

# Trasplante autólogo de médula ósea: propuesta basada en la evidencia, para un consenso en enfermedad cardiovascular

JUAN MANUEL SENIOR SÁNCHEZ<sup>1</sup>, FRANCISCO CUÉLLAR-AMBROSI<sup>2</sup>

## RESUMEN

**L**A FALLA CARDÍACA es un síndrome clínico heterogéneo que se desarrolla después de un "evento índice", el cual produce daño del tejido muscular cardíaco por la pérdida de cardiomiocitos o por la alteración de la capacidad del miocardio para generar una fuerza eficiente para la contracción ventricular. La noxa inicial puede ser de aparición súbita como en el síndrome coronario agudo o insidiosa y gradual como en la enfermedad coronaria crónica y las cardiomiopatías primarias y secundarias. Independiente del factor que genere el síndrome, se produce una serie de respuestas hemodinámicas y neurohormonales con cambios moleculares complejos, que conducen a la progresión de la disfunción ventricular y a mayor pérdida de células contráctiles funcionantes por necrosis o por apoptosis.

.....  
<sup>1</sup> Jefe del Grupo de Trasplante Cardíaco. Miembro del Grupo de Terapia Celular Regenerativa Universidad de Antioquia - Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Profesor Asociado de la Universidad de Antioquia

<sup>2</sup> Director de la Unidad de Trasplante de Sangre y Médula Ósea. Miembro del Grupo de Terapia Celular Regenerativa Universidad de Antioquia - Hospital Universitario San Vicente de Paúl . Profesor Titular de la Universidad de Antioquia

Recibido: septiembre 30 de 2005  
Aceptado: noviembre 3 de 2005

Las estrategias terapéuticas desarrolladas para interrumpir este círculo vicioso de disfunción miocárdica y remodelación ventricular, cambian las condiciones en que se produce el trabajo miocárdico, con la consecuente mejoría de la enfermedad y de la tasa de supervivencia. Sin embargo, este enfoque terapéutico, conocido como la "aproximación Jurásica", no logra recuperar el tejido lesionado durante el proceso, lo que permite la progresión de la enfermedad hasta llegar a la falla cardíaca terminal y la muerte.

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la implantación de células progenitoras derivadas de la médula ósea producen angiogénesis y recuperación de la función cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica aguda y crónica. Con esta terapia se ha demostrado mejoría significativa de la sintomatología, de la capacidad funcional, del estado funcional, del tamaño del defecto de perfusión miocárdica medido por pruebas de medicina nuclear y de la fracción de eyección al igual que disminución del volumen sistólico final del ventrículo izquierdo, sin complicaciones relacionadas con el procedimiento.

En conclusión, el trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea es una terapia efectiva y segura para promover la neovascularización y mejorar la contractilidad y la perfusión miocárdicas en los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o crónica, que sean pobres candidatos para la cirugía.

## **PALABRAS CLAVE**

ANGIOGÉNESIS

CARDIOMIOPLASTIA

CÉLULAS PROGENITORAS

ENFERMEDAD CORONARIA

FALLA CARDÍACA

## **SUMMARY**

### **STEM-CELLS TRANSPLANTATION FOR MYOCARDIAL REGENERATION**

Heart failure is a heterogeneous clinical syndrome that develops after an "index event" which damages cardiac tissue with loss of cardiomyocytes and/or alteration of myocardial ability to generate an efficient ventricular contraction. The initial injury can appear suddenly as in the acute coronary syndrome or gradually as happens in chronic coronary arteries disease, and primary or secondary cardiomyopathies. Regardless of the etiologic factor, a series of hemodynamic alterations and neurohormonal responses with complex molecular changes is produced, leading to progression of ventricular dysfunction and to greater loss of contractile cells due to necrosis or apoptosis.

Therapeutic strategies developed so far to interrupt this vicious circle of myocardial dysfunction and ventricular remodeling, do change the conditions of myocardial work, improving the situation of patients and their survival probability. However, this therapeutic approach does not produce myocardial regeneration, and consequently, the disease may progress to terminal heart failure and death.

