

Artículos originales

# Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con cardiomiopatía isquémica. Cardioimplante de células madre

Jorge Trainini, Noemí Lago, Graciela Klein, Alejandra Christen, Jorge Mouras, Jorge de Paz, Salvador Chada, Martín Cisneros

Servicio de Cirugía Cardíaca  
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires. Argentina

**Introducción.** El implante de células mononucleares de la médula ósea incluyendo células progenitoras endoteliales (CPE) con el fin de reparar áreas postinfarto de miocardio ha sido realizado en estudios preclínicos. Esta práctica en pacientes demostró ser segura y factible.

**Métodos.** Nuestra experiencia incluye diez pacientes trasplantados con CPE. Los primeros cinco pacientes (sexo masculino, edad  $55 \pm 9,1$  años) con un promedio de seguimiento de  $6 \pm 1,9$  meses son analizados en este trabajo. Los segmentos comprometidos fueron en total 35 ( $7 \pm 3,1$  por paciente). Se realizó cirugía coronaria concomitante en áreas remotas, viables e isquémicas. Los pacientes fueron estudiados con ecocardiografía con dobutamina, color cinesis y ventriculografía radioisotópica.

**Resultados.** La suspensión celular inyectada contenía entre 0,65-1,24% de células CD34+ con una viabilidad superior al 95%. CPE fueron implantadas por  $35,2 \pm 6,3$  inyecciones durante cirugía coronaria por vía epicárdica con un promedio de  $4,7 \pm 1,7$  ml de solución en áreas acinéticas y metabólicamente no viables. No hubo complicaciones postoperatorias. La clase funcional (NYHA) pasó de  $2,4 \pm 0,5$  en el preoperatorio a  $1,2 \pm 0,4$  ( $p = 0,002$ ) en el seguimiento, la fracción de eyección se incrementó desde  $27,4 \pm 8,3\%$  a  $43 \pm 12,4\%$  ( $p = 0,05$ ). Los estudios postoperatorios de ecocardiografía y radioisotópicos realizados por observadores independientes demostraron una recuperación funcional en el 57% de los segmentos implantados ( $p = 0,03$ ).

## Cellular cardiomyoplasty with autologous bone marrow in patients with myocardial infarction

**Introduction.** Implantation of bone marrow mononuclear cells including endothelial progenitors cells (EPC) to repair myocardial infarction is shown to be safe and effective pre-clinically. We hypothesize that EPC in humans is safe and feasible.

**Methods.** Our experience includes ten patients transplanted with EPC. The first five patients (males, age  $55 \pm 9.1$  years) with average of follow up of  $6 \pm 1.9$  months is analyzed at moment. The damaged segments were 35 ( $7 \pm 3.1$  per patient). Coronary bypass in remote, viable and ischemic areas was performed. The patients were studied by dobutamina echocardiography, color kinesis and radioisotopic ventriculography.

**Results.** The cell suspension contained between 0.65-1.24% CD34+ cells. Cell viability was greater than 95%. EPC were implanted by  $35.2 \pm 6.3$  injections during coronary surgery via sternotomy with an average of  $4.7 \pm 1.7$  ml of solution in aknetic and metabolically nonviable segments. All patients had uncomplicated postoperative course. The mean New York Heart Association functional class improved from  $2.4 \pm 0.5$  preoperative to  $1.2 \pm 0.4$  ( $p = 0.002$ ) postoperatively, the ejection fraction increased from  $27.4 \pm 8.3\%$  to  $43 \pm 12.4\%$  ( $p = 0.05$ ). A blinded echocardiography and radioisotopic analysis showed that 57% of the cell-implanted segments demonstrated improved kinetics changes ( $p = 0.03$ ).

Correspondencia:  
Jorge Trainini  
Cirugía Cardíaca  
Brandsen, 1690, 3.º A  
1287 Buenos Aires  
Argentina  
E-mail: jctrainini@hotmail.com

Recibido 6 Junio 2004  
Aceptado 20 Febrero 2005

**Conclusiones.** Estos hallazgos demuestran la factibilidad y seguridad del cardioimplante celular de CPE. La eficiencia clínica a pesar de estos auspiciosos resultados debe ser aún demostrada con evidencias tanto funcionales como histológicas.

