

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas
Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

Stem cell, una alternativa al trasplante cardíaco en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Dr. Noel González Jiménez,¹ Dr. Manuel Bazán Milián,² Dr. Ángel Obregón Santos,³ Dr. Ronal Aroche Aportela⁴ y Dr. Maikel Valdés García⁵

Resumen

El concepto tradicional mantenido por años sobre la incapacidad del corazón adulto para renovar sus células ha tenido que ser revisado ante la evidencia de los resultados obtenidos por numerosos estudios que demuestran la existencia en el corazón humano de células con capacidad proliferativa. El trasplante cardíaco aunque ha demostrado ser solución definitiva de la insuficiencia cardíaca no es aplicable a todos los pacientes, fundamentalmente por el déficit de donantes, los avances terapéuticos y quirúrgicos, si bien mejoran la calidad de vida, no son capaces de mejorar la contractilidad miocárdica ni sustituir el cardiomiocito. La terapia celular en la regeneración miocárdica surge como una de las estrategias terapéutica con un futuro prometedor en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, aunque no exenta de controversias, lo que obliga a un mayor conocimiento ante su aplicación clínica, lo cual no contrapone el iniciar ensayos clínicos que permitan un avance en esta dirección.

Palabras clave: Células madres, mioblastos, regeneración cardíaca, insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco.

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los grandes síndromes cardiovasculares que más polémica e interés ha despertado en las últimas 2 décadas por su elevada prevalencia, letalidad y costos que genera al sistema de salud y, en el plano individual, los inmensos porcentaje de incapacidad que produce.

La IC es una epidemia devastadora que va en camino de convertirse en una gran pandemia; solo en los Estados Unidos se estima que unos 5 000 000 de personas la padezcan y se diagnostiquen 400 000 casos anuales; el costo por todo concepto vinculado a la IC es aproximadamente de 70 billones de dólares;¹⁻¹⁰ si extrapolamos los datos de EE.UU. a nuestro país, vemos que podemos contar hipotéticamente con una incidencia de 1 500-2 700 casos, con una prevalencia 300 000 casos.

La cardiopatía isquémica (CI), que constituye la primera causa de muerte en la mayoría de los países industrializados, puede llevar al individuo a la IC si sigue el curso natural de su enfermedad y no se

corrigen factores que pueden aumentar su severidad y que conllevan al remodelado ventricular;¹¹ en nuestro país, la CI aporta cerca de 14 000 fallecimientos anuales, según datos suministrados por el Ministerio de Salud Pública.

El remodelado ventricular es un proceso mediante el cual factores mecánicos, neurohumorales, y posiblemente genéticos, alteran el tamaño ventricular, su forma y función. Esto ocurre en varias situaciones clínicas, incluida el infarto miocárdico (IM), las miocardiopatías, la hipertensión arterial y las enfermedades valvulares del corazón; se caracteriza por hipertrofia, pérdida de miocito y aumento de la fibrosis intersticial.^{11,12}

El IM, forma abrupta de presentarse la CI, produce una pérdida aguda de miocitos en la zona afectada, los cuales son sustituidos por tejido conectivo. Actualmente, se conoce que un típico IM que induce o provoca una IC, mata aproximadamente un billón de cardiomiocitos.¹³

La rehabilitación como tratamiento de los pacientes que presentan una CI y/o una IC ha logrado ser útil y efectiva en la mejoría de su calidad de vida.¹⁴ Pero no pueden restituir el tejido conectivo por cardiomiocitos con función contráctil, esta es su principal limitación.

En los últimos años, los resultados de grandes estudios clínicos controlados han modificado ampliamente la terapéutica clínica, al haber demostrado mejora en la sobrevida y en la capacidad funcional; como ejemplo: The Consensus I y II, 1987 y 1992; The SOLVD, 1991; NETWORK, 1998 (con inhibidores de la convertasa) JESSICA, 1994; EMITA, 1997 (ON Amiodarona); FACT y REFLET, 1993 (con Floseguinan); MDC, 1993, MEXIS, 1995; PRECISE, 1996; MERITHF, 1999 (con Beta-bloqueadores). La incorporación de nuevos fármacos de efectividad comprobada y los adelantos tecnológicos y quirúrgicos,¹⁵⁻¹⁹ han modificado la historia natural y por ende las expectativas de vida de los pacientes con IC y CI.