Experimental and clinical studies have revealed that implantation of bone marrow stem cells may produce angiogenesis and improve cardiac function in patients with acute or chronic ischaemic heart disease. It has been found that this therapy produces significant improvement of several parameters such as: symptoms, exercise capacity, functional state, size of the myocardial perfusion defect and ejection fraction; besides, there is a decrease in the end-systolic left ventricle volume.

The procedure is not associated with complications. In conclusion, bone marrow stem cells transplantation is an effective and safe form of therapy to promote neovascularization and improve myocardial perfusion and contractility in patients with acute or chronic ischaemic heart disease who are not appropriate candidates for standard revascularization therapies.

## KEY WORDS

ANGIOGENESIS  
CARDIAC FAILURE  
CARDIOMYOPLASTY  
CORONARY DISEASE  
STEM CELLS

## INTRODUCCIÓN

**EL INFARTO DE MIOCARDIO** es por definición de naturaleza irreversible; la función sistólica y el metabolismo disminuyen luego de unos pocos latidos en los cuales ha habido una dramática y súbita disminución de la perfusión miocárdica.<sup>1</sup> El daño irreversible del cardiomiocito comienza 15-20 minutos luego de la oclusión arterial coronaria; el subendocardio es la zona más vulnerable dados sus altos requerimientos metabólicos.<sup>2</sup> El tamaño del infarto depende de la duración y la gravedad del defecto de perfusión, pero también es modulado por la presencia de circulación colateral, medicamentos y el preacondicionamiento isquémico.<sup>3,4</sup> Luego del daño, se produce un proceso de cicatrización y remodelación que lleva a dilatación ventricular y reducción de la función sistólica en semanas a meses después del evento inicial,<sup>5</sup> con el consecuente desarrollo de un síndrome de

falla cardíaca. A pesar de los avances en la terapia médica y quirúrgica, el pronóstico de la enfermedad sigue siendo pobre dado que solo se modulan las cargas inducidas por el estrés mecánico y la activación neurohormonal sin lograr una verdadera recuperación del tejido miocárdico lesionado durante el episodio isquémico.<sup>6</sup> El trasplante celular ha sido propuesto como una terapia novedosa para el tratamiento de la falla cardíaca; denominado como cardiomioplastia celular por Kao y Chiu,<sup>7</sup> consiste en el trasplante de células miogénicas o con capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos cuando son implantadas en regiones infartadas del corazón con el fin de producir regeneración miocárdica y/o angiogénesis.<sup>8</sup> Clásicamente se ha considerado que durante las etapas embrionaria y fetal hay replicación activa de cardiomiocitos por la presencia de reguladores positivos del ciclo celular permitiendo la carioquinesis.<sup>9</sup> Antes del nacimiento la actividad disminuye y se produce duplicación genómica con cardiomiocitos binucleados con el posterior aumento de reguladores negativos que detienen el ciclo celular en un estado postmitótico, sin replicación celular activa significativa en la edad adulta.<sup>9,10,11</sup> Lo anterior explica por qué después del daño producido por un evento isquémico miocárdico, se pierde en forma definitiva un número significativo de cardiomiocitos y hay deterioro de la función ventricular por el proceso de remodelación a largo plazo.<sup>12</sup> Recientemente el grupo de Anversa y colaboradores demostró la posibilidad de regeneración miocárdica espontánea luego de un episodio de infarto agudo de miocardio; sin embargo, el proceso endógeno es insuficiente para reparar el tejido lesionado.<sup>13,14</sup> También se ha demostrado en biopsias endomiocárdicas de pacientes con trasplante cardíaco, el desarrollo de cardiomiocitos con características fenotípicas masculinas en corazones de donantes femeninos, lo que sugiere la presencia de células progenitoras cardíacas *in situ* o circulantes que tienen la capacidad de repoblar el órgano trasplantado.<sup>15,16</sup>

