



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevos abordajes para el tratamiento de
las cardiopatías**

**Novel approaches to the treatment of cardiovascular
diseases**

Autor/a: Sergio González Álvarez

Director/e: Cristina Sánchez Fernández

Santander, junio 2025

Contenido

Resumen / Abstract	5
Lista de abreviaturas, siglas, nombres propios y símbolos.....	7
1. Introducción: Estado actual del problema.....	9
2. Objetivos y Metodología.....	11
3. Avances de Vanguardia en el Tratamiento de las Cardiopatías.....	12
3.1 Terapia Génica.....	12
3.2 Terapia Celular.....	14
3.3 Nanomedicina	16
3.4 Inteligencia artificial	17
4. Discusión.....	19
5. Conclusión, limitaciones y perspectivas futuras.....	21
6. Addendum	22
7. Bibliografía	23
8. Agradecimientos.....	29

Resumen

Pese a los progresos en el manejo y supervivencia de los pacientes afectados de enfermedades cardiovasculares, estas siguen constituyendo la principal causa de mortalidad a nivel global. Esta revisión expone cuatro abordajes terapéuticos emergentes en el ámbito de la cardiología: la terapia génica, la terapia celular, la nanomedicina y la inteligencia artificial, todos ellos con potencial aplicación en patologías como la insuficiencia cardiaca, la cardiopatía isquémica o las enfermedades genéticas del corazón. La enorme bibliografía existente al respecto respalda la importante labor de investigación realizada por los distintos grupos científicos. Esta contribución ha permitido redefinir el diagnóstico y tratamiento de las afecciones cardiacas y ampliar las posibilidades de curación de los pacientes enfermos, acercando la medicina cardiovascular convencional a la tan ansiada medicina personalizada. Sin embargo, las múltiples dificultades que supone la aplicación en humanos de las tecnologías vanguardistas, aun existiendo incontables ensayos clínicos en curso, limitan su actual implementación en la práctica clínica.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, terapia génica, terapia celular, nanomedicina, inteligencia artificial

Abstract

Despite advances in the management and survival of patients with cardiovascular diseases, these conditions remain the leading cause of mortality worldwide. This review highlights four emerging therapeutic approaches in the field of cardiology: gene therapy, cell therapy, nanomedicine and artificial intelligence, all of them with potential application in conditions such as heart failure, ischemic heart disease and genetic cardiac disorders. The extensive existing literature supports the significant research work carried out by scientific groups. These efforts have enabled the redefinition of the diagnosis and treatment of heart diseases and have expanded the possibilities for patients' recovery, bringing conventional cardiovascular medicine closer to the long-awaited personalized medicine. However, the numerous challenges associated with the application of cutting-edge technologies in humans – despite countless ongoing clinical trials – currently limit their implementation in clinical practice.

Keywords: cardiovascular disease, gene therapy, cell therapy, nanomedicine, artificial intelligence

Lista de abreviaturas, siglas, nombres propios y símbolos *

ACCRUE: Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs

AFFIRM: Ad5FGF-4 In Patients With Refractory Angina Due to Myocardial Ischemia

AI4HF: Artificial Intelligence for Heart Failure

AmonDys-45: Fármaco basado en oligonucleótidos antisentido para DMD

APOLLO: A Randomized Clinical Trial of AdiPOse-derived Stem ceLLs in the Treatment of Patients With ST-elevation myOcardial Infarction

ARNi: ARN de interferencia

ASO: Oligonucleótidos antisentido

ASTAMI: Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction

BioVAD: Biological Ventricular Assist Device (Dispositivo Biológico de Asistencia Ventricular)

BioVAT: Biological Ventricular Assist Tissue (Tejido Biológico de Asistencia Ventricular)

BONAMI: BOne Marrow in Acute Myocardial Infarction

BOOST: Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration

BRAVE: Proyecto español de ingeniería tisular cardíaca

CADUCEUS: Cardiosphere-Derived aUtologous stem CElls to reverse ventricUlar dySfunction

CARDIO-TTRansform: CARDIO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy

CDR132L: Molécula inhibidora de microARN-132 (terapia génica experimental)

CHART-1: Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne

EC: Ensayo clínico

ECV: Enfermedad cardiovascular

EPIC-ATTR: A Study to Evaluate the Effect of Eplontersen on the Transthyretin Reduction and Long-term Safety in Chinese Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

ESC-EORP-HFA: European Society of Cardiology - EURObservational Research Programme in Heart Failure

ExonDys-51: Fármaco basado en ASO para DMD

FA: Fibrilación auricular

FAITHFUL: Future of Artificial Intelligence Trained for HF detection & Upgrading Latest technology

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FINCELL: Finnish Bone Marrow Cell Study

GRAFT: Genomic Research Alliance for Transplantation

HF-REVERT: Study to Assess Efficacy and Safety of CDR132L in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction After Myocardial Infarction

Hsa-miR-Chr8:96: MicroARN liberado por linfocitos Th17 (biomarcador en miocarditis)

IA: Inteligencia artificial

IAM: Infarto agudo de miocardio

* Las siglas de los ensayos clínicos corresponden con los nombres propios de los mismos.

IC: Insuficiencia cardíaca

iPSCs: Células madre pluripotentes inducidas

LATE-TIME: LateTIME Transplantation In Myocardial Infarction Evaluation

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MAGNITUDE: MAGNITUDE: A Phase 3, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NTLA-2001 in Participants with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy

miARNs: MicroARNs

NANOM-FIM: Plasmonic Nanophotothermal Therapy of Atherosclerosis

NM: Nanomedicina

NTLA-2001: terapia génica basada en CRISPR/Cas9 para amiloidosis por TTR.

PCSK9: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

PreMyo: Biomarcadores de precisión para la mejora del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria del miocardio

REGENT: Randomized Clinical Trial to Assess the Effect of Stem Cell Transplantation on Myocardial Function

REPAIR-AMI: Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction

SCAMI: Stem Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction

siRNA: Small interfering RNA (ARN pequeño de interferencia)

SWISS-AMI: Swiss Multicenter Intracoronary Stem Cells Study in Acute Myocardial Infarction

TC: Terapia celular

TG: Terapia génica

TIME: Timing in Myocardial Infarction Evaluation

TFP: Terapia Fototérmica Plasmónica

TTR: Transtiretina (proteína implicada en amiloidosis)

Viltolarsen: Fármaco basado en ASO para DMD

Vutrisiran: siRNA para amiloidosis hereditaria por TTR

VyonDys-53: Fármaco basado en ASO para DMD

Zanidatamab: anticuerpo monoclonal en investigación dirigido a neoplasias que sobreexpresan la proteína HER2

1. Introducción: Estado actual del problema

El corazón es el primer órgano en formarse y desde estas primeras etapas de la embriogénesis adquiere ya su relevancia como órgano vital y fundamental en el cuerpo humano. Esta pequeña bomba, que garantiza la circulación de la sangre y el transporte de oxígeno y nutrientes, actúa como motor incansable adaptándose y enfrentándose a los contratiempos que el simple hecho de vivir ocasiona. Así, cada latido puede ser entendido como un recordatorio de nuestra fortaleza y, al mismo tiempo, de nuestra fragilidad, ya que si ese bombeo rítmico cesa, la vida se apaga.

Este hecho tan relevante recalca la importancia de cuidar la salud cardiovascular y otorgarle una categoría prioritaria. A pesar de ello, los datos sobre la incidencia de la patología cardiovascular a nivel mundial no son nada esperanzadores y sitúan a esta enfermedad como la primera causa de muerte a nivel mundial, siendo responsable de unos 18 millones de defunciones (Figura 1) (1).

