

## Artículos de revisión

Instituto de Hematología e Inmunología

### Medicina regenerativa. Células madre en enfermedades del corazón

Dra. Elvira Dorticós Balea y Dr. Porfirio Hernández Ramírez

#### RESUMEN

La aplicación de la medicina regenerativa en pacientes con enfermedades cardiovasculares, ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años, tanto en procesos agudos como el infarto del miocardio, crónicos como la cardiopatía isquémica, o ambas situaciones. Diferentes fuentes de células se han utilizado. Los primeros intentos se iniciaron en el laboratorio con células embrionarias, después se comenzaron a inyectar miocitos autólogos, obtenidos del músculo esquelético y cultivado antes de su inyección. Más recientemente surgió como una “nueva estrella” la ya bien conocida célula madre hematopoyética adulta de la médula ósea. Se ha hecho evidente que las células de la médula ósea tienen la capacidad de diferenciarse hacia cardiomiocitos. El mecanismo por lo que esto ocurre no está aún bien dilucidado; se plantea que se debe a la plasticidad de estas células, cuando son inyectadas directamente en el área isquémica durante una cirugía de derivación o bien por vía intracoronaria, por vía transendocárdica o por vía sistémica. En la literatura mundial se han comunicado varios estudios al respecto, pero la mayoría abarcan un escaso número de pacientes, pocos tienen grupo control y son estudios no aleatorizados. En ellos se ha demostrado la factibilidad, eficiencia e inocuidad del proceder. Sin embargo, aún se mantienen diferentes interrogantes sobre este proceder.

*Palabras clave:* célula madre hematopoyética, infarto del miocardio, cardiopatía isquémica, medicina regenerativa.

Uno de los acontecimientos más fascinantes en los últimos años ha sido la aplicación de la medicina regenerativa en las enfermedades cardiovasculares, ya que, a pesar de los recientes avances en el tratamiento médico y en las técnicas intervencionistas para revascularizar las coronarias, la enfermedad coronaria isquémica y la insuficiencia cardíaca (IC) continúan siendo las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado.<sup>1,2</sup>

Una gran proporción de estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca debido al remodelado ventricular, proceso caracterizado por una expansión mecánica de la pared infartada, seguida de una progresiva dilatación y disfunción ventricular.<sup>3</sup>

Los esfuerzos para tratar pacientes con enfermedades cardíacas avanzadas se habían centrado en el trasplante de corazón y más recientemente, en los dispositivos mecánicos ventriculares.<sup>1</sup> El trasplante de corazón tiene como limitante la escasez de donantes, la elevada mortalidad por infecciones secundarias a la inmunosupresión que requieren estos pacientes y en el caso de los dispositivos mecánicos, el riesgo de complicaciones

trombóticas. Por otra parte, en la mayor parte de estos pacientes, la calidad de vida es pobre y la mortalidad muy elevada.

Esto motivó que se continuaran buscando alternativas terapéuticas. El surgimiento de la medicina regenerativa, basado en la plasticidad de las células madre y las evidencias de que el miocardio puede regenerarse, aunque de forma limitada, han servido de fundamento a la utilización del trasplante de células madre al corazón. Para reparar el corazón se han invocado nuevos mecanismos basados en las evidencias de que este puede sufrir un proceso de reparación en la vida adulta y de que la vasculogénesis no es una actividad dependiente solo de la etapa de desarrollo fetal.<sup>4</sup>

Los nuevos conceptos sobre la plasticidad de las células madre y el conocimiento de que esta puede residir en diversos tejidos y también diferenciarse hacia diversos tejidos y órganos, han sido aportes importantes para el desarrollo de la medicina regenerativa.<sup>5,6</sup>

Existía el dogma de que el miocardio no tenía posibilidades de regenerarse después de un daño celular, por ejemplo, el producido por un infarto agudo del miocardio (IM), debido a que los cardiomiocitos adultos son células totalmente diferenciadas. Recientemente surgieron evidencias de que existe cierto grado de mitosis y de formación de nuevos miocitos, predominantemente en el borde del área de un IM.<sup>7,8</sup>

*Anversa* y colaboradores<sup>7</sup> comunicaron la existencia de las células madre cardíacas (CMC) residentes en el corazón del adulto, tanto normal como patológico. Estas nuevas células descritas tienen la propiedad de que pueden diferenciarse hacia células endoteliales, musculares lisas y cardiomiocitos funcionantes y, por lo tanto, son capaces de producir regeneración miocárdica después de un infarto en experimentos con ratones.<sup>9</sup>

En mamíferos, estas CMC son lin<sup>-</sup>, c kit<sup>+</sup> (CD117<sup>+</sup>) y se ha demostrado que son capaces de producir regeneración cardíaca cuando se inyectan por vía intravascular. Pero también se ha demostrado la existencia de estas CMC en el corazón humano y pueden dar lugar a la formación de nuevos miocitos en pacientes con estenosis aórtica<sup>11</sup> y con cardiopatía isquémica.<sup>12</sup>

