

Cardioimplante con células madre. Evolución a 43 meses

JORGE C. TRAININI^{MTSAC, 1}, NOEMÍ LAGO^{MTSAC, 1}, JORGE MOURAS¹, OSVALDO MASOLI^{MTSAC, 2}, JOSÉ LUIS BARISANI^{MTSAC, 1}, ALEJANDRA CHRISTEN^{MTSAC, 1}, JORGE DE PAZ¹, ROBERTO GIORDANO¹, SALVADOR CHADA¹, FERNANDO JAIMES¹, JAVIER BORDONE¹, GRACIELA REDRUELLO²

Recibido: 17/06/2009

Aceptado: 03/09/2009

Dirección para separatas:

Dr. Jorge C. Trainini
Brandsen 1690 - 3º "A"
(1287) Buenos Aires
e-mail: jctrainini@hotmail.com

RESUMEN

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 ocasionan un daño irreversible para la función cardíaca. Estudios recientes han demostrado que el trasplante de células madre de la médula ósea en el miocardio no viable ofrece una nueva posibilidad de restauración de la disfunción cardíaca en los corazones infartados. Estos datos preliminares indican la factibilidad del implante de células madre de la médula ósea en miocardiopatías isquémico-necróticas.

Objetivos

Esta investigación tiene por objetivo comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante de células madre 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.

Material y métodos

Nuestra experiencia incluye trece pacientes (sexo masculino, edad $53,6 \pm 10,3$ años) con un promedio de seguimiento de 43 meses. Los segmentos fibróticos comprometidos fueron en total 88 (6,77 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 $0,7\% \pm 0,4\%$ de células CD34+ con una viabilidad mayor del 95%. Se implantaron mediante $33,07 \pm 8,2$ inyecciones durante cirugía coronaria, por vía epicárdica con un promedio de $5,93 \pm 2,2$ ml de solución en áreas acinéticas y metabólicamente no viables. No hubo complicaciones hospitalarias. La clase funcional (NYHA) pasó de $2,4 \pm 0,5$ a $1,1 \pm 0,3$ ($p < 0,0003$), la fracción de eyección se incrementó desde el $26,4\% \pm 8,6\%$ al $34,6\% \pm 13\%$ ($p < 0,001$). El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo no mostró cambios significativos en la evolución. Los estudios posoperatorios realizados por observadores independientes demostraron una recuperación funcional en el 47% de los segmentos implantados. Cuatro pacientes fallecieron en el seguimiento: tres de causas extracardíacas y uno por insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

Estos hallazgos demuestran la factibilidad del cardioimplante con células madre. La recuperación de los segmentos no viables sugiere la eficacia funcional en el seguimiento alejado, pero deberán someterse a estudios rigurosos y controlados para su evaluación final.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:380-385.

Palabras clave >

Cardiomioplastia celular - Células madre - Insuficiencia cardíaca - Infarto del miocardio

INTRODUCCIÓN

A partir del año 2000, (1-3) con el inicio de la fase clínica del implante celular en el intento de recuperar la viabilidad del miocardio, se observó una consi-

derable expectativa tanto para el tratamiento en los estadios agudos como crónicos de su patología. A pesar de que su porvenir puede mirarse con optimismo, no hubo coherencia en su desarrollo metodológico. El tema se precipitó hacia resultados "todo o nada" sin

tener en cuenta el análisis de pautas metodológicas. El recurso de regenerar tejidos utilizado por la naturaleza necesita ser revelado en su inteligibilidad en sus etapas fundamentales que se extienden desde la investigación básica hacia la aplicada. (4-9)

Hasta el momento se adoleció de estrategias de investigación clínica que trataran de resolver adecuadamente el problema de si el implante celular modifica la viabilidad en una cicatriz fibrosa. Fundamentalmente, se ha optado por el modelo de isquemia aguda que nuclea demasiadas variables de acción sincrónica, imposibles de investigar en forma independiente, las cuales enturbian el análisis de la utilización de células madre de la médula ósea (v. gr., reperfusión por angioplastia, recirculación espontánea en la zona lesionada, actividad colagenolítica de las metaloproteinasas, implante celular). (10, 11) Creemos que la mayoría de los estudios centran su búsqueda en resultados funcionales que se hallan lejos del escalón inicial de la viabilidad orgánica que se debe demostrar con los modelos más puros posibles.

Por el contrario, en el modelo crónico fibrótico de esta investigación, el análisis estricto de la eficacia debe relacionarse en sus resultados con el objetivo básico planteado, el cual consiste en observar los cambios producidos en las áreas no viables, metabólicamente inactivas e irrevascularizables, las cuales se implantaron con células. En este aspecto son fundamentales los estudios que evidencien beneficios en los segmentos tratados, ya que estos pacientes son revascularizados concomitantemente. Esta situación constituye una limitación aun en este modelo, aunque presenten únicamente isquemia en un área remota a las escaras injertadas.

El objetivo de esta investigación es comprobar la factibilidad y la seguridad del cardioimplante de células madre 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.

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 < 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 la pared ventricular > 5 mm.
- Indicación concomitante de cirugía coronaria en un área remota (diferente del área trasplantada) con evidencias de viabilidad o isquemia y anatomía coronaria no pasible de angioplastia percutánea.
- Clase funcional (NYHA) > II.