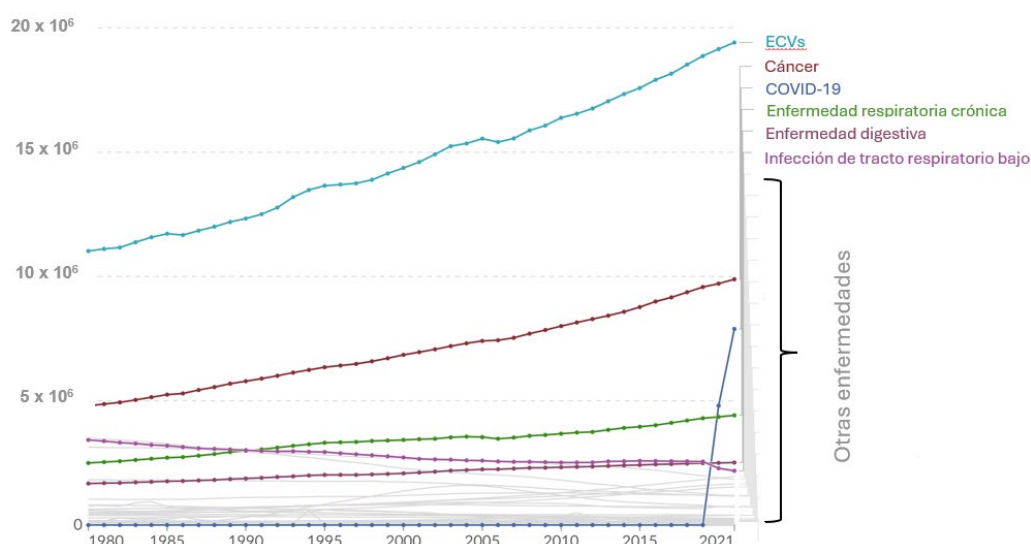


Figura 1. Causas de mortalidad global en 2021. Eje de abscisas: nº de muertes y causas. Eje de ordenadas: evolución temporal. Tomado de: <https://ourworldindata.org/causes-of-death#all-charts>

En las sociedades europeas, cuatro de las diez principales causas de muerte como son la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la cardiopatía hipertensiva y la diabetes mellitus están relacionadas, en mayor o menor medida, con la patología cardiovascular (Figura 2) (2). Además, existen otras alteraciones como la fibrilación auricular, la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, que destacan no solo por su prevalencia sino también por su morbilidad y mortalidad. De la misma manera, conviene resaltar las enfermedades que afectan a las válvulas cardíacas, dado que se ha descrito que cerca del 6,5% de la población mayor de 65 años presenta algún tipo de valvulopatía moderada o grave no diagnosticada, siendo la estenosis aórtica degenerativa la que encabeza este conjunto (3,4).

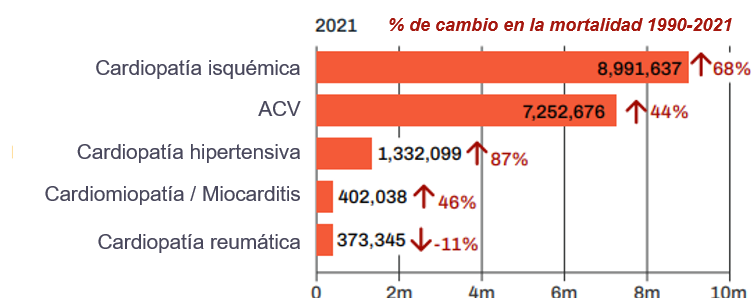


Figura 2. Principales causas de muerte por enfermedades cardiovasculares y sus tendencias (1990-2021). Eje de abscisas: nº de muertes (millones). Tomado de <https://www.ahajournals.org/>

Asimismo, es importante destacar que cuando las cardiopatías no se controlan o se tratan a tiempo derivan en una insuficiencia cardíaca (IC), reflejo más que evidente de un corazón al límite. Aunque a nivel mundial la prevalencia de fallo cardíaco ronde el 2%, el envejecimiento generalizado de la población hace que en nuestro país esa cifra ascienda a más del 5%. Además, los resultados obtenidos del seguimiento de pacientes ingresados en hospitales españoles por IC (Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term) son bastante desalentadores mostrando que 1 de cada 3 fallecerán a lo largo del año siguiente y que, prácticamente, la mitad volverá a ser ingresado por IC o expirará (5).

Estos datos son un claro indicador de la alta carga que supone la enfermedad cardiovascular (ECV) en el mundo moderno. Esta tendencia, que se repite a nivel nacional, pone de relieve que las ECVs continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, seguidas muy de cerca por las, cada vez más frecuentes, enfermedades neoplásicas. Nuestra comunidad autónoma no esquiva este problema, registrándose en ella una defunción por infarto agudo de miocardio (IAM) cada 3-4 días (6).

Por todo ello, el estudio y tratamiento de las cardiopatías representa no solo un desafío para los sistemas de salud, sino una considerable carga económica para el sector sociosanitario. Así, aunque en los últimos años se han logrado importantes avances en la comprensión de su fisiopatología y en el desarrollo de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, las ECVs siguen teniendo un impacto devastador en la salud pública (Figura 3).

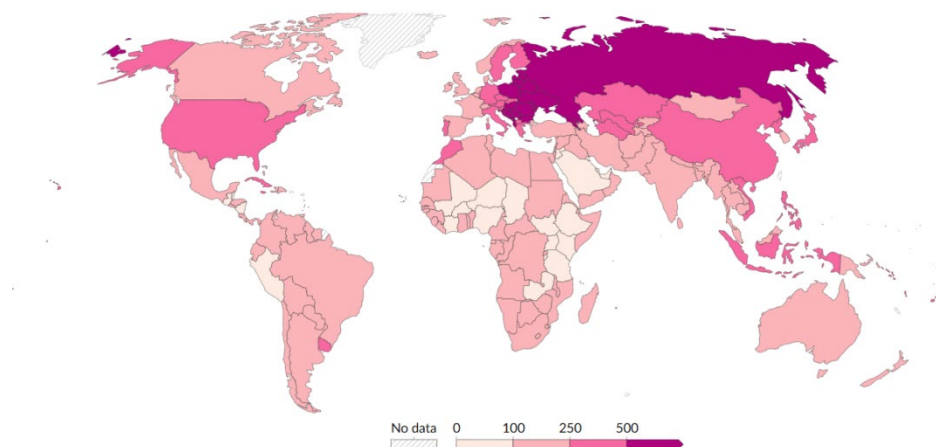


Figura 3. Tasa de mortalidad estimada por ECV / 100.000 personas. Tomado de: <https://ourworldindata.org/cardiovascular-diseases>

Decía Hipócrates (Cos, c. 460 a. C.-Tesalia c. 370 a. C.), considerado por muchos el “padre de la medicina”, que *“La curación es cuestión de tiempo, pero a veces también es una cuestión de oportunidad”* (7). Esta reflexión, postulada mucho tiempo atrás, sigue vigente en la actualidad dado que, si bien la farmacoterapia convencional es capaz de resolver la sintomatología de numerosas enfermedades a las que se enfrentan los médicos especialistas, con frecuencia, el factor limitante de la curación radica, precisamente, en la falta de alternativas terapéuticas. En este contexto, la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir y tratar las cardiopatías se ha vuelto cada vez más apremiante. En las últimas décadas, los avances en la investigación biomédica y biomecánica han abierto nuevas puertas para el tratamiento de estas enfermedades. Así, entendiendo la medicina como “el arte de curar”, podemos percibir que, al igual que las artes, esta competencia está en permanente evolución y cambio: un proceso continuo que ha permitido ampliar las opciones terapéuticas e incrementar las posibilidades de curación. Sin embargo, aún quedan algunas cardiopatías huérfanas de un tratamiento adecuado, lo que subraya la importancia de desarrollar e implementar terapias más específicas y personalizadas que aproximen el hito de la medicina personalizada a una realidad tangible.

2. Objetivos y Metodología

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo ofrecer un análisis exhaustivo de los abordajes terapéuticos más innovadores que están emergiendo en el campo de la cardiología desde ámbitos tan dispares como la genética, la biología celular o la tecnología, sin perder de vista los desafíos que aún persisten para su implementación clínica.