Además de esta CMC, en los 2 últimos años, se han comunicado otras poblaciones de células cardíacas primitivas con capacidad de diferenciarse hacia cardiomiocitos, regenerar las áreas de IM o ambas cosas.<sup>13</sup> Entre estas, una población celular denominada como población lateral, o *side population* cardíaca (SPC), con características similares a las que existen en la médula ósea (MO), ya que tienen capacidad funcional para expulsar el citofluorocromo Hoechst 33342 cuando el análisis se realiza en un separador de células activadas con fluorescencia (FACS). Esta SPC es inmunofenotípicamente diferente de las células madre hematopoyéticas (CMH) provenientes de la MO, están presentes en el corazón adulto normal y son capaces de diferenciarse desde el punto de vista bioquímico y funcional, hacia cardiomiocitos maduros, y por lo tanto, identifica a esta SPC como una fuente de progenitores cardíacos diferentes.<sup>14</sup>

La relación entre los diversos tipos de progenitores cardíacos no está clara, al igual que los mecanismos por los que se mantiene una reserva de CPC bajo condiciones normales y patológicas; lo que sí es un hecho importante dentro de la biología cardíaca, es la

demostración de esta hipótesis de que el corazón es un órgano con capacidad de autorrenovación, lo cual es un descubrimiento revolucionario en esta ciencia.

La nueva formación de cardiomiocitos también puede deberse a que células madre residentes en la MO y otros tejidos, migren hacia el tejido cardíaco dañado y se diferencien.<sup>15,16</sup>

En pacientes que han sufrido un IM se ha encontrado un aumento en el número de células CD34+ circulantes, con un pico máximo a los 7 días, y se propugna que esto representa una activación del mecanismo de regeneración ante un proceso de injuria del miocardio. Existen variables como la edad del paciente, los antecedentes de enfermedad coronaria previa, asociación con infecciones, una angioplastia precoz, que parecen influir en el número de estas células que pueden mobilizarse hacia la sangre periférica (SP).<sup>17</sup>

Otro hecho que sostiene esta hipótesis es el quimerismo que se ha encontrado cuando se realiza trasplante de corazón entre personas de diferente sexo. Por lo tanto, probablemente existen 2 vías mediante las cuales el corazón de un donante del sexo femenino puede ser repoblado por células del receptor masculino:

- Por células indiferenciadas presentes en el remanente del corazón del receptor.
- Por transporte a través de la circulación sistémica de células indiferenciadas residentes en la MO del paciente trasplantado, que son capaces de mobilizarse hacia el tejido dañado y en virtud de su plasticidad diferenciarse hacia cardiomiocitos.<sup>18,19</sup>

Sin embargo, esta capacidad de regeneración es limitada y no es suficiente para reemplazar los miocitos dañados después de un IM. Por lo tanto, para restablecer la función cardíaca, se ha planteado que es necesaria la terapia celular mediante el trasplante de células que puedan producir nuevos miocitos.

Con la terapia celular para el corazón se persiguen varios objetivos:<sup>20</sup>

- Reemplazar los miocitos dañados necróticos e hipofuncionantes por miocitos funcionantes (miogénesis).
- Mejorar la angiogénesis y la vasculogénesis del corazón dañado.
- Limitar la expansión de la escara y de la dilatación ventricular, lo que potencialmente incrementa la contractilidad regional y mejora la función ventricular.
- Mejorar la función contráctil del corazón.

Los mecanismos por los que se puede alcanzar una mejoría de la función ventricular mediante el trasplante de células madre, no está bien definido. Pueden participar la mejoría de la angiogénesis y la vasculogénesis, la mejoría de la sobrevivencia del área de miocardio en hibernación, así como efectos paracrínicos de las células inyectadas y modulación del tejido cicatrizal.<sup>21</sup> El hecho fundamental es que estas actividades pueden disminuir o revertir el proceso de remodelado cardíaco con disminución del área del infarto, lo que trae como consecuencia la mejoría de la función ventricular.

La primera aplicación clínica de la terapia celular se reportó por *Menasché* en un estudio de fase 1 en que se trasplantaron mioblastos esqueléticos.<sup>22</sup> En ese mismo año, *Orlic* demostró que las CMH podían transdiferenciarse hacia cardiomiocitos en ratones que habían sufrido un daño miocárdico.<sup>23</sup> Esto marcó un hito en el campo de la terapia celular en pacientes con IM, IC o ambos procesos. Las CMH se han inyectado, tanto directamente en el tejido muscular que rodea al área infartada, como por vía intracoronaria mediante cateterismo o por vía transendocárdica. Así comenzaron los estudios experimentales en animales, tratando de explicar todos los mecanismos por los que este proceder podría ser útil. No obstante, aún no existen conclusiones, pero se debe resaltar el hecho de que la terapia celular se ha movido rápidamente del área experimental a la clínica. Si bien los datos preliminares apoyan la utilidad de la terapia celular para su aplicación en la regeneración del miocardio isquémico, muchos aspectos quedan aún por dilucidar, lo que ha ocasionado que existan muchas interrogantes sobre este proceder, entre ellas:

- ¿Cuál es el mejor tipo de célula a administrar?
- ¿Las células deben ser procesadas o deben ser administradas como poblaciones celulares sin purificar?
- ¿Cuál es la fuente de células más apropiada?
- ¿Por que vía se administran?
- ¿En qué enfermos se debe aplicar esta terapia: en agudos o en crónicos?
- ¿Cuál es el número óptimo de células a administrar?

