ARTICULO DE REVISION

Terapia celular en cirugía cardiovascular

Mario Zanolli de S[a], Jorge Vega C[a], Ricardo Zalaquett S.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

[a]Internos de 7º año de Medicina.

Resumen

Los procedimientos actuales de revascularización coronaria no solucionan el problema del tejido cardíaco perdido ni tampoco ofrecen reemplazo de los cardiomiocitos muertos. Con los avances en el conocimiento de la biología cardiovascular y los resultados prometedores en los modelos animales, ha crecido el número de estudios clínicos respecto a la terapia celular como tratamiento alternativo o coadyuvante a la cirugía. En este estudio revisamos la literatura disponible, clínicamente relevante, acerca de la terapia celular como tratamiento complementario a la cirugía cardíaca. Para esto se realizó una búsqueda bibliográfica en The Nacional Library of Medicine`s Pub Med Database, considerándose además una revisión de las referencias disponibles. La literatura muestra que éste es un procedimiento relativamente seguro, aunque la mayoría de los estudios son pequeños, no randomizados y no controlados. Sin embargo, los trabajos muestran mejoría en la fracción de eyección y en la capacidad funcional, abriendo una alternativa nueva en el tratamiento de la enfermedad coronaria y sus complicaciones, pero serán necesarios trabajos randomizados y controlados en cirugía cardíaca para evaluar la real efectividad de la terapia celular, los que deberán efectuarse en el futuro próximo.

Palabras Clave. Angina, revascularización miocárdica, cirugía coronaria, terapia celular

Cellular therapy in cardiovascular surgery

The current procedures for coronary revascularization do not solve the problem of myocardial loss neither replace cardiomyocites. With the advances in knowledge of cardiovascular biology and the promising results in animal models, the number of clinical studies about cellular therapy as alternative or coadyuvant treatment in cardiovascular surgery have grown considerably. In this study we review the clinically relevant literature about cellular therapy as a complementary treatment to surgery. A bibligraphical search was performed in The Nacional Library of Medicine`s Pub Med Database, also considering a review of the references. The literature shows that the procedure is safe, although the majority of studies are small, uncontrolled and not randomized. The results show an improvement in the ejection fraction and functional capacity, opening a new alternative in the treatment of coronary disease and its complications. However, new controlled randomized studies are needed to evaluate the real efectiveness of cellular therapy in cardiac surgery.

Key words: Angina, Revascularization, Coronary artery bypass surgery, Cellular Therapy

Recibido el 3 de julio de 2007, aceptado el 25 de julio de 2007

Rev Chil Cardiol 2007; 26: 191-197

Correspondencia: Dr. Ricardo Zalaquett S.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago de Chile - Cirugía Cardíaca 6º piso
Tel.: 633 3030 - 354 3231 - Fax: 639 0108
Correo Electrónico: rzalaque@med.puc.cl

Introducción

Ya no es posible sostener que el corazón es un órgano compuesto por cardiomiocitos totalmente diferenciados e incapaces de regenerarse. Basta ver el caso del pez zebra, el cual puede regenerar totalmente su corazón después de una resección del 20% del ventrículo. ¿Será posible aprender a tratar pacientes con las llamadas células madre? Capaces de auto renovarse, transformarse en células progenitoras y diferenciarse hacia una línea celular especializada como los cardiomiocitos, las células madre aparecen como el nuevo desafío. Si bien la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) es un procedimiento probado por más de 40 años para el tratamiento de la enfermedad coronaria y la miocardiopatía isquémica, y en el último tiempo los esfuerzos en la innovación han incluido numerosos avances como sistemas robóticas quirúrgicos, disección de la arteria mamaria interna por vía endoscópica, by pass coronario mínimamente invasivo, revascularización híbrida o mejoría en la tecnología empleada para las anastomosis[5], el problema sigue siendo importante.