Para ello, se ha realizado una búsqueda avanzada en la base de datos PubMed utilizando como método de aproximación a la bibliografía disponible la siguiente estructura: (“Gene therapy” [MeSH Terms]) AND (heart diseases[MeSH Terms]), (“Cell therapy” [MeSH Terms]) AND (heart diseases[MeSH Terms]), (“Nanomedicine” [MeSH Terms]) AND (heart diseases[MeSH Terms]) y (“Artificial Intelligence” [MeSH Terms]) AND (heart diseases[MeSH Terms]). Sobre esta búsqueda, y en función de los resultados obtenidos, se ha ajustado y refinado la investigación posterior mediante el uso de diversos filtros, como la reciente publicación (últimos 10 años, priorizando aquellos de 2020-2025) así como la traslación a la práctica clínica, que han servido como criterios de inclusión de los artículos científicos en la actual revisión bibliográfica.

3. Avances de Vanguardia en el Tratamiento de las Cardiopatías

3.1 Terapia Génica

En cardiología, la terapia génica (TG) es un campo emergente e innovador que busca corregir o mejorar la función cardíaca a través de la modificación genética de las células del corazón o los vasos sanguíneos. Así, es posible introducir genes mediante vectores virales (adenovirus y lentivirus) que promuevan la reparación del tejido cardíaco dañado, permitiendo abordar aquellas patologías cardiovasculares que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales, como la IC, el IAM o las enfermedades genéticas del corazón (8). Si bien en los últimos años se han realizado avances significativos en el desarrollo de la TG para las cardiopatías, muchos de estos tratamientos aún se encuentran en fases experimentales. Por ejemplo, la terapia enfocada en la transferencia de los factores de crecimiento VEGF y/o FGF busca estimular la angiogénesis tras un evento coronario. En este abordaje terapéutico se basa el ensayo clínico (EC) EXACT (Epicardial Delivery of XC001 Gene Therapy for Refractory Angina Coronary Treatment), actualmente en fase II, y que ha demostrado mejoras en la función cardíaca en pacientes con antecedentes de angina de pecho. A pesar de los buenos resultados, aún son necesarios tiempo y evidencias sólidas para determinar la seguridad y efectividad a largo plazo (9).

En enfermedades genéticas como la miocardiopatía dilatada, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la distrofia muscular de Duchenne (DMD) o la miocardiopatía hipertrófica (MCH), la TG pretende corregir las mutaciones de los genes específicos responsables de la enfermedad. Para ello, podría utilizarse la herramienta de edición genética CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*)-Cas9 (10). Este novedoso abordaje, galardonado con el Premio Nobel de Química en 2020 (11), emplea una secuencia guía de RNA complementaria a un gen diana (CRISPR) y una endonucleasa (Cas9) responsable de la realización de cortes sobre aquellas secuencias específicas seleccionadas por el ARN guía (8). Un ejemplo de su aplicación es el tratamiento para la amiloidosis por transtiretina (TTR), una enfermedad sistémica en la que el depósito patológico y progresivo de la proteína TTR mal plegada en el corazón ocasiona una miocardiopatía infiltrativa. La molécula NTLA-2001, actualmente en la fase III del EC MAGNITUDE, utiliza esta tecnología para silenciar específicamente el gen de TTR en el hígado, obteniendo una reducción sostenida de los niveles de la proteína mal plegada en suero (8).

Una herramienta complementaria a algunas de las estrategias terapéuticas mencionadas anteriormente se basa en la modulación post-transcripcional de la expresión génica actuando sobre los ARNm. En este contexto, en los últimos años se han utilizado oligonucleótidos antisentido (ASO) o ARNs de interferencia (ARNi) para bloquear, por medio de la complementariedad de bases, la traducción del ARNm (12).

Así, el ASO Eplontersen bloquea la síntesis hepática de la proteína TTR causante de la amiloidosis cardiaca. Este abordaje se encuentra en la fase III de diversos ECs en curso – como el CARDIO-TTRansform o EPIC-ATTR – y, aunque hasta el momento los resultados del estudio no han sido revelados, se espera que sean muy prometedores (13). Discretos son los efectos relacionados con los fármacos ExonDys-51, Vyondys-53, Viltolarsen y AmonDys-45, dirigidos a diversos exones del gen de la distrofina. Este enfoque, que ha conseguido incrementar los niveles de esta proteína en un modesto porcentaje (0,4-5%), implementa la tecnología ASO para bloquear los exones mutados del gen de la distrofina y generar una proteína parcialmente funcional en el contexto de la DMD, un desorden genético caracterizado por una debilidad muscular progresiva que evoluciona hacia una miocardiopatía dilatada, su principal causa de mortalidad (14).

De igual manera, las moléculas basadas en siRNA pueden ser aplicadas para el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por TTR. Bajo esta perspectiva destaca el Vutrisiran, un siRNA recientemente aprobado por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) para el tratamiento de la cardiopatía, tras haber demostrado en ECs en fase III mejoría en diversos parámetros funcionales y morfológicos del corazón (15,16).

Por otro lado, los microARNs (miARNs), secuencias de ARN de unos 21 nucleótidos codificados por el propio genoma y descubiertos por Ambros y Gary Ruvkun (Premios Nobel en Fisiología o Medicina 2024) (17), han ampliado el campo de la modulación de la expresión génica post-transcripcional (18). En esta línea, se ha desarrollado la molécula CDR132L, inhibidora del microARN-132, con el objetivo de evitar el remodelado adverso y la fibrosis miocárdica posteriores al IAM, reduciendo así el riesgo de IC. Actualmente, esta estrategia terapéutica se encuentra en evaluación mediante el EC HF-REVERT de fase II, dirigido a pacientes con FEVI reducida, sin resultados publicados hasta la fecha (19).

Los miARNs también pueden ser utilizados como biomarcadores para evaluar la presencia, progresión o respuesta al tratamiento de una enfermedad, adquiriendo valor en el diagnóstico, pronóstico, predicción y monitorización del curso de la misma (20,21). Uno de los ámbitos donde se está estudiando esta posibilidad es el trasplante cardiaco. En España, hubo un total de 347 trasplantes de corazón en 2024 (22). Si bien las tasas de supervivencia de este procedimiento rondan el 74%, es en los primeros 5 años cuando el rechazo agudo causa la mayor cantidad de muertes, representando el 13% de los fallecimientos en este periodo (23). Por ello, con el propósito de detectar precozmente a aquellos pacientes con rechazo agudo, se llevó a cabo un estudio en el que se comparó la expresión en sangre de microARNs en pacientes trasplantados sanos y afectados de rechazo agudo, identificando 29 microARNs como potenciales marcadores del mismo (proyecto GRAfT (Genomic Research Alliance for Transplantation)). De esta manera, se concluyó que el empleo de paneles de miARNs sobre pacientes trasplantados con similares características podría suponer un beneficio pronóstico al optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz del rechazo agudo (24). De forma similar, se encuentra en curso el proyecto PreMyo, en el que participan más de 60 centros nacionales, incluido el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Esta iniciativa tiene como objetivo principal evaluar si la medición en sangre de Hsa-miR-Chr8:96, un mi-ARN liberado por los linfocitos Th17 durante la fase aguda de la inflamación del miocardio, puede mejorar la precisión y precocidad del diagnóstico de la miocarditis, además de optimizar las medidas preventivas y terapéuticas en aquellos pacientes con sospecha, y determinar si su implementación en el Sistema Nacional de Salud es económicamente rentable (25,26).

La detección de microARNs en biopsias líquidas también se ha utilizado para la identificación de diferentes tipos de tumores cardíacos. Pese a que casi el 90% de los mismos son metástasis, el 10% restante corresponde a tumores primarios, de los cuales la mayoría son benignos, en particular mixomas auriculares. Entre aquellos con características de malignidad, destacan los angiosarcomas. Es precisamente frente a estos dos subtipos histopatológicos frente a los que más miARNs se han identificado, hasta un total de 8 (27).

Con todo esto, aunque la TG para las cardiopatías aún está en sus primeras etapas, los avances en la mejora de las técnicas de edición genética (como CRISPR), y la combinación de estas con otros tratamientos, ofrecen un futuro prometedor. Se espera que, con el tiempo, este tipo de terapia pueda ofrecer soluciones más personalizadas y efectivas para el tratamiento de diversas enfermedades cardíacas.

