

# Células madre en pacientes cardíacos

Informe de síntesis de tecnología  
emergente 

Stem cells in cardiac patients.  
*Abstract*

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/02-8**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

*AE* Agencia de Evaluación  
*TS* de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

Plan de **Calidad**  
para el Sistema Nacional  
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD

# Células madre en pacientes cardíacos

Informe de síntesis de  
tecnología emergente

Stem cells in cardiac patients.

*Abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2007/02-8

Cuadros Celorrio, Marta

Células madre en pacientes cardíacos. Marta Cuadros Celorrio, Víctor Sarmiento González-Nieto, Román Villegas Portero— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

56 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cardiomioplastia / métodos 2. Insuficiencia cardíaca / cirugía 3. Infarto de miocardio / cirugía 4. Trasplante celular 5. Trasplante de células madre I. Sarmiento González-Nieto, Víctor. II. Villegas Portero, Román III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad V. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Marta Cuadros Celorrio, Víctor Sarmiento González-Nieto, Román Villegas Portero

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.  
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta  
41007 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-96990-54-8

**NIPO:** 477-10-001-3

**Depósito Legal:** SE-3842-2011

**Imprime:** Gandulfo impresores, Sevilla.

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

# Células madre en pacientes cardíacos

Informe de síntesis de  
tecnología emergente

Stem cells in cardiac patients.

*Abstract*



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación

AIJ  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Agencia de Evaluación  
7IS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO  
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD

Plan de **Calidad**  
para el 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.

# Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. José Luis Cortés, embriólogo del Banco Andaluz de Células Madre (Granada).

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 el eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Índice de Tablas y Figuras | 9  |
| Resumen ejecutivo          | 15 |
| Executive summary          | 17 |
| Introducción               | 19 |
| Material y Métodos         | 21 |
| Resultados                 | 23 |
| Discusión                  | 25 |
| Conclusiones               | 27 |
| Recomendaciones            | 29 |
| Referencias                | 31 |
| Anexos                     | 33 |



# Índice de Tablas y Figuras

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1: Mecanismos de acción de la cardiomioplastia celular   | 19 |
| Tabla 2: Vías de abordaje del implante celular   | 22 |
| Tabla 3: Criterios diagnósticos de Framingham  | 25 |
| Tabla 4: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura del abstract                       | 31 |
| Tabla 5: Artículos excluidos de la revisión sistemática a texto completo                                   | 31 |
| Tabla 6: Descripción de los estudios   | 34 |
| Tabla 7: Limitaciones y principales resultados de los estudios   | 36 |
| Tabla 8: Características de las principales fuentes celulares para la cardiomioplastia celular             | 47 |
| Tabla 9: Criterios de calidad  | 56 |
| <br>   |    |
| Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda diseñada   | 29 |
| Figura 2. Tipos de células madre en función de su procedencia y el carácter de potencialidad que presentan | 48 |



# Abreviaturas y conceptos

Existen dos tipos de trasplante de células madre, el alogénico y el autólogo. Cuando las células que se trasplantan, sean de médula ósea, de un tejido o de sangre periférica, son de un donante, familiar o no, cuyo tipo tisular es casi idéntico al del paciente, se habla de **trasplante alogénico**. El **trasplante autólogo** consiste en obtener médula ósea, tejido o sangre periférica de un paciente, para realizar después el trasplante al propio paciente.

**AMI.** Del inglés *Acute Myocardial Infarction*. Infarto agudo de miocardio.

**Ecocardiografía.** Es un examen que emplea ondas sónicas para crear una imagen en movimiento del corazón. Dicha imagen es mucho más detallada que la imagen de rayos X y no involucra exposición a la radiación.

**BMCs.** Del inglés *Bone Marrow Cells*. Células de la médula ósea.

**Citoquinas.** Son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas, fundamentalmente, por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polinucleares, células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias

**EA.** Del inglés *Early Diastolic Mitral Annulus Velocity*. Velocidad mitral diastólica.

**G-CSF.** Del inglés *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*. Factor estimulador de colonias de granulocitos.

**RMN.** Del inglés *Nuclear Magnetic Resonance*. La resonancia magnética nuclear hace uso de las propiedades de resonancia aplicando radiofrecuencias a los átomos o dipolos entre los campos alineados de la muestra y permite estudiar la información estructural o química de una muestra.

**PET.** Del inglés *Positron Emission Tomography*. La tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano.

**CABG.** Del inglés *Coronary Artery Bypass Grafting*. Injerto de derivación de arteria coronaria. Es una cirugía que se realiza para crear una derivación alrededor de las arterias coronarias obstruidas que irrigan el corazón.

**LAD.** Del inglés *Left Anterior Descending Artery*. Arteria descendente anterior izquierda.

**LVAD.** Del inglés *Left Ventricular Device Implantation*. Dispositivos de asistencia del ventrículo izquierdo.

**LVEF.** Del inglés *Left Ventricular Ejection Fraction*. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**LVWM.** Del inglés *Left Ventricular Wall Motion*. Movimiento de la pared del ventrículo izquierdo.

**LVESV.** Del inglés *Left Ventricular End-Systolic Volume*. Volumen final-sistólico del ventrículo izquierdo.

**MACEs.** Del inglés *Major Adverse Cardiac Event*. Principales reacciones adversas cardíacas.

**MI.** Del inglés *Myocardial Infarction*. Infarto de miocardio.

**mBMC.** Del inglés *Mononuclear Bone Marrow Cells*. Células mononucleares de la médula ósea.

**PBSCs.** Del inglés *Peripheral Blood Stem Cells*. Células madre de la médula ósea.

**PCI.** Del inglés *Percutaneous Coronary Intervention*. Intervención coronaria percutánea.

**RCTs.** Del inglés *Randomized Controlled Trials*. Estudios controlados y aleatorizados.

**SM.** Del inglés *Skeletal Myoblast*. Mioblastos esqueléticos.

**STEMI.** Del inglés *ST-segment elevation Myocardial Infarction*. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

# Resumen

Entre las patologías que suponen una carga financiera mayor para los sistemas sanitarios se encuentra la insuficiencia cardíaca. Por eso su investigación ha sido y es considerada de máximo interés. Este hecho, entre otros, ha permitido el desarrollo de tratamientos prometedores, como es el caso de la cardiomioplastia celular, que es capaz de regenerar los cardiomiocitos y neo-vascularizar la zona infartada mediante la implantación de células madre.

Varios estudios han demostrado que la infusión de células madre en pacientes con isquemia cardíaca mejora moderadamente la función ventricular izquierda, aunque tanto el número de pacientes, la heterogeneidad de los ensayos, como el tiempo de seguimiento no han permitido relacionarla con una disminución de la mortalidad y morbilidad.

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la efectividad (validez analítica y validez clínica) de la cardiomioplastia celular y su utilidad clínica, para su valoración por el Sistema Nacional de Salud.



# Abstract

**Title:** Stem cells in cardiac patients

**Authors:** Marta Cuadros, Víctor Sarmiento, Román Villegas

Research into cardiac insufficiency has been, and is, considered of maximum interest as it is one of the pathologies that represent a greater financial burden for Health Systems. This fact, among others, has allowed the development of promising treatments, such as cellular cardiomyoplasty that is able to regenerate cardiomyocytes and revascularize the infarcted area by means of the implantation of stem cells.