**Palabras clave:** Cardiomioplastia celular. Células madre. Insuficiencia cardíaca. Células progenitoras. Infarto de miocardio.

**Conclusions.** These findings demonstrate feasibility and safety in the implantation of EPC. Clinical efficiency rates must be demonstrated with histological and functional evidence.

**Key words:** Cellular cardiomyoplasty. Stem cells. Heart failure. Progenitor cells. Myocardial infarct.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca como consecuencia del infarto de miocardio es uno de los problemas mayores que afronta la cardiología. La disminución de cardiomiocitos y la formación de escaras fibróticas no funcionales producida por el infarto de miocardio resulta en la producción de un daño irreversible para la función cardíaca. Intervenciones médicas pueden resultar un alivio para esta situación, pero un número importante de pacientes progresan hacia la insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento optimizado. Esto ha determinado que se inserten dentro de este campo innovaciones terapéuticas alternativas con el fin de mejorar el estado de situación. El trasplante cardíaco, por otra parte, representa una solución aceptable para el estadio final de la insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. Sin embargo, mientras el número de pacientes en lista para trasplante cardíaco continúa en aumento, la cantidad de donantes permanece relativamente estable. Estas consideraciones determinan que nuevas y efectivas medidas terapéuticas para pacientes con insuficiencia cardíaca sean urgentemente requeridas.

Recientes estudios han demostrado que el trasplante de células mononucleares de la médula ósea en el miocardio no viable ofrece una nueva posibilidad de restauración de la disfunción cardíaca en los corazones infartados<sup>2-5</sup>. Células implantadas han demostrado sobrevivir y proliferar dentro del corazón nativo<sup>6-9</sup>. La reparación del tejido cardíaco con las propias células del organismo (reparo autogénico) ofrece un ámbito fascinante en la consideración de una nueva concepción terapéutica<sup>10-12</sup>.

El objetivo de esta investigación es comprobar la factibilidad y seguridad del cardioimplante de células mononucleares de la médula ósea en pacientes con disfunción ventricular secundaria a secuelas necróticas y evaluar los cambios clínicos y en la motilidad segmentaria de las áreas no viables durante el seguimiento alejado. Obviamente es un diseño no aleatorizado y sin grupo control.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Criterios de inclusión

La elección para la inclusión de pacientes se basó en:

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección ( $FEV_1$ ) < 40%, analizada por ecocardiografía y ventriculografía isotópica.
- Antecedentes de infarto de miocardio con presencia de escaras no viables, demostrada por dos métodos diferentes.
- Espesor de pared ventricular > 5 mm.
- Indicación concomitante de cirugía coronaria en área remota (diferente del área trasplantada) con evidencias de viabilidad e isquemia y anatomía coronaria no pasible de angioplastia percutánea.
- Clase funcional (NYHA) II-III.

### Criterios de exclusión

Comprendieron: a) enfermedad de la médula ósea; b) arritmias incontrolables; c) infarto de miocardio < 4 meses; d) tests para virus positivo (VIH, citomegalovirus, hepatitis B y C); e) urgencia quirúrgica; f) gestación, y g) enfermedad grave, enfermedad neoplásica o infecciosa concurrente.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Los pacientes incluidos recibieron extensa información y dieron su consentimiento al mismo.

### Estudios preoperatorios

En el preoperatorio, todos los pacientes fueron estudiados con ecocardiograma Doppler, ventriculografía isotópica, cinecoronariografía y ventriculografía izquierda. Se determinó la viabilidad miocárdica mediante perfusión miocárdica en cámara SPECT gatlado con MIBI Tc99m (reposito/dipiridamol) y eco-

estrés con dobutamina. Se analizó la motilidad parietal segmentaria, en condiciones basales, mediante ecógrafos SONOS 2500 y SONOS 5000 con el empleo de color cinesis y armónicas de fusión, respectivamente. El puntaje (*score*) de motilidad parietal se estableció según las normas de la *American Heart Association* (segmentos cardíacos = 17)<sup>13</sup>. Los resultados de los estudios ecográficos fueron analizados por dos especialistas diferentes tomando como segmentos no viables solamente aquellos en los que ambas evaluaciones coincidían. La evaluación postoperatoria fue realizada por los mismos operadores con desconocimiento de los segmentos implantados.