3.2 Terapia Celular

La terapia celular (TC) tiene como objetivo detener o revertir la progresión de la lesión tisular mediante el reemplazo, desarrollo y/o regeneración de los tejidos para restaurar la función del órgano. Para ello, este prometedor abordaje emplea células con capacidades especiales de autorrenovación y diferenciación hacia otras estirpes celulares (28).

En el ámbito de la cardiología, los inicios de la TC se remontan a principios del s. XXI cuando se comenzaron a realizar implantes de células autólogas para el tratamiento de la IC o la cardiopatía isquémica (29–31). Desde entonces, múltiples han sido los ECs que han tratado de demostrar las ventajas de la TC frente a otros abordajes terapéuticos. En este contexto, surgió en 2015 un proyecto conocido como ACCRUE (“Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in Patients With Acute Myocardial Infarction Based on Individual Patient Data”), una base de datos que recopilaba los resultados obtenidos de pacientes infartados que habían participado en estudios (ASTAMI, Aalst, BONAMI, BOOST, CADUCEUS, FINCELL, LATE-TIME, REGENT, REPAIR-AMI, SWISS-AMI, TIME, SCAMI) en los que se aplicaba la TC. Pese a que recoge múltiples ECs, las conclusiones del metaanálisis sobre la mejora de la función cardíaca entre los grupos analizados no resultaron ser significativas, pero sí técnicamente seguras (32). Sin embargo, existen otros estudios como el EC APOLLO, en fase I/IIa, o el descrito por el grupo de Lian R Gao donde se ha visto que la implantación intracoronaria de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo o procedentes del cordón umbilical, respectivamente, mejora entre 4-8% la FEVI (33–35).

Como ya se ha explicado previamente, el fallo cardíaco es un desenlace frecuente en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo. Hoy en día, ya existen ECs en fase III que están estudiando el efecto de la TC sobre la IC de origen isquémico; uno de ellos es el ensayo CHART-1. Los primeros resultados publicados de este EC, en el que participan pacientes con IC avanzada con FEVI deprimida tratados con células madre mesenquimales derivadas de su médula ósea reprogramadas hacia un linaje cardíaco, son prometedores y muestran una mejora significativa de la calidad de vida, en relación con la percepción de salud y reducción de hospitalizaciones y mortalidad (36).

Considerando la TC como un potencial abordaje para la reparación tejidos dañados, cabe plantearse el siguiente interrogante: ¿es factible, utilizando cultivos de células madre, generar tejidos funcionales que puedan ser empleados como injertos en corazones enfermos? Aunque suene a ciencia ficción, la respuesta es afirmativa (Figura 4). En estos momentos existe un EC en curso sobre población con IC terminal no susceptible de trasplante cardíaco, donde se está valorando el potencial beneficio de la ingeniería tisular cardíaca. Esta novedosa intervención se conoce como BioVAT (Biological Ventricular Assist Tissue) y se basa en la utilización de un músculo cardíaco bioartificial que ha revelado, en ensayos preclínicos con homínidos, ilusionantes mejoras de la FEVI, contractilidad de la pared ventricular, grosor miocárdico, así como óptimas tasas de persistencia del injerto a largo plazo y revascularización funcional del mismo. De esta forma, la implantación epicárdica del injerto, compuesto por cardiomiocitos y células estromales derivadas de iPSCs, supone una nueva perspectiva de abordaje de la IC terminal, que ya está siendo testada en ECs de fase I/II (37,38).

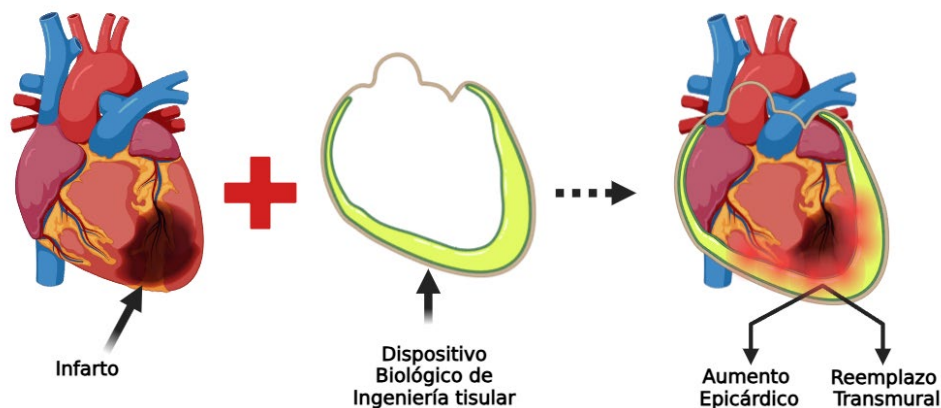


Figura 4. Estrategia de reparación cardíaca en ingeniería tisular. Tras un IAM, la aplicación del dispositivo bioartificial que integra tanto tecnología de reconstrucción e impresión 3D, como terapia celular, será capaz de promover un crecimiento epicárdico y reemplazo transmural que suplan la deficitaria contractilidad del miocardio infartado, restaurando la función del corazón como bomba.

Un proyecto de características similares al anterior se está desarrollando en España, el denominado Proyecto BRAVE. El enfoque de este programa está centrado no sólo en la restauración cuantitativa de los componentes celulares del tejido cardíaco, sino en la adecuada disposición, distribución y estructura de los mismos, permitiendo el desempeño óptimo de la función del corazón como bomba. La terapia desarrollada, conocida como BioVAD (*Biological Ventricular Assist Device*), se basa en un dispositivo biológico que integra diversas tecnologías, entre ellas el modelado computacional para la reconstrucción tridimensional del corazón del paciente y su función, técnicas innovadoras de impresión 3D para la formación de un soporte estructural, y TC basada en iPSCs, que serán implantadas sobre el sistema de andamiaje para su correcto crecimiento. El dispositivo será integrado en el corazón del propio paciente, supliendo su función de forma mantenida a lo largo del tiempo. El proyecto, de alcance internacional, y liderado por dos entidades españolas, pretende ofrecer un tratamiento de por vida a pacientes con IC de etiología isquémica, cuya única opción terapéutica es el trasplante de corazón. Pese a que la comentada terapia no se encuentra actualmente en fase clínica, la inclusión de la misma en la revisión bibliográfica se justifica en el importante papel de la investigación nacional en el panorama científico internacional (39–42).

3.3 Nanomedicina

La nanomedicina (NM) es un campo emergente que utiliza materiales y elementos a escala nanométrica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En el contexto de la patología cardiovascular, la NM tiene un enorme potencial para transformar el enfoque terapéutico convencional, al aportar su “granito de arena” en la optimización del transporte dirigido de los fármacos al tejido cardíaco, incrementando la precisión en la administración y reduciendo la toxicidad en otros órganos (43,44). Paralelamente, así como las nanomoléculas ofrecen potenciales beneficios en reducir la toxicidad sistémica de terapias cardiovasculares, existen evidencias de que la NM aplicada a la farmacología sistémica reduce la toxicidad a nivel cardíaco. En este sentido, una de las áreas de creciente interés es la oncología. El aumento en la esperanza de vida, la exposición a contaminantes y los hábitos insanos han impulsado el crecimiento de las enfermedades neoplásicas en la población. Si bien en las últimas décadas las técnicas de diagnóstico y tratamiento han mejorado significativamente, aún se está lejos de paliar los innumerables efectos secundarios, como la cardiotoxicidad, derivados de la terapia antitumoral. Esta dolencia, concebida como la aparición de síntomas de IC o reducción de la FEVI, supone una gran limitación a la hora de plantear el tratamiento antineoplásico, pues su aparición conlleva, en muchas ocasiones, la suspensión de esa línea de tratamiento. La prevalencia de este padecimiento es, lamentablemente, significativa, y así lo demuestran los resultados de un análisis retrospectivo de 3 ECs, revelando que cerca del 48% de los pacientes con elevadas dosis acumuladas de doxorubicina presentaron reducción de la FEVI. Además, un 20% de pacientes tratados con trastuzumab desarrollaron síntomas de IC y la prevalencia de cardiotoxicidad en aquellos tratados con inhibidores de tirosinasa (sunitinib) ascendió al 33,8% (45,46).