La mitad de las muertes en los países desarrollados y en vías de desarrollo son de causa cardiovascular[2]. Existe, además, una población de pacientes que sólo obtiene eventuales beneficios de procedimientos complejos y caros, como el transplante cardíaco o el apoyo con aparatos de asistencia ventricular. Es ahí donde la terapia celular podría tener un rol, porque ofrece una alternativa al problema del tejido cardíaco irreversiblemente perdido. Así, alentados por los avances en el conocimiento de la biología cardiovascular y los resultados prometedores en los modelos animales, ha crecido el número de estudios clínicos respecto a la terapia celular como alternativa o coadyuvante a la cirugía.

El propósito de este estudio fue revisar la literatura disponible, clínicamente relevante, acerca de la terapia celular y específicamente como procedimiento complementario a la CRM.

Método

Se realizó una búsqueda en *The Nacional Library of Medicine`s Pub Med Database.* Las palabras claves y combinación de palabras incluidas en la búsqueda fueron los términos indexados en el Medical Subject Headings (MeSH): cardiovascular surgical procedures, cardiac surgical procedures, stem cells, totipotent stem cells, hematopoietic stem cells, multipotent stem cells. Se aplicaron límites a trabajos hechos en humanos, estudios clínicos, estudios clínicos randomizados controlados y revisiones. Los resultados se restringieron considerando las publicaciones clínicamente relevantes y que habían sido aprobadas por el comité de ética del hospital respectivo. También fueron considerados los trabajos seleccionados de una revisión de las referencias de los trabajos obtenidos de la primera búsqueda.

Resultado

Son varios los trabajos que informan que células progenitoras se movilizan frente a un infarto[3,11,18]. Así, en un trabajo de Werner et al. se midió la cantidad de células endoteliales progenitoras por su marcador CD34 en 519 pacientes con enfermedad coronaria[4]. Se encontró que los niveles aumentados de estas células se asociaban a una disminución del riesgo de morir por causa cardiovascular: existía una relación entre los niveles circulantes de células progenitoras endoteliales y el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

Por otra parte, hay diversos tipos celulares que se han descrito con propiedades pluripotentes. Las primeras en ser descritas fueron las de la médula ósea, pero pronto aparecieron muchas otras estirpes y fuentes de células. Casi todos los tipos han demostrado algún grado de eficacia en modelos animales, aunque los mecanismos de acción no están del todo claros. Generalizando, se puede hablar de 3 clases de células pluripotenciales: (1) células de origen somático, (2) derivados de médula ósea (células madres hematopoyéticas, células endoteliales progenitoras, células mesenquimáticas) y (3) la alternativa embrionaria. A su vez, ellas pueden ser categorizadas anatómica y funcionalmente, ya sea por marcadores de superficie celular, por factores de transcripción o por las proteínas que expresan.

Un tipo celular, los mioblastos esqueléticos o también llamados células satélites, son precursores del músculo esquelético. Se encuentran bajo la membrana basal de fibras musculares en estado quiescente, con el potencial de diferenciarse frente a la pérdida de fibras como respuesta a alguna injuria. Si bien se ha podido demostrar un acoplamiento eléctrico con los

cardiomiocitos nativos al momento del implante de mioblastos esqueléticos, este linaje celular ha mostrado una mejoría en la función sistólica y diastólica del corazón[11]. Una ventaja comparativa que tendría este grupo celular sería su mayor resistencia a la isquemia, además de que se encuentra en un estado de diferenciación intermedia, confiriéndole cierta resistencia a una proliferación neoplásica.

Por otra parte, algunos trabajos muestran la presencia de células madre propias del tejido cardíaco, capaces de diferenciarse a cardiomiocitos o derivar en procesos de neovascularización del tejido[6-7]. Sin embargo, aún no se ha respondido la siguiente pregunta: ¿Son estas células originales del corazón o provienen de la circulación? Y si efectivamente están en el corazón, ¿por qué no lo reparan eficazmente después de un infarto? En una revisión reciente se señala que la teoría acerca de que el corazón tendría capacidad autoregenerativa aún no ha sido definitivamente probada, destacando algunas publicaciones que pondrían en duda esta afirmación[8].