Several studies have demonstrated that the infusion of stem cells in patients with cardiac ischaemia moderately improves the left ventricular function, although the number of patients, the heterogeneity of the trials, and the time of follow-up have not allowed a relationship to be made to a reduction of mortality and morbidity.

The objective of this systematic review is to determine the effectiveness (analytical and clinical validity) of cellular cardiomyoplasty and its clinical utility, for its assessment by the National Health System of Spain.



# Introducción

Existe un gran interés por el descubrimiento y desarrollo de nuevas fuentes de tejidos capaces de regenerar cualquier tipo celular, siendo una de ellas las denominadas células madre, troncales o *stem cells*.

## Nombre de la tecnología

La cardiomioplastia celular es una terapia que permite la regeneración de un corazón dañado mediante la implantación in situ de células. Esta técnica puede contribuir a mejorar tanto la función ventricular sistólica como diastólica y a revertir el proceso de remodelado post-isquémico (1).

## Descripción de la tecnología

La cardiomioplastia celular consiste en el implante de células, con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares (miogénesis) y/o el desarrollo de angiogénesis en el miocardio dañado, que podría contribuir a mejorar la función ventricular y revertir el proceso de remodelado post-isquémico de las cámaras ventriculares (2;3). Por tanto, el objetivo final de esta tecnología es que las células trasplantadas se diferencien en miocardiocitos, regeneren el tejido cardíaco y contribuyan, finalmente, a mejorar la función cardíaca del paciente (8).

**Tabla 1: Mecanismos de acción de la cardiomioplastia celular**

|  |
|--|
| Remodelado ventricular   |
| Reduce el tamaño y la fibrosis de las escaras infartadas   |
| Disminuye la dilatación ventricular  |
| Aumenta el espesor de la pared miocárdica  |
| Induce modulación en el remodelado de la matriz extracelular   |
| Función diastólica   |
| Mejora la tensión parietal del miocardio y su elasticidad  |
| Mejora la rigidez dinámica   |
| Invierte el deslizamiento diastólico   |
| Función sistólica  |
| Mejora el movimiento regional ventricular  |
| Incrementa la presión  |
| Mejora la contracción ventricular global   |
| Tomado de Chachques JC, Herreros J. Trainini J. Cardiomioplastia celular. Revista Argentina de Cardiología 2003; 71(2):138-145 |

La célula madre o célula troncal (*stem cell*) se define como una célula progenitora, autorrenovable, capaz de regenerar uno o más tipos celulares diferenciados. A pesar de su diferente origen, todas las células madre comparten una serie de características:

- Estado de indiferenciación.
- Capacidad de autopropagación.
- Posibilidad de diferenciación.

En los animales superiores las células madre se pueden clasificar en dos grupos (Anexo 1):

1. Células madre embrionarias (*embryonic stem cells* o *EScells*). Estas células derivan de la masa celular interna del embrión en estadio de blastocisto, y son capaces de generar todos los diferentes tipos celulares del cuerpo, por ello son células pluripotenciales. No se ha realizado aún ningún ensayo clínico con ellas.
2. Células madre órgano específicas (adultas). Estas células son multipotenciales, es decir, son capaces de originar las células de un órgano concreto en el embrión, y también, en el adulto. El ejemplo más claro de células madre órgano específicas, es el de las células de la médula ósea, que son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y el sistema inmune. Sin embargo, la reciente publicación de varios estudios ha puesto de manifiesto que las células madre de adulto, procedentes de cualquier tejido, pueden diferenciarse a células y tejidos de otras localizaciones y estirpes distintas.

En la actualidad, se están utilizando como fuentes de precursores celulares para la cardiomioplastia celular:

- Mioblastos autólogos originados de una biopsia del músculo esquelético (5) aunque suponen sólo un 3-4% del total de células musculares. Las células satélite se localizan bajo la lámina basal de los músculos, pueden obtenerse, multiplicarse *in vitro* y reinyectarse en el corazón, bien directamente en la zona dañada o por perfusión a través de una arteria coronaria, y regenerar el músculo después de una lesión.
- Células madre adultas, obtenidas a partir de la médula ósea (progenitores mesenquimales, endoteliales o hematopoyéticos) (1), de sangre periférica (2) y tejido adiposo (3). Las células madre adultas son una alternativa viable para la cardiomioplastia celular. Estas células pueden obtenerse de la médula ósea del propio paciente eliminando problemas de rechazo y una vez inyectadas en el corazón a través de las coronarias,

se diferencian no sólo en miocardiocitos sino también en tejido conectivo y en vasos que irrigan la zona afectada por el infarto.

Otro procedimiento válido para regenerar el miocardio involucra a las citoquinas, como es el caso del factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF). La administración de G-CSF estimula la producción de progenitores desde la médula ósea y su salida al torrente circulatorio (4). Por tanto, la utilización de G-CSF es otra modalidad de terapia celular en la regeneración miocárdica (6).

## Desarrollo de la técnica

Es un procedimiento complejo que incluye tres pasos: extracción, cultivo y trasplante. La técnica consiste en la extracción de estas células del paciente (trasplante autólogo) o de un donante compatible (trasplante alogénico), su cultivo y posterior trasplante:

1. Extracción. Aproximadamente tres semanas antes del trasplante, se obtiene una muestra de 10 a 15 gramos de músculo esquelético del muslo (músculo vasto lateral) (7) ó 5-50 mL de médula ósea por aspiración de la misma (8).
2. Es posible seleccionar un mayor número de células de médula ósea administrando unos días antes de la extracción un factor de crecimiento y movilización como es el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos).
3. Aislamiento y cultivo celular con nutrientes y estimuladores *in vitro*. Normalmente, a las tres semanas se han conseguido  $200 \times 10^6$  células.
4. Depleción del cultivo de fibroblastos para seleccionar muestras de elevada pureza.
5. Implantación celular directamente en la zona mediante una inyección intramiocárdica o por perfusión a través de una arteria coronaria. Se suelen implantar entre 50 y 70 millones de células por mL (9). Las técnicas utilizadas para implantar las células pueden influir en la eficacia de la cardiomioplastia celular.

**Tabla 2: Vías de abordaje del implante celular (3)**

|   |
|---|
| Epicárdico  |
| Quirúrgico: convencional o mínimamente invasivo     |
| Toracoscopia  |
| Endoventricular                                     |
| Cateterismo, con la siguiente guía de procedimiento |
| Mapeo electromecánico 3D                            |
| Fluoroscopia biplana y guía ultrasónica             |
| Intravascular                                       |
| Intracoronario                                      |

## Estado de desarrollo de la tecnología

Se considera una técnica experimental de ámbito hospitalario que, en la actualidad, sólo es posible realizarse con células madre adultas. No está incluida dentro de la cartera de servicios de ningún hospital del Sistema Nacional de Salud y, en los Centros donde se tiene noticia de que se realiza, se hace en el contexto de proyectos de investigación (Clínica Universitaria de Navarra, Hospital Clínico de Salamanca, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Clínico de Valladolid, etc.).

## Regulación en España y Europa

Mientras que las células troncales humanas adultas no generan ningún tipo de controversia ético-moral, son las células troncales humanas embrionarias las que llevan inherentes este tipo de problemas. Por ello, existe un gran control a nivel legislativo que regula su obtención y aplicación en salud.

