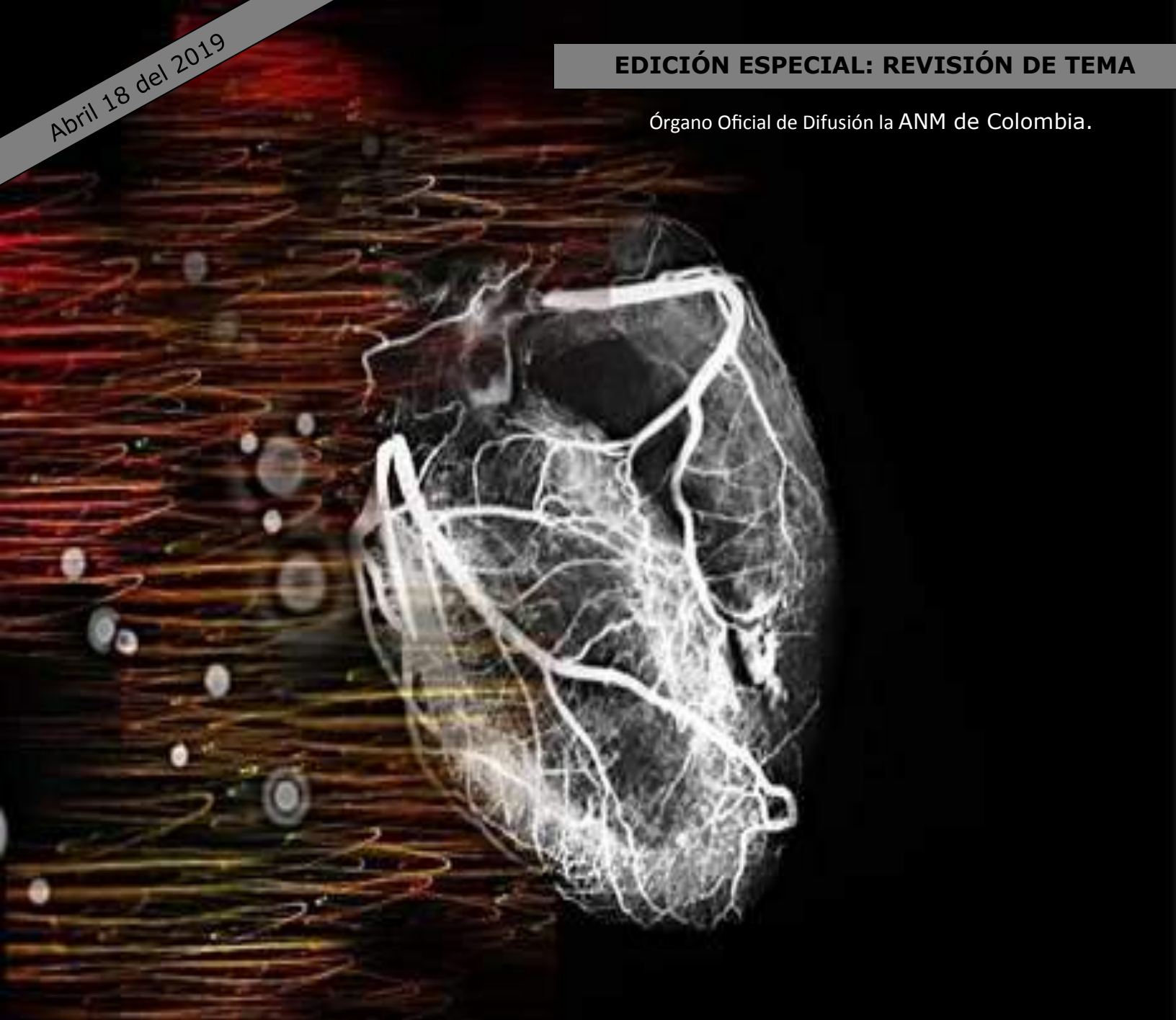


Abril 18 del 2019

**EDICIÓN ESPECIAL: REVISIÓN DE TEMA**

Órgano Oficial de Difusión la ANM de Colombia.



**Academia Nacional de Medicina de Colombia.**

# **Cardiología y Célula**

**Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.**



**Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.**

Carrera 6 N° 13N-50 Popayán, sector de La Estancia La Estancia.

# Academia nacional de Medicina de Colombia.

## Contáctenos:

Bogotá, Cra. 7ª # 69-11  
DIRECTO: 5550553  
TELÉFONOS: 2493122 - 5550555  
CELULAR: 3102654261

presidencia@anmdecolombia.org.co  
publicaciones@anmdecolombia.org.co



La revista **MEDICINA** es la publicación científica oficial de la **Academia Nacional de Medicina** de Colombia.

Bogotá, Cra. 7ª # 69-11.  
TELÉFONOS: 2493122 - 5550555 –  
revistamedicina@anmdecolombia.org.co  
<http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/index>

# Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

Carrera 6 N° 13N-50 Popayán, sector de La Estancia  
Teléfonos: 8209870 8209800 - 8209900 ext. 2717  
Correo electrónico: fsalud@unicauca.edu.co



La Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, es una unidad académica creada en agosto de 1835 con el propósito de formar profesionales con la capacidad de desempeñarse en la práctica médica privada e institucional con énfasis en los niveles de atención primaria y secundaria. <http://facultadsalud.unicauca.edu.co/salud/>

# Revisión

---

## MECANISMOS BIOLÓGICOS Y MOLECULARES DE LA REMODELACIÓN Y REGENERACIÓN CARDIACA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

Jhan Sebastián Saavedra-Torres<sup>1</sup>  
Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón<sup>1</sup>  
María Virginia Pinzón Fernández<sup>2</sup>  
Flor de María Muñoz Gallego<sup>3</sup>  
Nelson Adolfo López Garzón<sup>4</sup>  
Lizzeth Karina Ordóñez Pérez<sup>5</sup>

### Sobre los autores:

1- Médico Interno- Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna, Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC), Grupo de Investigación en Salud (GIS) – Popayán - Colombia. Programa de investigación Humana (HRP), Centro Espacial Johnson (JSC) de la NASA.

2- Bacterióloga, Esp. Educación, Maestría en Salud Pública, candidata a doctorado en Antropología médica, Profesor titular de la Universidad del Cauca.

3- Licenciada en Bióloga- M.Sc. Fisióloga - Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad del Cauca. Grupo de Investigación en Salud (GIS) – Popayán - Colombia.

4-Médico internista - Cardiólogo nuclear y ecocardiología. Máster en Educación, Doctorado en Educación, Profesor Asociado en la Universidad del Cauca. Grupo de Investigación en Salud (GIS) – Popayán - Colombia.

5- Médica y Cirujana- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.

### Dirección para correspondencia:

Autor Correspondiente: Jhan Sebastian Saavedra Torres. Calle 161N N° 54-18, edificio III, apartamento 404. Teléfono: 57 317-7253134. Bogotá. Colombia. E-mail: Jhansaavedra@unicauca.edu.co. Directora: María Virginia Pinzón Fernández - mvpinzonf@gmail.com

# **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

## **INTRODUCCION**

El corazón se considera como el órgano encargado de impulsar los componentes sanguíneos a través de venas, arterias y capilares por todos los tejidos del cuerpo humano, utilizando un mecanismo de bomba muscular. Es necesario resaltar que a través de la sangre viajan los nutrientes necesarios, para la supervivencia celular y la realización de las actividades metabólicas. (1).

Se deben comprender los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos del corazón, la matriz extracelular (MEC) y sus funciones endocrinas desempeñan un rol crucial en dicho proceso. Esta estructura tridimensional sirve como citoesqueleto para todas las células contenidas en el miocardio; al actuar como base de anclaje para los componentes celulares del miocardio y nexo de comunicación entre estos, la matriz integra el aporte de cada célula individual, permitiendo la contracción coordinada y conjunta del tejido a nivel macroscópico (2).

El entorno tridimensional del miocardio permite la distribución de una gran variedad de proteínas y otras moléculas solubles relacionadas con gran variedad de procesos biológicos. La organización, composición y densidad de la matriz actúa de manera dinámica, no sólo en condiciones patológicas, sino también en fisiológicas. Puesto que atiende a eventuales demandas, con relevante impacto sobre la función del miocardio (3). Se reconoce que el corazón tiene un requerimiento metabólico muy alto, aunque solo representa el 0.3% del peso corporal, y un 7% del consumo de oxígeno en reposo del organismo; la isquemia celular ocurre cuando hay incremento en la demanda de oxígeno en comparación con el riego arterial máximo, o una reducción absoluta del aporte de oxígeno (4–8).