## Población

De abril a diciembre de 2003 nuestra experiencia incluye a 10 pacientes trasplantados con CPE. Los cinco primeros pacientes (sexo masculino, edad promedio  $55 \pm 9,1$  años) son analizados en este trabajo. Presentaban disfunción ventricular postinfarto y tenían indicación de cirugía de revascularización miocárdica en un área remota. Los segmentos comprometidos fueron en total 35 ( $7 \pm 3,1$  por paciente). Todas las áreas infartadas tenían coronarias ocluidas y no revascularizables. Los segmentos hipocinéticos fueron excluidos del análisis con el fin de hacer el protocolo más riguroso, al evitar la posibilidad de que la mejoría de los mismos fuese por la cirugía coronaria concomitante y no por el implante de células.

En su totalidad los pacientes tenían síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III y evidencias de isquemia miocárdica en el territorio de la arteria descendente anterior, demostrada por angina y test funcionales ecográficos y radioisotópicos.

Los datos preoperatorios promedio de estos pacientes indicaban una clase funcional (NYHA) de  $2,4 \pm 0,5$ , mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo correspondía a  $27,4 \pm 8,3\%$ , siendo el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de  $57,06 \pm 8,8$  mm (Tabla I).

Los últimos cinco pacientes no tienen el tiempo de seguimiento adecuado para la rigurosidad del aná-

lisis estadístico, por eso fueron excluidos. Ellos no presentaron morbimortalidad y han mejorado su capacidad funcional.

## Cirugía de revascularización cardíaca e implante celular

La extracción de 50 ml de la médula ósea por punción de la cresta ilíaca se realizó 6 h previas a la cirugía. En ese lapso la muestra fue procesada y enriquecida. Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, realizándose a todos revascularización sin circulación extracorpórea en arteria descendente anterior con arteria mamaria interna, con el fin de evitar agregar variables de perfusión que invalidaran los resultados. Luego de realizado el procedimiento de cirugía de revascularización coronaria, las células se injertaron dentro y alrededor de las escaras con una aguja de calibre 27 en todos los segmentos comprometidos. Las punturas fueron realizadas en forma tangencial, con el fin de reducir el riesgo de que el contenido celular se derramara en la cavidad ventricular.

Se inyectó un promedio de  $260 \pm 23$  millones de células en un volumen de  $4,7 \pm 1,7$  ml (rango 3-7,4) y con porcentaje de células CD34+ del 0,65-1,24%. Los sitios de implante fueron en promedio de  $35,2 \pm 6,3$  (rango 25-44).

El único tratamiento específico en el perioperatorio fue la utilización de hidrocortisona 500 mg previa al implante, seguida de 100 mg/12 h el primer día y luego dosis decrecientes hasta el quinto día, pasando luego a 40 mg/12 h prednisona seguida de dosis decrecientes hasta los 30 días, con el fin de controlar un proceso inflamatorio excesivo. Además, 3 semanas antes de la cirugía se comenzó la impregnación del paciente con amiodarona (200 mg/d) por vía oral con el fin de prevenir arritmias ventriculares.

## Estadística

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desvío estándar. Se realizó una comparación de datos preope-

TABLA I. CÉLULAS MADRE M.O. EXPERIENCIA CLÍNICA HOSPITAL PRESIDENTE PERÓN IMPLANTE EPICÁRDICO. PRE-INTRAOPERATORIO (n = 5)

Paciente	Sexo	Edad (años)	FEVI (%)	Segm. no viables (n.º)	CF (NYHA)	Células (10 <sup>6</sup> )	Sitios (n.º)	VOL (ml)	DDVI (mm)
1	M	69	29	5	III	79	44	7,4	63
2	M	58	28	10	III	66,2	34	6	53
3	M	47	21	7	II	123	25	2,9	68
4	M	47	40	3	II	129	39	4,1	45
5	M	54	19	10	III	58	34	3	56
		$55 \pm 9,1$	$27,4 \pm 8,3$	$7 \pm 3,1$	$2,4 \pm 0,5$	$260 \pm 2,3$	$35,2 \pm 6,3$	$4,7 \pm 1,7$	$57,0 \pm 8,8$