De ser posible en un futuro una aplicación terapéutica de las EScells en España, la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción asistida, el Real Decreto 1301/2006, sobre células y tejidos humanos, y la Ley 14/2007 de investigación biomédica, constituyen las normas fundamentales del ordenamiento jurídico en este ámbito de la asistencia y la investigación. Del Instituto de Salud Carlos III depende la Comisión de Seguimiento y Control de donación y utilización de células y tejidos humanos. En particular, le corresponde la emisión del informe relativo a los proyectos de investigación relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias.

Se determina que el número de ovocitos a inseminar estará sometido a criterio clínico con la posibilidad de congelar los pre-embriones sobrantes. Además se

promulgan 4 posibilidades para la búsqueda de un destino final a los pre-embriones crio-conservados independientemente de los años de congelación.

- Crio-conservación hasta su uso por parte de la pareja.
- Donación a otras parejas con fines reproductivos.
- Donación a la investigación, dentro de los límites establecidos.
- Descongelación sin ningún fin.

El artículo 15 de la Ley 14/2006, así como el artículo 32 de la Ley 14/2007, son los encargados de legislar la utilización de pre-embriones con fines de investigación. Los requisitos son los siguientes:

1. Consentimiento informado escrito de la pareja o, en su caso, de la mujer. Donación anónima, confidencial, voluntaria, altruista y revocable. Rechazan derecho económico, patrimonial o potestativo sobre los resultados obtenidos.
2. Pre-embrión no desarrollado *in vitro* más allá de 14 días.
3. Investigación realizada en centros autorizados.
4. Que se realicen con base en un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes.
5. Especificar relaciones de interés entre centros.

A nivel autonómico, Andalucía ha sido pionera en la regulación de este tipo de investigación. El Parlamento Andaluz aprobó la Ley 7/2003, del 20 de octubre, por la que se regula la investigación con pre-embriones humanos no viables para la fecundación *in vitro*, y que aportaba propuestas de investigación que la reforma de la ley sobre técnicas de reproducción asistida iba a prohibir.

Otras leyes relacionadas son:

- Ley 42/1988, del 28 de diciembre, sobre donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos. Esta Ley se completó con los Reales Decretos 411/1996, del 1 de marzo, por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos, y por el 412/1996, del 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del registro nacional.
- Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Ley 41/2002, del 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Finalmente, el Parlamento Europeo publicó una directiva concerniente a la obtención, uso y aplicación de células troncales, tanto adultas como embrionarias, la Directiva 2004/23/CE, del 31 de marzo, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

## Tecnologías alternativas

Trasplante cardíaco, cirugía de restauración ventricular, asistencia mecánica circulatoria, administración de fármacos inotrópicos intravenosos.

## Indicaciones

El trasplante o cardiomioplastia celular para reparar o regenerar el miocardio lesionado, constituye una nueva alternativa en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La indicación para la que se propone es: pacientes con infarto de miocardio amplio de ventrículo izquierdo, con ausencia demostrada de viabilidad miocárdica y zonas de acinesia, y fracción de eyección disminuida.

Dentro de las diferentes patologías cardíacas que cursan con una disminución de la fracción de eyección se encuentra la insuficiencia cardíaca, definida como un conjunto de síntomas y hallazgos físicos causados por la incapacidad del corazón para satisfacer las demandas del organismo. Es una vía final común de muchas enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica, valvulopatías, miocardiopatías, hipertensión arterial, enfermedades arterio-coronarias, etc).

Para su diagnóstico y evaluación se pueden usar criterios clínicos, como los de Framingham (Tabla 3), de la New York Heart Association o ecocardiográficos, angiográficos, etc. Su pronóstico no es bueno, con una supervivencia, a los cinco años del diagnóstico, de un 50% aunque en caso de insuficiencia cardíaca grave refractaria al tratamiento la supervivencia anual es inferior al 25%.

| Tabla 3: Criterios diagnósticos de Framingham                                |                              |
|--|------------------------------|
| Criterios mayores  | Criterios menores            |
| Disnea paroxística nocturna u ortopnea                                       | Edema en tobillos            |
| Ingurgitación yugular  | Tos nocturna                 |
| Crepitantes  | Disnea de esfuerzo           |
| Cardiomegalia  | Hepatomegalia                |
| Edema agudo de pulmón  | Derrame pleural              |
| “Galope” ventricular (R3)  | Capacidad vital reducida 1/3 |
| Presión venosa > 16 cm H2O   | Taquicardia > 120 sist./min  |
| Tiempo circulatorio > 25 s   |                              |
| Reflujo hepatoyugular  |                              |
| Criterio mayor o menor: pérdida de más de 4,5 Kg de peso tras el tratamiento |                              |
| Dos criterios mayores, o uno mayor u dos menores, establecen el diagnóstico  |                              |

## Pacientes

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. Las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística (INE) confirman que las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en España. De hecho, representaron el 32,8% de las defunciones contabilizadas en el 2005. Sin embargo, por sexos, este tipo de enfermedades afecta más a las mujeres que a los hombres, cuya principal causa de muerte son los tumores con mucha diferencia respecto a las féminas.

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca está aumentando en los últimos años, especialmente por el envejecimiento de la población y por la supervivencia mayor de pacientes con infarto agudo de miocardio. Actualmente se puede cifrar en el 1% de la población general mayor de 40 años, y en el 10% de los mayores de 70 años (10).



# Material y Métodos

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

## Búsqueda bibliográfica

**Bases de datos.** Se realizaron búsquedas en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas de la literatura, como el registro del Grupo Cochrane Library y Centre for Reviews y Dissemination (CRD). Asimismo, se consultaron las bases de datos de tesis doctorales: TESEO del Ministerio de Educación y Ciencia y Tesis Doctorales en Red (TDR).

**Estrategia de búsqueda.** Se diseñaron cuatro estrategias de búsquedas para las siguientes bases referenciales, que fueron consultadas sin límite de fecha (realizadas en mayo 2007): Current and Contents, Embase, MedLine y el Índice Médico Español (IME) completada con Dialnet y Doyma (Anexo 2).

**Otras fuentes.** Para localizar ensayos clínicos en curso, se consultaron las siguientes bases de datos: [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov), [www.update-software.com/national/](http://www.update-software.com/national/), [www.controlled-trials.com/](http://www.controlled-trials.com/) y [www.practihc.org/](http://www.practihc.org/) (Anexo 3).

## Lectura crítica

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión/exclusión sin limitación de idioma:

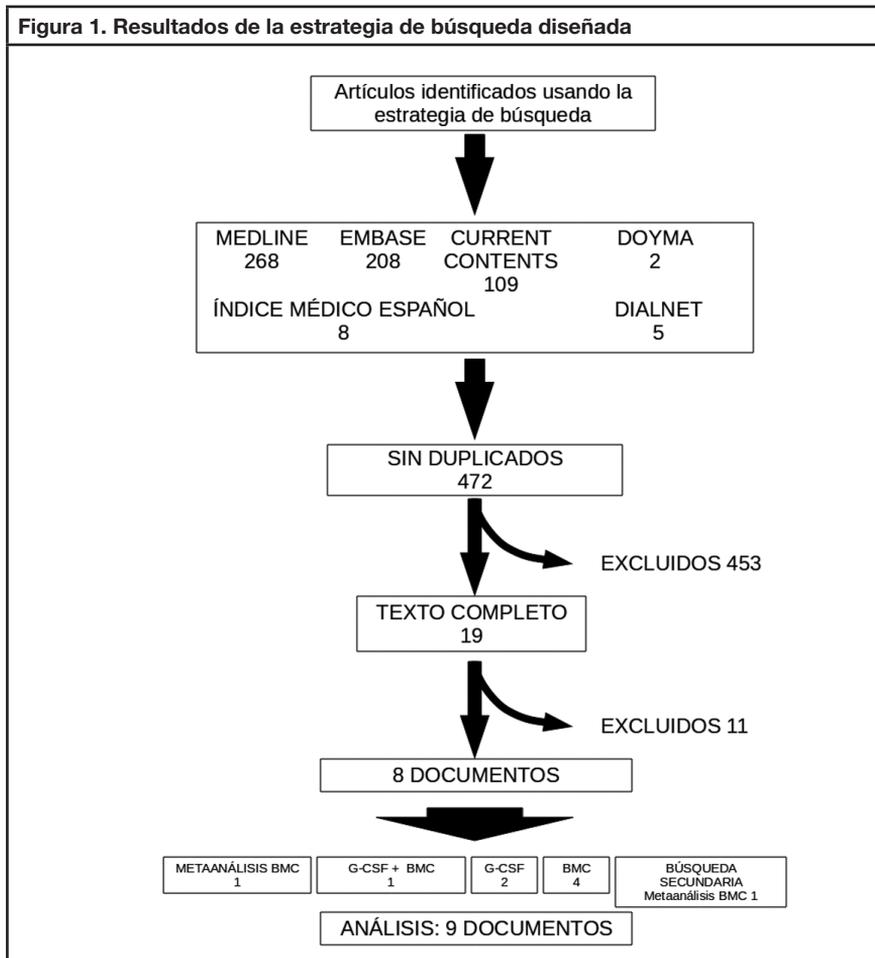
- **Población:** pacientes con insuficiencia cardíaca.
- **Intervención:** aplicación la cardiomioplastia celular en pacientes cardíacos con un seguimiento mayor de 6 meses.
- **Comparación:** cualquier alternativa.
- **Resultados:** medición de las fracciones de eyección, escala funcional de la New York Heart Association (NYHA *functional classification scale*), calidad de vida y supervivencia (>6 meses).
- **Tipo de estudio:** cualquier tipo de estudio con asignación aleatoria de la muestra y con grupo control.
- **Criterios de exclusión:** trabajos no publicados en inglés o español, revisiones de tipo descriptivo narrativo, estudios en otras enfermedades, cartas al editor, editoriales, protocolos descriptivos y comunicaciones a congresos.

A los artículos seleccionados se les realizó una lectura crítica a ciegas para valorar los posibles sesgos, para ello se utilizaron una escala ad hoc basada en los criterios CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* Español) (Anexo 4).

# Resultados

## Resultado de la búsqueda y selección de artículos según los criterios de inclusión/exclusión

Se localizaron 109, 208 y 268 documentos en las bases referenciales de MedLine, Current Contents y Embase respectivamente. Por otra parte, del IME, Dialnet y Doyma se obtuvieron 8, 5 y 2 trabajos respectivamente. Finalmente tras eliminar los estudios duplicados, se contabilizaron 472 documentos procedentes de todas las bases de datos empleadas.



Se hallaron en las bases de datos de ensayos clínicos, cuatro completados y numerosos en curso.

Se realizó una primera selección sobre *abstract* descartando inicialmente 453 trabajos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir con alguno de los criterios de exclusión (Tabla 4).

**Tabla 4: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura del abstract**

| Documentos  | Población | Intervención | Criterios de exclusión  |
|---|-----------|--------------|---|
| 32  | X         |              |   |
| 114 (84 + 30*)  |           | X            |   |
| 252   |           |              | Revisiones de tipo descriptivo narrativo, estudios en otras enfermedades, cartas al editor, editoriales, protocolos descriptivos y comunicaciones a congresos |
| 20**  |           |              | Idioma  |
| 35  |           |              | No aleatorización, no grupo control   |
| *Seguimiento no superior a 6 meses  |           |              |   |
| **6 en alemán, 6 en ruso, 4 en chino, 1 en checo, 1 en coreano, 1 en polaco y 1 en portugués. |           |              |   |

A continuación se seleccionaron a texto completo 19 artículos para poder determinar si cumplían con los criterios de inclusión/exclusión. Tras la lectura de los mismos, se eliminaron 11 documentos (Tabla 5).

**Tabla 5: Artículos excluidos de la revisión sistemática a texto completo**

| Autor, año              | Criterio de exclusión   |
|-------------------------|-------------------------|
| Chachques JC, 2002 (11) | Revisión                |
| Chen SL, 2004 (12)      | Seguimiento             |
| Ince H, 2004 (13)       | Asignación no aleatoria |
| Assmus B, 2006 (14)     | Asignación no aleatoria |
| Avilés FF, 2004 (15)    | Seguimiento             |
| Boyle AJ, 2006 (16)     | No grupo control        |
| Hagege AA, 2006 (17)    | No grupo control        |
| Kahn J, 2006 (18)       | Resumen de conferencias |
| Stamm C, 2007 (19)      | Asignación no aleatoria |
| Osterziel KJ, 2007 (20) | Carta al editor         |
| Katritsis DG, 2005 (21) | Seguimiento             |

Finalmente, 8 documentos fueron seleccionados, como resultado de la estrategia de búsqueda diseñada, para evaluar la eficacia de las stem cells en la regeneración del miocardio. Asimismo, se localizó en la búsqueda secundaria de la literatura otro meta análisis que también fue incluido (22).

## Descripción de los resultados de las intervenciones

Se seleccionaron 9 estudios para la revisión sistemática. El diseño de siete de ellos fue restringido a ensayo clínico aleatorizado (ECA). En la Tabla 6, aparecen representadas sus características principales, tales como el tipo de diseño, tamaño muestral, procedimiento de trasplante empleado y tiempo de seguimiento.

Los otros dos documentos fueron revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis localizados con la estrategia de búsqueda diseñada (23) y la búsqueda secundaria de la literatura (22). El primero de ellos, publicado en 2006, incluye exclusivamente estudios controlados y aleatorizados que comparaban la eficacia de la infusión intracoronaria de BMC con el tratamiento estándar (con y sin infusión de placebo) en pacientes con infarto agudo de miocardio. Los criterios de inclusión/exclusión fueron omitidos de la publicación mientras que la estrategia de búsqueda no fue detallada claramente. Por todo ello, estimamos que la calidad de este metaanálisis era baja. El segundo metaanálisis considera estudios controlados, aleatorizados y de cohortes de trasplante de BMCs en enfermedades cardíacas, y excluye aquellos que utilizan factores movilizadores de BMCs. Aunque los criterios de inclusión/exclusión no aparecen claramente en la publicación, su calidad es media-alta. Ambos informes concluyen que el trasplante de BMCs parece ser una terapia segura y beneficiosa para el tratamiento del infarto de miocardio, mejorando parámetros fisiológicos y anatómicos de estos pacientes. Sin embargo, se precisan de más estudios a gran escala más homogéneos y controlados.