## CÉLULAS PROGENITORAS

**LAS CÉLULAS PROGENITORAS SE DEFINEN COMO** las que tienen capacidad de autorregeneración y que pueden diferenciarse en múltiples líneas celulares.<sup>17</sup> Mientras que las células progenitoras embrionarias se derivan de embriones de mamíferos en la etapa de blastocisto y tienen gran capacidad para generar cualquier tipo de célula del organismo, las células progenitoras adultas son parte de tejidos específicos del organismo postnatal en los cuales pueden diferenciarse.<sup>18</sup> Estas células conservan en algún grado la capacidad de desarrollar plasticidad, lo que les permite diferenciarse en líneas celulares de diversos tejidos y capas germinales.<sup>19</sup> Ciertos tejidos poseen un número escaso de este tipo de células y probablemente eso es lo que explica su imposibilidad de regeneración en el proceso de cicatrización; además, no está claro por qué se pierde la posibilidad de reclutamiento y proliferación de células de otros tejidos capaces de restaurar la forma y la función originales de dichos órganos.<sup>20</sup> Es posible que la disminución de la perfusión coronaria secundaria a la lesión aterosclerótica, evite que un número significativo de células progenitoras circulantes alcancen el tejido miocárdico lesionado y puedan "anidar" en dicha zona para su regeneración; si se tiene en cuenta que el flujo sanguíneo coronario normal es aproximadamente de 80 mL/min/100 g de tejido ventricular, alrededor de 160 mL de sangre pasan por minuto, asumiendo una masa ventricular izquierda normal de 200 g.<sup>21</sup> También se debe tener en cuenta que las células progenitoras liberadas en el torrente circulatorio pueden quedar atrapadas en tejidos diferentes al miocardio, especialmente en los pulmones y el bazo<sup>22</sup> y que pueden estar ausentes factores específicos del microambiente necesarios para inducir su diferenciación;<sup>23,24</sup> por esta razón se utilizan desde el punto de vista terapéutico por implantación directa intracoronaria o por inyección intramiocárdica.

Aunque las células embrionarias son pluripotentes su utilización en estudios clínicos no es posible por

razones éticas; las notorias plasticidad y pluripotencialidad de las células de la médula ósea plantean la posibilidad de la existencia de una célula progenitora universal que recorre todo el organismo y puede alojarse donde sea necesaria para la regeneración tisular.<sup>20</sup> El tejido miocárdico necrótico libera ciertas sustancias quimiotácticas - quimoquinas - capaces de reclutar células progenitoras al sitio del daño para el proceso de regeneración y neovascularización.<sup>25</sup>

## ESTUDIOS SOBRE CARDIOMIOPLASTIA

**MÁS DE 30 ESTUDIOS EXPERIMENTALES** publicados en los últimos años revelan el efecto benéfico de la cardiomioplastia celular sobre la función cardíaca en corazones con disfunción ventricular.<sup>26-46</sup> Se han utilizado para trasplante mioblastos esqueléticos alogénicos y autólogos, células musculares lisas, células madre embrionarias, células endoteliales vasculares, cardiomiocitos fetales, neonatales y adultos, células progenitoras de sangre periférica y derivadas de la médula ósea.<sup>47,48</sup> Orlic y colaboradores<sup>2</sup> realizaron en un modelo murino un trasplante alogénico de células progenitoras derivadas de la médula ósea Lin<sup>-</sup> cKit<sup>+</sup>, marcadas con una proteína fluorescente verde, en la zona de miocardio viable adyacente al infarto y reportaron mejoría de la función sistólica. Se demostró en forma objetiva la diferenciación a cardiomiocitos por la presencia de la proteína fluorescente verde y el cariotipo masculino en un corazón femenino; además se demostró la presencia de conexina 43 que permite la integración de las nuevas células en un sincitio funcional, explicando de esta forma el cambio en la función cardíaca regional y global.<sup>25,43</sup>

Tomita y colaboradores<sup>46</sup> trasplantaron en un modelo porcino células progenitoras derivadas de la médula ósea y encontraron mejoría en la perfusión regional, el engrosamiento endocárdico y la contractilidad.

