator of Cardiac Fibrosis During Ischemic Injury. <i>Circulation</i> 2017;:136(15):1396-409
	Li M, Singh RD, Terzic A, Behfar A. Induction of cardiopoiesis from human adipose-derived mesenchymal stem cells using microencapsulated-modified-messenger RNA. <i>Circulation</i> 2017;:136
	Liu Y-H, Lai L-P, Huang S-Y, Lin Y-S, Huang H-Y, Lin J-L. Cardiac progenitor cell-mediated cardiac regeneration in the postnatal mammalian heart. <i>Circulation</i> 2015;:132
<b>Estudio realizado en animales o ex vivo</b>	Malliaras K, Cheng K, Marbón L, Marbón E. Allogeneic cardiosphere-derived cell transplantation without immunosuppression is safe, promotes cardiac regeneration and improves heart function in a rat model of acute myocardial infarction. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2011;51(3):S42
	Marks ED, Kumar A. Bone marrow stem cell derived cardiomyocyte precursors differentiated on nanofiber scaffolds attenuate scar formation in a rat model of myocardial infarction. <i>J Card Fail</i> 2015;21(8):S92
	Mohsin S, Troupes CD, Starosta T, Sharp TE, Smith S, Agra EJ, et al. Unique Features of Cortical Bone Stem Cells Associated With Enhanced Cardiac Repair. <i>Circulation</i> 2015;:132
	Moore JB, Zhao J, Fischer AG, Keith MC, Hagan D, Wysoczynski M, et al. Histone Deacetylase 1 Depletion Activates Human Cardiac Mesenchymal Stromal Cell Proangiogenic Paracrine Signaling Through a Mechanism Requiring Enhanced Basic Fibroblast Growth Factor Synthesis and Secretion. <i>Journal of the American Heart Association</i> 2017;:6(7).
	Nagai T, Kanda M, Liu M, Kondo N, Takahashi T, Matsuura K, et al. Cardiac regeneration by intrinsic cardiac stem cells. <i>J Card Fail</i> 2011;:17(9):S130
	Nguyen EB, Sarig U, Bronshtein T, Boey FYC, Venkatraman SS, Machluf M. Towards the replacement of whole infarcted cardiac tissue using thick decellularized porcine extracellular matrix. <i>Regenerative Med</i> 2013;:8(6):56
	Olson EN, Wang D, inventors; Olson EN, assignee. Novel isolated polynucleotide encoding human or murine myocardin 1 polypeptide, useful for modulating phenotype of non-cardiomyocyte cell e.g., fibroblast, to include phenotypic functions of cardiomyocyte cell.US2002164735-A1; US6962798-B2

Causas de exclusión	Referencia
<b>Estudio realizado en animales o ex vivo</b>	<p>Orogo AM, Ong S-B, Zhang X, Murphy AN, Sussman MA, Gustafsson AE. Amp-dependent protein kinase regulates mitochondrial reprogramming and differentiation potential of cardiac progenitor cells. <i>Circulation</i> 2012;126(21).</p>
	<p>Poulet C, Christ T, Weitwer E, Ravens U. Cardiomyogenic potential of skeletal muscle-derived stem cells. <i>Eur J Heart Fail Suppl</i> 2009;8:ii673</p>
	<p>Purcell NH, Chesini G, Sussman MA, Brown JH. Role of GPCR signaling in cardiac progenitor cells. <i>Circulation</i> 2012;126(21).</p>
	<p>Qi X, Wang J, Kantor T, Huang W, Cai W, Liang J, et al. Comparison of cardiogenic potential of induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) generated from murine various tissues: the role of epigenetic memory in reprogramming. <i>Faseb Journal</i> 2017;31</p>
	<p>Qian L, Huang Y, Foley A, Vedantham V, Spencer I, Conway SJ, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. <i>Circulation</i> 2011;124(21).</p>
	<p>Rafatian G, Kamkar M, Seymour R, Burgon PG, Suuronen EJ, Davis DR. Cardiac explant-derived cells from aged donors with ischemic cardiomyopathy demonstrate impaired cell survival and therapeutic regeneration. <i>Circulation</i> 2015;132</p>
	<p>Renger A, Noack C, Zafiriou MP, Dietz R, Bergmann MW, Zelarayan LC. The cardiac specific beta-catenin interactor FHL2 promotes cardiac differentiation in vitro. <i>Cardiovasc Res</i> 2010;87:S91</p>
	<p>Rota M, Kajstura J, Hosoda T, Bearzi C, Vitale S, Esposito G, et al. Bone marrow cells adopt the cardiomyogenic fate in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2007;104(45):17783-8</p>