Finalmente, el estroma de la médula ósea está compuesto de adipocitos, células del sistema nervioso y vascular, junto con las células hematopoyéticas. En respuesta a la isquemia miocárdica hay movilización de células de médula ósea[9-10]. Frente a este hecho, la hipótesis de que participan células de médula ósea en la regeneración miocárdica es factible. Estas células pueden cosecharse directamente (con un trocar desde la cresta iliaca) o desde una vía periférica producto de la movilización celular (con factor estimulante de colonias de granulocitos). Por este mismo método se pueden cosechar células endoteliales progenitoras, que están definidas por marcadores de superficie CD133, CD34 y por su capacidad para incorporarse a sitios de neovascularización y posterior diferenciación hacia células endoteliales *in situ*[11]. Sin embargo, Murry et al cuestionan la capacidad de las células de médula ósea para diferenciarse a cardiomiocitos, aunque no refutan el hecho de que el tratamiento mejore la función cardíaca después de un infarto.

Complicaciones. La principal complicación de un procedimiento es que éste no resulte o que añada solamente morbilidad, sometiendo al paciente a un riesgo innecesario. Como aún no está demostrada la real eficacia de este tratamiento, la atención actual se centra en la búsqueda de su utilidad y sus posibles complicaciones[2,5,8,11,13]. Se describe el riesgo teórico de tumorigenidad de las células madre, ya que éstas son de linajes altamente indiferenciados y por lo tanto pluripotenciales, con el consiguiente riesgo de generar estirpes celulares sin la capacidad de autolimitarse y terminando en un proceso tumoral. Como el implante celular hasta el momento se ha planteado desde células alogénicas, sería muy difícil una respuesta autoinmune importante, como las que sí vemos en los transplantes. Por otra parte, se han descrito complicaciones propias del procedimiento, como una microembolización después de inyección intracoronaria o el riesgo de pinchar una zona necrótica friable y perforar el ventrículo durante una cirugía. Igualmente, se han levantado voces de alerta respecto a su efecto mitogénico y al procedimiento intracoronario de implante celular: ¿No aumentaría esto el riesgo de reestenosis coronaria?

Por otra parte, la terapia celular podría hacer al corazón más propenso a generar arritmias malignas. En el trabajo de Menasche[13], 4 de 10 pacientes tuvieron que recibir un desfibrilador implantable. Igualmente, se ha sugerido que aunque los cardiomiocitos implantados pueden mejorar la contractilidad y la función cardíaca, ellos no expresarían los discos intercalados N-cadherina o la conexina 43, por lo que no se lograría una conexión eléctrica adecuada con el tejido nativo, lo que a su vez podría degenerar en procesos de ectopía ventricular malignos[11,13].

Estudios Clínicos.

A pesar de lo anterior, rápidamente comenzaron a aparecer trabajos sobre terapia celular, en los que el implante celular es efectuado por distintas vías: intravenosa (sistémica), transendocárdica (catéter), transepicárdica (in situ) y transcoronaria. En dos estudios de revascularización quirúrgica miocárdica[13-14], donde se implantaron mioblástos esqueléticos vía transepicárdica durante la CRM, se demostró una mejoría en la contractilidad regional y un aumento de la fracción de eyección (FE). Sin embargo, no hubo grupo control, por lo que no se puede hacer la asociación del implante de células con la mejoría observada.

En la revisión reciente de Wollert[11] se describen 5 trabajos adicionales en pacientes con miocardiopatía isquémica. Tres de ellos son transepicárdicos, uno transendocárdico y otro intracoronario. La mayoría reporta resultados favorables, reflejados en un aumento de la motilidad regional de las paredes ventriculares o mejoría de la FE, pero no tenían grupo control y no eran de más de 12 pacientes (la mayoría con mioblastos). Por otra parte, Assmus[15] reporta que la vía intracoronaria utilizada en 51 pacientes tratados con células derivadas

de médula ósea produjo una mejoría de la FE en éstos.