Strauer y colaboradores<sup>49,50</sup> fueron los primeros en demostrar en humanos la seguridad y efectividad del trasplante de células progenitoras por vía intracoronaria, en pacientes con infarto agudo de miocardio, inicialmente como reporte de caso y posteriormente como investigación fase I, comparándolo con un grupo control; después de tres meses de seguimiento demostraron mejoría significativa de la perfusión miocárdica en la zona afectada, aumento de la contractilidad y disminución del tamaño del infarto. Estos resultados fueron corroborados por el grupo de Assmus y colaboradores en el estudio TOPCARE AMI.<sup>51</sup> En un estudio piloto se incluyeron 59 pacientes con infarto agudo de miocardio que en forma aleatoria recibieron células progenitoras circulantes<sup>52</sup> o células progenitoras derivadas de la médula ósea. A los cuatro meses de seguimiento, se encontró por ventriculografía aumento significativo de la fracción de eyección ( $50 \pm 10\%$  a  $58 \pm 10\%$ ) y disminución del volumen sistólico final ( $54 \pm 19$  mL a  $44 \pm 20$  mL) y por resonancia magnética, aumento de la fracción de eyección, disminución del tamaño del infarto y ausencia de hipertrofia reactiva. Recientemente se publicó el seguimiento de este grupo a un año, corroborando los hallazgos reportados inicialmente sin demostrar efectos adversos como inducción de arritmias, síncope, aumento de reestenosis o muerte.<sup>53</sup>

El estudio MAGIC<sup>54</sup> fue prospectivo, aleatorizado en pacientes con infarto de miocardio reciente o antiguo con asignación a tres grupos de tratamiento: infusión intracoronaria de células progenitoras circulantes, estimulación con factor de crecimiento granulocito-macrófago y un grupo control. Se encontró a los seis meses de seguimiento, aumento de la capacidad funcional, mejoría de la función ventricular sistólica y de la perfusión miocárdica en el grupo de infusión celular, con un incremento en la incidencia de reestenosis; este último hallazgo discrepa de los resultados del TOPCARE AMI lo que posiblemente se explica por la utilización del factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago antes de la revascularización percutánea y la inclusión de un grupo heterogéneo con infartos antiguos.

Los resultados del estudio BOOST concuerdan con los antes mencionados.<sup>55</sup> Se trata de una investigación prospectiva, aleatorizada, con grupo control y evaluación paraclínica en forma ciega que por razones éticas no permitió grupo placebo. Se demostró a los seis meses de seguimiento un aumento estadísticamente significativo, en promedio de 6.7%, de la fracción de eyección en el grupo tratado en contraposición a un 0.7% en el grupo control, sin eventos adversos relacionados con el procedimiento, lo que reafirma su seguridad.

En América Latina hay experiencias reportadas en Brasil, Argentina y Colombia; el estudio TECELCOR<sup>56</sup> en pacientes con infarto agudo de la cara anterior del miocardio con fracción de eyección menor del 35% demostró aumento progresivo de la función ventricular hasta de un 80% en el seguimiento a noventa días en comparación con el grupo control al cual solo se le realizó revascularización percutánea; en Colombia Senior y colaboradores<sup>57</sup> reportaron la experiencia inicial del trasplante celular en pacientes con infarto de la cara anterior del miocardio con fracción de eyección menor del 40% y necrosis extensa demostrada por medicina nuclear, con resultados similares a los reportados y sin eventos adversos.<sup>58</sup> En conclusión, los estudios publicados hasta el momento son consistentes en demostrar que el trasplante de células progenitoras en el paciente con infarto agudo de miocardio por vía intracoronaria produce mejoría significativa de la función ventricular dada por cambios, en algunos casos dramáticos, de la fracción de eyección, el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo y los índices de contractilidad y recuperación de la capacidad funcional.