	<p>Scalise M, Aquila I, Vicinanza C, Marino F, Cristiano F, Cianflone E, et al. c-kit+ CSC-derived cardiomyocytes exhibit the typical transcriptional gene blueprint of adult cardiomyocytes. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:950</p>
	<p>Smith AJ, Aquila I, Marino F, Scalise M, Henning BJ, Nadal-Ginard B, et al. In situ activation of endogenous cardiac stem cells alters their secretome, miRhome, potentiating their regenerative capacity on the injured heart. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:612-3</p>
	<p>Szaraz P, Gratch YS, Iqbal F, Librach CL. In Vitro Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells into Functional Cardiomyocyte-like Cells. <i>Jove-Journal of Visualized Experiments</i> 2017;(126).</p>
	<p>Zafeiriou MP, Noack C, Renger A, Dietz R, Zelarayan L, Bergmann M. Erythropoietin receptor expression and its role in resident stem cells of the adult mouse heart. <i>Cardiovasc Res</i> 2010;87:S49</p>
	<p>Zafiriou MP, Zelarayan L, Noack C, Renger A, Bergmann MW. Erythropoietin directly amplifies cardiac endogenous progenitor cell differentiation via EPO receptors on adult mouse heart CPC. <i>Eur Heart J</i> 2010;31:397</p>
<p>*Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Beltrami A, Beltrami CA, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure in humans. <i>Circulation</i> 2004;110(17):171-2</p>	

Causas de exclusión	Referencia
<b>Intervención diferente a la estudiada</b>	Briganti E, Losi P, Lisi A, Ledda M, Soldani G. A combined synthetic-fibrin scaffold supports growth and cardiomyogenic commitment of human placental derived stem cells. <i>Eur Heart J</i> 2012;33:324
	Brunner R, Lai HL, Deliu Z, Melman E, Geenen DL, Wang Q. Asx2(-/-) Mice Exhibit De Novo Cardiomyocyte Production during Adulthood. <i>Journal of Developmental Biology</i> 2016;4(4)
	Bueker A, Poles A, Gorski G, Hatcher CJ. Novel Contributions of an Extracellular Matrix Molecule to Coronary Vessel Formation. <i>Faseb Journal</i> 2017;31
	Cashman J, Willems E, Teixeira JC, Schade D, Reeves P, Bushway PJ, et al. Small molecule-mediated TGF $\beta$ type II receptor degradation promotes cardiomyogenesis in embryonic stem cells. <i>Drug Metab Rev</i> 2012;44:65-6
	Cohen JE, Atluri P, Heisinger W, McCormick R, Laporte C, Smith MJ, et al. Cripto Stimulates Myocardial Proliferation and Enhances Ventricular Function in Ischemic Cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 2008;118(18):S862-S863
	Ferro F, Ferro FF. New isolated population of dental pulp marrow similar cells (DPMSC), useful for providing therapeutic assistance to individual, providing therapy for damaged tissue in a human individual, and for treating cancer in an individual
	Ghobrial C, Saliccioli L, Stewart M. The Role of Cardiac Lineage Protein 1 (CLP1) on Inflammatory and Fibrotic Responses following Myocardial Infarction. <i>Faseb Journal</i> 2017;31
	Glucksmann MA, Kadambi VJ, Kadambi V, inventors; MILLENNIUM PHARM INC, assignee. Novel 33358 polypeptide, a human ankyrin family member, useful as reagents or targets for treating and/or diagnosing myocardial infarction, restenosis, angina, aortic valve stenosis, raynaud's syndrome, psoriasis. WO200196375-A; WO200196375-A2; AU200168570-A; AU200168570-A1; AU200168570-A8; WO200196375-A3
	Hamidi S, Letourneur D, id-Launais R, Di Stefano A, Vainchenker W, Norol F, et al. Fucoidan promotes early step of cardiac differentiation from human embryonic stem cells and long-term maintenance of beating areas. <i>Tissue Eng Part A</i> 2014;20(7-8):1285-94
	Hoenig M. Use of agents which elevate levels of stem cells/their precursor cells/early committed cells of particular lineage and enhance angiogenic/vasculogenic capability, in treating event, condition and disease of or affecting systemic vasculature
	Kimaru Y. Preparing cardiac myocyte to treat cardiac disease e.g. myocarditis, by culturing stem cells in presence of substance expressing temporarily after initiation of cardiac muscle differentiation in embryonic tumor type cell lineage