## TIPO DE CÉLULA

En estudios experimentales se han evaluado diversos tipos de poblaciones celulares para su aplicación en la terapia celular del corazón, denominada cardiomioplastia. Las células empleadas en este proceder han sido las células embrionarias, los mioblastos y más recientemente ha adquirido gran auge la célula madre hematopoyética.<sup>15,24</sup> Sus principales características se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 . Células empleadas en la regeneración cardíaca

Características	Mioblastos autólogos	Mioblastos alogénicos	CMH	Células embrionarias
Necesidad de inmunosupresión	-	+	-	±
Carcinogénesis	-	?	-	++
Disponibilidad	+	±	++	±
Transformación en cardiomiocitos (plasticidad)	+	+	+	+
Arritmogénesis	+	+	-	-
Problemas éticos	-	±	-	++

CMH: célula madre hematopoyética.

Tabla 2. Estudios clínicos con células madre hematopoyéticas inyectadas por vía intracoronaria

Autores (bibliografía)	Enfermedad	Tipo de célula	Pacientes/ controles	Finalidad	Resultados
Strauer 2002 (38)	IMA	CD133+, MO	10/10	Factibilidad Seguridad FEVI	Factible Segura No MS
Assmus TOPCARE-AMI 2002 (52)	IMA	Mononucleares, MO	20/11	Factibilidad Seguridad FEVI VSF	Factible Segura MS Reducción significativa
Wollert 2004 BOOST (58)	IMA	Mononucleares, MO	30/30	Factibilidad Seguridad FEVI	Factible Segura MS
Cheng 2004 (57)	CIC	Mononucleares, MO	34/35	Factibilidad Seguridad FEVI VSF	Factible Segura MS MS
Kang 2004 (60)	IMA	Movilizadas con FC-G, SP	20-7 10 SP 10 FC-G	Factibilidad Seguridad FEVI	Factible Aumento de re-estenosis MS
Fernández-Avilés 2004 (44)	IMA	Mononucleares, MO	20/13	Factibilidad Seguridad FEVI Movilidad pared	Factible Segura MS MS
Kueth 2004 (55)	IMA	Mononucleares, MO	5/0	Factibilidad Seguridad FEVI Movilidad pared	Factible Segura No MS No MS
anderheyen 2004 (54)	IMA	CD 133+ , MO	12/10	Factibilidad Seguridad FEVI Perfusión	Factible Segura MS MS
Janssens 2006 (53)	IMA	Mononucleares, MO	33/34 Aleatorio Doble ciego	Factibilidad Seguridad FEVI	Factible Segura No MS

MA: infarto agudo del miocardio; CIC: cardiopatía isquémica crónica; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; FC-G: factor de crecimiento granulocítico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VSF: volumen sistólico final; MS: mejoría significativa.

El tipo de célula más lógico para la terapia celular sería el cardiomiocito normal, pero se ha demostrado que el trasplante de cardiomiocitos adultos y fetales da lugar a injertos muy pequeños y usualmente mueren después de implantados, debido a su baja capacidad de división. El mioblasto esquelético ha sido hasta el momento la fuente de células más empleadas, sobre todo en estudios experimentales, teniendo en cuenta que son células con una alta capacidad proliferativa *in vitro*, su propia esencia de ser células provenientes del tejido muscular, por lo que tienen pocas posibilidades de formación de tumores, y por otra parte, son de fácil obtención de forma autóloga y muy resistentes a la isquemia.<sup>25</sup> Trabajos en que se han empleado modelos animales con cardiopatías,

tanto agudas como crónicas, han demostrado la capacidad de los mioblastos esqueléticos para lograr un implante duradero, cuando se trasplante un número suficiente de células. Entre sus inconvenientes está que el acoplamiento eléctrico de estas células implantadas es objeto de controversia, ya que en trabajos experimentales se han detectado arritmias y hasta muerte súbita.<sup>26</sup> Todo esto ha limitado su uso para la terapia celular. Sin embargo, se han publicado 6 ensayos clínicos en humanos, inyectando mioblastos conjuntamente con otros procedimientos para revascularizar las coronarias, y los resultados han demostrado una mejoría de la función miocárdica, sobre todo, la función sistólica. Esta fuente de células se continúa investigando por las potenciales ventajas que posee.<sup>27</sup>

Las células embrionarias tienen la gran ventaja de su probada capacidad de diferenciación, pero enfrentan, sobre todo, problemas éticos, y además son potencialmente carcinogénicas.<sup>28</sup> Por todo esto, ha tomado auge el trasplante de células madre provenientes de la MO. Existen limitaciones teóricas para utilizar clínicamente la MO como fuente de células madre para regenerar el miocardio. Aunque la mayoría de los autores encuentran que estas células se diferencian hacia cardiomiocitos, en otros trabajos no se ha demostrado esta potencialidad.<sup>29</sup> El mecanismo de diferenciación, para la mayoría de los autores, está condicionado por la plasticidad de las células progenitoras. Posteriormente, este concepto de plasticidad fue cuestionado, ya que no se observó una verdadera transdiferenciación y entonces se ha propuesto un mecanismo de “fusión celular” como una posibilidad alternativa. Recientemente, se ha expuesto que el mecanismo que sostiene la terapia celular es más complejo de lo que se había anticipado y que las células progenitoras liberan factores angiogénicos, protegen a los cardiomiocitos de la apoptosis, inducen la proliferación de los cardiomiocitos endógenos y pueden reclutar las células madre cardíacas residentes en el corazón. También se adjudican ciertos efectos paracrínicos a las células implantadas que podrían contribuir a la producción de vasculogénesis y remodelación ventricular.<sup>30,31</sup> Independientemente del mecanismo que sea, sí existe un consenso general de que la terapia celular tiene la potencialidad de mejorar la perfusión y la contractilidad del miocardio dañado.<sup>32</sup>