## TÉCNICAS DE IMPLANTACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS

**LA INYECCIÓN INTRAMIOCÁRDICA** de células progenitoras derivadas de la médula ósea, permi-

te beneficiar no solo a los pacientes con eventos isquémicos agudos sino también a los que se presentan con cardiopatía isquémica crónica y síndrome de falla cardíaca o isquemia activa y no tienen posibilidad de revascularización quirúrgica o percutánea. Tse y colaboradores<sup>59</sup> reportaron la experiencia inicial con 8 pacientes con angina estable refractaria a tratamiento médico máximo, con el trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea por inyección intramiocárdica, por vía endocárdica guiada por mapeo electromecánico; a los tres meses de seguimiento hubo mejoría de los síntomas al disminuir el número de episodios anginosos por semana y el consumo de nitroglicerina en tabletas por semana, además de disminución en el porcentaje de miocardio hipoperfundido (8.8% vs 5%  $p=0.004$ ) y la contractilidad del segmento isquémico. Perin y colaboradores<sup>60</sup> realizaron una investigación prospectiva, abierta, no aleatorizada en pacientes con falla cardíaca crónica grave de etiología isquémica; encontraron aumento significativo de la fracción de eyección de 20 a 29% ( $p=0.003$ ) y reducción del volumen de fin de sístole ( $p=0.03$ ); el mapeo electromecánico de control a los cuatro meses reveló mejoría significativa de la actividad mecánica de los segmentos inyectados. Aunque la implantación celular endocárdica es un procedimiento con baja morbilidad y efectivo, no permite realizar intervenciones combinadas con revascularización miocárdica. Tres estudios pequeños de Stamm<sup>61</sup> y colaboradores, Mohanty<sup>62</sup> y colaboradores y Ozbaran<sup>63</sup> y colaboradores sugieren que la revascularización miocárdica con puentes coronarios asociada al trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea produce mejoría de la función ventricular. Este hallazgo fue corroborado por el estudio prospectivo, aleatorizado del grupo de Patel y colaboradores<sup>64</sup> en pacientes con falla cardíaca isquémica, en el que se demostró un aumento significativo y progresivo de la fracción de eyección en los controles a los uno, tres y seis meses ( $30.7 \pm 2.5$  a  $37.2 \pm 2.4$  en los controles vs  $29.4 \pm 3.6$  a  $46.1 \pm 1.9$  en los tratados  $p=0.0007$ ).

## UTILIZACIÓN DE FACTORES ESTIMULANTES

**LA UTILIZACIÓN** de factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos-macrófagos aumenta el número de células progenitoras endoteliales en la médula ósea y circulantes, asegurando mayor concentración de estas y menor volumen de la suspensión celular para la implantación<sup>65,66</sup> lo cual es crucial cuando se hacen inyecciones intramiocárdicas; además, estimula la maduración y activación de las células progenitoras,<sup>67</sup> posiblemente del subgrupo que se requiere para la regeneración y revascularización y promueve el crecimiento de colaterales arteriales cardíacas.<sup>68</sup> Sin embargo, no podemos abstraernos de los efectos secundarios protrombóticos reportados en dos casos relacionados con la administración del factor<sup>69,70</sup> no confirmados en otros estudios.<sup>54,65,71,74</sup>

No está claro el mecanismo por el cual las células progenitoras mejoran la función ventricular en humanos dado que los estudios no han sido diseñados para tal fin y se basan en hallazgos en modelos animales. El efecto benéfico está relacionado con diferentes mecanismos que actúan en forma aislada o en conjunto tales como regeneración de cardiomiocitos, neovascularización y efecto paracrino por liberación de factores angiogénicos.<sup>47,48</sup> Estos a su vez modulan el proceso de remodelación ventricular por la reducción del tamaño del infarto, minimizan la dilatación ventricular, aumentan el engrosamiento endocárdico, inducen modulación de la remodelación de la matriz extracelular y evitan la hipertrofia reactiva en las zonas no comprometidas; además, alteran la función diastólica mejorando la tensión y la elasticidad de la pared y la distensibilidad ventricular; mejoran la función sistólica por cambios en la motilidad regional, aumentan las presiones desarrolladas por el ventrículo y la contractilidad global.<sup>47,48</sup>

## RECOMENDACIÓN

**LAS SIGUIENTES RECOMENDACIONES** están basadas en los niveles de evidencia y grados de recomendación sugeridos por Lozano y Cuervo.<sup>75</sup>

Niveles de información y evidencia

<b>I</b>	Al menos un experimento aleatorizado o un metaanálisis de alta calidad.
<b>II</b>	Al menos un experimento aleatorizado o un metaanálisis de alta calidad, pero con gran probabilidad de resultados falsos o falsos negativos.
<b>III</b>	1. Estudios experimentales no aleatorizados, pero adecuados en otros aspectos. 2. Estudios observacionales, ojalá múltiples y de diversos centros. 3. Estudios con controles históricos, múltiples series de tiempo, series de casos.
<b>IV</b>	Opinión de autoridades respetadas, basada en la experiencia clínica no cuantificada, en informes de grupos de expertos o en ambos.

Grados de recomendación

<b>A</b>	Hay buena evidencia que apoya incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.
<b>B</b>	Hay evidencia regular que apoya incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.
<b>C</b>	Hay evidencia pobre para emitir una recomendación.
<b>D</b>	Hay evidencia regular que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.
<b>E</b>	Hay evidencia buena que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.