	Kimura W, Muralidhar SA, Sadek HO. Epicardial Progenitors Contribute to Neonatal Mammalian Heart Regeneration. <i>Circulation</i> 2013;128(22)
	Linke A, Adams V, Krankel N, Erbs S, Gerzer P, Kricke A, et al. Impact of exercise training on number and endothelial-lineage commitment of circulating stem cells in chronic heart failure. <i>Circulation</i> 2004;110(17):792
	Linke A, Machalica K, Adams V, Woitek F, Erbs S, Sandri M, et al. Anti-oxidative effects of exercise training promote the survival of c-kit plus cardiac progenitor cells and endogenous myocardial repair in chronic heart failure. <i>Circulation</i> 2007;116(16):259-60

Causas de exclusión	Referencia
Intervención diferente a la estudiada	<p>Rafiq K, Kolkapov M, Seqqat R, Guo J, Guo X, Sanjay A, et al. Cbl Inhibition Improves Cardiac Function and Survival in Response to Myocardial Ischemia. <i>Circ Res</i> 2012;11(14)</p> <p>Richter MH, Polyakova V, Pölling J, Kubin T, Warnecke H, Braun T, et al. Dedifferentiation of adult cardiomyocytes serves as a mechanism of cardiac regeneration. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> 2014;62</p> <p>Roehrich ME, Spicher A, Milano G, Vassalli G. Characterization of Cardiac-Resident Progenitor Cells Expressing High Aldehyde Dehydrogenase Activity. <i>Biomed Research International</i> 2013</p> <p>Zimna A, Janeczek A, Rozwadowska N, Fraczek M, Kucharzewska P, Rucinski M, et al. Biological properties of human skeletal myoblasts genetically modified to simultaneously overexpress the pro-angiogenic factors vascular endothelial growth factor-A and fibroblast growth factor-4. <i>J Physiol Pharmacol</i> 2014;65(2): 193-207</p> <p>*Bolli R, Chugh AR, Domenico D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Effect of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: Interim results of the SCPIO trial. <i>Circulation</i> 2011;124(21)</p> <p>*Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. <i>Lancet</i> 2011;378(9806):1847-57</p> <p>D'amarío D, Leone AM, Smaledone C, Narducci ML, Pelargonio G, Inzani F, et al. Functionally competent cardiac stem cells can be isolated from patients using endomyocardial biopsies. <i>Circulation</i> 2013;128(22)</p> <p>Fischer K, Wu W, Cottage C, Guile N, Sussman M. Pim-1 Gene Delivery to Cardiac Progenitor Cells Prevents Long Term Cardiac Failure. <i>Circulation</i> 2008;118(18):S490</p>
Resúmenes a congresos	<p>Gaebel R, Klopsch C, Furlani D, Li W, Yerebakan C, Wang W, et al. Intramyocardial Administration of Erythropoietin Promotes Cell Proliferation, Induces Early Angiogenesis and Attenuates Cardiac Remodeling. <i>Circulation</i> 2008;118(18):S875</p> <p>Hoxha E, Lambers E, Ramirez V, Krishnamurthy P, Verma S, Thal M, et al. HDAC1 plays an important role in the differentiation of embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells into Cardiovascular Lineages. <i>Circ Res</i> 2011;109(12).</p> <p>Hoxha E, Lambers E, Thal M, Verma S, Krishnamurthy P, Kishore R, HDAC1 Plays an Essential Role in the Differentiation of Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells into Cardiovascular Lineages. <i>Circulation</i> 2010;122(21)</p> <p>Kamata S, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Saito A, Harada A, et al. Optimizing Cardiac Progenitor Cell-Sheet Therapy by Adding Endothelial Progenitor Cell Transplantation for Ischemic Cardiomyopathy: An Analysis of Layer-Specific Regional Cardiac Function. <i>Circulation</i> 2011;124(21)</p> <p>Khan M, Meduru S, Bryant A, Martin M, Kuppasamy P, Elton TS. Mir-133 Transfection in Mscs Downregulates Critical Pro-Apoptotic Genes in the Infarct Heart and Improves Cardiac Function. <i>Circulation</i> 2011;124(21)</p> <p>Mount S, Davis DR. Serum-Free Cardiac Stem Cells Provide a Superior Therapeutic Product for Clinical Translation. <i>Circulation</i> 2016;134</p>