Es importante demostrar que las células implantadas se han integrado al nuevo microambiente, que tienen las características estructurales y bioquímicas del tejido en que se han transformado, que han sobrevivido y que han adquirido las funciones del nuevo tejido, así como que existe un acoplamiento electromecánico completo. Este acoplamiento entre el músculo cardíaco y las células implantadas, puede demostrarse por la expresión persistente de ciertas proteínas como la N-caderina y la conectina-43, que se expresan en los cardiomiocitos normales y que permitirían comprobar la invasión de la barrera del tejido fibroso por las células implantadas.<sup>33</sup>

Se conoce que en la MO existe una población celular muy heterogénea, aunque los diversos tipos de células progenitoras, así como los mecanismos de control de su función y diferenciación, aún no están bien comprendidos.<sup>34</sup> Se encuentran progenitores hematopoyéticos (CD34+), precursores endoteliales (CD 133+), las células mesenquimales (estromales) (CD34-), otras denominadas como población lateral y las células progenitoras adultas multipotentes, conocidas por sus siglas en inglés como MAPC. Por lo tanto, de los diferentes tipos de células madre, las provenientes de la MO parecen ser, hasta el momento, las que han demostrado mayor capacidad de diferenciarse hacia fibras musculares cardíacas o a células endoteliales, y por este

motivo, han sido las que se han utilizado en la mayoría de los estudios clínicos provenientes de diferentes países y publicados en los últimos 3 años.

## MÉTODOS DE SEPARACIÓN

Para algunos autores es importante separar una población específica a la que se atribuye la capacidad de diferenciarse hacia cardiomiocitos, pero los trabajos que comparan la capacidad regenerativa de cada una de las subpoblaciones celulares de la MO son escasos, mientras que en otras investigaciones se utilizan las células totales de la MO, ya que se plantea que en ellas están todas las células progenitoras con capacidad de transdiferenciación y no es necesario emplear métodos que son costosos, que requieren manipulación *ex vivo* y demoran la aplicación de esta terapia.<sup>35</sup>

Una vez obtenidas las células de la MO pueden emplearse métodos de aislamiento y selección celular, ya sea por anticuerpos monoclonales para separar poblaciones celulares muy específicas o por técnicas de separación por gradientes de Ficoll, con lo que se obtienen todas las células mononucleares. Experimentalmente, las células de la MO pueden ser inducidas a prediferenciarse en miocitos mediante un sistema de cocultivo con cardiomiocitos<sup>36</sup> y la inclusión de 5-azacitidina en los cultivos. Estos intentos pueden ser efectivos en el manejo de la remodelación cardíaca; sin embargo, las pruebas clínicas pueden ser comprometidas por las mutaciones potenciales debidas a la 5-azacitidina.<sup>37</sup> En otros trabajos, las células extraídas son colocadas en medios de cultivo que favorecen su diferenciación y aumentan su número.<sup>38</sup>

Las CMH pueden obtenerse de la MO con el procedimiento habitual, y esta es la fuente más utilizada. Pero también pueden obtenerse de la sangre periférica, después de ser movilizadas mediante el uso de factores de crecimiento, como el granulocítico (FC-G), el de granulocítico y macrófagos (FC-GM), el factor de *stem cell* (FC-S) o una asociación de factores.<sup>39</sup> El FC-G se ha empleado como tratamiento único en la etapa isquémica aguda, ya que potencializa el proceso natural de movilización celular posinfarto.

Otra fuente de células que se ha empleado es el cordón umbilical, pero este proceder esta aún en fase investigativa.<sup>40</sup>

## FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

La regla de oro en relación con la forma de administración es trasplantar el número suficiente de células en la región del miocardio dañada y alcanzar el máximo de retención de las células en dicha región. Es importante el lugar de la administración, no solo para inyectar con certeza en el sitio de la lesión, sino porque las células parecen diferenciarse hacia la estirpe celular del sitio en que se inyectan. La mortalidad celular puede ser muy alta cuando se implantan en el centro de una escara fibrótica, debido a la disminución de nutrientes y de oxígeno que tiene el miocardio isquémico. El implante de las células debe hacerse preferentemente en las áreas periféricas (zonas intermedias entre escaras y miocardio normal) y la asociación con angiogénesis terapéutica puede mejorar la supervivencia celular.<sup>41</sup>

Las rutas de administración se muestran en la figura.

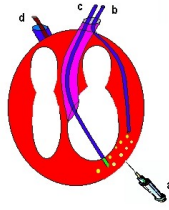


Figura. Vías de administración de las células madre en cardiopatías. a) transepicárdica; b) intracoronaria; c) transendocárdica; d) intravenosa.

Estas pueden ser:

a) Transvascular:

Comprende: la vía endovenosa, la inyección intracoronaria y la movilización de células progenitoras hacia la sangre periférica. La forma transvascular ha sido la ruta más empleada en el infarto en fase aguda, cuando el IM es reciente y se hace reperfusión, momento en que las moléculas de adhesión se expresan de forma significativa.