En el infarto agudo de miocardio (IAM) ocurre necrosis de las células del miocardio como consecuencia de un proceso prolongado de isquemia producida por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria, que compromete una o más zonas del miocardio. Estos procesos se conocen como síndromes coronarios agudos (SCA) los cuales son una manifestación de procesos ateroscleróticos. La aterosclerosis de las arterias coronarias de gran calibre persiste como la causa predominante de angina y de infarto de miocardio. En los procesos de trombosis aguda, conjuntos a la ruptura de una placa aterosclerótica, se produce una reducción súbita del flujo sanguíneo; en cuanto a los trombos circulantes pueden generar una oclusión parcial o total, la oclusión total reproduce una lesión transparietal de la pared ventricular en el lecho miocárdico irrigado por la arteria coronaria afectada y suelen elevar el segmento ST en el electrocardiograma. En este proceso se desencadenan diversos mecanismos asociados con la ruta de la inflamación por isquemia, además es un elemento fisiopatológico clave para entender el mecanismo de muerte celular de los cardiomiocitos. Así mismo, existen otras etiologías asociadas como la arteritis, el traumatismo, la disección, la tromboembolia, las anomalías congénitas, la adicción a la cocaína y las complicaciones del cateterismo cardiaco (9).

La aterosclerosis de arterias coronarias se observa en la mayoría de los miembros de cualquier población hacia los 20 años. La presencia de estrías grasas elevadas, aparecen como manchas o rayas de color amarillo en las paredes de los vasos, y en los puntos de flexión y las bifurcaciones asociados a tensiones de corte incrementadas. Este proceso fisiopatológico progresa con migración adicional de células espumosas, proliferación de células del musculo liso, y depósitos extracelular de grasa y colágeno. La extensión y la incidencia de estas lesiones avanzadas varían entre las personas en diferentes regiones geográficas y grupos étnicos (4–8).

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

El abuso del consumo de cocaína, como etiología asociada se entiende que aumenta la demanda de oxígeno e inhibe la recaptación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas en el corazón, y de esta manera pueden reducir el aporte de oxígeno al suscitar vaso espasmos sostenidos (4–8).

Existen diferentes retos en los pacientes con lesión y alteración cardíaca, si retomamos la fisiopatología, los pacientes con angina estable por lo general tienen un estrechamiento fijo de una o varias arterias coronarias. Dado que las arterias coronarias de gran calibre por lo general funcionan como conductos y no ofrecen resistencia al flujo, la luz arterial debe estar reducida en el 90% para producir isquemia celular cuando el paciente está en reposo. A diferencia del paciente que con el ejercicio puede presentar síntomas con una disminución del 50% del tamaño de la luz. En pacientes con angina inestable la formación de fisuras en la placa aterosclerótica puede llevar a la acumulación de plaquetas y episodios transitorios de oclusión trombótica, que por lo general duran 10 a 20 minutos; así mismo, se puede producir vasoconstricción y contribuir al decremento del flujo con la liberación de factores vasoconstrictores por las plaquetas, como el tromboxano A2 o serotonina, y la disfunción endotelial (4–8).

A nivel bioquímico se describe que el corazón recibe su energía sobre todo a partir del trifosfato de adenosina (ATP) generado mediante la fosforilación oxidativa de ácidos grasos libres, glucosa y otros carbohidratos, en el transcurso de 60 segundos después de la oclusión de arteria coronaria la tensión de oxígeno miocárdica en las células afectadas se reduce en ascenso a cero; las reservas cardíacas de fosfatos de alta energía quedan agotadas con gran velocidad, así mismo las células se desvían también con gran rapidez hacia el metabolismo anaeróbico con producción consiguiente a ácido láctico (4–8).

La disfunción de la relajación y contracciones miocárdicas ocurre en cuestión de segundos, incluso antes del agotamiento de fosfatos de alta energía (7,8). En caso de no restituir el riego en los primeros 40 a 60 minutos empieza un estado irreversible de lesión, caracterizado por tumefacción mitocondrial difusa, daño en la membrana celular y agotamiento notorio del glucógeno. Una de las causas estudiadas por las cuales se vuelve un daño totalmente irreversible, se encuentra asociado con el agotamiento grave de ATP, el aumento de las cifras de calcio extracelular, la acidosis láctica y los radicales libres lo que conlleva a una lesión de membrana celular, sin embargo todavía se encuentran en estudio los mecanismos vinculados. El objetivo final de esta búsqueda es conocer la ruta completa de cambio patológico y fisiológico para construir una terapia celular que permita reestablecer el tejido cardíaco (4–8).

En cuanto al diagnóstico, los péptidos natriuréticos son considerados biomarcadores de gran importancia y constituyen el patrón de referencia con el que se comparan todos los demás marcadores. Entre las funciones endocrinas se encuentra el mantener la presión arterial disminuida; la función es desempeñada por la hormona péptido natriurético auricular (ANP), secretada por los cardiomiocitos auriculares. Por otra parte el péptido natriurético tipo B (BNP) y su forma inactiva (10); la fracción amino-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), se secreta en los cardiomiocitos ventriculares, se encarga de reflejar el estado de la función cardíaca, motivo por el cual se incorporaron a las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca, publicadas por el American College of Cardiology, la American Heart Association, la Heart Failure Society of América y la Sociedad Europea de Cardiología (11). Se debe tener en cuenta que tanto el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético tipo

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

B (BNP) se elaboran en respuesta a la distensión del miocito causada por una sobrecarga de volumen o de presión (10–13).

La medición de los niveles elevados de NT-proBNP tiene gran relevancia clínica puesto que frecuentemente se encuentran en individuos aparentemente sanos de edad más avanzada, correspondiendo a la aparición de trastornos cardíacos; aunque pueden estar bajos en pacientes con obesidad. La edad avanzada, la aterosclerosis y la fibrosis subsecuente al envejecimiento del corazón, produce insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), por lo que los valores de corte deben interpretarse preferentemente de acorde a la edad. La alta sensibilidad del marcador NT-proBNP permite detectar trastornos cardíacos leves en pacientes asintomáticos con una cardiopatía estructural (10,13).

Para el diagnóstico, los valores de los péptidos siempre deben interpretarse tomando en cuenta la anamnesis del paciente, el examen físico, así como los resultados de otros exámenes, los valores de NT-proBNP > 125 pg/mL indican una posible insuficiencia cardíaca y van acompañados del riesgo aumentado de sufrir complicaciones cardíacas (10).

El manejo estándar para los pacientes con infarto agudo de miocardio es desobstruir la arteria afectada con un balón pequeño mediante un procedimiento denominado angioplastia primaria e introducir un tubo pequeño en la arteria, denominado STENT. Este procedimiento da lugar a una reducción del 35% en la mortalidad asociada con esta enfermedad. Actualmente se plantean diferentes estrategias que involucran al trasplante celular como herramienta en el manejo de este tipo de entidades (14). Posteriormente se abordaron en los procesos de insuficiencia cardíaca terminal con poca o nula respuesta al tratamiento médico con disminución de la clase funcional, e incremento de la tasa de mortalidad. El tratamiento quirúrgico basado en el trasplante cardíaco, requiere una adecuada selección de donador y receptor adecuado, terapia inmunosupresora y el control de la misma para asegurar una mejor sobrevida de los pacientes (15). Se estima que alrededor de 43.936 de los trasplantes realizados, poseen una sobrevida a 15 años cercana al 40%; se desataca que a partir del año 1991 la utilización de inmunorreguladores han incrementado esa tasa de sobrevida (16,17). Sin embargo, el uso de terapia inmunosupresora en receptores de trasplante cardíaco, presenta dificultades aun para llevar a cabo la erradicación de las muertes por IAM con o sin trasplante. Actualmente, se han utilizado nuevas estrategias para reducir la tolerancia en el linfocito T, interfiriendo directamente con receptores CD 28 y CTL A4; se busca incluir protocolos inmunosupresores individuales, utilizando tratamientos menos tóxicos sinérgicos y con agentes específicos (18,19).

Actualmente se ha evidenciado que la terapia de trasplante celular, incluye diversas fases con la primera generación de células usadas en ensayos fases I y II que involucran las células mononucleares de la médula ósea, aproximadamente hace cinco años este tipo de ensayos clínicos ingresaban a fase III. Considerando lo conocido hasta la fecha, la investigación está dirigida a la generación de células: las células sometidas a procesos de ingeniería tisular, para hacer que presenten un fenotipo que mejore el proceso de reparación o rescate del miocardio. Es en este punto que las células madres pluripotentes inducidas (iPSCs), permiten el uso de combinaciones de factores de transcripción para reactivar las redes cruciales de transcripción de los tipos celulares deseados (20).

En preparaciones experimentales, en un evento miocárdico isquémico al recobrar el riego durante 5 minutos permite recuperar la función sistólica, a diferencia de la recuperación de las anomalías diastólicas que pueden requerir hasta 40 minutos para normalizarse. En caso de

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

existir periodos prolongados de isquemia de hasta una hora puede requerirse hasta un mes para restituir la función ventricular; cuando el corazón persiste en este periodo prolongado de función disminuida pese al riego normal, se dice que el miocardio está “aturdido”. Se entiende poco la base bioquímica del aturdimiento, si la restitución de riego ocurre más tarde, o no sucede, a menudo se pierde la función sistólica del área afectada (4,5,7,8).