1. El trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea o circulantes, por vía intracoronaria, está indicado en pacientes con infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 40% y necrosis extensa, asociado a la revascularización percutánea de la arteria responsable, para mejorar la función ventricular.

Niveles de información y evidencia II, Grado de recomendación B.

2. El trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea está indicado por inyección intramiocárdica directa por vía endocárdica, guiada o no por mapeo electromecánico, en pacientes con falla cardíaca grave de etiología isquémica, con fracción de eyección menor del 40%, que no tienen posibilidad de revascularización quirúrgica ni percutánea por su anatomía coronaria.

Niveles de información y evidencia III.2, Grado de recomendación B.

3. El trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea está indicado por inyección intramiocárdica directa por vía epicárdica en pacientes con síndrome de falla cardíaca de etiología isquémica, con fracción de eyección menor del 40%, a quienes por su anatomía coronaria se les puede asociar cirugía de puentes coronarios.

Nivel de información y evidencia II, Grado de recomendación B.

4. El trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea está indicado en pacientes con síndrome de falla cardíaca grave (cardiopatía dilatada) de origen no isquémico, con fracción de eyección menor del 40%, para mejorar la función ventricular o la supervivencia.

Niveles de información y evidencia III.3, Grado de recomendación C.

5. El trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea está indicado en pacientes con síndrome de falla cardíaca grave de etiología isquémica y fracción de eyección menor del 40%, para mejorar la sobrevida.

Niveles de información y evidencia IV, Grado de recomendación C.

6. La cardiomioplastia celular con mioblastos esqueléticos u otra línea celular diferente a las células progenitoras circulantes o derivadas de la médula ósea está indicada en pacientes con síndrome de falla cardíaca grave de cualquier etiología, para mejorar la función ventricular o la sobrevida.

Niveles de información y evidencia IV, Grado de recomendación C.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAI AE, PANTELY GA, THOMA WJ, ANSELONE CG, BRISTOW JD. Energy metabolism and contractile function after 15 beats of moderate myocardial ischemia. *Circ Res* 1992; 70: 1.137-1.145.
2. ORLIC D, HILL J, ARAI A. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002; 91: 1.092-1.102.
3. REIMER KA, LOWE JE, RASMUSSEN MM, JENNINGS RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death, 1: myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1997; 56: 786-794
4. MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1.124-1.136.
5. PFEFFER MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-466.
6. VON HARSDDORF R, POOLE-WILSON P, DIETZ R. Regenerative capacity of the myocardium for treatment of heart failure. *Lancet* 2004; 363: 1.306-1.313.
7. KAO RL, CHIU RCJ, editors. Cellular Cardiomyoplasty: myocardial repair with cell transplantation. Austin, TX: Landers Bioscience; 1997.
8. TANG GHL, FEDAK PWM, YAU TM, et al. Cell transplantation to improve ventricular function in the failing heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 907-916.
9. PASUMARTHI KB, FIELD L. Cardiomyocyte cell cycle regulation. *Circ Res* 2002; 90: 1.044-1.054.
10. SRIVASTAVA D, OLSON EN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000; 407: 221-226.
11. SOONPAA MH, KIM KK, PAJAK L, FRANKLIN M, FIELD LJ. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development. *Am J Physiol* 1996; 271: H2.183-H2.189.
12. SHARPE N. Cardiac remodeling in congestive heart failure. En: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive Heart Failure*, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000: 101-116.
13. BELTRAMI AP, URBANEK K, KAJSTURA J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1.750-1.757.
14. ANVERSA P, NADAL-GUINARD B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature* 2002; 415: 240-243.
15. QUAINI F, URBANEK K, BELTRAMI AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 5-15.
16. MULLER P, PFEIFFER P, KOGLIN J, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 2002; 106: 31-35.