*La vía intravenosa:* consiste en la inyección de las células al torrente sanguíneo mediante un catéter venoso central. Tiene la ventaja de ser un procedimiento simple, que se puede emplear en casos con infarto agudo. Sin embargo, tiene la desventaja potencial de que la dispersión de las células hacia otros órganos reduce el número de células que llegan al miocardio y se adhieren a él.<sup>42</sup>

El proceso de incorporación implica una interacción célula-tejido circundante y célula-célula, lo que trae como consecuencia que la célula trasplantada se implante en el tejido del receptor.<sup>43</sup>

*La infusión intracoronaria:* es similar a la técnica de cateterización, por lo tanto, puede realizarse en cualquier institución que realice coronariografía. Las células se inyectan a través de un catéter intracoronario y dependiendo del lugar donde este se encuentre, las células se dispersan por el lecho arterial coronario o se sitúan en un área específica del miocardio. Esta técnica, que se ha empleado en el IM agudo, también puede ser muy útil en el caso de las miocardiopatías idiopáticas, donde no existe un área o zona de infarto bien delimitada y así las células se dispersan a través de la circulación coronaria hacia diferentes áreas afectadas.<sup>38</sup> En el caso de un IM, el catéter se coloca cerca del área de necrosis para depositar mayor número de células en esta área afectada.<sup>39</sup>

*Movilización de CMH de la sangre periférica:* este método reciente ha generado nuevas expectativas, es el uso de factores estimuladores de la movilización de las células madre endógenas, sin realizar extracción, basados en la hipótesis de que por un mecanismo de atracción, estas células migran hacia el área de tejido dañado, donde se asientan y diferencian.<sup>44</sup>

Más frecuentemente se utilizan progenitores celulares que pueden recogerse por aféresis de sangre periférica, después de movilizarlos mediante la inyección sistémica de un factor de crecimiento e inyectarlos directamente en el área afectada o readministrarlos por vía intracoronaria.<sup>45,46</sup>



## b) Inyección directa en el músculo cardíaco:

Esta es la ruta preferida en pacientes en fases más avanzadas con cardiomiopatía isquémica crónica y enfermedad coronaria avanzada.

*Por vía transepicárdica* : las células se inyectan directamente en el miocardio. En humanos esta vía se ha utilizado hasta el momento en conjunto con una cirugía de revascularización o *by-pass*, o durante la colocación de un dispositivo mecánico ventricular.<sup>47</sup>

La inyección de las células se hace directamente en el área afectada y sus bordes. Teóricamente, representa la forma más precisa de administración de las células y ha sido la forma más empleada en los estudios clínicos. Tiene la limitante de que solo se puede realizar a pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización, debido al riesgo quirúrgico y anestésico. La ventaja potencial de este proceder es la posibilidad de visualizar directamente el área necrótica e inyectar las células con mayor precisión, mediante agujas finas de calibre 25, en el área afectada y en la que la circunda. Se administran repetidas inyecciones de pequeños volúmenes que aportan numerosas células. Por esta vía también se han inyectado CMH por toracotomía mínima en pocos casos, pero con este proceder se ha observado una alta frecuencia de arritmias.

*La vía transendocárdica* cada día va ganando más popularidad. Se hace por vía percutánea y se emplea un sistema de mapeo electromecánico mediante un catéter denominado *cell-fix* NOGA, que incluye un método de identificación electrofisiológica del área infartada y simultáneamente se hace el tratamiento celular, inmovilizando mediante succión la zona infartada con un sistema desplegable tipo “ventosa”. Así es posible determinar con precisión qué área del miocardio está viable y cuál no, y se precisa mejor el sitio de la inyección. La desventaja es lo costoso del sistema y que no todos los centros tienen acceso a este.<sup>48</sup>

*Inyección a través de las venas coronarias*: este sistema se basa en el empleo de un catéter que tiene incorporado en su punta un sistema de ultrasonido para guiarlo y una aguja extensible que permite la inyección de las células mononucleares en el miocardio. Este método se ha empleado de forma experimental en pacientes con cardiopatía isquémica, para inyectar mioblastos en las áreas de miocardio no viables. En contraste con la vía transendocárdica, en que las células se inyectan en forma perpendicular a la pared ventricular, con este sistema se inyectan en forma paralela a la pared del ventrículo y con mayor profundidad. Se debe destacar que la colocación del catéter en la vena coronaria específica no es un procedimiento fácil ni carente de riesgo.<sup>49</sup>

## **MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN**

La terapia celular tiene indicaciones en diferentes situaciones:

- Eventos agudos, como el IM y traumas cardíacos.
- Enfermedades crónicas: cardiopatía isquémica crónica, miocardiopatías dilatadas, cardiopatía en el curso de la enfermedad de Chagas.<sup>50</sup>

No existen conclusiones sobre cuál es el momento óptimo para efectuar el trasplante de células después de un IM. Algunos estudios en modelos animales, así como en humanos, sugieren que el tratamiento con células es más beneficioso después del proceso agudo inflamatorio que sigue al IM, pero antes de que comience la fase activa del remodelado ventricular.<sup>51</sup>

Sin embargo, en 2 ensayos clínicos con la utilización de CMH, el beneficio de la función se encontró trasplantado células pocas horas después del infarto.<sup>38,52</sup>

Debido a la fisiopatología de la evolución del IM, parece ser que el momento del trasplante tiene un efecto sobre el proceso de transdiferenciación *in vivo*. Si la transdiferenciación es dependiente del medio, como sugieren algunos trabajos, y las CMH se inyectan en una zona de escara fibrótica, se diferenciarán hacia fibroblastos, mientras que si se inyectan de forma temprana en la zona del infarto donde aún existe miocardio viable, esto inducirá a las células trasplantadas a diferenciarse hacia células musculares, y así contribuir a la miogénesis. Como la CMH responde de forma diferente a la respuesta inflamatoria del huésped y los diversos tipos de células tienen diferentes momentos óptimos para que ocurra el implante con el máximo de beneficio, se requiere la realización de estudios que permitan esclarecer y definir lo relacionado con el momento óptimo para la administración celular.