El objetivo de la reparación cardiaca se encuentra en la resolución de un proceso complejo y multifactorial que incluye diferentes mecanismos no solo de proliferación del músculo, sino también de tener en cuenta procesos de revascularización como la neo angiogénesis, la señalización paracrina que promueve la recuperación funcional, y la estabilización eléctrica y mecánica del tejido, que garantiza mayor tiempo de supervivencia celular (7,8). En conjunto a los mecanismos biológicos se debe recordar compensar con medidas farmacológicas al paciente, sin dejar de lado el control de la dieta, la actividad física y demás procesos que evitan que el corazón progrese a una insuficiencia cardiaca (20).

En cuanto a las opciones terapéuticas, el trasplante de células madre para la regeneración cardiaca es una realidad actual, aunque se cuenta con amplio conocimiento de los diferentes tipos celulares, capacidad de diferenciación, mecanismos biológicos, y avances tecnológicos- científicos continuos. El desafío más importante se basa en descubrir los mecanismos involucrados y la interacción completa de los mismos. Básicamente nos encontramos en búsqueda de perfeccionar la terapia celular para reparar una zona de necrosis, así mismo el manejo conjunto de los agentes desencadenantes y las medidas medicas posteriores para incrementar el porcentaje de efectividad terapéutica y garantizar un mejor pronóstico en los pacientes con infarto agudo de miocardio(7,8).

### **EPIDEMIOLOGIA Y ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

Según los datos de la Organización mundial de la Salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Anualmente mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se estadifica que 17,7 millones de personas murieron por esta causa en el 2015, se estima una representación de un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. Se extraen cifras de 7,4 millones y 6,7 millones; atribuidas a cardiopatía coronaria, y a los accidentes vasculares cerebrales (ACV) respectivamente (21).

La enfermedad coronaria isquémica, nombrada por la Organización Mundial de la Salud como Cardiopatía Isquémica (CI), basado en las observaciones clínicas, electrocardiográficas y ergonómicas, reconoce a la arteriosclerosis como una causa vinculada a la enfermedad coronaria de tipo isquémica, que compromete arterias de gran y mediano calibre, ocasionando una afectación miocárdica que genera una desproporción entre el aporte del flujo sanguíneo coronario y los requerimientos del miocardio, dirigido por cambios en la circulación coronaria (21,22).

Las enfermedades cardiovasculares son consideradas una epidemia mundial, se estima que 1 de cada 3 adultos en los Estados Unidos padecen de enfermedad cardiovascular (23,24). Los procesos isquémicos generan posteriormente procesos de insuficiencia cardiaca. Esta enfermedad es considerada como un problema serio de salud pública, que conlleva una morbilidad con incapacidad física del individuo, posteriormente genera una alta carga de enfermedad y con el tiempo un incremento de las tasas de mortalidad; en México la mortalidad por cardiopatía coronaria predomina entre las enfermedades cardiovasculares y las cardiovasculares entre las enfermedades crónicas (15).

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

En Colombia, de acuerdo con las estadísticas publicadas por el Ministerio de la Protección Social en el informe sobre la Situación de salud en Colombia -Indicadores de salud 2007- un reporte antiguo que sirve para entender como en nuestro país se comporta esta enfermedad en las últimas dos décadas; la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años o más, e incluso supera las muertes violentas o los cánceres combinados. Sin embargo, se desconoce globalmente una cifra actual que nos permita vislumbrar la magnitud de la carga de la enfermedad cardíaca isquémica en términos de prevalencia de factores de riesgo, a excepción de la obesidad y el sedentarismo (25).

### **MECANISMOS BIOLÓGICOS DEL CORAZÓN**

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados y posee altas tasas de morbilidad. Después de un evento isquémico, el corazón tiene una capacidad limitada de auto renovación y desencadena diferentes mecanismos biológicos y fisiológicos; se remodela con la consiguiente disminución de la función del ventrículo izquierdo, recreando procesos irreversibles en caso de no recibir manejo en los primeros 60 a 40 minutos, este daño puede evidenciar manifestaciones clínicas tempranas o tardías dependiendo de cada individuo. (26).

El corazón posee diferentes estructuras como las mitocondrias, organelas intracelulares que se localizan en el citosol de la mayoría de células eucariotas, y su cantidad depende de la demanda energética del órgano; los cardiomiocitos poseen un 38 % de su volumen en mitocondrias, debido a la alta demanda energética requerida. En la matriz mitocondrial ocurre la ruta aeróbica del metabolismo energético, es decir el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, proceso que es sostenido por acetil CoA (27).

Estas organelas participan en diversos procesos biosintéticos y catabólicos. Se encuentra compuesta por dos membranas mitocondriales; la membrana interna, posee proteínas integrales que representan los cuatro complejos, de la cadena respiratoria, el complejo ATP sintasa y el transportador de nucleótidos de adenina, transportadores de sustratos como el piruvato. Estos procesos son necesarios para la síntesis de ATP y son los que más se dañan en los infartos en el corazón llevando a estados de irreversibilidad (28).

Durante el proceso fisiológico de la contracción cardíaca, el corazón bombea sangre oxigenada y nutriente a través de las redes vasculares a todos los tejidos del cuerpo, se tiene en cuenta la participación del Calcio intracelular el cual desempeña un rol fundamental en la fisiología celular, implicado en la proliferación, crecimiento celular, expresión génica, muerte celular. Igualmente, este ion ingresa a las mitocondrias y regula las enzimas del ciclo del ácido tricarbóxico, lo que permite la descarboxilación del acetil-CoA y el catabolismo de carbohidratos, aminoácidos, y principalmente, la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, para generar equivalentes reductores, como el nicotin adenin dinucleótido o nicotinamida adenina dinucleótido (abreviado NAD<sup>+</sup> en su forma oxidada y NADH en su forma reducida) y el Flavín adenín dinucleótido (FADH<sub>2</sub>) (29).

Como se sabe, el metabolismo cardíaco es de tipo aeróbico, con un constante requerimiento de energía. Se tiene en cuenta que en un evento isquémico el aporte sanguíneo disminuye en una zona del tejido muscular cardíaco determinado, afectando necesariamente la vital función cardíaca. En el transcurso de poco tiempo la disminución en el aporte de oxígeno y nutrientes limita el catabolismo de ácidos grasos. En ausencia del oxígeno en las mitocondrias, la cadena respiratoria deja de recibir hidrógeno a partir de los cofactores NADH y FADH<sub>2</sub>. De esta modo, la restricción de



## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

oxígeno se traduce en la dificultad de formar las cantidades de ATP producidas habitualmente por los cardiomiocitos (27)

Los cardiomiocitos y miocitos vasculares, reconocen funciones como segundo mensajero, y participa en el acoplamiento entre la excitación y la contracción. Para lograr la contracción del musculo liso se deben tener en cuenta diferentes tipos de señales, entre ellas, señales nerviosas, estimulación hormonal, la propia distensión del músculo y otros.

### **Calcio intracelular vinculado en la contracción cardiaca:**

La contracción del musculo se rige por este proceso regulatorio que se da en el ciclo de los puentes cruzados, y en un primer momento es controlado por los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular libre, los cuales varían en el músculo relajado ( $10^{-7}$  M) a una contracción completa ( $10^{-6}$  M). Como parte de los mecanismos de contracción se debe tener en cuenta el complejo formado por el  $\text{Ca}^{2+}$  con la proteína de unión llamada Calmodulina; este complejo activa una enzima que fosforila a la miosina llamada MLCK (myosine light chain kinase). Esta miosina fosforilada adquiere afinidad por la actina, con lo que se inicia el ciclo de los puentes cruzados y posteriormente, con el uso del ATP se genera el acortamiento del músculo y el desarrollo de la tensión (29).

Entre estos mecanismos, la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ , la permeabilización mitocondrial y la fragilidad del citoesqueleto/sarcolema (producida por la activación de proteasas) desempeñan un papel crítico. Además, la muerte celular se puede propagar a los cardiomiocitos adyacentes a través de GAP junctions. La mayoría de los tratamientos desarrollados contra el daño por reperfusión están circunscritos al ámbito experimental, pero algunos se han probado con éxito en pacientes, como el uso de péptido natriurético auricular, la inhibición de la permeabilización mitocondrial y el pos condicionamiento (30).