Causas de exclusión	Referencia
<p><b>Resúmenes a congresos</b></p>	<p>Narita T, Shintani Y, Ikebe C, Harada N, Kaneko M, Campbell NG, et al. Enhancing the "Paracrine Effects" of Mesenchymal Stem Cells to Recover Damaged Myocardium by the Use of Cell-Sheets. <i>Circulation</i> 2011;124(21)</p> <p>Vanneaux V, Bel A, Nematala H, Garcia S, Bellamy V, Perier MC, et al. Generation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiac Progenitors: Is the Risk of Teratoma Still a Clinically Relevant Roadblock? <i>Circulation</i> 2013;128(22)</p> <p>Wybieralska E, Elmore BJ, Goichberg P, Sanada F, Kim J, Og <sup>3</sup>rek B, et al. Clonogenic human cardiac stem cells with long telomeres can be isolated from minute endomyocardial biopsies. <i>Circulation</i> 2013;128(22)</p> <p>Yaniz-Galende E, Mougnot N, Chen J, Nadaud S, Marazzi G, Fuster V, et al. Expression of PW1 Identifies a New Candidate Cardiac Progenitor Population in the Adult Heart. <i>Circulation</i> 2015;132</p> <p>Ye L, Xiong Q, Zhang P, Lepley M, Swingen C, Zhang J, et al. Transplantation of human induced pluripotent stem cells derived cardiac cells for cardiac repair. <i>Circulation</i> 2012;126(21)</p> <p>*Ayach BB, Dawood F, Higuchi K, Lam K, Bansal T, Chen M, et al. SCF/C-KIT compensates for FL/FLT3 deficiency to mediate myocardial rescue and repair post-MI. <i>Circulation</i> 2006;114(18):160</p> <p>*Bartunek J, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Dens J, Ostojic M, Behfar A, et al. Cardiopoietic mesenchymal stem cells for treatment of ischemic cardiomyopathy: First-in-man phase II multicentre clinical trial. <i>Eur Heart J</i> 2011;32:815</p> <p>*Bartunek J, Wijns W, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Dens J, Ostojic M, et al. C-Cure multicenter trial: Lineage specified bone marrow derived cardiopoietic mesenchymal stem cells for treatment of ischemic cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011;57(14):E200</p> <p>*Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Ostojic M, Dens J, Vanderheyden M, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: The multicenter randomized c-cure trial. <i>Circulation</i> 2012;126(21)</p> <p>*Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure: The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) Multicenter Randomized Trial With Lineage-Specified Biologics (vol 61, pg 2329, 2013). <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;62(25):2457-8</p> <p>*Bollo R, Chugh A, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Effect of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: Interim results of the SCPIO trial up to 2 years after therapy. <i>Circulation</i> 2012;126(23):2784</p>

<b>Causas de exclusión</b>	<b>Referencia</b>
<b>Estudios con población diferente a la estudiada</b>	Mishra R, Vijayan K, Colletti EJ, Harrington DA, Matthiesen TS, Simpson D, et al. Isolation and Functionality of Cardiac Progenitor Cells in Congenital Heart Patients. <i>Circulation</i> 2010;122(21)
	Russel DW, Hirata RK. New isolated genetically modified human cell or its progeny homozygous for a human leukocyte antigen (HLA) haplotype, useful for treating a disorders like Type 1 diabetes and/or cardiac disorder e.g. myocarditis and cardiomyopathy
	Willems E, Teixeira J, Schade D, Lanier M, Bushway P, Cashman J, et al. A novel TGFB selective inhibitor drives cardiogenesis in embryonic stem cells. <i>Circ Res</i> 2012;111(4)
<b>Descripción de un caso</b>	Menasche P, Vanneau V, Hagege A, Bel A, Cholley B, Cacciapuoti I, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. <i>Eur Heart J</i> 2015;36(30):2011-7
	*Moriguchi H, Madson J. Autologous human cardiac stem cells transplantation for the treatment of ischaemic cardiomyopathy: First study of human-induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes transplantation. <i>BMJ Case Rep</i> 2013