A raíz de estos hechos, ha surgido la necesidad de optimizar los tratamientos quimioterápicos para mejorar su tolerancia y eficacia, una problemática que podría ser solventada a través de la NM. Un ejemplo de ello es el Myocet liposomal, un complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas que ya es utilizado como primera línea en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres adultas. En este contexto, Batist et al. demostró que la combinación Myocet-Ciclofosfamida, en comparación con el tratamiento de Doxorubicina convencional-Ciclofosfamida, reducía significativamente la cardiotoxicidad del 21% a 6% (47,48).

De forma similar, la NM ha demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica cardíaca. En este caso, la Terapia Fototérmica Plasmónica (TFP), basada en nanopartículas metálicas que absorben la energía de un rayo infrarrojo y la transforman en calor, ha sido evaluada en el EC NANOM-FIM (49). Los resultados derivados de este estudio mostraron que la TFP reducía el volumen de las placas de ateroma generando beneficios cardiovasculares que se prolongaban en el tiempo (50).

3.4 Inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) es una disciplina que avanza día a día en su progreso por hacernos la vida más fácil. En cardiología, esta nueva herramienta tiene potencial aplicación en el análisis y diagnóstico de imágenes, la identificación de biomarcadores que permitan optimizar las pruebas diagnósticas y terapéuticas o la monitorización de la salud, acercándonos progresivamente a la utopía de la medicina personalizada.

En estos momentos, este innovador abordaje es utilizado para la identificación temprana de pacientes en riesgo de ECVs, como la IC, con el fin de brindarles la oportunidad de obtener nuevas perspectivas de atención y reducir los efectos adversos derivados del tratamiento (51). Tanto a nivel internacional como nacional, el uso de la IA aplicada al análisis de electrocardiogramas (ECG) está revolucionando el diagnóstico precoz de diversas patologías. En la Clínica Mayo (Rochester, EE.UU.), se ha comenzado a combinar la IA con el estudio electrocardiográfico, ofreciendo la posibilidad de, a partir del desarrollo de algoritmos ECG-IA, determinar el riesgo de padecer diversas afecciones cardíacas como amiloidosis, estenosis aórtica, fibrilación auricular o disfunción ventricular con fracción de eyección disminuida. Con este último cometido la efectividad diagnóstica asciende a un 93%, superior a la de la extendida mamografía para el diagnóstico de cáncer de mama (51). De esta forma, la IA permite la identificación temprana y el abordaje precoz de diversas afecciones, aumentando la respuesta a los tratamientos correspondientes. De la misma manera, la start-up española Idovent, en colaboración con diversas entidades nacionales externas entre las que se incluye la Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (Idival), lidera un proyecto basado en la tecnología ECG-IA, conocido como proyecto FAITHFUL (Future of Artificial Intelligence) identificar la IC en fases iniciales y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Esta necesidad se justifica en el frecuente retraso diagnóstico que sufren los pacientes afectos de fallo cardíaco, pues hasta que la enfermedad no debuta clínicamente, los pacientes no son sometidos a pruebas diagnósticas, identificando hasta el 80% de los casos en fases avanzadas de la enfermedad. Con la aplicación de este programa, se busca ofrecer un enfoque más preventivo y de mayor calidad por parte de los servicios de atención primaria en el abordaje de los pacientes, preservar la calidad de vida previa al diagnóstico, y reducir en un 40% los ingresos por IC (52). De características similares es el proyecto AI4HF, puesto en marcha en 2023, y en el que participan 3 entidades españolas con el objetivo de predecir de forma temprana el riesgo individual de desarrollo de IC a partir de datos clínicos, analíticos, electrocardiográficos o de imagen obtenidos de miles de pacientes europeos, africanos y sudamericanos con IC. Además, pretende ofrecer recomendaciones adaptadas al perfil de riesgo de cada paciente, bien en materia de intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o de cambios en el estilo de vida (51,53).

Otra posible aplicación de la IA en el manejo de pacientes cardiopatas se ve reflejada en el estudio realizado por el grupo de la Dra. Laranjo, en el que se evaluó el uso de llamadas automatizadas con IA conversacional para el control y seguimiento de pacientes diagnosticados de fibrilación auricular (FA). Así, este estudio ha demostrado que existe la posibilidad de automatizar la atención en cardiología, con la consecuente descongestión de la sobrecarga asistencial, por medio de un servicio basado en la IA (54).

4. Discusión

A la luz de los resultados de los 39 tratamientos / intervenciones (Tabla 1) seleccionados para la realización de esta revisión, se hace evidente la extrema dificultad para traducir en resultados aplicables a la actividad asistencial los cuantiosos esfuerzos investigadores. En concreto, únicamente 7 de las medidas terapéuticas mencionadas han sido aprobadas para su uso en la práctica clínica. De estos 7, 5 están disponibles en EE.UU. – tratándose de terapias indicadas para la DMD, con modestos resultados, así como un protocolo de diagnóstico basado en la IA – y 2 en Europa.

 Terapia Génica	 Terapia Celular	 Nanomedicina	 Inteligencia Artificial
EXACT MAGNITUDE CARDIO-TTTransform EPIC-ATTR CDR132L GRAFT PreMyo miRNA Tumores Cardíacos ExonDys-51 VyonDys-53 AmonDys-45 Viltolarsen Vutrisiran	IC 2001 IAM 2001 ASTAMI ACCRUE (Aalst, BONAMI, BOOST, CADUCEUS, FINCELL, LATE-TIME, REGENT, REPAIR-AMI, SWISS-AMI, TIME, SCAMI) APOLLO Gao LR et al. CHART-1 BioVAT BioVAD Proyecto BRAVE3	NANOM-FIM Myocet Liposomal	Proyecto FAITHFUL Proyecto AI4HF IA Conversacional Clinica Mayo IA + ECG

Tabla 1. Intervenciones incluidas en la revisión. Resaltadas figuran las intervenciones aprobadas, frente a aquellas no aprobadas

Los hallazgos de la revisión de Romeo et al., ejemplificando la dificultad de la implementación clínica de los avances en investigación, coinciden con los datos revelados en el presente trabajo. Este grupo analizó en el año 2023 ECs disponibles sobre la transferencia génica en el ámbito de la IC, angiogénesis terapéutica, distrofias musculares y otras enfermedades genéticas, arrojando que del total de ECs incluidos en la revisión, únicamente cuatro se encontraban en activo en el momento de publicación de dicho documento (22). Más del 80% de los ECs analizados no progresaron hasta fases avanzadas, bien por presentar un balance riesgo-beneficio insatisfactorio, o por la falta de significación estadística en términos de eficacia. De los 4 ensayos en activo, el más avanzado – en fase III, conocido como EC AFFIRM – se centraba en el factor FGF-4 como estimulador de la angiogénesis para pacientes con angina refractaria (55,56). Sin embargo, a la hora de indagar sobre dicho ensayo, los resultados volcados sobre el mismo son inaccesibles y desactualizados (57). Precisamente, la escasez de datos o la dificultad para obtenerlos ha condicionado negativamente la elaboración de esta revisión, y en ocasiones, imposibilitado el poder ofrecer datos definitivos sobre los trabajos consultados, pudiendo estar influido por la ausencia de publicación de aquellos ensayos con desenlaces desfavorables o no concluyentes.