Respecto al resto de los métodos de inyección, la vía transepicárdica tiene la ventaja de que por ser realizada durante la CRM, permite al cirujano una visualización directa del miocardio, eligiendo éste las zonas de inyección que le parecen más apropiadas y de modo bastante preciso (zona cercana a la cicatriz del infarto). La dificultad que tiene esta vía es que es difícil evaluar la mejoría real que aporta la terapia celular habiendo una CRM simultánea.

Wollert et al[11] también presenta en su revisión 7 trabajos realizados por vía intracoronaria en el contexto de pacientes con infarto agudo al miocardio. Sólo 2 de esos trabajos reportan grupos control randomizados[16,17], con un máximo de 69 pacientes[16]. Como conclusión general se señala una mejoría de los grupos tratados, pero no se comentan los cambios en los grupos controles. Además, ninguno de esos estudios mostró mejoría en el volumen de fin de diástole. El de mayor seguimiento fue el del BOOST[17], con 18 meses de seguimiento, con mantención de un incremento significativo en la FE.

En relación a la movilización celular, mecanismo que mencionaremos muy tangencialmente, un estudio randomizado reciente informa una mejoría significativa en la FE al cuarto mes de aplicado el factor estimulante de colonias de granulocitos. Sin embargo, aunque efectivamente hubo un aumento *per-sé* de la FE en el grupo tratado, una disminución inesperada en la FE del grupo control magnificó la diferencia entre los grupos.

Terapia celular y la CRM.

Ya antes mencionamos los trabajos de Menasche[13]y Herreros[14], que fueron de los primeros que se realizaron combinando esta nueva terapia con la CRM, aunque fueron trabajos no randomizados, pequeños y sin grupo control. Al igual que ellos, Ozbaran hizo un trabajo en 6 pacientes con FE menor a 25% y malos lechos distales, sin grupo control y no randomizado, en quienes se inyectaron células durante la CRM. Con un seguimiento de 4 a 10 meses, 5 mejoraron su capacidad funcional, de III-IV a I-II, siendo los más beneficiados en términos de FE aquellos con infartos más recientes[19]. El paciente restante falleció de sepsis a 6 semanas del alta hospitalaria.

Hasta el momento existe un solo trabajo que es prospectivo, controlado y randomizado. En éste, la metodología consistió en la inyección subepicárdica de células mononucleadas durante la CRM sin circulación extracorpórea (10 tratados). En todos los pacientes se efectuó un injerto de arteria mamaria interna izquierda a la arteria descendente anterior. Los pacientes tratados tuvieron un aumento significativo en la FE ($p<0.001$) desde el primer mes respecto al grupo control, lo que se mantuvo a los 6 meses sin cambios (FE 46% versus 37%). No se reportaron complicaciones cardíacas graves.

Las características de los estudios de terapia celular asociados a CRM y sus resultados se resumen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. CRM y Terapia Celular. Características Estudios Clínicos

Estudio	ERC	n	FE% Pre Op	Estudio Coronario	Células	Momento de Tratamiento post infarto	Seguimiento
Menasche[13]	No	10 Tratados	24 ± 4%	No reportado	Mioblastos	3-228 meses	10.9 meses
Herreros[14]	No	11 Tratados	36 ± 8%	No reportado	Mioblastos	3-168 meses	6.5 meses
Siminiak[21]	No	10 Tratados	25-40%	E3V n=4 E2V n=6	Mioblastos	4-108 meses	12 meses
Chachques[22]	No	20 Tratados	28 ±3%	No reportado	Mioblastos	No reportado	9-19 meses
Stamm[23]	No**	21 Tratados 21 Controles	36 ± 11%	No reportado	Médula Osea	2 semanas a 36 meses	6 meses
Patel[20]	Si	10 Tratados 10 Controles	29.4% ± 3.6 30.7% ± 2.5	No reportado	Médula Osea	No reportado*	6 meses
Mocini[24]	No**	18 Tratados 18 Controles	46% ± 6 48% ± 8	Sólo se informa que la mayoría tiene E3V	Médula Osea	No reportado	12 meses
Ozbaran[19]	No	6 Tratados	21% ± 3%	E3V + mal lecho distal n=1 E3V n=2 E2V n= 3	Mononucleares Periféricos	1-120 meses	4 – 10 meses
Yaoita[25]	No	10 Tratados	No evaluado	E3V n=6 E2V n=3 E1V n=1	Médula Osea	No reportado	5-32 meses