El trasplante (Tx) cardíaco realizado por primera vez en Sudáfrica por el Dr. Barnard en 1967, se considera la terapéutica de elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada o terminal, al ser hoy en día el único tratamiento que cura la IC. Según datos de la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) se han registrado aproximadamente 62 000 Tx cardíacos en todo el mundo hasta el 2002. (www.isHLT.org).

Pero el Tx cardíaco como terapéutica está limitada por varios factores; como su costo, la alta tecnología médica, las complicaciones inherentes a la técnica y fundamentalmente a la escasez de donantes.²⁰

Al respecto vale decir que en EE.UU. habitualmente existen más de 3 600 pacientes en lista de espera para trasplante y de esto solo lo consiguen entre 2 000 y 2 500.^{6,8,9}

En Cuba, y según datos ofrecidos por la oficina de coordinación de trasplante de órganos del Ministerio de Salud Pública, se calcula que existen como posibles donantes en el país, 1 054 individuos que fallecen por diferentes causas, de los cuales 440 se convierten en donantes potenciales y solo 220 en

donantes reales. En el año 1986 fue el año de mayor cantidad de Tx corazón realizados, se alcanzó la cifra de 18 Tx (datos registrados en el Cardiocentro del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"); lo que evidencia que el Tx no es la solución para este inmenso problema, y hacen buscar nuevas e ingeniosas terapéuticas.

La idea de aplicar factores de crecimiento para provocar la neoangiogénesis en territorios isquémicos es relativamente nueva, y fue derivada del mundo de la oncología donde se observó que el crecimiento tumoral dependía en gran medida de la formación de nuevos vasos. Actualmente existen dudas sobre esta técnica y surgen preguntas como: ¿Dónde interesa estimular la angiogénesis? ¿Cómo interesa aplicar el factor de crecimiento? Intracoronario, intramiocárdico? ¿Cuál es el factor que mejor resultado ofrece el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) o factor de crecimiento endotelial (VEGF)? ¿Cómo actúan, inducen angiogénesis o vasculogénesis, inducen formación tumoral también?

La posibilidad de inducir el desarrollo de cardiomiocitos en el corazón adulto aunque es una idea mucho más reciente que la anterior, se ha considerado como una estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades como IC, y la cardiopatía isquémica.²¹ Sin embargo, las características específicas de las células cardíacas, y la idea que se ha mantenido a lo largo de muchos años sobre su incapacidad para entrar en el ciclo celular y dividirse de forma activa, han hecho que este enfoque haya sido descartado.²² Varios estudios actuales en animales y seres humanos han abierto nuevos horizontes en este tema.

Evidencia de la regeneración cardíaca

Generalmente se aceptaba que el aumento de la masa cardíaca contráctil en el adulto, solo puede lograrse por la hipertrofia de los miocitos existentes. La evidencia de generación miocárdica en el estrés ha desafiado este dogma, y ha propuesto que la renovación de los miocitos es fundamental en la homeostasis cardíaca.

Así, *Urbanek* y otros reportan un estudio de pacientes con estenosis aórtica, aumento de la masa miocárdica producto de una combinación de hipertrofia e hiperplasia de miocitos, esta última es el resultado de la diferenciación de stem cell (SC) de la misma línea celular de los miocitos.²³

También *Anversa* y su grupo plantean que desde el momento del nacimiento hasta la edad adulta, existe un equilibrio entre los estímulos que promueven el crecimiento de tamaño de los miocitos y los que pueden conducir a la apoptosis o muerte programada y la necrosis.²⁴

El hecho que determinados procesos patológicos puedan provocar la muerte de miocitos y otras células cardíacas de forma tan importante, cuestiona el concepto de que el miocardio no presenta recambio celular, y de que las células que existen poco después de nacer son las que mantendrá a lo largo de la vida el individuo.