### **Proteínas vinculadas con el funcionamiento mitocondrial:**

Existen procesos que alteran el funcionamiento mitocondrial motivo por el cual se requiere de un par de mecanismos de control; la fisión que aumenta la resistencia al estrés oxidativo y en el infarto, disminuye la segregación de mitocondrias disfuncionales con daños irreversibles mediante su eliminación por autofagia. Por otro lado se encuentra la fusión en las moléculas que están en la mitocondria, mediante este proceso, se generan mitocondrias con gran capacidad oxidativa, se permite la reparación de daños reversibles y se limita la aparición de ADN mitocondrial mutado durante el envejecimiento o infartos. Este mecanismo, está controlado por las proteínas mitofusinas 1 y 2 (MFN1 y MFN2) y la atrofia óptica 1 (OPA1). En muestras de corazón con falla cardíaca, se ha registrado la disminución en los niveles de OPA1, motivo por el cual se asocia a la protección de la integridad de las membranas y la respuesta frente a la apoptosis y la activación de proteínas mitofusinas que evitan la exacerbación de daños celulares (31).

### **Efectos paracrinos y la neuregulina-1:**

Se han abordado un creciente número de estudios que involucran los efectos paracrinos en los procesos de terapia celular, a través de la liberación de citoquinas, factores antiapoptóticos, o factores de crecimiento que pueden mejorar la función cardíaca. Existen moléculas pequeñas o factores de crecimiento tales como neuregulina-1 quien puede inducir la reentrada del ciclo celular y la división de los cardiomiocitos diferenciados. Se describe que las células trasplantadas liberan factores paracrinos que disminuyen la muerte celular programada, promueven la angiogénesis, o mejoran la regeneración miocárdica mediada por las células endógenas de células madre cardíacas, progenitoras que residen en el corazón adulto, pero la viabilidad de tales mecanismos

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

puede ser variable para un paciente por el desconocimiento de las rutas metabólicas que toma el cardiomiocito para adaptarse en un corazón lesionado y con deterioro en su matriz extracelular, disminuyendo la capacidad de regeneración para cualquier intento de reactivas rutas de regeneración y migración (23,32,33).

### **Metaloproteinasas vinculadas en proceso de remodelación:**

La remodelación cardíaca es cíclica y atraviesa por varias fases que aún deben conocerse en totalidad para validar tratamientos de terapia de regeneración tisular. La primera fase evidencia la respuesta a la lesión, donde el colágeno es degradado por las metaloproteinasas (MMP) que inducen la remodelación como parte del proceso de reparación coordinada, la matriz sufre cambios en las fibras que repercuten en la estabilidad en los procesos de recambio y migración celular. La respuesta inicial induce un aumento en el estrés de la pared cardíaca, que luego se compensa con un incremento en la masa del ventrículo izquierdo a través de la hipertrofia de los cardiomiocitos aún viables (10).

La necrosis miocárdica induce la activación del complemento, la producción de radicales libres, la activación de la cascada de citoquinas desencadenada por el factor de necrosis tumoral (TNF). Posterior al evento isquémico se desencadena una reacción inflamatoria intensa; en este proceso participa la Interleucina-8 (IL -8) y C5a; la activación tiene un papel crucial en el reclutamiento de neutrófilos en el miocardio isquémico (34,35).

La infiltración de neutrófilos está regulada a través de una compleja secuencia de pasos moleculares que involucran a las selectinas y las integrinas, la migración de los leucocitos y la adhesión al endotelio. Los neutrófilos ejercen potentes efectos citotóxicos a través de la liberación de enzimas proteolíticas y la adhesión con moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) expresado en los cardiomiocitos. Los macrófagos derivados de monocitos y los mastocitos pueden producir citocinas y factores de crecimiento necesarios para la proliferación y neovascularización, lo que lleva a una reparación efectiva y formación de cicatrices. En esta etapa la expresión de citoquinas inhibitorias tales como la IL-10, tienen un papel en la supresión de la respuesta inflamatoria aguda y en la regulación del metabolismo de la matriz extracelular. Así mismo, los fibroblastos en los procesos de cicatrización se encuentran sujetos a cambios fenotípicos que expresan marcadores de células musculares lisas. Sin embargo, actualmente las estrategias establecidas no cubren totalmente todos los mecanismos inflamatorios e inmunitarios (34,35).

La degradación de la matriz extracelular compromete a la familia de las enzimas metaloproteinasas (MMP), compuesta por 25 miembros individuales y divididos en clases específicas, para actuar sobre cada componente del ecosistema celular. Existen dos tipos principales de metaloproteinasas: secretadas y ligadas a la membrana. De las metaloproteinasas de tipo membrana, MMP-14 se ha relacionado más con la remodelación cardíaca (36).

La actividad de las metaloproteinasas es inhibida específicamente en el tejido por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), una familia actualmente compuesta por cuatro miembros; TIMP-1 es expresado por muchas células involucradas en la remodelación cardíaca y está positivamente asociada con la progresión de la enfermedad. TIMP-4 tiene una alta expresión selectiva en el miocardio, pero TIMP-4 no es específica del corazón, debido a que es producido por muchos otros tipos de células. En el infarto agudo de miocardio las metaloproteinasas tipo 1, 2, 3, 7, 8, 9, 12, 13, 14, son las implicadas, enzimas que representan el cambio y modificación de la matriz extracelular; en las enfermedades cardiovasculares; cuando nos referimos al estado de insuficiencia cardíaca congestiva las metaloproteinasas tipo 1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 14 son las

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

responsables de la adaptación anormal que el corazón sufre ante la evolución del daño tisular. Aún falta evidencia para determinar si las otras 14 MMP se expresan diferencialmente durante la enfermedad cardiovascular (37,38).

Las metaloproteinasas regulan diferentes funciones celulares, incluida la migración, la invasión, la proliferación y la apoptosis. Las metaloproteinasas (MMP) se encargan de regular procesos fisiológicos como la angiogénesis y la curación de heridas, en cuanto al proceso de isquemia en el infarto se activan para dejar la cicatriz y renovar los colágenos de la matriz extracelular comprometida. Las MMP se expresan en niveles bajos en el miocardio y se encuentran sujetas a un estímulo como la lesión tisular o la señalización del factor de crecimiento. La MMP-2 se expresa constitutivamente en el miocardio y probablemente desempeña un papel en el mantenimiento de la homeostasis de la matriz extracelular (39,40).

Las metaloproteinasas, una clase de 24 endopeptidasas, participan en la inestabilidad de la placa al degradar la matriz extracelular. La MMP-9, una gelatinasa dependiente de zinc, se encuentra en el hombro de la placa aterosclerótica, y contribuye a la inestabilidad, ruptura de la placa, y se ha asociado con el síndrome coronario agudo. Se ha demostrado que la MMP-9 circulante está elevada en pacientes con infarto, angina de pecho estable e inestable. Así mismo, esta MMP se encuentra involucrada en la remodelación adversa del ventrículo izquierdo y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. Las MMP están reguladas por inhibidores endógenos específicos, los TIMP y la MMP-9 se regula específicamente cuando la pro-MMP-9 se une a TIMP-1 (41).

Se ha demostrado que varias MMP (incluyendo MMP-1, 3, 7, 9, 13 y 14) procesan proteolíticamente varios factores derivados de fibroblastos, incluyendo el Factor de crecimiento transformante (TGF $\alpha$  y TGF $\beta$ ) y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) a su vez también pueden estimular la síntesis de MMP-1, 2, 3, 9, 12 y 14, para disminuir los niveles de los inhibidores TIMP-1 y TIMP-2, y afectar la quimio atracción y la adhesión de los fibroblastos en la matriz extracelular del miocardio, el CTGF también es inducido por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) que es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria, así mismo aumenta las MMP y disminuye los TIMP en fibroblastos y células endoteliales vasculares, posiblemente aumentando los estados de acción irreversible en el infarto (42,43).

### **Rol del factor inductor de hipoxia (FIH-1 A) en infarto de miocardio:**

La angiogénesis es una respuesta adaptativa a la hipoxia tisular y depende de la acumulación del factor inductor de hipoxia (FIH-1  $\alpha$ ), con respuesta a condiciones de hipoxia tisular, activa la expresión de factores de crecimiento e inicia el proceso de angiogénesis en la región isquémica a partir de la red coronaria preexistente (44–47).

Tanto FIH-1 $\alpha$  como VEGF-A, están presentes en la placa arteriosclerótica, lo que indica que el FIH, por vía de la señalización angiogénica, está directamente involucrado en el crecimiento de la placa arteriosclerótica. Recientemente se ha determinado el papel regulador del factor de crecimiento del endotelio vascular tipo A (VEGF-A) en la angiogénesis cardíaca después de un infarto de miocardio. La respuesta angiogénica cardíaca y la expresión temporal de los receptores de VEGF-A y VEGFR evidencia que posterior a un evento isquémico, los vasos recién formados aparecieron por primera vez en la zona límite entre el miocardio no infartado e infartado de manera reciente. El ARNm de VEGF-A comenzó a aumentar en la zona límite a las 2 horas después del infarto, alcanzando el pico a las 12 horas. La expresión de VEGFR aumentó significativamente solo en la

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

zona afectada. Actualmente se han implementado terapias con inyección no invasiva de compuestos proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la cual ha mostrado resultados prometedores en la regeneración de la microvasculatura cardíaca pero aún no es válido como tratamiento para recuperar totalmente el tejido del corazón de los pacientes con lesión isquémica (44–47).