Resulta llamativo que, en contra de lo que cabría esperar por la tendencia a la no significación estadística de los resultados de los estudios con terapias génicas y celulares, se estima que, aun así, alrededor de una tercera parte de las inversiones privadas en el ámbito de la salud están siendo destinadas a este campo (58). A este respecto, la bibliografía dedicada a estas dos intervenciones terapéuticas es prácticamente inabarcable para un investigador. Precisamente, el abordaje que despierta mayor interés en los diversos grupos científicos es la TC. Al ejecutar la búsqueda avanzada empleando los términos (cell therapy[MeSH Terms]) AND (heart diseases[MeSH Terms]) en la base de datos PubMed, aparecen 8,080 artículos relacionados con la consulta. Acotando los resultados a los últimos cinco años (2020-2025), son 939 los artículos que figuran. Finalmente, al filtrar la búsqueda por el tipo de artículo, incluyendo únicamente ECs, se reducen a 35, poniendo de manifiesto una vez más la escasa traducción clínica de las nuevas terapias. En comparación con la TC, y al aplicar el mismo protocolo de búsqueda en PubMed, la TG arroja 2,429 resultados, de los cuales 255 han sido publicados en los últimos 5 años, y 9 hacen referencia a ECs. La NM, en cambio, dispone de una bibliografía considerablemente más reducida, tal como refleja la Figura 5. Estos hallazgos sugieren que en los últimos años existe una mayor tendencia a la investigación en la TC, con una proporción aproximada de entre 3 y 4 publicaciones por cada artículo relacionado con la TG.

Lo que resulta particularmente destacable es la irrupción de la IA en el campo de la cardiología, al igual que en todas las áreas de la medicina, llegando incluso a superar el volumen de investigación de la TG, con 6,547 artículos sobre el tema. Además, 2/3 partes de los resultados han sido publicados en los últimos 5 años, y hasta 80 trabajos corresponden con ECs (Figura 5). Esta mayor experimentación en la población probablemente se deba a los menores riesgos que entraña su aplicación en las personas, al no tratarse de fármacos per se.

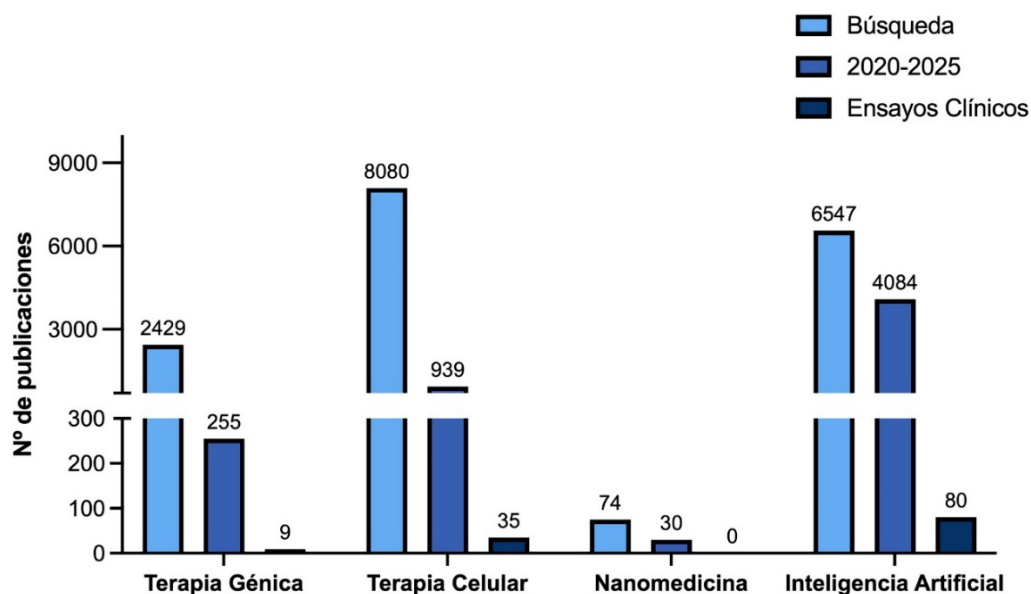


Figura 5. Impacto del volumen de bibliografía sobre los diferentes abordajes terapéuticos. "Búsqueda" hace referencia al protocolo de búsqueda general especificado previamente, mientras que "2020-2025" y "Ensayo Clínico" a los criterios usados como filtros de búsqueda.

5. Conclusión, limitaciones y perspectivas futuras

Si bien la investigación e innovación científicas no tienen límites, su aplicación en la práctica clínica presenta numerosas trabas, al margen de las imprescindibles para su comercialización. Así pues, algunas de las circunstancias que limitan la aplicación de los abordajes mencionados en la actividad asistencial son la falta de evidencia clínica sólida sumada a los costes elevados que supone su investigación, desarrollo e implementación. De hecho, diversos autores coinciden en señalar que la administración de una terapia génica o celular puede suponer, por dosis, un coste de entre 400.000 y 2 millones de dólares, o incluso superior, lo que representa un consumo de recursos inasumible para la mayoría de los países, especialmente aquellos de renta baja (59).

De la misma manera, la investigación e implementación de nuevas terapias o tecnologías en la población está condicionada por las exigentes, pero necesarias, políticas éticas y legales. La Declaración Universal Sobre El Genoma Y Derechos Humanos de la UNESCO expone lo siguiente: *“Una investigación, un tratamiento o un diagnóstico en relación con el genoma de un individuo, sólo podrá efectuarse previa evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entraña y de conformidad con cualquier otra exigencia de la legislación nacional. En todos los casos, se recabará el consentimiento previo, libre e informado de la persona interesada”* (60). Por ende, este artículo concibe la genética no sólo como una característica biológica universal, sino como un derecho inherente que exige consecuentemente el cumplimiento de unos deberes ético-legales. Además, cada modalidad terapéutica presenta a su vez consideraciones éticas propias, así como efectos secundarios específicos, que limitan su implementación en humanos: desde reacciones inmunológicas frente a elementos reconocidos como extraños, hasta efectos no deseados a nivel de otros órganos o tejidos debido a la insuficiente especificidad, mutagénesis insercional (61) o, incluso, el desarrollo secundario de tumores (62,63).

En base a lo expuesto hasta ahora, se concluye que los abordajes descritos en esta revisión son, a día de hoy, más una cuestión del futuro que de la realidad inmediata; dado que la gran mayoría de artículos publicados en las bases de datos corresponden con fases preclínicas o fases tempranas de ECs. Las consideraciones previas no deben interpretarse como un mensaje pesimista, sino como un reconocimiento al esfuerzo investigador de las diversas sociedades científicas. Dicho esfuerzo debe ser complementado con la actualización constante del conocimiento científico por parte de los especialistas clínicos, que han de ser conscientes, y en la medida de lo posible, partícipes, de los progresos que acontecen en la medicina actual. Solo así será posible ampliar las opciones terapéuticas y avanzar hacia una medicina personalizada, con el objetivo de incrementar las posibilidades de curación y bienestar del enfermo.

Por ello, sin restar importancia a la evidente efectividad de los tratamientos actualmente disponibles, es incuestionable que desarrollar nuevas terapias es una necesidad de primer orden dada la importante morbilidad que conlleva la ECV. En este sentido, las sociedades científicas e investigadoras han tomado conciencia del problema, dedicando todos sus esfuerzos al desarrollo de nuevas líneas de tratamiento.

Para finalizar, es conveniente insistir en la limitada cantidad de estudios que prosperan hasta su aplicación en humanos, aprobación y comercialización. Lejos de ser una crítica, este pensamiento ha de servir de estímulo para confiar en la investigación: nuestro futuro depende de ello. Y es que, de no ser así, ¿cómo habría podido superar la humanidad la pandemia de la COVID-19? O, remontándonos al siglo pasado, ¿qué habría sido de nosotros de no haber confiado en el producto que Alexander Fleming descubrió de manera accidental en 1928? Las vacunas de la COVID-19, la penicilina y cientos de ejemplos más evidencian la valiosa labor de los grupos de investigación en pos del bienestar de la especie humana.

Así pues, y volviendo a la frase de Hipócrates que hace referencia a la curación como cuestión no solo de tiempo, sino de oportunidad; el desarrollo de estos nuevos abordajes terapéuticos brinda esa oportunidad de tratamiento personalizado, y por qué no, de curación, cuando el resto de las líneas terapéuticas han resultado insuficientes.

6. Addendum

Ya sea por suerte o por adversidad, el autor de esta revisión se ha visto obligado a confiar plenamente en el trabajo de los investigadores para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, como el Zanidatamab, un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de enfermedades neoplásicas que, pese a no estar comercializado, ha servido como única alternativa terapéutica al familiar más influyente y cercano que pueda tener una persona. A ella dedico este trabajo.