ERC: estudio randomizado controlado, FE: fracción de eyección, E3V: enfermedad de 3 vasos, E2V: enfermedad de 2 vasos, E1V: enfermedad 1 vaso * Sólo 16 pacientes con infarto previo ** Controlado pero no randomizado

Tabla 2. CRM y Terapia Celular. Resultados Estudios Clínicos

Estudio	Resultado	Complicaciones
Menasche[13]	Mejoría de la media de la capacidad funcional de 2.7 a 1.6 y de la fracción de eyección de 24% a 32% (p<0.02).	4 pacientes requirieron desfibrilador implantable por Arritmias Ventriculares
Herreros[14]	A los 3 meses: fracción de eyección mejoró desde 35% a 53%. Mejoría en la motilidad segmentaria (p=0.0001). También hubo mayor viabilidad PET.	No hubo complicaciones reportadas
Siminiak[21]	Entre los 4 y 12 meses desde el procedimiento, se mantuvo un aumento de fracción de eyección desde 35.2% a 42.0% (p<0.05).	En los dos primeros pacientes hubo taquicardia ventricular sostenida, por lo que se añadió al protocolo el tratamiento profiláctico con infusión de amiodarona. Un paciente falleció al 7 día del postoperatorio por reinfarto.
Chachques[22]	Se reporta como una mejoría de todos los pacientes. Fracción de eyección subió desde 28% a 52% (p=0.03). Mejoría de la motilidad regional y de la capacidad funcional desde una media de 2.5 a 1.2. Mayor viabilidad en PET	No hubo complicaciones reportadas
Stamm[23]	En grupo Cirugía + Células, la fracción de eyección subió de 37 a 47%, mientras que en el grupo de Cirugía sola subió desde 37 a 41%. La diferencia es significativa (p=0.03). Mejoría de la perfusión al PET en 13 pacientes (grupo tratado)	Infección de estereotomía y sepsis en 1 paciente.
Patel[20]	Diferencia significativa en fracción de eyección a los 1,3 y 6 meses del procedimiento. 36.4% vs 42.1% (1 mes); 36.4% vs 45.5% (3 mes); 37.2% vs 46% (6 mes). P<0.001	Un paciente en el grupo tratado presentó un hematoma en el sitio de cosecha de médula ósea (cresta iliaca). No se presentaron otras complicaciones.
Mocini[24]	Mejoría en la fracción de eyección del grupo tratado desde 46% a 51% (p<0.05). En el grupo control, la mejoría fue desde 48% a 49%.	La incidencia de arritmias para el grupo control y el tratado fueron similares.
Ozbaran[19]	Solo en dos pacientes hubo una mejoría significativa en cintigrafía y PET. Sólo en 3 pacientes hubo mejoría significativa de fracción de eyección .	Un paciente hizo fibrilación auricular rápida en el postoperatorio y después murió a las 6 semanas por sepsis de origen no precisado. Un paciente hizo mediastinitis por staphylo coagulasa negativo.
Yaoita[25]	La captación del Tecnecio fue mayor en las áreas de los puentes y de las inyecciones, en comparación con la captación previa al tratamiento (p<0.05)	3 pacientes fallecieron (5-27 meses después de la cirugía). Autopsia reveló que un paciente tuvo un reinfarto (se consideró como vasoespasmo), mientras los otros dos tuvieron progresión de la enfermedad.