Los datos que se han obtenido usando modelos animales sobre la tasa de muerte celular y el número total de células que configuran la masa ventricular apoyan la hipótesis de un recambio activo entre

miocitos cardíacos. Se ha calculado que en ratones de 4 meses, el número total de miocitos por ventrículo es de 10,5 millones, de este total se produce una pérdida diaria de 0,026 millones de miocitos, lo que corresponde a un 33 % de pérdida celular en 4 meses. En ratones seniles, el número total de miocitos por ventrículo es de 7,1 millones, de los cuales pierde diariamente 0,27 millones, lo que representa 420 % a los 4 meses.¹³

Estos valores, que serían insostenibles si no existiera un alto nivel de regeneración celular para reemplazar las células muertas, constituyen una prueba más a favor de la hipótesis de un recambio celular en el corazón. Estos datos son incompatibles con el concepto clásico que se ha mantenido hasta nuestros días sobre el bloqueo del ciclo celular en miocitos del corazón adulto.²²

Durante la vida fetal, el corazón tiene miocitos capaces de diferenciarse gracias a la presencia de la proteína p107, que es abundante en esta etapa, pero son células que no tienen bloqueado su ciclo celular por la ausencia de la proteína del retinoblastoma. En el corazón adulto persiste un número residual de células que mantienen estas características fetales en su patrón de expresión proteica.²⁵

Según *Bernardo Nadal-Guinard*, el concepto que hemos tenido hasta el momento del corazón como órgano que envejece progresivamente desde el nacimiento debe ser revisado.²² Sus estudios sugieren que en el plazo de 4-6 meses se reemplazan aproximadamente una tercera parte de las células cardíacas, lo que significa que en 2-3 años se regenera el órgano por completo. Es probable que un sujeto de 50 a 60 años tenga un corazón en el que la mayoría de los cardiocitos no tienen más de 4 o 5 años.²² Por tanto, el corazón parece tener una capacidad ilimitada de rejuvenecer.

Tipos de Stem Cell

La incapacidad del miocardio para generar rápidamente los miocitos que perecen por una agresión por IM hace imprescindible la búsqueda de una solución, teniendo en cuenta que la pérdida de 1 billón de cardiomiocitos pueden provocar una IC o la muerte,¹³ ha surgido la idea de transferencia de células al músculo cardíaco mediante diferentes métodos y entre ellos se perfila el aporte de stem cell (SC) o células madres.

Las SC han mostrado su eficacia en la mejoría clínica de los pacientes tratados, pero el mecanismo por el cual el trasplante de cardiomiocitos mejora la función cardíaca aun se desconoce; se sugiere: atenuación de la expansión del infarto, por las propiedades de los miocitos, o la angiogénesis inducida por factores de crecimiento segregados por citoquinas existentes en estas células que resultan en una mejoría del flujo colateral de sangre.²⁶⁻³⁰

Las SC se caracterizan por su pluripotencia (capacidad de diferenciarse en múltiples linajes de células). Existen 2 fuentes potenciales de SC:

1. Stem cell embrionarias

Son las más primitivas de todas las poblaciones celulares. Se desarrollan como una masa de células, tiene su origen en el blastocito entre los días 7-14 a partir del cigoto u óvulo fecundado. En esta fase temprana, las SC tienen un inmenso potencial de desarrollo, dan lugar a las células de las 3 capas germinativas embrionarias, de ahí su denominación como células totipotentes.

La fuente de obtención para su uso terapéutico sería los embriones procedentes de abortos espontáneos o los embriones concebidos para utilizarlos en técnicas de fertilización in vitro y que no sean utilizados.

A pesar de que las SC embrionarias son capaces de diferenciarse de los cardiomiocitos y regenerar el miocardio, su potencial inmunológico, la posibilidad de generar el miocardio, su potencial inmunogénico, la posibilidad de generar tumores in vivo, su potencial arritmogénico y los aspectos ético-religiosos relacionados con la utilización de células embrionarias han limitado su aplicación a estudios animales de experimentación y muy limitados en seres humanos. Al tratarse de células alogénicas, su implante en un organismo ajeno puede generar rechazo lo cual conlleva la utilización de tratamiento inmunosupresor.^{31,32}

2. Stem cell adultas o mesenquimales

Las SC obtenidas de médula ósea (las denominadas MAPC) son al parecer la mejor fuente de SC ya que son pluripotenciales, al tener la capacidad de diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las 3 capas embrionarias. Además de poder ser conservadas in vivo.