17. WEISSMAN IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168.
18. KORBLING M, ESTROV Z. Adult stem cells for tissue repair - A new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349: 570-582.
19. KUEHNLE I, GOODELL MA. The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ* 2002; 325: 372-376.
20. ROSENTHAL N. Prometheus vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349: 267-274.
21. GREGG DE, FISHER LC. Blood supply to the heart. In: *Handbook of Physiology*. Vol 2. Washington DC: American Physiological Society; 1963: cap 44, 1.517-1.584.
22. BARBASH MI, CHOURAQUI P, BARON J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium. *Circulation* 2003; 108: 863-868.
23. TAKAHASHI T, LORD B, SCHULZE C, et al. Ascorbic acid enhances differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *Circulation* 2003; 107: 1.912-1.916.
24. VENTURA C, MAIOLI M. Opioid peptide gene expression primes cardiogenesis in embryonal pluripotent stem cells. *Circ Res* 2000; 87: 189-194.
25. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10.344-10.339.
26. LI RK, JIA ZQ, WEISEL RD, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 654-660.
27. SCORSIN M, HAGEGE A, MAROTTE F, et al. Does transplantation of cardiomyocytes improve function of infarcted myocardium? *Circulation* 1997; 96 (Suppl 2):188-193.
28. TAYLOR DA, ATKINS BZ, HUNGSPREUGS P, et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4: 929-933.
29. ATKINS BZ, HUEMAN MT, MEUCHEL J, et al. Cellular cardiomyoplasty improves diastolic properties of injured heart. *J Surg Res* 1999; 85: 234-242.
30. LI RK, JIA ZQ, WEISEL RD, et al. Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31: 513-522.
31. SAKAI T, LI RK, WEISEL RD, et al. Autologous heart cell transplantation improves cardiac function after myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2.074-2.080.
32. POUZET B, VILQUIN JT, HAGEGE AA, et al. Intramyocardial transplantation of autologous myoblasts: can tissue processing be optimized? *Circulation* 2000;102 (Suppl 3): 210-215.
33. ETZION S, BATTLER A, BARBASH IM, et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction *J Moll Cell Cardiol* 2001; 33: 1.321-1.330.
34. JAIN M, DERSIMONIAN H, BRENNER DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:1.920-1.927.
35. POUZET B, VILQUIN JT, HAGEGE AA, et al. Factors affecting functional outcome after autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 844-851.
36. SUZUKI K, MURTUZA B, SMOLENSKI RT, et al. Cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction using vascular endothelial growth factor expressing skeletal myoblasts. *Circulation* 2001; 104 (Suppl 1): 207-212.
37. ROELL W, LU ZJ, BLOCH W, et al. Cellular cardiomyoplasty improves survival after myocardial injury. *Circulation* 2002; 105: 2.435-2.441.
38. LI RK, WEISEL RD, MICKLE RD, et al. Autologous porcine heart cell transplantation improved heart

- function after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 62-68.
39. MULLER-EHMSSEN J, PETERSON KL, KEDES L, et al. Rebuilding a damaged heart: long-term survival of transplanted neonatal rat cardiomyocytes after myocardial infarction and effect on cardiac function. *Circulation* 2002; 105: 1.720-1.726.
  40. RAJNOCH C, CHACHQUES JC, BERREBI A, et al. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 871-878.
  41. TOMITA S, LI RK, WEISEL, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999; 100 (Suppl 2): 247-256.
  42. KOCHER AA, SCHUSTER MD, SZABOL CS, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-436.
  43. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-715.
  44. FUCHS S, BAFFOUR R, ZHOU YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1.726-1.732.
  45. KAMIHATA H, MATSUBARA H, NISHIUE T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104:1.046-1.052.
  46. TOMITA S, MICKLE DAG, WEISEL RD, et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis following autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:1.132-1.140.
  47. CHACHQUES JC, ACAR C, HERREROS J, et al. Cellular cardiomyoplasty: Clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1.121-1.130.
  48. CHACHQUES JC. Cardiomioplastia Celular: estado actual y experiencia personal. Memorias del Primer Congreso Internacional de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Santa Marta, Colombia, Mayo 2004.
  49. STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T, et al. Intracoronary human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 932-938.
  50. STRAUER BE, BREHM M, ZEUS T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation. *Circulation* 2002; 106: 1.913-1.918.
  51. ASSMUS B, SCHACHINGER V, TEUPE C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3.009-3.017.
  52. DOBERT N, BRITTEN M, ASSMUS B, et al. Transplantation of progenitor cells after reperfused acute myocardial infarction: evaluation of perfusion and myocardial viability with FDG-PET and thallium SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1.146-1.151.
  53. SCHACHINGER V, ASSMUS B, BRITTEN M, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Final one-year results of TOPCARE AMI trial. Early release. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1.690-1.699.
  54. KANG HJ, KIM HS, ZHANG SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and reestenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial. *Lancet online* March 2, 2004 o <http://image.thelancet.com/extras/04art1325web.pdf>
  55. WOLLERT KC, MEYER GP, LOTZ J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cells transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 141-148.