PET: Tomografía por emisión de positrones

Discusión

Hasta el momento, los distintos autores están relativamente convencidos de la seguridad de la terapia celular. Sin embargo, el procedimiento no ha demostrado ser objetivamente efectivo y no está claro el mecanismo del beneficio de la terapia celular.

No está demostrado de manera sistemática qué es lo que sucede con las células implantadas ni cuántas sobreviven al procedimiento. No tenemos evidencia suficiente para asegurar los mecanismos de acción de este tratamiento ni tampoco se han publicado seguimientos a largo plazo. ¿Funcionan porque se aplican junto a un procedimiento probado como una CRM? ¿Funcionan porque generan nuevos cardiomiocitos, mejoran la perfusión, tienen un efecto paracrino o de reclutamiento celular a nivel sistémico? Así mismo, ¿cómo afecta la inflamación postoperatoria de una cirugía mayor como la CRM en la adherencia celular tras el implante?

La mayoría de los estudios son pequeños, no randomizados y no controlados. Los tipos celulares utilizados son heterogéneos y los procedimientos no se han estandarizado. Sin embargo, esta evidencia clínica preliminar apunta a que una nueva herramienta podría estar surgiendo para enfrentar a la enfermedad coronaria y sus consecuencias. En líneas muy generales, la experiencia clínica y las ciencias básicas en la terapia celular han sido favorable, aunque todavía no está dilucidado el mejor tipo celular para cada escenario: ¿Inyección inmediatamente posterior al infarto o meses después, cuando hay una miocardiopatía isquémica crónica? ¿Vía transepicárdica durante una CRM? ¿Inyección percutánea intracoronaria o endomiocárdica? Igualmente, como la retención celular puede ser limitada, probablemente se necesitará apoyo genético y/o farmacológico para asegurar una mayor concentración celular en los sitios de siembra celular, independiente del método de implante.

Como quiera que sea, para los pacientes con daño miocárdico severo, la alternativa actual del transplante cardíaco es cara, donante dependiente y propensa a complicaciones como rechazo o autoinmunidad, entre otras, por lo que no sería un procedimiento capaz de satisfacer la mayor población de pacientes que requerirían un transplante. Así, la terapia celular puede ser una alternativa futura para tratar a este grupo de pacientes.

Finalmente, podemos sostener que estamos en los inicios de una interesante nueva época en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y el mejor de los esfuerzos por comprender los alcances de la terapia celular nos llevará a ofrecer más esperanzas a los pacientes cardiovasculares más enfermos, sin olvidar que el límite de la ciencia a veces puede cruzarse con los ámbitos de lo que es ético y de lo que no lo es, como lo puede ser el uso de células embrionarias, para lo que existen varias alternativas, como las que hemos discutido en esta revisión.

Referencias

1. POSS K, WILSON L, KEATING M. Heart regeneration in Zebrafish. Science 2002; 298: 2188-2190.
2. MATHUR A, MARTIN JF. Stem Cells and repair of the heart. Lancet 2004; 364: 183-191.
3. HILL JM, SYED MA, ARAI AE, POWELL TM, PAUL JD, ZALOS G, et al. Outcomes of Granulocyte colony-stimulating factor administration to patients with severe coronary artery disease. Circulation 2004; 110: 352.
4. WERNER N, KOSIOL S, SCHIEGL T, AHLERS P, WALENTA K, LINK A, et al. Circulating Endotelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med 2005; 252: 10: 999-1007.
5. MARTENS T, ARGENZIANO M, OZ M. New Technology for Surgical Coronary Revascularization. Circulation 2006; 114: 606-614.
6. BELTRAMI AP, BARLUCHI L, TORELLA D, BAKER M, LIMANA F, CHIMENTI S, et al. Adult Cardiac Stem Cells are multipotent and support myocardical regeneration. Cell 2003; 114: 763-776.
7. MESSINA E, DE ANGELIS L, FRATI G, MORRONE S, CHIMENTI S, FIORDALISO F, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. Circ Res 2004; 95: 911-921.
8. ANGELINI P, MARKWALD R. Stem cell treatment of the heart: a review of its current status on the brink clinical experimentation. Tex Heart Inst J 2005; 32: 479-88.
9. TAKAHASHI T, KALKA C, MASUDA H, CHEN D, SILVER M, KEANEY M, et al. Ischemia-and citokyne-induced movilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells neovascularization. Nat Med 1999; 5: 434-438.
10. SHINTANI S, MUROHARA T, IKEDA H, UENO T, HONMA T, KATOH A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardical infarction. Circulation 2001; 103: 2276-2279.