**Figura 1.** Eco-color cinesis muestra la recuperación de zona discíntrica apical implantada con células madre entre el pre y posquirúrgico a los 4 meses, en un paciente con oclusión total de coronaria derecha no revascularizable y lesión grave de la arteria descendente anterior a la cual se realizó derivación coronaria.

ratorios y postoperatorios con la prueba de la *t* de Student; una  $p < 0,05$  se consideró un nivel de significación estadística.

## RESULTADOS

### Postoperatorio inmediato

No hubo complicaciones referidas a la punción medular ni tampoco a la cirugía de revascularización miocárdica con el implante de células de la médula ósea. No se registraron arritmias malignas ni óbitos. Los pacientes fueron dados de alta entre los 7 y 15 días.

### Seguimiento

El seguimiento comprende un promedio de  $6 \pm 1,9$  meses. En este tiempo no se observaron óbitos ni efectos adversos en ninguno de los pacientes. Los estudios realizados en el control postoperatorio fueron los mismos que los llevados a cabo en el preoperatorio (Fig. 1).

La clase funcional (NYHA) pasó de  $2,4 \pm 0,5$  a  $1,2 \pm 0,4$  ( $p = 0,002$ ). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementó de  $27,4 \pm 8,3$  a  $43 \pm 12,4\%$  ( $p = 0,05$ ), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo no mostró cambios significativos en el seguimiento.

El análisis segmentario nos muestra que de los 35 segmentos tratados (19 con compromiso transmural y 16 no transmurales) se recuperaron 20 de ellos (6 transmurales y 14 no transmurales), es decir, un 57% ( $p = 0,03$ ). Un rápido análisis nos muestra que en los transmurales la recuperación alcanzó al 31,5%,

mientras que en los no transmurales esta cifra se incrementó al 87% (Tabla II).

Los segmentos comprometidos eran los siguientes (entre paréntesis figuran los recuperados): transmurales (total 19), a saber: ápex 2 (1), apicoanterior 2 (1), apicoseptal 2 (1), apicoinferior 2 (1), medial anterior 2 (1), medial anteroseptal 2 (0), medial inferoseptal 1 (0), medial inferior 1 (0), basal anterior 1 (0), basal anteroseptal 1 (0), basal inferoseptal 1 (0), basal inferior 1 (1), basal inferolateral 1 (0). Los no transmurales (total 16) correspondieron a: apicoseptal 2 (2), medial anterior 2 (2), medial anteroseptal 2 (1), medial inferoseptal 2 (2), medial inferior 2 (1), medial inferolateral 1 (1), basal anterior 1 (1), basal anteroseptal 1 (1), basal inferoseptal 1 (1), basal inferior 1 (1), basal inferolateral 1 (1).

## DISCUSIÓN

En el corazón el procedimiento de reparar la zona fibrótica con células filogenéticamente emparentadas tiene como fin lograr la recuperación estructural y funcional de la zona afectada<sup>14</sup>. Las células que poseen potencialidad para el desarrollo de la corrección cardíaca pueden ser de variada procedencia. Obviamente tenemos en cuenta en este desarrollo la derivación autogénica de las mismas, dejando excluidas tanto las de origen alogénico como las transgénicas, las cuales se alejan del concepto de autorreparo. Los tipos celulares utilizados en la práctica clínica son, por el momento, los mioblastos y las células progenitoras de la médula ósea<sup>15,16</sup>. El linaje es un punto a favor en relación con estas últimas, las cuales tienen