Son obtenidas por una técnica relativamente poco compleja, su ejecución es mediante la punción de la médula ósea y trasplantada al propio paciente lo que evita la inmunosupresión.³²⁻³⁴

Las SC musculares (células satélites o mioblastos esqueléticos) precursoras de las fibras musculares también podrían tener aplicabilidad, ya que su potencial de diferenciación en el linaje muscular es indudable. Estudios en modelos animales de IM en los que se han implantado mioblastos, han demostrado que dichas células son capaces de injertar y terminar su proceso de diferenciación hacia fibras musculares, lo que contribuye a mejorar la función cardíaca y la supervivencia de los animales. Uno de los principales inconvenientes de las SC musculares es la imposibilidad de adquirir las características de músculo cardíaco necesarias para poder transmitir el estímulo electromecánico.³⁵

Estudios clínicos

Los resultados de los estudios preclínicos de los últimos 2 años han hecho realidad el desarrollo no exento de controversia de los primeros ensayos clínicos de regeneración cardíaca con células madres.

Strauer y otros, en Alemania, publicaron en el 2002, el primer estudio en seres humanos de trasplante autólogo de SC proveniente de la médula ósea, en un paciente con infarto agudo del miocárdico con impresionantes resultados, a las 10 sem se observó una disminución del tamaño del IM, así como un incremento de la fracción de eyección ventricular, del índice cardíaco y del volumen sistólico en

comparación con los pacientes que no recibieron terapia celular.³⁶

Esta mejoría de la función ventricular se atribuyó al aumento de la perfusión miocárdica medida mediante isótopos radiactivos.³⁶

Se han publicado 7 estudios clínicos³⁷⁻⁴² en los que se han utilizado las vías percutánea, intracavitaria o intramiocárdica; se han implantado células mononucleadas de médula ósea, células enriquecidas en progenitores hematopoyéticos o endoteliales, o mioblastos, y los resultados se han monitorizado mediante técnicas de imagen y función, como resonancia magnética, ecocardiografía o tomografía por emisión de positrones. Todos los pacientes han recibido, además de las células, tratamientos adicionales.

El grupo de Menasché ha sido pionero en la utilización de mioblastos esqueléticos.⁴³ La estrategia diseñada por este grupo consiste en la obtención de una biopsia muscular del propio paciente 2-3 sem antes de la cirugía de revascularización en pacientes con infarto antiguo y tejido miocárdico no viable en la zona. A continuación, durante la cirugía, las células cultivadas in vitro se implantan mediante inyección intramiocárdica en la región preinfarto. Esta técnica es la también aplicada por los doctores Juan Carlos Chachques en el Hospital Georges Pompidou en París y Juan Carlos Trainini de Buenos Aires.¹⁷

También se han inyectado células progenitoras de médula ósea enriquecidas en progenitores endoteliales con la finalidad de inducir un aumento de la angiogénesis y vasculogénesis en el tejido infartado que contribuya a mejorar la función cardíaca y a disminuir la apoptosis celular y el remodelado del ventrículo.³⁷⁻³⁹

En conclusión, atendiendo a los múltiples ensayos preclínicos y clínicos hasta el momento reportado, la terapia regenerativa cardíaca parece tener un camino luminoso en el futuro próximo. Esta modalidad, al parecer, ampliará el campo de la cardiología intervencionista y podría convertirse en una alternativa al trasplante cardíaco.

Las investigaciones en la también llamada cardiomioplastia deberán encaminarse ahora a definir las vías más idóneas para hacer llegar las stem cell al área miocárdica afectada, en qué período hacerlo, de cual fuente obtener las SC y la identificación de las condiciones específicas en las que sería útil aplicar esta novedosa técnica.

Summary

Stem cell, an alternative to heart transplant in the treatment of heart failure

The traditional concept maintained for years on the incapacity of the adult heart to renew its cells had to be reviewed taking into account the results obtained by numerous studies that demonstrate the existence of cells with proliferative capacity in the human heart. Although the heart transplant has proved to be the definitive solution for heart failure, it may not be applied to all patients due mainly to the deficit of

donors. The therapeutic and surgical advances improve the quality of life, but they cannot enhance the myocardial contractility, or replace the cardiomyocyte. The cellular therapy in the myocardial regeneration appears as one of the strategical therapeutics with a promising future in the treatment of heart failure, even though it is not exempt from controversies that oblige to have a greater knowledge about its clinical application, but do not impede to start making clinical trials that allow to advance in this direction.

Key words: Stem cells, myoblasts, heart regeneration, heart failure, heart transplant.