## **NÚMERO DE CÉLULAS A ADMINISTRAR**

El número de CMH administradas ha sido variable en los diferentes trabajos. Para su identificación se ha utilizado generalmente el marcador CD34+.

El número de células está en dependencia de:

- Tipo de célula: cuando se administra una población de células de la MO sin purificar su número ha variado entre  $1$  a  $10 \times 10^6$  células CD34+, 38,53 mientras que cuando se emplean fracciones celulares purificadas, como la CD 133+ su número ha sido de  $1,5$  a  $2,8 \times 10^6$ .<sup>47</sup>
- Fuente de obtención: en el caso de trasplantes con células movilizadas y obtenidas de la SP, la cantidad ha oscilado entre  $13$  y  $80 \times 10^6$  de CD34+ y entre  $4,5$  y  $63,5 \times 10^9$  las de CMN+, 45 número mayor que el que se obtiene de MO.
- Vía de administración: cuando se emplea la vía intravascular, el número de células requeridas es mayor por la dispersión celular que ocurre, mientras que en la inyección intramiocárdica, ya sea por vía epicárdica o transendocárdica, se utiliza una cantidad menor de células. De hecho, se ha evaluado como una posibilidad el efectuar implantes celulares repetidos cuando se utilizan catéteres percutáneos.

No existen estudios que comparen el número de células administradas con la mejoría de la función miocárdica. Con toda seguridad, la continuidad de los estudios en este campo permitirán precisar la cantidad óptima de células a implantar.

## **ENSAYOS CLÍNICOS**

Se han comunicado numerosos estudios, pero la mayoría son con escaso número de pacientes, varios carecen de grupo control y no han sido aleatorizados. En las tablas 2 y 3 se muestra un resumen de los trabajos más importantes publicados, los diferentes procedimientos utilizados, las vías de inyección, la asociación con cirugía de revascularización o la no existencia de dicha asociación, así como los principales resultados obtenidos.

Tabla 3. Estudios clínicos con células madre hematopoyéticas inyectadas por vías epicárdica y transendocárdica

Autores (bibliografía)	Enfermedad	Tipo de célula	Vía de administración	Pacientes/ controles	Finalidad	Resultados
Stamm 2003 (47)	CIC	45+ CD133+ MO	Epicárdica con revascularización	6/0	Factibilidad Seguridad FEVI Perfusión	Factible Segura MS en 4 pacientes MS en 5 pacientes
Perin 2003 (48)	CIC	Mononucleares MO	Transendocárdica	14/7	Factibilidad Seguridad FEVI VSF	Factible Segura MS Reducción significativa
Tse 2003 (62)	CIC	Mononucleares MO	Transendocárdica Sistema NOGA	8/0	Factibilidad Seguridad FEVI Movilidad pared Adelgazamiento pared	Factible Segura No MS MS MS
Fuchs 2003 (59)	CIC	Mononucleares MO	Transendocárdica	10/0	Factibilidad Seguridad FEVI Angina Isquemia de estrés	Factible Segura No MS MS MS

CIC: cardiopatía isquémica crónica; MO: médula ósea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VSF: volumen sistólico final; MS: mejoría significativa.

En estos se ha demostrado la factibilidad, eficiencia e inocuidad del proceder, y en su mayoría, encuentran una mejoría de la función ventricular. En un estudio reciente realizado a doble ciegas y con los pacientes aleatorizados, no se obtuvo mejoría de la función global del ventrículo izquierdo, aunque se consideró que posiblemente sí mejore el proceso de remodelado cardíaco después del infarto.

Los ensayos clínicos han incluido, fundamentalmente, grupos de pacientes con IM agudo que han recibido angioplastia e implantación de *stent* para reabrir la coronaria afectada. La vía intracoronaria en el IM agudo es la que más se ha empleado por los diferentes investigadores.<sup>42,52-58</sup>

La experiencia en un grupo de más de 100 pacientes en que se ha empleado este método, sugiere que la inyección intracoronaria de células mononucleares de la MO sin purificación, es segura. La inyección no provocó un daño isquémico adicional al

miocardio, no produjo reacción inflamatoria sistémica ni aumentó el número de reestenosis. Tampoco se asoció con arritmias supraventriculares. El uso de células de MO separadas con gradiente de *Ficoll* no produjo calcificaciones intramiocárdicas ni formación de tumores en un período de observación de 12 a 18 meses.<sup>38,54</sup>