### **La ruta hippo, cascada para recuperar el miocardio:**

El corazón, órgano regenerativo es particularmente vulnerable a los eventos de falla orgánica. Los procesos de insuficiencia cardíaca generalmente se asocian al aumento de mortalidad. La vía hippo, presenta una cascada de quinasas que previene la proliferación y regeneración de cardiomiocitos adultos (48).

Se plantea que la eliminación del componente de la vía hippo llamado Salvador (Salv) identificado en corazones de ratones con eventos isquémicos, induce un programa genético reparador con mayor vascularización del borde cicatricial, con reducción de la fibrosis y recuperación de la función de bombeo en comparación con los controles. Utilizando mecanismos de traducción ribosomal, se aísla el ARN mensajero de traducción específico de cardiomiocitos (48).

Estas células deficientes en hippo tienen una mayor expresión de genes proliferativos y genes de respuesta al estrés, como el gen de control de calidad mitocondrial conocido como Park2. Los estudios genéticos indican que Park2 es esencial para la reparación del corazón, lo que sugiere un requisito para el control de calidad mitocondrial en la regeneración del miocardio. La terapia génica con un virus que codifica el ARN corto en horquilla de Salv mejora la función cardíaca cuando se administra en el momento del infarto o después del isquemia en los ratones (48).

Durante el evento isquémico la matriz actúa como una cicatriz que no genera protección, nutrición e inervación celular a las células que se encuentran aún en actividad y funcionalidad, se reconoce que la permanencia del estrés recibido por las células cardíacas, inducen mecanismos de apoptosis. En la zona infartada, la Matriz extracelular es modificada, el colágeno tipo I disminuye entre el 80 al 40% y el colágeno tipo III aumenta del 10 al 35%, creando una fibrosis patológica. El resultado es un remodelado ventricular adverso, dilatación y disfunción tanto diastólica como sistólica (49).

### **La angiopoyetina-2 (angpt2), como biomarcador asociado:**

Nuevas pruebas indican que la angiopoyetina-2 (ANGPT2), es un biomarcador de resultado deficiente en la enfermedad isquémica del corazón. Sin embargo, su papel aún no se encuentra definido totalmente en la remodelación cardiovascular pos isquémico. La angiopoyetina-2 desempeña papeles multifacéticos en la exacerbación de la hipoxia cardíaca y la inflamación después de la isquemia de miocardio (25).

Se expresó altamente en células endoteliales en la zona de la isquémica después de un infarto de miocardio en ratones. En la fase aguda de infarto, Angpt-2 derivado de endotelio antagonizó la señalización de Angpt1 / Tie2, que estuvo muy involucrada en el desprendimiento de pericitos, la fuga vascular, el aumento de la expresión molecular de adhesión, la degradación del glicocalix y la matriz extracelular, infiltración de neutrófilos e hipoxia en el área del borde del tejido isquémico. En la fase de remodelación crónica después del evento coronario, el Angpt2 derivado de endotelios y macrófagos promovió continuamente la remodelación vascular anormal y la polarización proinflamatoria de macrófagos a través de la señalización de integrina  $\alpha 5\beta 1$ , empeorando la hipoxia cardíaca y la inflamación (25).

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

### **TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA:**

Las células somáticas reprogramadas (iPSC) son una fuente renovable de células autólogas: estas células fueron descubiertas hace tan solo 5 años por Takahashi y Yamanaka luego de la introducción de genes dentro de células murinas adultas, reprogramándolas para que se asemejen a células madre embrionarias. Sin embargo, un estudio publicado en Nature en 2011 mostró que en un modelo de trasplante de ratón, algunas células somáticas reprogramadas – iPS, son efectivamente inmunogénicas, despertando inquietud sobre su potencial uso terapéutico (50,51).

Se destaca la reprogramación de los fibroblastos de embrión de ratón a miocardiocitos. En este proceso se incluyeron los “factores Yamanaka” –OCT4 (conocidos también como POU5F1), SOX2, KLF4 y c-MYC– para iniciar la reprogramación, pero luego bloquearon la señalización a través de la vía JAK– STAT, algo necesario para la pluripotencia en el ratón, y agregaron el factor cardiogénico BMP4 (52).

Estas modificaciones dieron lugar a una generación mínima de iPSC. Igualmente, activaron el programa de progenitores cardíacos, y en 2 semanas generaron un importante número de colonias. Para el día 18 después de la inducción, aproximadamente 40% de las células expresaban troponina T cardíaca, pero esto no deja validez para el uso en pacientes, creando una debilidad después en los modelos computacionales en los posibles corazones por que pueden activarse rutas que inhiben la viabilidad de la regeneración celular (52).

Se debe tener presente la existencia de 14 factores de transcripción cardíaca, hallando una combinación específica de tres factores de transcripción, Gata4, Mef2c y Tbx5, que permitía generar miocardiocitos funcionantes, obtenidos directamente de fibroblastos cardíacos o dérmicos murinos postnatales y de esta manera los miocardiocitos inducidos estaban reprogramados globalmente para adoptar un perfil de expresión genética tipo miocardiocito. Estos factores activaron el trans gen en un 20% de los fibroblastos, de los que aproximadamente el 4% de las células expresaban proteínas sarcoméricas endógenas como la troponina T cardíaca. Por lo tanto, la mayoría de las células estaban reprogramadas solo parcialmente, aunque sus patrones generales de expresión génica se hubieran desplazado marcadamente de fibroblastos a miocardiocitos (53).

### **LAS CÉLULAS MADRE Y SU CAPACIDAD DE DIFERENCIACIÓN EN LA REGENERACION TISULAR:**

Desde la fecundación, una única célula tiene la capacidad de diferenciarse y especializarse hasta formar un tejido embrionario. Las células madres tipificadas como células clonogénicas son capaces de auto renovarse y diferenciarse en varias líneas celulares. La capacidad de proliferar durante un tiempo prolongado da lugar a células hijas idénticas con capacidad de auto regeneración con posterior transformación en células maduras con funcionalidad normal (54).

Los cardiomiocitos neonatales han sido foco de investigación por el aporte generado a la rama de la biología celular cardíaca in vitro, puesto que son fáciles de aislar, sobreviven en cultivo celular durante periodos prolongados. El primer aislamiento de los miocitos ventriculares de ratas neonatales ocurrió hace más de 50 años. Posteriormente se planteó su uso en la investigación

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

cardiovascular; estudiar miofibrillogénesis, funciones miofibrilares y para modelar enfermedades cardíacas (26).

De acuerdo con su capacidad de diferenciación las células madre (stem cells) se dividen en: Totipotenciales (embrionaria y tejidos extraembrionarios), Pluripotentes (tres capas germinales), Multipotentes (tejido u órgano específico). En los mamíferos existe una categoría denominada; Células madre embrionarias y fetales, caracterizada por ser la línea más primitiva de todas las poblaciones de células madre. Derivadas de la masa celular interna del blastocisto preimplantado después del quinto día de fertilización. Durante la vida intrauterina su división y diferenciación proporciona el crecimiento celular de las tres capas germinativas embrionarias.

Las células madre mesenquimales son las células progenitoras multipotentes con potencial de diferenciación hacia la progenie mesenquimal incluyendo cardiomiocitos (55–59). Dentro del contexto evaluado se resalta la existencia de células satélite, las cuales se caracterizan por encontrarse indiferenciadas, se encuentran ubicadas en la periferia de la fibra muscular esquelética y con el estímulo indicado pueden diferenciarse en cualquier tipo celular (60).

El proceso de trasplante celular incluye el uso de células embrionarias o células adultas derivadas de la médula ósea, siendo la selección celular con mayor frecuencia las células CD34+, CD33+ y CD133+; y con menos frecuencia el uso de células mesenquimales, endoteliales. En el caso de las células expresadas en las células progenitoras endoteliales y células de la médula ósea (CD133+) las cuales colaboran en la vascularización de los tejidos isquémicos (61).

El marcador de superficie CD34 utilizado para la identificación de estas células, presentan un inmunofenotipo más complejo, ya que puede expresar un espectro de marcadores de acuerdo con su estado de diferenciación. A la fecha se ha incorporado un marcador de superficie (CD133) que indica un estadio más inmaduro de estas células, y se han encontrado células CD133+, CD34-, CD38-. Un inmunofenotipo característico considera la existencia de varios marcadores CD133+, CD117+ (c-kit), CD34+, CD38-, Lin (marcadores de linaje celular) (62).