TABLA II. CÉLULAS MADRE - SEGUIMIENTO 6 ± 1,9 MESES. CARDIOIMPLANTE DE CÉLULAS MADRE SEGMENTOS RECUPERADOS

Paciente	N.º segmentos necróticos				N.º segmentos recuperados		Porcentaje recuperados		%recup
	Transmural		No transmural		Trans.-No trans.		Trasm.-No trans.		
	Pre-Q	Post-Q	Pre-Q	Post-Q					
1	5	2	0	0	3	0	60%	60%	
2	6	4	4	0	2	4	33%	100%	60%
3	3	3	4	2	0	2	0%	50%	28,50%
4	0	0	3	0	0	3	0%	100%	100%
5	5	4	5	0	1	5	25%	100%	60%
	19	13	16	2	6	14	32%	87%	57%
									p = 0,03

una posibilidad fenotípica más amplia. Las células madre de la médula ósea tienen capacidad mayor para diferenciarse en fibras musculares y células endoteliales.

Desde el punto de vista funcional, es de importancia la demostración completa del acoplamiento electromecánico. Si bien se hallaron discos intercalares responsables de las uniones intercelulares, en los implantes sobre territorios miocárdicos normales, estos hallazgos no fueron comprobados ampliamente en las áreas fibróticas. El acoplamiento electromecánico entre el músculo cardíaco y las células implantadas debe aún ser demostrado fehacientemente *in vivo*. Se debe conseguir –de acuerdo con los trabajos experimentales desarrollados– la expresión persistente de estas proteínas, con el fin de comprobar la invasión de la barrera del tejido fibroso por las células implantadas<sup>17</sup>.

Las técnicas de abordaje utilizadas para implantar las células pueden influir en la eficacia de la cardiomioplastia celular. En efecto, la mortalidad celular que sigue a un implante celular parece ser muy importante cuando se colocan en el centro de una escara altamente fibrótica, debido a la disminución del oxígeno y nutrientes que conlleva el miocardio isquémico. El implante de células preferentemente en áreas periféricas (zonas intermedias entre escaras y miocardio normal) y la asociación con la angiogénesis terapéutica puede mejorar la supervivencia celular. Sin embargo, es posible que repetidos y periódicos implantes de células puedan llegar a ser necesarios para reducir progresivamente el tamaño del infarto en cardiomiopatías isquémicas, o gradualmente mejorar la enfermedad en miocardiopatías no isquémicas. Esta opción deberá ser simplificada con el desarrollo eficaz de un catéter percutáneo con el fin de injertar las células o utilizar la vía intracoronaria.

El análisis estricto de la eficacia de este trabajo debe relacionarse en sus resultados con el objetivo básico planteado, el cual consiste en observar los cam-

bios cinéticos producidos en las áreas no viables, metabólicamente inactivas e irrevascularizables, las cuales fueron implantadas con células madre de la médula ósea. En este aspecto son fundamentales los estudios que evidencien contractilidad en los segmentos tratados con células implantadas, ya que estos pacientes fueron revascularizados concomitantemente. Esta situación constituye una limitante en este protocolo, aunque ellos presentaban únicamente isquemia en el área anteroseptal, remota a las escaras injertadas. Por otra parte, sabemos que no más de un 10% de segmentos no viables tienen la expectativa de mejorar con la revascularización miocárdica aislada, lo cual significa un contraste con el 57% de segmentos recuperados a los 6 ± 1,9 meses de seguimiento en nuestros pacientes en el análisis crítico. De estos pacientes, a quienes se realizó implante celular concomitante de 35 segmentos comprometidos, se recuperaron 20. Los segmentos analizados fueron acinéticos y discinéticos. Los hipocinéticos, si bien fueron tratados con implante de células madre en el mismo acto operatorio, se excluyeron del análisis para evitar el posible efecto benéfico sobre ellos de la cirugía de revascularización miocárdica, la cual constituye una limitante para la rigurosidad en la comprensión de los resultados. El hecho de que se hayan recuperado en un 87% los segmentos comprometidos no transmurales, implica una posible concepción terapéutica tanto en lo que se refiere a la utilización precoz del cardioimplante celular como a su uso en la cardiomiopatía dilatada idiopática.