Todos los ECAs incluidos en la presente revisión sistemática fueron clasificados de buena calidad según la escala *ad hoc* diseñada previamente. Las principales limitaciones de estos estudios fueron debidas a los siguientes problemas metodológicos (Tabla 7):

- Gracias a la aleatorización en la asignación del tratamiento, los grupos fueron comparables. No obstante un factor, que puede confundir, como es el sexo, estuvo sobre-representados en ambos grupos en un documento (24).
- Una fuente importante de distorsión en la aplicación del protocolo experimental, en la obtención de los datos y en el posterior análisis de los resultados, es la subjetividad de los individuos comprometidos en la investigación. El conocimiento de la intervención en cinco trabajos pudo influir en las actitudes del investigador que administra dicha intervención y del sujeto que la recibió (24-28). Sólo Engelmann (29) y Schachinger (2) llevaron a cabo ensayos a doble ciego.
- La determinación del tamaño muestral, que es adecuado para otorgar a la muestra poder estadístico suficiente para detectar las posibles diferencias, si es que existen, no fue realizado en ningún estudio. El nú-

mero de muestras incluidas en los estudios seleccionados osciló entre 10 (26) y 101 (2) para el grupo intervención y 10 y 103 para el grupo control.

- El número de células (2;27;28), tiempo del infarto de miocardio (25;26;28) y tiempo transcurrido desde el PCI al trasplante (2;26;28;29) no fue claramente descrito en los estudios, pudiendo influir estos datos en el resultado final de la intervención.
- Debido a la falta de significación estadística entre los grupos tratado/control, las medidas resultado, como LVEF, se calcularon entre la línea basal antes del tratamiento y tras el tratamiento.
- En un estudio el seguimiento de los pacientes por angiografía e ICD estuvo comprometido a la situación financiera de cada paciente debido a la medicina social del régimen chino (25).
- El origen de las muestras de estudio fue variado (Alemania, China, Noruega y República de Corea) y sólo en un artículo procedieron de diferentes hospitales (2).

| Tabla 6: Descripción de los estudios |                    |                          |                   |   |   |                           |   |                     |               |                    |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|---|---|---------------------------|---|---------------------|---------------|--------------------|
| Estudios con stem cells              |                    |                          |                   |   |   |                           |   |                     |               |                    |
| Estudio                              | Patología          | Tamaño muestral n (edad) |                   | Control                                 | Procedimiento                                 | Células infundidas        | Seguimiento (meses)   |                     |               |                    |
|                                      |                    | Células                  | n (edad)          |   |   |                           |   | PCI                 | Procedimiento | Células infundidas |
| Lunde ASTAMI (27)                    | STEMI              | 24<br>(57,8±8)           | 25<br>(55±9)      | PCI # + mBMC/control<br>(tras 5-8 días) | NC  | 2-3 semanas,<br>3, 6 y 12 |   |                     |               |                    |
| Chen (25)                            | LAD<br>(LVEF<40%)  | 24                       | 24                | PCI + células/control<br>(tras 15 días) | 5x10 <sup>8</sup><br>(92% viabilidad celular) | 7 días, 1 3, 6,<br>9 y 12 |   |                     |               |                    |
| Schachinger REPAIR-AMI (2)           | AMI                | 101<br>(57+11)           | 103<br>(55±11)    | PCI ## + células/control                | NC  | 4, 12                     |   |                     |               |                    |
| Schaefer BOOST (28)                  | AMI                | 30<br>(53±3)             | 29<br>(59±3)      | PCI + células/control                   | NC  |                           |   |                     |               |                    |
| Estudios con stem cell/ y G-CSF      |                    |                          |                   |   |   |                           |   |                     |               |                    |
| Estudio                              | Patología          | Tamaño muestral n (edad) |                   | G-CSF                                   | PCI   | Procedimiento             | Células infundidas  | Seguimiento (meses) |               |                    |
|                                      |                    | PBSCs + G-CSF            | n (edad)          |   |   |                           |   |                     | PCI           | Procedimiento      |
| Kang MAGICCell (26)                  | MI (agudo/crónico) | 10<br>(59,4±9,6)         | 10<br>(54,4±11,7) | 10<br>(56,2±14)                         | 10<br>(56,2±14)                               | G-CSF<br>(10 µg/kg/4d)    | 1x10 <sup>8</sup> leucos / 3 pacientes<br>1x10 <sup>6</sup> leucos / 7 pacientes<br>7x10 <sup>6</sup> CD34+ | 6, 12 y 24          |               |                    |

**Tabla 6: Descripción de los estudios Continuada**

| Estudios con G-CSF      |                  |                                   |  |   |                             |           |             |                     |  |
|-------------------------|------------------|-----------------------------------|--|---|-----------------------------|-----------|-------------|---------------------|--|
| Estudio                 | Patología        | Tamaño muestral n (edad)          |  | Procedimiento                             | Tiempo hasta la PCI (horas) |           |             | Seguimiento (meses) |  |
|                         |                  | G-CSF                             | Placebo  |   | G-CSF                       | Placebo   |             |                     |  |
| Engelmann (29)          | STEMI (subagudo) | 23 (60±11)                        | 21 (57±11)                                     | PCI + clopidogrel + G-CSF (10 µg/Kg/5d)   | 31±24                       | 39±28     | 1, 3, 6, 12 |                     |  |
| Ince FIRSTLINE-AMI (24) | STEMI            | 15 (18-65a)                       | 15 (18-65a)                                    | PCI con abciximab + G-CSF (10 µg/Kg/6d) * | 4,98±1,68                   | 5,06±1,85 | 4, 6 y 12   |                     |  |
| Metaanálisis            |                  |                                   |  |   |                             |           |             |                     |  |
|                         | Estudios         | Exclusión                         | Búsqueda                                       | Calidad                                   | Documentos                  |           |             |                     |  |
| Hristov (23)            | RCTs             | MesH en Internet. No especificada |  | No especificado                           | 5 RCTs prospectivos         |           |             |                     |  |
| Abdel-Latif (22)        | RCTs y cohortes  | Movilización endógena (G-CSF)     | MedLine, Embase, Cochrane, CINAHL, FDA, BIOSIS | Newcastle-Otawa                           | 12 RCTs 6 cohortes          |           |             |                     |  |

# tiempo a la revascularización: 255±145 para el grupo intervención y 304±153 para el grupo control (rango: minutos)  
## tiempo desde el infarto a la PCI: 3-7 días  
\* Tiempo desde PCI a G-CSF: 1,42±0,5  
NC: no consta  
AMI. Infarto agudo de miocardio; RCTs. Estudios controlados y aleatorizados; LAD. Fallo isquémico severo; STEMI. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST; BMCS. Células de la médula ósea; G-CSF. Factor estimulador de colonias de granulocitos; MI. Infarto de miocardio; PCI. Intervención coronaria percutánea