Al crecer el corazón pierde su capacidad de regenerar su tejido por si solo debido a la naturaleza pos mitótico de los cardiomiocitos. Se ha evidenciado que el corazón del ratón neonatal puede regenerarse, afectar el crecimiento y la diferenciación celular, pero solo durante la primera semana de vida. En la matriz extracelular neonatal se ha identificado el agrin una proteína esencial para la regeneración, el componente necesario para la capacidad regenerativa de los corazones de ratones neonatales. In vitro, este componente recombinante promueve la división de cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas por ratones y humanos a través de un mecanismo que implica el desmontaje del complejo de distrofina glicoproteína y la señalización mediada por Yap y ERK. Se ha logrado evidenciar que la agrina promueve la regeneración cardíaca en ratones adultos después de un infarto de miocardio (in vivo) (63).

La vía del hippo, una cascada de cinasa conservada, inhibe la proliferación de cardiomiocitos en el corazón en desarrollo para controlar el tamaño del corazón y evita la regeneración en el corazón adulto. El complejo distrofina-glicoproteína, es un complejo transmembrana multi componente que une el citoesqueleto de actina a la matriz extracelular, es esencial para la homeostasis de los cardiomiocitos. El componente de este complejo distroglicano 1 (Dag1) se une directamente al efector de la vía Hippo-Yap para inhibir la proliferación de cardiomiocitos en ratones (64).

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

Después de la lesión, los corazones posnatales de ratones con disminución en la actividad de la vía hippo mantuvieron el control del tamaño del órgano reparando el defecto con las dimensiones correctas, mientras que los corazones postnatales deficientes tanto en hippo como en el complejo distrofina-glicoproteína demostraron sobre proliferación de cardiomiocitos en el sitio de la lesión (64).

Durante la última década, el trasplante de células ha surgido como un potencial tratamiento de enfermedades cardiovasculares (65). En este proceso se han utilizado diversos tipos de células, como las células progenitoras de músculo esquelético, mioblastos, y una amplia gama de tipos de células derivadas de la médula ósea (66), la cual se informó por primera vez en el 2001 (67).

Sin embargo, en varios estudios se cuestiona la utilidad del trasplante celular sin garantizar medios para la supervivencia de las mismas. Se planteó la obtención de mioblastos autólogos a partir de una pequeña biopsia de músculo para la reparación cardíaca en los estudios básicos y clínicos, puesto que sobreviven, proliferan y reemplazan hasta un 75% del área del infarto de miocardio (68).

Los mioblastos forman proteínas cardíacas típicas, tales como la troponina I y la miosina cardíaca de cadena pesada; se consideraba que podría mejorar los parámetros de función global del corazón en procesos isquémicos. Sin embargo en los últimos años, se ha demostrado que suceden cambios entre las uniones comunicantes de las células transplantadas y el cardiomiocito propio del corazón, lo que genera riesgo de arritmias cardíacas (69–72). Durante los estudios iniciales, se realizaron ensayos utilizando corazones de ratones infartados los cuales fueron inyectados con células derivadas de la médula ósea que expresan el antígeno de células madre de c-kit y los cardiomiocitos derivados del donante regeneran hasta un 68% de células y estructuras vasculares del infarto, recuperando la función cardíaca global (73,74).

Las células progenitoras endoteliales, también llamados angioblastos, evidenciaron que al incorporarse en la vasculatura del infarto, reducen la apoptosis de los cardiomiocitos y la mejora de la función cardíaca (75). La diferenciación de células mesenquimales en cardiomiocitos puede ocurrir in vitro e in vivo; mejorando la función cardíaca y creando procesos de inducción de la angiogénesis en vasos pequeños y grandes (76).

Hasta el momento se han aislado al menos cuatro poblaciones de células indiferenciadas que expresan C-KIT, MRD-1, isl-1 o sca-1 en condiciones neonatales o en respuesta a un eventos de isquémicos (77). Algunos estudios, utilizan estrategias tecnológicas de marcaje genético, en el cual garantizan el mapa de ubicación de poblaciones de células indiferenciadas, estas células se presentan en el desarrollo, envejecimiento e hipertensión arterial. Las técnicas de mapeo incrementaran nuestra comprensión de estas poblaciones celulares que contribuyen en la renovación de los cardiomiocitos y la vasculatura después de una lesión o envejecimiento (23).

### **ENSAYOS VINCULADOS CON LA TERAPIA CELULAR:**

#### **Ensayo BOOST:**

Cabe destacar el primer estudio a gran escala que utilizaba el trasplante de células de médula ósea fue el ensayo BOOST, que incluyó un total de 60 pacientes (78–81). Durante este estudio se realiza transferencia intracoronaria de células autólogas de médula ósea, con el objetivo de mejorar la recuperación de la función del ventrículo izquierdo en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo con elevación de ST. Sin embargo, los estudios clínicos que abordaron

## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

los efectos del trasplante solo evidenciaron efectividad de corto plazo abarcando un periodo de 3 a 6 meses (82,83).

### **Ensayo TOPCARE-AMI:**

Las estrategias y los avances en el tratamiento farmacológico de reperfusión modernas han dado lugar a una creciente proporción de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que sobrevive con un deterioro significativo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Los datos obtenidos en el ensayo (TOPCARE-AMI) sugieren que el incremento de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) observada 4 meses después de la transferencia intracoronaria de células de medula ósea, se mantiene después de 12 meses, sin embargo, la interpretación de estos resultados se ve obstaculizada por el hecho de que el estudio (TOPCARE-AMI) fue diseñado como un ensayo de seguridad y viabilidad, por lo tanto no incluyó un grupo de control aleatorio (82).

### **Ensayos Clínicos MAGNUM:**

Con el paso de los años y la inclusión de diferentes ensayos clínicos como el “Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM)”; plantea que la regeneración del miocardio isquémico está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la baja retención celular. En este proceso isquémico, la matriz extracelular está comprometida significativamente; motivo por el cual sería de gran utilidad asociar y evaluar la viabilidad de un procedimiento destinado a regenerar células del miocardio y restaurar la función de la matriz extracelular (84). El uso del ecosistema celular favorece la retención de células intramiocárdicas y promueve la supervivencia celular (85–87).

### **Estudio STAR-HEART:**

El estudio STAR-Heart, demuestra que la terapia con células madre de la médula ósea mejora el rendimiento ventricular, la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El estudio incluyó a 391 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica como resultado de la cardiopatía isquémica, con un diagnóstico definido por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 35% o menos. De estos, 191 pacientes (con un promedio de clase de la NYHA 3.22) aceptaron una terapia intracoronaria de células madre de médula ósea, que se les ofreció entre 2003 y 2005. La médula ósea se extrajo de la cresta ilíaca del paciente y se aislaron e identificaron las células mononucleares.

Las células se infundieron directamente en la arteria relacionada con el infarto a través de un catéter de balón de angioplastia. La inflación del balón fue importante para evitar el flujo de células negras y extender el tiempo para que las células migren hacia el área del infarto (88–90). El estudio reunió 20 pacientes con cicatrices miocárdicas pos isquémicas del ventrículo izquierdo, bajo indicación quirúrgica. A la mitad de los pacientes se le realizó una implantación en el lugar de la cicatriz de una matriz de colágeno con células madre (cardiomioplastía celular) de medula ósea. Generando un aumento del grosor de la cicatriz del infarto con tejido viable, de esta manera ayuda a normalizar la pared cardíaca en las regiones lesionadas, lo que limita la remodelación ventricular, recuperando la función diastólica (91).

La evolución de los pacientes con siembras celulares pluripotentes, evidencia que el implante de células nativas continua siendo un mecanismo de auto renovación del miocardio insuficiente para resolver el daño al corazón (84,92). Es necesario destacar que ninguno de los grupos tratados con células o con sembrados de células en matriz evidenció taquicardias ventriculares sostenidas (84). Así mismo, se evidenció una reducción del 62% del área infartada en un periodo de 6 meses. Sin



## **“Mecanismos biológicos y moleculares de la remodelación en el infarto agudo de miocardio”**

embargo, se detalló un aumento significativo en la FEVI en los grupos a los  $10 \pm 3,5$  meses de seguimiento (84).

### **Ensayo clínico SCIPIO:**

En el ensayo clínico SCIPIO (cardiac Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic cardiomyopathy), evalúa el uso de CSCs autólogas c-kit+, con el objetivo de mejorar la función cardiaca después de infarto agudo de miocardio. Las células se administran cuatro meses después de haber hecho cirugía de revascularización miocárdica, cuando el efecto de ésta ha alcanzado su máximo. El ensayo SCIPIO en el 2012 alcanza la fase 1, aún no hay resultados concluyentes, pero no se han reportado efectos adversos a la inyección de las CSCs (93).