El cardioimplante celular autólogo inaugura una era promisoriosa en la terapéutica de las enfermedades cardíacas<sup>18</sup>. Sin embargo, persisten varias cuestiones a dilucidar para que esta posibilidad se transforme en terapéuticas posibles y habituales. ¿Cuál es la mejor célula a utilizar? ¿Cómo deben ser implantadas? implican preguntas a resolver como, por el momento, la utilización de estas cé-

lulas, que constituyen las más estudiadas y confiables utilizadas en la experiencia clínica conjuntamente con los mioblastos. Varios son los trabajos que han demostrado que la utilización de células progenitoras de la médula ósea en pacientes con infartos agudos de miocardio o cardiomiopatía isquémica crónica pueden beneficiar el proceso de remodelamiento<sup>1-5</sup>. Se ha empleado tanto la vía intracoronaria como la transepicárdica. Si bien el mecanismo por el cual se logra la diferenciación no se halla claro, se presume que estaría influenciado por el medio ambiente en el cual se realiza el procedimiento de implante.

A pesar de la opinión generalizada de que las células de la médula ósea no producían complicaciones, dos publicaciones recientes informan de microinfartos e inflamación después de inyección de estas células en un modelo experimental, y también de reestenosis precoz de los *stents* cuando se asocia el implante intracoronario y el G-CSF<sup>19,20</sup>.

Aspectos éticos derivados de una técnica inicial hacen que los pacientes elegidos para este procedimiento no contemplen únicamente el implante celular en las zonas fibróticas, sino también la revascularización de áreas revascularizables y remotas en forma sincrónica. Solucionadas estas cuestiones, habrá que comprobar su real eficacia, comparándola con las técnicas convencionales. Nosotros esperamos que en un futuro cercano la células autólogas puedan ser utilizables como un recurso cotidiano para la regeneración de los tejidos en los pacientes con cardiomiopatías. La regeneración miocárdica por medio del implante celular conlleva la promesa de restaurar la función ventricular en aquellos pacientes que presentan un infarto miocárdico extenso o una cardiomiopatía dilatada idiopática<sup>21,22</sup>.

## CONCLUSIONES

Estos datos preliminares indican la factibilidad y seguridad del CMA en cardiopatías isquémicas con escasas necróticas. La recuperación de los segmentos no viables en este modelo de cardiomioplastia asociada a revascularización convencional sugieren una eficacia funcional en la presente muestra. Estas conclusiones deberán tener confirmación en el seguimiento a largo plazo y en estudios aleatorizados y con grupo control en mayor número de pacientes. En esta experiencia, se deja constancia de que la revascularización concomitante es un hecho a tener en cuenta en el análisis final.

## BIBLIOGRAFÍA

- Almenar L. Registro español de trasplante cardíaco. XIII Informe Oficial 81984-2001). *Cir Cardiovasc* 2003;10:45-52.
- Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
- Hamano K, Nishida M, Hirata K, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
- Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
- Menasché P, Hagège A, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
- Menasché P, Hagège AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblasts transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.
- Trainini JC, Lago N, De Paz J, et al. Trasplante de mioblastos esqueléticos para reparo de necrosis miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:324-7.
- Chachques JC, Herreros J, Trainini JC. Cardioimplante celular. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:138-45.
- Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002;27:570-8.
- Trainini JC, Cichero D, Lago N, et al. Autologous cellular cardiac-implant. *Basic Appl Myol (BAM)* 2003;13:39-44.
- Herreros J, Prosper F, Pérez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
- Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
- Trainini JC, Cichero D, Bustos N. Cardioimplante celular autólogo. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:137-42.
- Prosper F, Perez A, Merino J, et al. Adult stem cells for myocardial repair. *Basic Appl Myol* 2003;13:15-22.
- Hagège AA, Carrion C, Menasché P, et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003;361:491-2.
- Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003;107:461-8.
- Tam SK, Gu W, Mahdavi V, Nadal-Ginard B. Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. *Ann NY Acad Sci* 1995; 752:72-9.
- Vulliet PR, Greeley M, Halloran M, McDonald KA, Kiittilson MD. Intracoronary arterial injection of mesenchymal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004;363:783-4.
- Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
- Chachques JC, Carpentier A. Cellular myoplasty: what are we really trying to achieve? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:583-4.
- Chiu RCJ. Therapeutic cardiac angiogenesis and myogenesis: the promises and challenges on a new frontier. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:851-2.