| <b>Tabla 7: Limitaciones y principales resultados de los estudios</b> |                          |                        |                            |   |  |  |
|---|--------------------------|------------------------|----------------------------|---|--|--|
| <b>Estudios clínicos con stem cells</b>                               |                          |                        |                            |   |  |  |
| <b>Estudio</b>  | <b>Limitaciones</b>      |                        |                            | <b>Resultados</b>   |  |  |
|   | <b>Nº pacientes</b>      | <b>Validez externa</b> | <b>Otros</b>               | <b>LVEF</b>   | <b>Seguridad/otros</b>   |  |
| Lunde ASTAMI (27)   | ↓ pacientes              | Noruega                | Nº células Enmascaramiento | No hay datos  |  |  |
| Chen (25)   | ↓ pacientes              | China                  | Enmascaramiento            | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio | ↓ Tiempo hasta la muerte   |  |
| Schachinger REPAIR-AMI (2)  |                          | Alemania               |                            | No lo analizaron  | ↓ MI recurrentes<br>↓ Revascularización<br>↓ Rehospitalizaciones<br>↓ Mortalidad |  |
| Schaefer BOOST (28)   | ↓ pacientes              | Alemania               | Enmascaramiento            | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio                    |  |
| <b>Estudio</b>  | <b>Limitaciones</b>      |                        |                            | <b>Resultados</b>   |  |  |
|   | <b>Nº pacientes</b>      | <b>Validez externa</b> | <b>Otros</b>               | <b>LVEF</b>   | <b>Seguridad</b>   |  |
| Kang MAGICCell (26)   | ↓ pacientes              | República de Corea     | Enmascaramiento            | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio                    |  |
| <b>Estudios con G-CSF</b>   |                          |                        |                            |   |  |  |
| <b>Estudio</b>  | <b>Limitaciones</b>      |                        |                            | <b>Resultados</b>   |  |  |
|   | <b>Nº pacientes</b>      | <b>Validez externa</b> | <b>Otros</b>               | <b>LVEF</b>   | <b>Seguridad</b>   |  |
| Engelmann (29)  | ↓ pacientes              | Alemania               |                            | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio                    |  |
| Ince FIRSTLINE-AMI (24)   | ↓ pacientes<br>↑ hombres | Alemania               | Enmascaramiento            | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio | No hay diferencias significativas entre los grupos de estudio                    |  |



# Discusión

La posibilidad de inducir el desarrollo de cardiomiocitos en el corazón adulto es una estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades como la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia o la cardiopatía isquémica. Así, en los últimos años, el número de publicaciones en este área se ha multiplicado por 100 aunque el conocimiento parece no haber avanzado tan rápido (30).

La complejidad del procedimiento nos llevó a valorar con gran cautela los resultados clínicos aunque la cardiomioplastia celular parece ser una técnica viable y segura (15). El escaso número de pacientes y otros problemas metodológicos, como la falta de enmascaramiento y la omisión de datos metodológicos limitan la validez de los resultados de los estudios referidos en esta revisión sistemática. Sin embargo, revelan que el trasplante de células madre y/o la administración de G-CSF tras el infarto de miocardio podría ser una opción de tratamiento segura, factible y moderadamente efectiva, aunque no existe una buena relación entre los beneficios esperados y el coste de la intervención.

A parte de las consideraciones éticas y legales, se debe tener en cuenta que el uso generalizado de las células madre embrionarias puede originar la aparición de tumores y rechazo inmunitario, en el caso de ser alogénicas. Esto podría poner en peligro la aplicación de las nuevas terapias basadas en ellas ya que, esta inestabilidad genómica podría dirigir e iniciar procesos tumorales (31;32). Además, antes de incorporarse al sistema sanitario es necesario realizar más estudios para resolver importantes cuestiones, tales como la mejor fuente de células madre, si son viables los injertos, cuántas deben trasplantarse según la vía de administración, cuál es la más adecuada y cuándo hacerlo, número de dosis, mecanismo de acción, la correcta identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia celular, el beneficio a largo tiempo que supone el tratamiento, y finalmente cómo trasladar este nuevo procedimiento al Sistema Nacional de Salud.

Los metaanálisis concluyen que el trasplante de BMCs parece ser una terapia segura y beneficiosa para el tratamiento del infarto de miocardio, mejorando parámetros fisiológicos y anatómicos de estos pacientes. Sin embargo, se precisan de más estudios a gran escala más homogéneos y controlados.



# Conclusiones

- La comparación de la cardiomioplastia celular con otras técnicas estandarizadas se ha realizado en 9 estudios de calidad alta, dos de ellos revisiones sistemáticas de la literatura y meta-análisis.
- Los resultados analizados señalan que la cardiomioplastia celular es una técnica segura y factible.
- No obstante, no hay evidencias que la cardiomioplastia celular ofrezca ventajas frente a otros procedimientos ya implantados en términos de variantes resultado (volumen de fracción de eyección) ni en resultados a largo plazo (complicaciones, supervivencia).



# Recomendaciones

Los resultados de nuestra revisión sistemática sugieren que la cardiomioplastia celular en pacientes con infarto de miocardio es un procedimiento seguro que restaura moderadamente la función ventricular y revierte el remodelado en pacientes con patología cardíaca. Sin embargo, los beneficios obtenidos hasta ahora no están en consonancia con el coste de la intervención (considerando otros protocolos de actuación estándares).

Por ello, se recomienda la elaboración de ensayos clínicos controlados a gran escala con un mayor control de sesgos (enmascaramiento, aleatorización, etc) y seguimiento, junto con estudios coste-efectividad.



# Referencias

- (1) Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113(10):1287-1294.
- (2) Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8):1690-1699.
- (3) Planat-Benard V, Menard C, Andre M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res* 2004; 94(2):223-229.
- (4) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(18):10344-10349.
- (5) Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int J Cardiol* 2004; 95 Suppl 1:S29-S33.
- (6) Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428(6983):668-673.
- (7) Pasion A. Cardiomioplastia celular: ¿una alternativa terapéutica? *Avances Cardiología* 2005; 25(4):91-108.
- (8) Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(12):1222-1232.
- (9) Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prosper F, D'Attellis N et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(3):1121-1130.
- (10) Rodriguez-Artalejo F, Banegas B, Jr., Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):163-170.
- (11) Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, Prosper F, Trainini JC, Blanchard D et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002; 27(7):570-578.
- (12) Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone

- marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94(1):92-95.
- (13) Ince H, Petzsch M, Rehders TC, Chatterjee T, Nienaber CA. Transcatheter transplantation of autologous skeletal myoblasts in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction. *J Endovasc Ther* 2004; 11(6):695-704.
  - (14) Assmus B, Walter DH, Lehmann R, Honold J, Martin H, Dimmeler S et al. Intracoronary infusion of progenitor cells is not associated with aggravated restenosis development or atherosclerotic disease progression in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27(24):2989-2995.
  - (15) Aviles FF, San Roman JA, Garcia FJ, Valdes M, Sanchez A, de la FL et al. [Intracoronary stem cell transplantation in acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(3):201-208.
  - (16) Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, Krum H, Kocher A, Nandurkar H et al. Intra-coronary high-dose CD34+ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. *Int J Cardiol* 2006; 109(1):21-27.
  - (17) Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, Alheritiere A, Peyrard S, Duboc D et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl):I108-I113.
  - (18) Kahn J. Stem cells show mixed results in MI patients. *J Interv Cardiol* 2006; 19(4):297-301.
  - (19) Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(3):717-725.
  - (20) Osterziel KJ. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1 year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2007; 28(5):638.
  - (21) Katritsis DG, Sotiropoulou PA, Karvouni E, Karabinos I, Korovesis S, Perez SA et al. Transcoronary transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(3):321-329.
  - (22) Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167(10):989-997.
  - (23) Hristov M, Heussen N, Schober A, Weber C. Intracoronary infusion of autologous bone marrow cells and left ventricular function after acute

- myocardial infarction: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2006; 10(3):727-733.
- (24) Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D et al. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl):I73-I80.
- (25) Chen S, Liu Z, Tian N, Zhang J, Yei F, Duan B et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(11):552-556.
- (26) Kang HJ, Kim HS, Koo BK, Kim YJ, Lee D, Sohn DW et al. Intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cell by G-CSF is better than mobilization alone by G-CSF for improvement of cardiac function and remodeling: 2-year follow-up results of the Myocardial Regeneration and Angiogenesis in Myocardial Infarction with G-CSF and Intra-Coronary Stem Cell Infusion (MAGIC Cell) 1 trial. *Am Heart J* 2007; 153(2):237-238.
- (27) Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Forfang K. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. *Scand Cardiovasc J* 2005; 39(3):150-158.
- (28) Schaefer A, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Kaplan M, Wollert KC et al. Impact of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: results from the BOOST trial. *Eur Heart J* 2006; 27(8):929-935.
- (29) Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8):1712-1721.
- (30) Crespo Leiro MG, Jimenez-Navarro M, Cabrera BF, Sanchez PL. [Heart failure in 2006]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 Suppl 1:58-67.
- (31) Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414(6859):105-111.
- (32) Warner JK, Wang JC, Hope KJ, Jin L, Dick JE. Concepts of human leukemic development. *Oncogene* 2004; 23(43):7164-7177.