7. Bibliografía

1. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [citado 12 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases>
2. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. [citado 12 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>
3. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. Revista Española de Cardiología Suplementos [Internet]. 2016 [citado 12 de enero de 2025];16:2-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1131358716300073>
4. Selección de lo mejor del año 2021 en valvulopatías [Internet]. [citado 12 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.reccardioclinics.org/es-pdf-S2605153221001230>
5. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayés-Genís A, López-Fernández S, et al. Pronóstico al año en pacientes con insuficiencia cardiaca en España. Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term. REC: CardioClinics [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 15 de enero de 2025];55(4):207-16. Disponible en: <http://www.reccardioclinics.org/es-pronostico-al-año-pacientes-con-articulo-S260515322030025X>
6. INE [Internet]. [citado 12 de enero de 2025]. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(10803). Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=10803>
7. Alegria I. Sanar es cuestión de tiempo, pero a veces también de oportunidad. | Cooperación con Alegria [Internet]. 2019 [citado 2 de enero de 2025]. Disponible en: <https://cooperacioambalegria.co/sanar-es-cuestion-de-tiempo-pero-a-veces-tambien-de-oportunidad/>
8. Argirò A, Ding J, Adler E. Terapia génica para la insuficiencia cardiaca y las miocardiopatías. Revista Española de Cardiología [Internet]. diciembre de 2023 [citado 3 de enero de 2025];76(12):1042-54. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893223002890>
9. Nakamura K, Henry TD, Traverse JH, Latter DA, Mokadam NA, Answini GA, et al. Angiogenic Gene Therapy for Refractory Angina: Results of the EXACT Phase 2 Trial. Circulation: Cardiovascular Interventions [Internet]. mayo de 2024 [citado 5 de enero de 2025];17(5):e014054. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014054>
10. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science [Internet]. 17 de agosto de 2012 [citado 15 de enero de 2025];337(6096):816-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286148/>

11. Westermann L, Neubauer B, Köttgen M. Nobel Prize 2020 in Chemistry honors CRISPR: a tool for rewriting the code of life. *Pflugers Arch* [Internet]. 2021 [citado 15 de mayo de 2025];473(1):1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7782372/>
12. Makhmudova U, Steinhagen-Thiessen E, Volpe M, Landmesser U. Advances in nucleic acid-targeted therapies for cardiovascular disease prevention. *Cardiovascular Research* [Internet]. 1 de julio de 2024 [citado 3 de enero de 2025];120(10):1107-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae136>
13. Ionis completes enrollment in landmark Phase 3 CARDIO-TTRansform study in patients with TTR-mediated amyloid cardiomyopathy | Ionis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [citado 28 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/ionis-completes-enrollment-landmark-phase-3-cardio-transform>
14. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.3233/JND-210678>
15. Investor Relations | Alnylam Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [citado 15 de mayo de 2025]. Alnylam Announces FDA Approval of AMVUTTRA® (vutrisiran), the First RNAi Therapeutic to Reduce Cardiovascular. Disponible en: <https://investors.alnylam.com/press-release?id=28831>
16. Sarzani R, Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Landolfo M, Allevi M. Molecular Therapies in Cardiovascular Diseases: Small Interfering RNA in Atherosclerosis, Heart Failure, and Hypertension. *Int J Mol Sci* [Internet]. 26 de diciembre de 2023 [citado 2 de marzo de 2025];25(1):328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10778861/>
17. Redacción Médica [Internet]. 2024 [citado 14 de abril de 2025]. Ambros y Gary Ruvkun, Nobel de Medicina por descubrir el microARN. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina/ambros-y-gary-ruvkun-nobel-de-medicina-por-descubrir-el-microarn-9967>
18. MicroRNAs: pequeños reguladores con un gran impacto en nuestro sistema inmune [Internet]. [citado 15 de enero de 2025]. Disponible en: <https://sebbm.es/rincon-del-aula/micrnas-pequenos-reguladores-con-un-gran-impacto-en-nuestro-sistema-inmune/>
19. Bauersachs J, Solomon SD, Anker SD, Antorrena-Miranda I, Batkai S, Viereck J, et al. Efficacy and safety of CDR132L in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction: Rationale and design of the HF-REVERT trial. *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2024 [citado 2 de marzo de 2025];26(3):674-82. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.3139>
20. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 6 de enero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
21. Nog R, Aggarwal Gupta C, Panza JA. Role of MicroRNA in Heart Transplant. *Cardiol Rev*. 1 de octubre de 2022;30(5):253-7.

22. BALANCE-ONT-2024-PRENSA-completo.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/01/BALANCE-ONT-2024-PRENSA-completo.pdf>
23. Registro español de trasplante cardiaco. XXXV informe oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología [Internet]. 1 de noviembre de 2024 [citado 27 de marzo de 2025];77(11):926-35. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-registro-espanol-de-trasplante-cardiaco--articulo-S0300893224002264>
24. Shah P, Agbor-Enoh S, Bagchi P, deFilippi CR, Mercado A, Diao G, et al. Circulating MicroRNAs in Cellular and Antibody-Mediated Heart Transplant Rejection. J Heart Lung Transplant [Internet]. octubre de 2022 [citado 27 de marzo de 2025];41(10):1401-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9529890/>
25. UN NUEVO MICROARN CIRCULANTE PARA LA DETECCIÓN DE LA MIOCARDITIS AGUDA. Revista Española de Cardiología [Internet]. [citado 27 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec--el-congreso-de-la-salud-cardiovascu-138-sesion-aspectos-novedosos-en-el-abordaje-del-si-6487-un-nuevo-microarn-circulante-para-la-det-78085>
26. PREMIO - Inicio [Internet]. [citado 27 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.premio.org/premio/index.jsf>
27. Fu Y, Zhang P, Chen F, Xie Z, Xiao S, Huang Z, et al. CRISPR detection of cardiac tumor-associated microRNAs. Mol Biol Rep [Internet]. 1 de diciembre de 2025 [citado 28 de febrero de 2025];52(1):1-23. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-024-10205-4>
28. Medicina regenerativa - ClinicalKey [Internet]. [citado 5 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788413820118000176>
29. Menasché P, Hagège AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. Lancet. 27 de enero de 2001;357(9252):279-80.
30. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, et al. [Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction]. Dtsch Med Wochenschr. 24 de agosto de 2001;126(34-35):932-8.
31. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. Jpn Circ J. septiembre de 2001;65(9):845-7.
32. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, Lunde K, Tendera M, Bartunek J, et al. Meta-Analysis of Cell-based Cardiac stem Cells (ACCRUE) in Patients with Acute Myocardial Infarction Based on Individual Patient Data. Circ Res [Internet]. 10 de abril de 2015 [citado 9 de marzo de 2025];116(8):1346-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509791/>

33. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 31 de enero de 2012;59(5):539-40.
34. Yamada Y, Minatoguchi S, Kanamori H, Mikami A, Okura H, Dezawa M, et al. Stem cell therapy for acute myocardial infarction - focusing on the comparison between Muse cells and mesenchymal stem cells. *Journal of Cardiology* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 9 de marzo de 2025];80(1):80-7. Disponible en: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(21\)00309-9/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(21)00309-9/fulltext)
35. Gao LR, Chen Y, Zhang NK, Yang XL, Liu HL, Wang ZG, et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med*. 10 de julio de 2015;13:162.
36. Yamada S, Bartunek J, Povsic TJ, Cotter G, Davison BA, Edwards C, et al. Cell Therapy Improves Quality-of-Life in Heart Failure: Outcomes From a Phase III Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine* [Internet]. 14 de febrero de 2024 [citado 14 de abril de 2025];13(2):116-24. Disponible en: <https://academic.oup.com/stcltm/article/13/2/116/7450398>
37. Gavenis K. Safety and Efficacy of Induced Pluripotent Stem Cell-derived Engineered Human Myocardium as Biological Ventricular Assist Tissue in Terminal Heart Failure [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 mar [citado 9 de marzo de 2025]. Report No.: NCT04396899. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396899>
38. Jebran AF, Seidler T, Tiburcy M, Daskalaki M, Kutschka I, Fujita B, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature*. 29 de enero de 2025;
39. brav3scs. The technology [Internet]. BravE. [citado 16 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://projectbrave.eu/the-technology-2/>
40. Proyecto BRAVE: en busca de la regeneración cardíaca [Internet]. [citado 16 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.roccheplus.es/innovacion/tecnologia/cardiopatia-isquemica.html>
41. CNIC [Internet]. [citado 16 de marzo de 2025]. CNIC y la CUN lideran dos proyectos internacionales de regeneración cardíaca financiados por la Comisión Europea con 16 millones €. Disponible en: <https://www.cnic.es/es/noticias/cnic-cun-lideran-dos-proyectos-internacionales-regeneracion-cardiaca-financiados-por>
42. <https://www.cun.es> [Internet]. [citado 16 de marzo de 2025]. CUN lidera instituciones europeas para regenerar corazones infartados. Disponible en: <https://www.cun.es/actualidad/noticias/clinica-universidad-navarra-lidera-14-instituciones-europeas-estudio-regenerar-corazones-infartados>
43. Nanotecnología [Internet]. [citado 5 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nanotecnologia>
44. Informes_anticipando_2021_NANOMEDICINA_RGB.pdf [Internet]. [citado 5 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_2021_NANOMEDICINA_RGB.pdf

45. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 16 de marzo de 2025];70(7):576-82. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-y-prevencion-de-la-cardiotox-articulo-S0300893217300866>
46. Casas LED. Sociedad Española de Imagen Cardíaca. 2023 [citado 16 de marzo de 2025]. Clasificación, prevalencia y resultados de la cardiotoxicidad inducida por la terapia contra el cáncer: El registro Cardiotox. Disponible en: <https://ecocardio.com/documentos/lo-mejor-de-la-literatura-en/ecocardiografia-clinica/clasificacion-prevalencia-y-resultados-de-la-cardiotoxicidad-inducida-por-la-terapia-contra-el-cancer-el-registro-cardiotox.html>
47. Setia A, Challa RR, Vallamkonda B, Satti P, Mehata AK, Priya V, et al. Nanomedicine And Nanotheranostics: Special Focus on Imaging of Anticancer Drugs Induced Cardiac Toxicity. *Nanotheranostics* [Internet]. 3 de junio de 2024 [citado 16 de marzo de 2025];8(4):473-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11217786/>
48. :: CIMA:: FICHA TECNICA MYOCET LIPOSOMAL 50 MG POLVO, DISPERSION Y DISOLVENTE PARA CONCENTRADO PARA DISPERSION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 16 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00141001/FT_00141001.html
49. Kharlamov AN, Feinstein JA, Cramer JA, Boothroyd JA, Shishkina EV, Shur V. Plasmonic photothermal therapy of atherosclerosis with nanoparticles: long-term outcomes and safety in NANOM-FIM trial. *Future Cardiol.* julio de 2017;13(4):345-63.
50. Tian M, Dong B, Li W, Wang L, Yu H. Applications of Novel Microscale and Nanoscale Materials for Theranostics: From Design to Clinical Translation. *Pharmaceutics* [Internet]. 18 de octubre de 2024 [citado 16 de marzo de 2025];16(10):1339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11511338/>
51. Banks J. The Ultimate Assistant: How AI Can Optimize Treatment for Cardiology Patients. *IEEE Pulse* [Internet]. noviembre de 2024 [citado 23 de marzo de 2025];15(4):13-5. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10766869/?arnumber=10766869&tag=1>
52. EIT Health [Internet]. [citado 27 de marzo de 2025]. FAITHFUL. Disponible en: <https://eithealth.eu/product-service/faithful/>
53. European Heart Network | Trustworthy Artificial Intelligence for Personalised Risk Assessment in Chronic Heart Failure (AI4HF) [Internet]. [citado 27 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://ehnheart.org/activities/projects/current-projects/trustworthy-artificial-intelligence-for-personalised-risk-assessment-in-chronic-heart-failure-ai4hf/>
54. Trivedi R, Shaw T, Sheahen B, Chow CK, Laranjo L. Patient Perspectives on Conversational Artificial Intelligence for Atrial Fibrillation Self-Management: Qualitative Analysis. *J Med Internet Res* [Internet]. 12 de marzo de 2025 [citado 27 de marzo de 2025];27:e64325. Disponible en: <https://www.jmir.org/2025/1/e64325>

55. Romeo FJ, Mavropoulos SA, Ishikawa K. Progress in clinical gene therapy for cardiac disorders. *Mol Diagn Ther* [Internet]. marzo de 2023 [citado 24 de abril de 2025];27(2):179-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10023344/>
56. Ravichandran AJ, Romeo F, Mazurek R, Ishikawa K. Barriers in Heart Failure Gene Therapy and Approaches to Overcome Them. *Heart Lung Circ* [Internet]. julio de 2023 [citado 15 de mayo de 2025];32(7):780-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10440286/>
57. Angionetics Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ad5FGF-4 in Patients With Refractory Angina Due to Myocardial Ischemia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 jul [citado 15 de mayo de 2025]. Report No.: NCT02928094. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02928094>
58. Terapias génicas, ¿el futuro tratamiento para las enfermedades? – Klinea [Internet]. [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://klinea.eu/terapias-genicas-el-futuro-tratamiento-para-las-enfermedades/>
59. Deloitte United States [Internet]. [citado 13 de abril de 2025]. The Evolution and Future of Cell & Gene Therapy. Disponible en: <https://www2.deloitte.com/us/en/blog/health-care-blog/2023/the-evolution-and-future-of-cell-and-gene-therapy.html>
60. Universal_Genoma.pdf [Internet]. [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Universal_Genoma.pdf
61. Mayo Terapia Genica, Riesgos.
62. Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Roura S, Soler-Botija C, Bayes-Genis A. Cardiac Tissue Engineering and the Bioartificial Heart. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. mayo de 2013 [citado 14 de abril de 2025];66(5):391-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585713000248>
63. Nina D. Swiss Medica. 2023 [citado 13 de abril de 2025]. Efectos adversos de la terapia con células madre: ¿existe algún riesgo del tratamiento y cómo evitarlo? Disponible en: <https://www.startstemcells.com/es/adverse-effects-of-stem-cell-therapy-is-there-a-risk-of-the-treatment-and-how-to-avoid.html>

8. Agradecimientos

Una vez finalizado este trabajo, que en absoluto ha resultado ser un camino de rosas, siento no solo el deber académico, sino también moral y personal, de expresar mi más sincero agradecimiento a quienes con su apoyo, guía o compañía han contribuido de manera significativa a la culminación de este proyecto.

En primer lugar, a Cristina Sánchez Fernández, no sólo tutora de este trabajo de fin de grado, sino guía, apoyo y referente en la realización del mismo. Ha sido capaz de encauzar y dirigir el rumbo de la revisión cuando la extensa cantidad de bibliografía disponible me nublaba la mente. Sus correcciones, así como su total disponibilidad, han facilitado enormemente la conclusión del trabajo.

A mis padres. Todas las palabras que pueda utilizar en agradecimiento de su apoyo se quedan cortas. No solo padres, sino doctores, pacientes, docentes, hermanos, hijos, referencias, soportes... Me han enseñado a relativizar las adversidades a las que nos enfrentamos en el día a día, como la realización de este trabajo, y es que estas se reducen a algo insignificante al ser comparadas con las dificultades a las que ellos se han enfrentado. Y en este sentido, si ellos han sido capaces de afrontarlas, con la ayuda de Dios, yo no podía ser menos a la hora de dar por finalizado este proyecto.

Y, por último, a Salva, cardiólogo en el Hospital de Sierrallana. Un mes de rotación fue suficiente para enamorarme de la cardiología. Consejos, bromas, enseñanzas, demostraciones de conocimiento en cardiología elevadas al cuadrado... Y es que, de no haber sido por él, el entusiasmo volcado para investigar sobre los nuevos abordajes terapéuticos en cardiología no habría sido el mismo.