11. WOLLERT K, DREXLER H. Clinical applications of stem cells for the heart. Cir Res 2005; 96: 151-163.
12. MURRY CE, SOOMPAA MH, REINECKE H, NAKAJIMA H, NAKAJIMA HO, RUBART M, et al. Hematopoietic Stem Cells do not transdifferenciate into cardiac myocites in myocardical infarcts. Nature 2004; 428: 664-668.
13. MENASCHE P, HAHEHE AA, VILQUIN JT, DESNOS M, ABERGEL E, POUZTE B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfartion left ventricular disfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1078-1083.
14. HERREROS J, PROSPER F, PEREZ A, GAVIRA JJ, GARCIA-VELLOSO MJ, BARBA J, et al. Autologous intramyocardical inyection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non acute myocardical infarction. Eur Heart J 2003; 24: 2012-2020.
15. ASSMUS B, HONOLD J, LEHMANN R, PISTORIUS K, HOFFMAN WK, MARTIN H, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells and recovery of left ventricular function in patients with chronic ischemic heart disease: results of a randomized, controlled trial. Circulation 2004; 110(Supl III): 238.
16. 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 cells in patients with acute myocardical infaction. Am J Cardiol 2004; 94: 92-95.
17. WOLLERT KC, MEYER GP, LOTZ J, RINGER- LICHTENBERG S, LIPPOLT P, BREIDENBACH C, et al. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer alter myocardical infarction: the BOOST randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 141-148.
18. INCE H, PETZSCH M, KLEINE HD, SCHMIDT H, REHDERS T, KÖRBER T, et al. Prevention of LV remodeling with C-CSF in acute myocardial infarction; insights from FIRSTLINE-AMI (Front-Integrated Revascularization And Stem Cell Liberation In Evolving Acute Myocardial Infarction By Granulocyte Colony Stimulating Factor). Circulation 2004; 110(Supl III): 352.
19. OZBARAN M, OMAY SB, NALBANTGIL S, KULTURSAY H, KUMANLIOGLU K, NART D, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 342-50.
20. PATEL AN, GEFFNER L, VINA RF, SALAVSKY J, URSCHEL HC, KORMOS R, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 1631-1638.
21. SIMINIAK T, KALAWSKI R, FISZER D, JERZYKOWSKA O, RZÉZNICZAK J, ROZWADOWSKA N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction mycardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. Am Heart J 2004; 148: 531-537.
22. CHACHQUES J, HERREROS J, TRAININI J, JUFFE A RENDAL E, PROSPER F, GENOVESE J. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter defibrillators in cellular cardiomyoplasty. Int J Card 2004; 95: s29-s33.
23. STAMM C, KLEINE H, CHOI Y, DUNKELMANN C, LAUFFS J, LORENZEN B, et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: Safety and efficacy studies. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 717-725.
24. MOCINI D, STAIBANO M, MELE L, GIANNANTONI P, MENICHELLA G, COLIVICCHI F, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am Heart J 2006; 151: 192-7.
25. YAOITA H, TAKASE S, MARUYAMA Y, SATO Y, SATOKAWA H, HOSHI N, et al. Scintigraphic assessment of the effects of bone marrow-derived mononuclear cell transplantation combined with off-pump coronary artery bypass surgery in patients with ischemic heart disease. J Nucl Med 2005; 46: 1610-1617.