### **Ensayo clínico CAREMI:**

Este ensayo clínico ha sido promovido en el marco del proyecto europeo CAREMI (acrónimo de Cardio Repair European Multidisciplinary Initiative), que cuenta con la participación de diferentes centros hospitalarios de España, Francia y Bélgica. Este estudio está dirigido a confirmar la seguridad y eficacia de la terapia basada en células madre cardíacas alogénicas (procedentes de un donante) para tratar pacientes con infarto de miocardio. El estudio se encuentra en sus primeras fases y dio inicio en el primer periodo del 2015, actualmente se encuentra en segunda fase. El producto desarrollado son células multipotentes cardíacas (CMC) alogénicas que se administran por vía intracoronaria de forma sencilla y segura. Los resultados preclínicos indican que la administración de CMC durante la primera semana tras el infarto, cuando la situación clínica se ha estabilizado, promueven una importante regeneración cardiaca. En paralelo, el consorcio CAREMI está desarrollando terapias complementarias, entre las cuales se encuentra el desarrollo de micropartículas que, tras cargarlas con factores con actividad terapéutica, permitan actuar sobre el lecho cardiaco mejorando su evolución (94).

### **CONCLUSION:**

La posibilidad de inducir el desarrollo de cardiomiocitos en el corazón adulto es una estrategia prometedora en el tratamiento de enfermedades como la insuficiencia cardiaca, la hipertrofia o la cardiopatía isquémica. Así, en los últimos años, el número de publicaciones en esta área se ha multiplicado sin embargo el conocimiento parece no haber avanzado mucho, aun se requiere de más estudios y de implementar toda la evidencia en conjunto.

La terapia celular vincula múltiples procesos fisiológicos asociados a la interacción célula- matriz, lo que permite generar un tejido con la capacidad de responder al implante y de esta manera sustituir o regenerar los tejidos lesionados o isquémicos. El conocer las bases fisiopatológicas permite descubrir nuevas alternativas de tratamiento y mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

### **TEORÍA DE LA MEJOR TERAPIA EN LOS PACIENTES INFARTADOS / FALLA CARDIACA**

1. Insertar biomatriz en la zona del infarto antes de poner las células nuevas.
2. Inducir el factor de crecimiento VEGF-C.
3. Inhibir la ruta Hippo
4. Terapia con células madre
5. Inducir el factor de estimulación de colonias de granulocitos (GCSF).
6. Modificar en las células a trasplantar factores genéticos
7. Manejo integral de falla cardiaca

## REFERENCIAS

1. Isabel García Peláez; Manuel Arteaga Martínez; Edgar Gordillo Hernández; Teresa I. Fortoul van der Goes. Sistema Cardiovascular. Histología y biología celular. Tercera. Mc Graw Hill; 2017.
2. Eng-Ceceña L. Biología molecular de la insuficiencia cardíaca. Arch Cardiol Mex. 2007;77(4):94–105.
3. Jhan Sebastian Saavedra., Luisa Fernanda Zúñiga. J, Vásquez-López., Carlos Alberto Navia Amézquita., Lyda Patricia Mosquera Sánchez. SIFB. La matriz extracelular: un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. Morfolia. 2015;7(1):12–32.
4. Libby P. Atherosclerosis: Disease Biology Affecting the Coronary Vasculature. Am J Cardiol [Internet]. Elsevier; 2006 Dec 18 [cited 2019 Apr 20];98(12):S3–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914906017413>
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. NIH Public Access; 2012 Sep [cited 2019 Apr 20];32(9):2045–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895665>
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2002 Mar 5 [cited 2019 Apr 20];105(9):1135–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0902.104353>
7. Klein LW, Nathan S. Coronary artery disease in young adults. J Am Coll Cardiol [Internet]. Elsevier; 2003 Feb 19 [cited 2019 Apr 20];41(4):529–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702028619?via%3Dihub>
8. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med [Internet]. 2005 Apr 21 [cited 2019 Apr 20];352(16):1685–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra043430>
9. Coll Muñoz Y, De Jesús F, Carvajal V, González Rodríguez C. Acute Myocardial Infarction. An Update of the Clinical Practice Guideline. Rev Finlay [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 11];6(2):170–90. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v6n2/rf10206.pdf>
10. Rienks M, Papageorgiou AP, Frangogiannis NG, Heymans S. Myocardial extracellular matrix: An ever-changing and diverse entity. Circ Res. 2014;114(5):872–88.
11. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca aguda. Rev Española Cardiol [Internet]. Elsevier; 2015 Jun 1 [cited 2019 Apr

- 20];68(6):514–25. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893215001281>
12. Lockhart M, Wirrig E, Phelps A, Wessels A. Extracellular matrix and heart development. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Mar 28];91(6):535–50. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618406>
  13. Montesino NM, Figueredo MR, García YP, Collazo LM. Péptido Natriurético tipo B. Utilidad clínica. *Rev Med Isla la Juv* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2019 Apr 20];1(14):115–33. Available from:  
<http://www.remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/58/124>
  14. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A M-RE. Stem cell treatment following a heart attack. *Cochrane Hear Gr*. 9(CD006536.):DOI: 10.1002/14651858.CD006536.pub4.
  15. Guillermo Fernández. Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca terminal. *Cardiol Mex*. Vol. 71(Supl. 1):S51–3.
  16. GRIDELLI B RG. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med*. 2000;343(1):404–410.
  17. LIVI U CP. Heart donor management and expansion of current donor selection criteria. *J Hear Lung Transpl*. 2000;19(1):S43–S48.
  18. JEFFREY DH. LE. The registry of the international society for heart and lung transplantation: sixteenth official report -1999. *J Hear Lung Transplant*. 2000;18(7):611–26.
  19. TAYLOR D. Immunosuppressive therapies after heart transplantation: best, better, and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 15(1):108–114.
  20. Daniel A Jones. Terapia celular en la enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2013;28(doi:10.1136/heartjnl-2011-301540):247–56.
  21. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares. Sitio Web Mundial. 2017.
  22. Everardo Valdés Pacheco., Alberto Morrees Abella. NLAD. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 1998;14(6):590–4.
  23. Tara L. Rasmussen. Getting to the Heart of Myocardial Stem Cells and Cell Therapy. *Circulation*. 2011;123(1):1771–9.
  24. Lloyd-Jones D, Adams RJ BT. Heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(1):e46–e215.
  25. Lee S-J, Lee C, Kang S, Park I, Kim YH, Kim SK, et al. Angiopoietin-2 exacerbates cardiac hypoxia and inflammation after myocardial infarction. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2018 Nov 13];128(11):5018–33. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295643>

26. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res* [Internet]. NIH Public Access; 2011 Sep 30 [cited 2018 Nov 11];109(8):923–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960725>
27. Aurelio Mendoza-Medellín. GT-V. Metabolismo energético del corazón normal e infartado. *Ciencias la Salud Humana* [Internet]. 2002 [cited 2018 Nov 12];9(3). Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10490308>
28. Mariana Cañas Arboleda. NDF-S. Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas. *Ing y Cienc* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 12];23(26):233–268. Available from: <http://www.eafit.edu.co/ingciencia>
29. Eva Muñoz Conejero. PARTICIPACIÓN DE LOS CANALES DE CALCIO Y LAS MITOCONDRIAS EN LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR. Universidad de Valladolid; 2013.
30. Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2009 Feb 1 [cited 2019 Apr 20];62(2):199–209. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893209701629>
31. Y. Ikeda, S. Sciarretta, N. Nagarajan, S. Rubattu, M. Volpe, G. Frati A, J. Sadoshima. “New Insights into the Role of Mitochondrial Dynamics and Autophagy during Oxidative Stress and Aging in the Heart.” *J Oxidative Med Cell Longev*. 2014;1(1):238, 239, 240.
32. Chimenti I, Smith RR, Li TS, Gerstenblith G, Messina E, Giacomello A, Marban E. Chimenti I, Smith RR, Li TS, Gerstenblith G, Messina E, Giacomello A, Marban E. Chimenti I, Smith RR, Li TS, Gerstenblith G, Messina E, Giacomello A ME. Relative roles of direct regeneration versus paracrine effects of human cardiosphere-derived cells transplanted into infarcted mice. *Circ Res*. 2010;106(1):971–980.
33. Maxeiner H, Krehbiehl N, Muller A, Woitasky N, Akin Maxeiner H KN. New insights into paracrine mechanisms of human cardiac progenitor cells. *Eur J Hear Fail*. 2010;12(1):730 –737.
34. Michael Hristov CW. Myocardial Infarction and Inflammation. *Circ Res* [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 13];116:781–3. Available from: <http://circres.ahajournals.org>
35. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction [Internet]. *Cardiovascular Research*. 2002 [cited 2018 Nov 13]. Available from: [www.elsevier.com/locate/cardiores](http://www.elsevier.com/locate/cardiores)
36. Manso AM, Elsherif L, Kang SM, Ross RS. Integrins, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: Potential implications for cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):574–84.

37. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* [Internet]. 2006 May [cited 2018 Nov 12];151(5):1101.e1-1101.e8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644343>
38. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2000 Mar 7 [cited 2018 Nov 12];1477(1-2):267-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708863>
39. Sternlicht MD, Werb Z. How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2001 Nov [cited 2018 Nov 13];17(1):463-516. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687497>
40. Olszyński K, Zimowska M. Structure and function of matrix metalloproteinases. *Postepy Biochem* [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 13];55(1):76-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514468>
41. Furenes EB, Opstad TB, Solheim S, Lunde K, Arnesen H, Seljeflot I. The influence of autologous bone marrow stem cell transplantation on matrix metalloproteinases in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction. *Mediators Inflamm* [Internet]. Hindawi; 2014 Sep 11 [cited 2018 Nov 11];2014:385901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294955>
42. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2018 Nov 13];11:1696-701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368548>
43. Le-Buu Pham T, Van Pham P. The effects of transplanted cells in stem cell therapy for myocardial ischemia. 2016 [cited 2018 Nov 11]; Available from: [www.bmrat.org](http://www.bmrat.org)
44. Lorier G, Touriño C, Kalil RAK. Angiogênese coronariana como resposta endógena da isquemia miocárdica no adulto. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2011 Dec [cited 2018 Nov 13];97(6):e140-8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011001500019&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011001500019&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)
45. Zhao T, Zhao W, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: Role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction. *Microvasc Res* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Nov 13];80(2):188-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362592>
46. Wang B, Cheheltani R, Rosano J, Crabbe DL, Kiani MF. Targeted Delivery

- of VEGF to Treat Myocardial Infarction. 2013 [cited 2018 Nov 13]. p. 307–14. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-4989-8\\_43](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-4989-8_43)
47. Gollmann-Tepeköylü C, Lobenwein D, Theurl M, Primessnig U, Lener D, Kirchmair E, et al. Shock Wave Therapy Improves Cardiac Function in a Model of Chronic Ischemic Heart Failure: Evidence for a Mechanism Involving VEGF Signaling and the Extracellular Matrix. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2018 Nov 13];7(20):e010025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30371289>
  48. Leach JP, Heallen T, Zhang M, Rahmani M, Morikawa Y, Hill MC, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction. *Nature* [Internet]. 2017 Oct 4 [cited 2018 Nov 13];550(7675):260–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976966>
  49. Saavedra-Torres JS, Adolfo López Garzón N, Fernanda Zúñiga-Cerón L. La matriz extracelular en el infarto agudo de miocardio [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 13]. Available from: <http://bdigital.unal.edu.co/68126/1/68072-352875-1-PB.pdf>
  50. Oh Y, Wei H, Ma D et al. Clinical applications of patient-specific induced pluripotent stem cells in cardiovascular medicine. *Heart*. 2012;98(1):443–9.
  51. Okita K, Nagata N YSI. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Circ Res*. 2011;109(1):720–1.
  52. Efe JA, Hilcove S, Kim J et al. Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy. *Nat Cell Biol*. 2011;13(1):215–22.
  53. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell*. 2010;142(1):375–86.
  54. Hierlihy, A.M., Seale, P., Lobe, C.G., Rudnicki, M.A., and Megeney LA. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett*. 2002;530(1):239–243.
  55. Roberto J, Evia B. Cardiomioplastia : El papel de las células madre en la regeneración miocárdica. *Rev Mex Patol Clin*. 2009;56:50–65.
  56. Osawa M, Hanada K, Hamada H NH. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* (80- ). 1996;273(1):242–245.
  57. Johansson CB, Svensson M, Wallstedt L, Janson AM FJ. Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res*. 1999;253(1):733–736.
  58. Krampert M, Chirasani SR, Wachs FP, Aigner R, Bogdahn U, Yingling JM, Heldin CH, Aigner L HR. Smad7 regulates the adult neural stem/progenitor cell pool in a TGF- $\beta$  and BMP-independent manner. *Mol Cell Biol*. 2010;30(1):3685–3694.

59. Weaver CV GD. Regenerative biology: a historical perspective and modern applications. *Regen Med.* 2008;3(1):63– 82.
60. Sanchez Alvarado A. Regeneration in the metazoans: why does it happen? *Bioessays.* 2000;22(1):578 –590.
61. Kai C. Wollert HD. Clinical Applications of stem cells for the heart. *Circ Res.* 2005;96:151–63.
62. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG et al. AC 133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood.* 1997;90(1):5002–12.
63. Bassat E., Mutlak YE., Genzelinakh A., Shadrin IY., Baruch Umansky K., Yifa O., Kain D., Rajchman D., Leach J., Riabov Bassat D., Udi Y., Sarig R., Sagi I., Martin JF., Bursac N., Cohen S. TE. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature.* 2017;547(7662):179–184.
64. Morikawa Y., Heallen T., Leach J., Xiao Y. MJ. Dystrophin-glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation. *Nature.* 2017;547(7662):227–31.
65. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. *Nature.* 2001;414(1):88–91.
66. E.J. van den Bos. WJ van der G. Cell transplantation for cardiac regeneration: where do we stand? *Neth Hear J.* 16(3):88–95.
67. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410(1):701–5.
68. Taylor DA., Atkins BZ., Hungspreugs P., Jones TR., Reedy MC., Hutcheson KA. et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal muscle myoblast transplantation. *Nat Med.* 1998;4(1):929–33.
69. Reinecke H, Poppa V MC. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34(1):241–9.
70. Reinecke H, Minami E, Poppa V MC. Evidence for fusion between cardiac and skeletal muscle cells. *Circ Res.* 2004;94(1):56–60.
71. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD MC. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol.* 2000;149(1):731–40.
72. Rubart M, Soonpaa MH, Nakajima H FL. Spontaneous and evoked intracellular calcium transients in donor-derived myocytes following intracardiac myoblast transplantation. *J Clin Invest.* 2004;114(1):775–83.
73. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer

- K et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425(1):968–73.
74. Laflamme MA MC. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol*. 2005;23(1):845–56.
75. 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 Hear Circ Physiol*. 2004;287(1):H525–32.
76. 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(1):697–705.
77. Doris A. Taylor. Fundamentos de la terapia celular para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares: no hay una célula adecuada para todo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;Vol. 62(Núm.09):1032–44.
78. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):92–5.
79. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months’ follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance STelevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. 2006;113(1):1287–94.
80. 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(1):113–21.
81. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(1):1210–21.
82. Gerd P., Meyer, Kai C., Wollert, Joachim Lotz, Jan Steffens PL. Intracoronary Bone Marrow Cell Transfer After: Myocardial Infarction Eighteen Months’ Follow-Up Data From the Randomized, Controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) Trial. *Circulation*. 2006;113(1):1287–94.
83. Mingliang R, Bo Z, Zhengguo W. Stem cells for cardiac repair: status, mechanisms, and new strategies. *Stem Cells Int [Internet]*. Hindawi Limited; 2011 [cited 2018 Nov 11];2011:310928. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776280>
84. Juan C. Chachques. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): Clinical Feasibility Study. *Soc Thorac Surg*. Volume 85(Issue 3):Pages 901–908.



85. Laflamme, M.A. and Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol.* 2005;23(1):845–856.
86. Piao, H., Kwon, J.S., Piao S et al. Effects of cardiac patches engineered with bone marrow-derived mononuclear cells and PGCL scaffolds in a rat myocardial infarction model. *Biomaterials.* 2007;28(1):641–649.
87. Barandon, L., Couffinhal, T., Dufourcq P et al. Repair of myocardial infarction by epicardial deposition of bone-marrow-cell-coated muscle patch in a murine model. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):1409–1417.
88. Strauer BE, Yousef M SC. The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):721–9.
89. Perin EC, Silva GV, Henry TD et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J.* 2011;161(3):1078–87.
90. Hu S, Liu S, Zheng Z et al. Isolated coronary artery bypass graft combined with bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):2409–15.
91. Messina, E., De Angelis, L., Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res.* 2004;95(1):911–921.
92. Pfeffer, M.A. and Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction (Experimental observations and clinical implications) . *Circulation.* 1990;81(1):1161–1172.
93. T. H. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2:58–67.
94. Complejo Hospitalario de Navarra. El CHN prueba la efectividad del tratamiento del infarto agudo con células madre cardíacas. *Gobierno de Navarra.* 2017;4.

**EDICIÓN ESPECIAL: REVISIÓN DE TEMA**



**Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad  
del Cauca.**

**Carrera 6 N° 13N-50 Popayán, sector de La Estancia  
Teléfonos: 8209870 8209800 - 8209900 ext. 2717  
Correo electrónico: [fsalud@unicauca.edu.co](mailto:fsalud@unicauca.edu.co)**