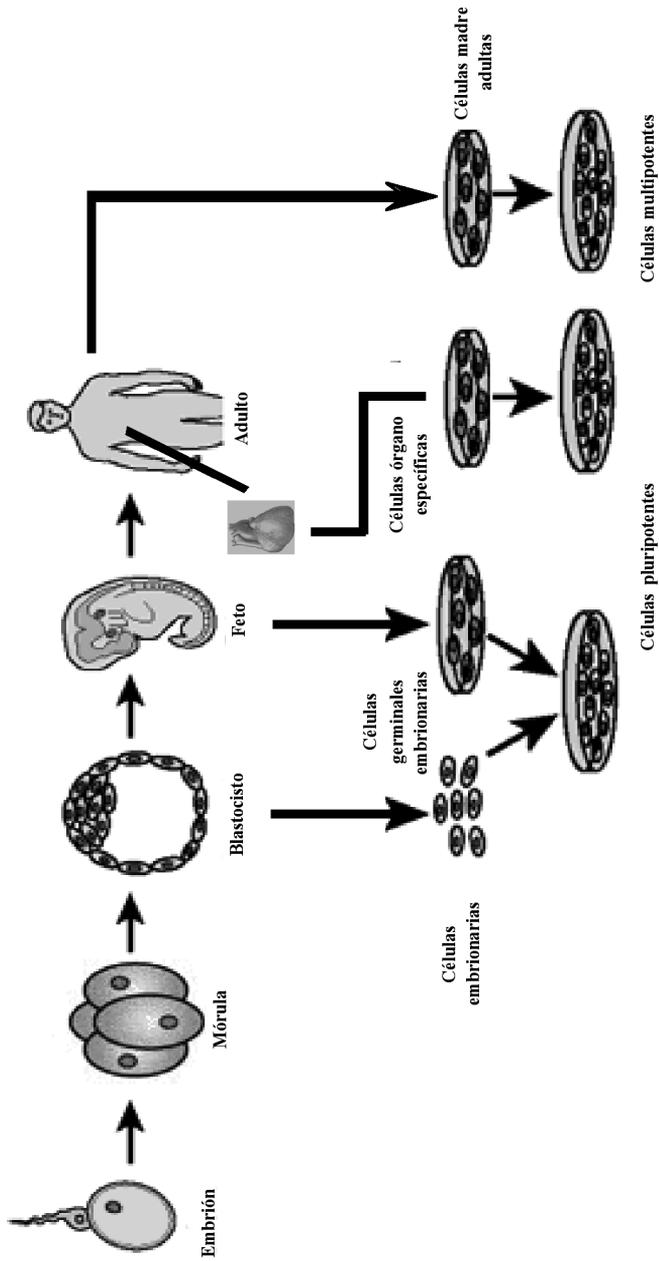


# Anexo 1. Fuentes y tipos de células madre

**Tabla 8: Características de las principales fuentes celulares para la cardiomioplastia celular**

| <b>Células musculares esqueléticas</b>  | <b>Células de la médula ósea</b>   | <b>Células madre de sangre periférica</b>                              |
|---|--|--|
| <p>Resistentes a la isquemia<br/>Se multiplican después de la lesión<br/>Alto poder de mitosis múltiples<br/>Los mioblastos cultivados antológicos no presentan inconvenientes inmunológicos, éticos, de génesis tumoral o problemas de disponibilidad de donante</p> | <p>Tras el implante en una escara fibrótica, las células pueden diferenciarse en fibroblastos.</p> | <p>Pueden movilizarse previamente por administración de citoquinas</p> |

Figura 2. Tipos de células madre en función de su procedencia y el carácter de potencialidad que presentan



# Anexo 2. Estrategias de búsqueda en bases referenciales

## Current Contents

- #1. TI=(cardiac\* or myocard\* or heart or cardio\*) and TI=(cell\* or myoblast\* or cardiom\*) and TI=(transplant\* or implant\* or regener\* or transfer\* or repair\*)
- #2. TS=(CARDIOMYOCYTE)
- #3. TS=(MYOBLAST) OR TS=(MYOBLASTS)
- #4. #2 OR #3
- #5. #4 AND TS=(TRANSPLANTATION)
- #6. TS=(LYMPHOMA) OR TS=(LEUKEMIA) OR TS=(Heart Transplantation)
- #7. TI=(rat\* or mice or rabbit\* or porcine or lymphoma or leukemia)
- #8. #6 OR #7
- #9. #5 NOT #8
- #10. TI=(STUDY OR TRIAL or RANDOM\* OR III or IV or CONTROL\* OR BLIND OR PROSPECTIVE OR MULTICEN\* or clinic\* or result\* or outcome\*)
- #11. TS=(TRIAL) AND TS=(RANDOM)
- #12. #10 OR #11
- #13. #9 AND #12

## Embase

- |   |         |
|---|---------|
| #1. 'heart failure'/exp/mj  | 80,728  |
| #2. 'ischemic heart disease'/exp/mj   | 156,234 |
| #3. #1 OR #2  | 229,359 |
| #4. 'stem cell transplantation'/exp/mj  | 14,412  |
| #5. 'myoblast'/exp  | 5,322   |
| #6. #4 OR #5  | 19,622  |
| #7. #3 AND #6   | 532     |
| #8. ((cardiac*:ti OR myocard*:ti OR heart:ti OR cardio*:ti) AND (cell*:ti OR myoblast*:ti OR cardiom*:ti) AND (transplant*:ti OR implant*:ti OR regener*:ti OR transfer*:ti OR repair*:ti)) | 1,838   |

|      |  |           |
|------|--|-----------|
| #9.  | ((cardiac*:ti OR myocard*:ti OR heart:ti OR cardio*:ti) AND (cell*:ti OR myoblast*:ti OR cardiom*:ti) AND (stem:ti OR embryonic:ti OR mesenchymal:ti OR marrow:ti)) AND ((transplant*:ab OR implant*:ab OR regener*:ab OR transfer*:ab OR repair*:ab)) | 780       |
| #10. | #7 OR #8 OR #9   | 2,449     |
| #11. | #10 AND [animals]/lim  | 774       |
| #12. | #10 AND [humans]/lim   | 1,595     |
| #13. | #11 NOT #12  | 665       |
| #14. | 'heart transplantation'/exp/mj OR 'leukemia'/exp/mj OR 'lymphoma'/exp/mj OR leukemia:ti OR lymphoma:ti   | 224,806   |
| #15. | rat*:ti OR mice:ti OR rabbit*:ti OR porcine:ti   | 1,131,270 |
| #16. | #13 OR #14 OR #15  | 1,347,642 |
| #17. | #10 NOT #16  | 1,265     |
| #18. | #17 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)   | 150       |
| #19. | ('double *2 blind') OR random*   | 522,842   |
| #20. | #17 AND #19  | 132       |
| #21. | #18 OR #20   | 218       |
|      | Sin duplicados   | 208       |