<b>Estudios con resultados diferentes a los definidos</b>	Zwi-Dantsis L, Huber I, Winterstern A, Gepstein A, Arbel G, Gepstein L. Cardiomyocytes derived from heart failure patient-induced pluripotent stem cells show functional integration with preexisting cardiac tissue. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 2012;53(3):S53
	<i>*Estudios eliminados una vez leídos a texto completo</i>

## Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

		<b>C-CURE</b>
<b>Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)</b>	<b>BAJO</b>	Refieren proceso centralizado independiente del centro y con secuencia de aleatorización 2:1. Se presenta una descripción de las características basales que no muestra diferencias significativas entre los grupos
<b>Ocultación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)</b>	<b>BAJO</b>	Asignación centralizada e independiente del centro asistencial
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	<b>BAJO</b>	No es posible el cegamiento del paciente debido a la naturaliza de la intervención. No se proporciona información sobre el cegamiento del personal que proporciona la asistencia sanitaria. No obstante parece poco probable la provisión desigual de los cuidados sanitarios ya que en ambos grupos se protocolizó el tratamiento estándar
<b>Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)</b>	<b>BAJO (excepto calidad de vida)</b>	No se describe el cegamiento de los evaluadores aunque parece poco probable que los resultados de función cardíaca estén influidos por la falta de cegamiento. Sí podría haber influido en la valoración de la calidad de vida
<b>Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</b>	<b>BAJO</b>	Seguimiento por protocolo. Se hace una descripción de las causas de las pérdidas, causadas por incumplimiento de los criterios de calidad para la administración de la terapia celular. Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero
<b>Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)</b>	<b>BAJO</b>	El estudio tenía como objetivos evaluar la seguridad a los 2 años y factibilidad de la terapia con células madre. Los objetivos secundarios fueron evaluar la función y estructura cardíaca, así como funcionamiento clínico global a los 6 meses de seguimiento. No obstante, refiere medida de resultado compuesta aunque no recoge explícitamente este resultado ni la diferencia estadística entre grupos
<b>Otros: financiación industria</b>		Sí

		<b>CHART-1</b>
<b>Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)</b>	<b>BAJO</b>	Refieren proceso de aleatorización vía internet (Sealed Envelope™) centralizado y estratificado por centro de estudio participante con un esquema 1:1 Aleatorización por bloques permutados
<b>Ocultación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)</b>	<b>BAJO</b>	Asignación centralizada y cegado a la asignación
<b>Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)</b>	<b>BAJO</b>	Si. Realizan un procedimiento fantasma a los pacientes del grupo control. El personal que realiza el seguimiento está cegado. Se realiza la extracción de células mesenquimales de médula ósea a todos los pacientes antes de la aleatorización
<b>Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)</b>	<b>BAJO (excepto calidad de vida)</b>	Si
<b>Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)</b>	<b>BAJO</b>	Descripción de las causas de las pérdidas Semana 39: - Grupo intervención: 11 muertes, 1 otros (10%) - Grupo control: 13 muertes, 3 otros (10,6%) Semana 52: - Grupo intervención: 16 muertes o dispositivo de asistencia ventricular, 2 otras causas (15%) - Grupo control: 18 muertes o dispositivo de asistencia ventricular, 5 otras causas (15,2%)
<b>Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)</b>	<b>BAJO</b>	<b>ALTO</b> en el trabajo de Teerlink se realiza un análisis post hoc, no recogido en la metodología inicial del estudio
<b>Otros: financiación industria</b>		Si