En un estudio se encontró incremento en la frecuencia de reestenosis en el grupo de pacientes a los que se administraron células progenitoras obtenidas de la sangre periférica después de la administración de FC-GM, lo que se atribuyó principalmente al uso de este factor de crecimiento para la movilización.<sup>59</sup> Este aspecto no está totalmente esclarecido y es aún objeto de estudios.<sup>60</sup>

En otro grupo de pacientes con cardiopatía isquémica crónica, se inyectaron las células directamente en el músculo cardíaco. Se empleó la vía transepicárdica y la transendocárdica, con el objetivo fundamental de producir angiogénesis.<sup>61,62</sup>

En casi todos se utilizaron células mononucleares no purificadas, aunque algunos autores utilizaron la fracción de células con marcadores CD133+, 54 con el objetivo primordial de producir angiogénesis, ya que este antígeno solo se expresa en las CPH más inmaduras y en los precursores endoteliales, y ambas poblaciones colaboran en el proceso de vascularización de los tejidos isquémicos. Solo el 1% de las células nucleadas de la MO tienen este marcador, y por lo tanto, solo se puede obtener un número muy pequeño de células para estos objetivos terapéuticos.<sup>63</sup>

Ahora bien, entre las limitaciones están que el número de pacientes incluidos en las diferentes series es escaso, el tiempo de seguimiento es corto en general y las indicaciones no son uniformes. Los procedimientos para evaluar los resultados no son siempre similares. Hay series que tratan pacientes en fase aguda, otros en fase crónica, pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica no susceptible de trasplante. También varían las vías de administración, al igual que el sitio de inyección, unas veces intra infarto, mientras que en otras se hace peri infarto.

Estos estudios, al final, llegan a una conclusión común, pues acaban reconociendo que la regeneración miocárdica en el ámbito clínico no ha hecho más que empezar, y serán necesarias series más numerosas estudiadas con una metodología estricta que permita demostrar que la terapia regenerativa miocárdica, además de ser un método factible y seguro, es una técnica eficaz.

Por ello se requiere diseñar investigaciones que permitan avalar los resultados, cumpliendo todos los requerimientos necesarios. Para muchos, los estudios clínicos han sido precoces, y arguyen que todavía no se conocen exactamente los mecanismos mediante los cuales actúa la terapia celular, pero para otros esto se justifica por las ventajas potenciales que ofrece este tipo de tratamiento. Lo cierto es que, en este campo, la clínica se ha ido por delante de la investigación básica, ya que hay muchos aspectos que requieren ser precisados, como la duración del implante, la capacidad de las células implantadas para diferenciarse y mantener el fenotipo de cardiomiocitos y al mismo tiempo, integrarse el miocardio que sirve de hospedero y contribuir a mejorar la función contráctil. La respuesta de las células implantadas a los estímulos fisiológicos y patológicos también requiere ser evaluada. La terapéutica óptima posiblemente se base en trasplantar diferentes fracciones de células que se complementen unas a otras, para

lograr restaurar la función del miocardio,<sup>64</sup> así como el uso de una combinación de factores estimuladores de la movilización de células madre endógenas.<sup>65</sup>

En fecha reciente se efectuó una reunión de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología, sobre la investigación clínica con células madre adultas autólogas para el tratamiento de cardiopatías. En ella se señalaron los problemas investigativos que aún se mantienen en este campo y se hicieron recomendaciones sobre las investigaciones que se consideran más apropiadas en la actualidad. Se señaló que el tratamiento con las células madre autólogas, en la etapa actual, no se puede todavía recomendar para su uso en la práctica clínica habitual, por lo que se aconseja continuar las investigaciones en esta área.<sup>66</sup>

El desarrollo de estudios en animales que permitan evaluar muchos de los aspectos señalados y el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con mayor número de pacientes, contribuirán a definir el papel definitivo de la cardiomioplastia celular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radovancevic B, Vrtovec B, Frazier OH. Left ventricular assist devices: An alternative to medical therapy for end-stage heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:210-4.
2. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 to 1999: The National Registry of Acute Myocardial Infarction 1, 2, and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-63.
3. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santori GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodelling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-6.
4. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Tomoki H, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776-9.
5. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair- A new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003;349:570-82.
6. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: Hype and reality. *Hematology* 2002;1:369-91.
7. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature* 2002;415:240-3.
8. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002;91:1092-02.
9. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-76.
10. Dawn B, Stein AB, Urbanek K, Rota M, Whang B, Rastaldo R, et al. Cardiac stem cells delivered intravascularly transverse the vessel barrier regenerate infarcted myocardium and improve cardiac function. *Proc Natl Aca Sci USA* 2005;102:3766-71.

11. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10440-5.
12. Urbanek K, Torella D, Sheik F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestre F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8692-7.
13. Dawn B, Bolli R. Cardiac progenitors cells. The revolution continues. *Cir Res* 2005;97:1080-2.
14. Bouquet F, Pfister O, Jain M, Oikonomopoulos A, Ngoy S, Summer R, et al. Restoration of cardiac progenitors cells after myocardial infarction by self-proliferation and selective homing of bone marrow-derived stem cells. *Circ Res* 2005;97:1090-2.
15. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999;103:697-05.
16. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003;92:139-50.
17. Muller-Ehmesen J, Scheid C, Grundmann F, Hirsh I, Turan G, Tossios P, et al. The mobilization of CD34 positive mononuclear cells after myocardial infarction is abolished by revascularization of the culprit vessel. *Int J Cardiol* 2005;103:7-11.
18. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
19. Angelini A, Castellani C, Della Barbera M, Valente M, Gambino A, Caforio L, et al. Recipient origin cardiomyocytes in endomyocardial biopsies of human transplanted hearts. *J Heart Lung Transpl* 2004;23(2S):242 (abstract).
20. Tang GHL, Freda PWM, You TM, Weasel RD, Kulak A, Meckler DAG, et al. Cell transplantation to improve ventricular function in the failing heart. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2003;23:907-16.
21. Brehm M, Zeus T, Köstering M. Angiogenesis and myogenesis after intracoronary transplantation of autologous bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):418 (abstract 1929).
22. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
23. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
24. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001;108:407-17.
25. Menashe P. Skeletal muscle satellite cell transplantation. *Cardiovas Res* 2003;58:351-7.
26. Whitney ML, Reinecke H. Muscle cell grafting for the treatment and prevention of heart failure. *J Card Fail* 8:S532-S541.
27. Valdés M, Pascual D, Prosper F, Moreno J, García D, Barcia JA. Medicina regenerativa con células madre adultas. *Rev Clin Esp* 2005;205:556-64.
28. Wiessman IL. Stem cells-scientific, medical and political issues. *N Engl J Med* 2002;346:1576-9.

29. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664-8.
30. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 2004;94:678 -85.
31. Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, et al . Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H525–H532.
32. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004;428:668-73.
33. Chiu RC. Therapeutic cardiac angiogenesis and myogenesis: The promises and challenges on a new frontier. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:851-2.
34. Sieburg HB, Cho R, Dykstra B, Uchida N, Eaves C, Muller-Sieburgi CE. The hematopoietic stem compartment consists of a limited number of discrete stem cells subsets. *Blood* 2006;107:2311-6.
35. Wollert KC, Drexler H. Clinical application of stem cells for the heart. *Cir Res* 2005;96:151-63.
36. Rangappa S, Entwistle JW, Wechsler AS , Kresh JY. Cardiomyocyte mediated contact programs human mesenchymal stem cells to express cardiogenic phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:124-32.
37. Bittira B, Kuang JQ, Al-Khaldi A, Shum-Tim D, Chiu RC. In vitro pre-programming of marrow stromal cells for myocardial regeneration. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1154-9.
38. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al . Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
39. Schwartz Y, Kornowski R. Autologous stem cells for functional myocardial repair. *Heart Fail Rev* 2003;8:237-45.
40. Kadner A, Zund G, Maurus C, Breymann C, Yakarisik S, Kadner G, et al. Human umbilical cord cells for cardiovascular tissue engineering: A comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:635-41.
41. Trainini JC, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JI, et al. Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica (cardioimplante de células madre). *Rev Arg Cardiol* 2004;72:418-25.
42. Strauer BE, Kornowski R. Stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003;107:929-34.
43. Hassink RJ, de la Rivere AB , Mummery CL, Doevendans PA. Transplantation of cells for cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:711-7.
44. Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-02.
45. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardio Thoracic Surg* 2004;25:342-51.

46. Li Y, Takemura G, Okada H, Miyata S, Esaki M, Maruyama R, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor ameliorates chronic heart failure. *Lab Invest* 2006;86:32-44.
47. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Britten M, Petzsch M, Kimmer C, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:47-9.
48. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, Silva SA, Sousa ALS, Mesquita CT, et al. Transendocardial autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-02.
49. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Rozwadowska N, Grygielska B, Majewski M, et al. Percutaneous transvenous transplantation of autologous myoblast in the treatment of postinfarction heart failure: The POZNAN trial, *Eur Heart J* 2004;25(suppl):264.
50. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota A, Almeida AJ, et al. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:181-4.
51. Li RK, Mickle DAG, Rao V, Jia ZQ. Optimal time for cardiomyocyte transplantation to maximize myocardial function after left ventricular injury. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1957-63.
52. Assamus B, Schachinger V, Teupe C, Brizen M, Lehmsan R, Dohert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement of acute myocardial infarction TOPCARE-AMI. *Circulation* 2002;106:3009-17.
53. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
54. Vanderheyden M, Mansour S, Vanderkerckhove B, De Bondt P, Van Haute I, Lootems N, et al. Selected intracoronary CD133+ bone marrow cells promote cardiac regeneration after myocardial infarction. *Circulation* 2004;110 (suppl III):324-5.
55. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Penarrubia MJ, de la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:742-8.
56. Kuethe F, Richartz BM, Sayer HG, Kasper C, Werner GS, Hoffken K, et al. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int J Cardiol* 2004;97:123-7.
57. Cheng SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-5.
58. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
59. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.



60. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: The MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
61. 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* 2001;65:845-7.
62. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
63. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9:702-12.
64. Davai S, Deschaseaux F, Chalmers D, Tiberghien P, Kantelip JP. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiov Res* 2005;65:305-16.
65. Prosper F. Terapia celular en pacientes con infarto de miocardio: células o factores de crecimiento. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:238-40.
66. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, Fernández-Avilés F, Galinares M, Janssens S, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J (Advance Access, 2006; March 16)*.

Recibido: 10 de abril de 2006. Aprobado: 22 de abril de 2006.  
Dra. *Elvira Dorticós Balea* . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 57 8268. Fax (537) 44 2334. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)

Copyright of *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional* is the property of Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.