## MedLine

- #1. exp \*heart failure, congestive/ or exp \*myocardial ischemia/ or exp \*ventricular dysfunction/ (255951)
- #2. exp \*Stem Cell Transplantation/ (17387)
- #3. \*bone marrow transplantation/ or \*transplantation, autologous/ (25335)
- #4. exp Myoblasts/ (1744)
- #5. adult stem cells/ or mesenchymal stem cells/ or multipotent stem cells/ or pluripotent stem cells/ or totipotent stem cells/ (3217)
- #6. 2 or 3 or 4 or 5 (45581)
- #7. 1 and 6 (788)
- #8. ((cardiac\$ or myocard\$ or heart or cardio\$) and (cell\$ or myoblast\$ or cardiom\$) and (transplant\$ or implant\$ or regener\$ or transfer\$ or repair\$)). ti. (1655)

- #9. 7 or 8 (2130)
- #10. ((cardiac\$ or myocard\$ or heart or cardio\$) and (cell\$ or myoblast\$ or cardiom\$) and (stem or embryonic or mesenchymal or marrow)).ti. and (transplant\$ or implant\$ or regener\$ or transfer\$ or repair\$).ab. (744)
- #11. 9 or 10 (2390)
- #12. limit 11 to animals (1118)
- #13. limit 11 to humans [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained] (1683)
- #14. 12 not 13 (695)
- #15. (rat\$ or mice or rabbit\$ or porcine or lymphoma or leukemia).ti. (1121892)
- #16. 11 not (14 or 15) (1603)
- #17. exp Heart Transplantation/ (23919)
- #18. exp \*leukemia/ or exp \*lymphoma/ (216607)
- #19. 16 not (17 or 18) (1133)
- #20. limit 19 to (clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial) (165)
- #21. CLINICAL-TRIAL.pt. (435993)
- #22. CLINICAL-TRIAL-PHASE\$.pt. (21671)
- #23. CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL.pt. (74892)
- #24. RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL.pt. (235157)
- #25. exp Clinical Trials/ (190865)
- #26. (phase adj3 study).ti. (8370)
- #27. trial.ti. (68690)
- #28. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (594898)
- #29. 19 and 28 (245)
- #30. 20 or 29 (295)
- #31. 30 not 29 (50)
- #32. limit 30 to (addresses or bibliography or biography or consensus development conference or consensus development conference, nih or dictionary or directory or editorial or festschrift or guideline or historical article or in vitro or interview or lectures or legal cases or legislation or letter or news or newspaper article or patient education handout or practice guideline) (25)

#33. 30 not 32 (270)

Sin duplicados (268)

### **Índice Médico Español**

1. Búsqueda por campos con 26 registro(s)  
Parámetros: Título en español='''corazon cardiaca cardiaco infarto''', Título en español='''celular celula miocito cardiomiocito celulas'''
2. Búsqueda simple con 119 registro(s)  
Parámetros: JUNT='''celulas madre''', Autores='''celulas madre''', Revista='''celulas madre''', TC='''celulas madre''', SS='''celulas madre''', CG='''celulas madre'''
4. Búsqueda por campos con 4626 registro(s)  
Parámetros: Título en español='''corazon cardiaca cardiaco infarto miocardio'''
5. Combinación del historial con 9 registro(s)  
Parámetros: (2 AND 4)
6. Combinación del historial con 28 registro(s)  
Parámetros: (1 OR 5)

### **Dialnet**

Búsqueda con términos: "regeneración" y "miocardio".

### **Doyma**

Búsqueda con términos: células madre AND miocardio OR regeneración AND miocardio. Publicación: Todo DOYMA. En el campo: Titulo. Artículos publicados entre 01/01/1998 y el 01/12/2006.

# Anexo 3. Estrategias de búsqueda en otras bases

## **Clinicaltrials.gov** ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov))

En la sección Search Clinical Trials introdujimos los siguientes términos: *stem cells AND heart NOT cancer NOT infections NOT diabetes*.

Se obtuvieron 68 ensayos clínicos no completados (inicio o reclutamiento), de los cuales 10 no estaban relacionados con la patología cardíaca de estudio, como por ejemplo sarcoidosis, trasplante de riñón, \_-talasemia, artritis reumatoide, escleroderma sistémico.

## **Nacional Research Register** ([www.update-software.com/nacional](http://www.update-software.com/nacional))

Con la estrategia de búsqueda: (*stem next cells* or *stem next cells next transplantation*) and *heart*, se localizaron 38 ensayos clínicos, 21 de ellos completados. Tras la lectura de los mismos sólo 3 fueron seleccionados para su lectura a texto completo.

## **Current Controlled Trials** ([www.controlled-trials.com/](http://www.controlled-trials.com/))

Se localizaron 25 ensayos clínicos introduciendo en el *metaRegister of Controlled Trials* (mRCT) ((*stem cell transplantation or cardiomyoplasty*) and *heart*) not *cancer*, y seleccionando todas sus bases de datos. 8 de ellos no cumplían la condición de enfermedad cardíaca (ej: leucemia, mieloma, linfoma, trombocitopenia, escleroderma) y sólo dos habían finalizado.

## **Pragmatic Randomized Controlled Trials in Healthcare** ([www.practihc.org/](http://www.practihc.org/))

Con los términos *stem cells*, *stem cells transplantation* y *cardiomyoplasty* no se obtuvo ningún resultado.



# Anexo 4. Escala *ad hoc* para la valoración de los artículos

| <b>Tabla 9: Criterios de calidad</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

## Valoración, a ciegas, de la calidad de los artículos

| <b>Estudio 1: Buena calidad (27)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Calidad baja <5                                      |            |      |

| <b>Estudio 2: Buena calidad (31)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

| <b>Estudio 3: Buena calidad (26)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

| <b>Estudio 4: Buena calidad (30)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

| <b>Estudio 5: Buena calidad (6)</b>                  |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

| <b>Estudio 6: Buena calidad (29)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |

| <b>Estudio 7: Buena calidad (28)</b>                 |            |      |
|--|------------|------|
| Características generales de los estudios            | Puntuación |      |
| Se definen los criterios de inclusión/exclusión      | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la población                 | Si-1       | No-0 |
| Hubo enmascaramiento                                 | Si-1       | No-0 |
| Se hace una descripción de las pérdidas o abandonos  | Si-1       | No-0 |
| Son comparables los grupos al inicio del tratamiento | Si-1       | No-0 |
| Los grupos tienen un tamaño equilibrado              | Si-1       | No-0 |
| Descripción adecuada de la intervención              | Si-1       | No-0 |
| Ambos grupos son seguidos y tratados por igual       | Si-1       | No-0 |
| Rango de puntuación: 0 a 8                           |            |      |
| Pobre calidad <5                                     |            |      |



ISBN 978-84-96990-54-8



Precio 10€