56. FERNANDEZ-VIÑA R, VRSALOVIC F, ANDRIN O, et al. Reparación de infarto del miocardio con implante intracoronario de células madre (stem cells). Mejoría precoz de la función ventricular y la isquemia (primeros informes del estudio TECELCOR). *Rev Col Cardiol* 2004; 11: 141-149.
57. SENIOR JM, VELÁSQUEZ O, CUÉLLAR A, et al. Trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea por vía intracoronaria, movilizadas con factor de crecimiento granulocito-macrófago. *Rev Col Cardiol* 2004; 11: 213-218.
58. VELÁSQUEZ O, SENIOR JM, CUÉLLAR A, et al. Angiogenesis. En: *Cardiopatía isquémica crónica con trasplante autólogo de células progenitoras derivadas de la médula ósea, por vía intramiocárdica movilizadas con factor de crecimiento de colonias de granulocito-macrófago. Reporte de caso. Rev Col Cardiol* 2004 (en prensa).
59. TSE HF, KWONG YL, CHAN J, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-49.
60. PERIN E, DOHMANN H, BOROJEVIC R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2.294-2.302.
61. STAMM C, WESTPHAL B, KEENE HD, et al. Autologous bone marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-46.
62. MOHANTY S, KUMAR L, VENUGOPAL P, et al. Autologous bone marrow (BM)stem cell transplantation into infarcted myocardium- A pilot study. *J Clin Oncol ASCO Meeting abstracts* 2004; 22: 599.
63. OZBARAN M, OMAI S, NALBANTGIL S, et al. Autologous peripheral stem celltransplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004; 25: 342-350.
64. PATEL A, VIÑA R, GEFFNER L, et al. Surgical treatment for congestive heart failure using autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. Presentado en American Association for Thoracic Surgery AATS 84<sup>th</sup> 2004 annual meeting. Toronto, Ontario, Canadá, 25-28 de abril, 2004.
65. TATEISHI-YUYAMA E, MATSUBARA H, MUROHARA T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
66. TAKAHASHI T, KALKA C, MASUDA H, et al. Ischemia and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial cells for neovascularization. *Nat Med* 1999; 5: 434-438.
67. TAJIMA F, SATO T, LAVER J, OGAWA M. CD34 expression by murine hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 2000; 96: 1.989-1.993.
68. SEILER C, POHL T, WUSTMAN K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2001; 104: 2.012-2.017.
69. FUKUMOTO Y, MIYAMOTO T, OKAMURA T, et al. Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cells transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 97: 666-668.
70. KAWACHI Y, WATANABE A, UCHIDA T, et al. Acute arterial thrombosis due to platelet aggregation in a patient receiving granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996; 94: 413-416.
71. RAMON GG, BRACHET O, LLAMAS FJ, et al. Terapia de angiogenesis en pacientes con isquemia crítica en extremidades inferiores con autotrasplante de células mononucleares de sangre periférica. Resultados preliminares. *Rev Mex Angiol* 2004; 32: 5-10.
72. ANDERLINI P, PRZEPIORKA D, CHAMPLIN R, KORBLING M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996; 88: 2.819-2.825.
73. CAVALLARO AM, LILLEBY K, MAJOLINO I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received

recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 85-89.

74. BENSINGER W, SINGER J, APPELBAUM F, et al. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. Blood 1993; 81: 3.158-3.163.
75. LOZANO JM, CUERVO LG. Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. En: Investigación Clínica: Epidemiología clínica aplicada. Ruiz A, Gómez C, Londoño D, eds. Bogotá: Centro Editorial Javeriano. 2001; 379-410.

**La Revista Iatreia agradece su apoyo a las siguientes instituciones:**