Referencias bibliográficas

1. Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:221-26.
2. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR et al. Congestive heart failure in the community. A study of all the incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9
3. Garg R, Packer m, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990S: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Suppl A):A3-A5.
4. Parmley WW. Pathophysiology of conestive heart failure. *Clin Cardio* 1992;15(Supp II):5-12.
5. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133:703-12.
6. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Sppl A):6A-13A.
7. Brotons C, Moral I, Rivera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M, et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:972-6.
8. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association; 2000.
9. Kannel WB. Epidemiology of heart failure in United States. En: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterje K, Coats AJS, eds. *Heart Failure*. New York: Churchill Livingstone;1997.
10. Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodelling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-8.
11. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-96.
12. Jessup M, Arozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007-18.
13. Izhak K, Lior G. Human embryonic stem cell derived cardiomyocyte for Myocardial repair; present state and future perspective. *J Israel Heart Soc* 2002;12(2):4-11.
14. Barrera JDS, Rivas EE, Álvarez JAG, Hernández RG. Rehabilitación cardíaca en el anciano. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas* 2001;15(1):31-5.
15. Bristow MR, Gilbet EM, Abraham WT. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment). *Circulation* 1994;94:2807-16.
16. CIBIS II Investigators and Commitees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). A randomezed trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

17. Carpentier A, Chachques JC. Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: first successful clinical case (letter). *Lancet* 1985;1:1267.
18. Revuelta JM. Operación Batista: realidad o ficción. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1021.
19. Pérez de la Sota E, Rodríguez JE, Cortina JM, Randas Batista JV, López MJ. Resultados precoces de la ventriculectomía parcial izquierda (operación Batista) *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1022-7.
20. Cerdán G, Artigas V, Romero BF, Rodríguez M, Ayats E, Allende L, et al. Complicaciones abdominales graves en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco: el problema de la inexpresividad clónica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:916-26.
21. Tam SK, Gu W, Mahdavi V, Nadal-Ginard B. Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. *Ann NY Acad Sci* 1995;752:72-9.
22. Nadal-Ginard B. Inducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:543-50.
23. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B Intense myocyte formation from cardiac stem cell in human cardiac hypertrophy. *PNAS* 2003;100(18):10445.
24. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Megges LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia on the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990;67:871-85.
25. Endo T, Nadal-Ginard B. Reversal of myogenic terminal differentiation by SV 40 large T antigen results in mitosis and apoptosis. *J Cell Sci* 1998;111:1081-93.
26. Leri A, Barlucchi L, Limana F, Deptala A, Darzynkiewicz Z, Hintze TH, et al. Telomerase expression and activity are coupled with myocyte proliferation and preservation of telomeric length in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci* 1991;98(15):8626-31.
27. 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(6):763-76.
28. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, Urbanek K, Heleniak H, Colussi C, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003;93(7):604-13.
29. 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* 2003;100(18):10440-5.
30. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Anversa P, Annarosa L. A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration. *J Clin Invest* 2003;111(10):1457-9.
31. Orlic D, Hill JM, Ara AE. Stem cell for Myocardial Regeneration. *Circ Res* 2002;91:1092-102.
32. Cardoso FP, González JH, Alegría Ezquerro AE. Utilización de células madres para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:935-9.
33. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7.
34. Jiang Y, Jahagirdar BM, Reinhardt RL, Schewartz RE, Keene CD, Ortiz-González XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cell derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
35. Seale P, Asakura A, Rudnicki MA. The potential of muscle stem cell. *Dev Cell* 2001;1:333-42.
36. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in human. *Circulation* 2002;106:1913-8.

37. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of progenitor cell and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
38. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernández 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. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
40. 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.
41. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.
42. Paganí FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge ASB, Jacoby DB, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:879-88.
43. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.

Recibido: 9 de junio de 2004. Aprobado: 6 de septiembre de 2004.

Dr. *Noel González Jiménez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹**Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Profesor Titular. Profesor Consultante. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." Profesor Colaborador del CIMEQ.**

²**Especialista de I Grado en Cardiología. Miembro de la Sociedad Internacional de Trasplante Corazón-Pulmón. Municipio Plaza de la Revolución.**

³**Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Facultad Finlay-Albarrán. Cardiocentro CIMEQ.**

⁴**Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Cardiocentro CIMEQ.**

⁵**Residente de 1er. Año en Medicina General Integral. Policlínico "Hermanos Cruz", Pinar del Río.**