Criterios de exclusión

- Arritmias incontrolables.
- Infarto de miocardio < 4 meses.

- Prueba positiva para virus (virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, hepatitis B y C).
- Urgencia quirúrgica.
- Gestación.
- Enfermedad grave; patología neoplásica o infecciosa concurrentes.

Estudios preoperatorios

En el preoperatorio, todos los pacientes fueron estudiados con ecocardiograma Doppler, ventriculografía isotópica, cinecoronariografía y ventriculografía izquierda. La viabilidad miocárdica se determinó mediante perfusión miocárdica en cámara SPECT gatillado con MIBI Tc 99m (reposo/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). (12) 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 posoperatoria fue realizada por los mismos operadores con desconocimiento de los segmentos implantados.

Población

Desde abril de 2003, nuestra experiencia incluyó 13 pacientes (sexo masculino, $53,6 \pm 10,3$ años). Presentaban disfunción ventricular posinfarto y tenían indicación de cirugía de revascularización miocárdica en un área remota. Los segmentos fibróticos fueron en total 88 (6,77 por paciente). Los segmentos hipocinéticos fueron excluidos del análisis con el fin de hacer más riguroso el protocolo, al evitar la posibilidad de que su mejoría fuese por la cirugía coronaria concomitante y no por el implante de células.

La totalidad de 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 pruebas funcionales ecográficas y radioisotópicas. El resto de las arterias coronarias se hallaban ocluidas y no eran revascularizables.

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 era del $26,4\% \pm 8,6\%$ y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de $63,7 \pm 8,8$ mm (Tabla 1).

Cirugía de revascularización cardíaca e implante celular

La extracción de 100 ml de la médula ósea por punción de la cresta ilíaca se realizó 6 horas antes de la cirugía. En ese lapso, la muestra fue procesada y enriquecida. Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y a todos se les efectuó revascularización sin circulación extracorpórea en la arteria descendente anterior con arteria mamaria interna, con el fin de evitar el agregado de variables de perfusión que invalidaran los resultados. Luego de realizado el procedimiento de cirugía de revascularización coronaria, se injertaron las células dentro y alrededor de las escaras. Se inyectaron un promedio de $152 \pm 78,9$ millones de células en un volumen de $5,93 \pm 2,2$ ml (rango 2,9-8,4) y con un porcentaje de células CD34+ del $0,7\% \pm 0,4\%$. Los sitios de implante fueron en promedio de $33,07 \pm 8,2$ (rango 19-44).

Estadística

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Se realizó una comparación de datos preoperatorios

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

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

RESULTADOS

Posoperatorio inmediato

No hubo complicaciones vinculadas a la punción medular ni 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 los 15 días.

Seguimiento

El seguimiento comprende un total de 17.504 días con un promedio por paciente de 1.346 ± 590 días, o 43 meses. Fallecieron 4 pacientes. Tres de causa extracardíaca (cáncer de esófago, accidente de tránsito y accidente cerebrovascular) y el cuarto de insuficiencia cardíaca a los 248, 1.010, 1.937 y 1.120 días, respectivamente. En este tiempo no se observaron complicaciones relacionadas con el implante en ninguno de los pacientes.

La clase funcional (NYHA) pasó de $2,4 \pm 0,5$ a $1,1 \pm 0,3$ ($p < 0,0003$). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementó del $26,4\% \pm 8,6\%$ al $34,6\% \pm 13\%$ ($p < 0,001$); el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo no mostró cambios significativos en el seguimiento, el cual pasó de $63,7 \pm 8,8$ a $61,4 \pm 3,8$ mm (Tabla 1).

El análisis segmentario muestra que de los 88 segmentos fibróticos tratados se recuperaron 42 de ellos, es decir, un 47% (Figura 1). Los segmentos no viables por paciente se redujeron de 6,77 a 3,5 (Tabla 2).

En la Figura 1 se muestra un ejemplo de recuperación de segmentos fibróticos estudiados con Tc 99mibi.

DISCUSIÓN

Al iniciar la fase clínica en los primeros momentos de la experiencia permanecemos fieles a un modelo que evitó la circulación extracorpórea y la posibilidad de síndrome inflamatorio posbomba, así como las revascularizaciones múltiples. Otro hecho de importancia en este análisis fue el de considerar los segmentos acinéticos y discinéticos. Los hipocinéticos, si bien se trataron con implante de células madre en el mismo acto operatorio, se excluyeron del análisis para evitar el posible efecto beneficioso sobre ellos de la cirugía de revascularización miocárdica. Por otra parte, sabemos que no más de un 10% de segmentos no viables tienen la expectativa de mejorar con la revascularización miocárdica aislada. (1) Además, los segmentos fibrosos tienen menos de un 25% de cardiomiocitos viables. Debido a que se necesita por lo menos el 50% de miocitos funcionalmente viables para que la revascularización sea exitosa, (1) es concebible reflexionar en que un cambio en la viabilidad de los segmentos discinéticos y acinéticos puede deberse al implante celular.

En relación con la situación clínica, creemos que la experiencia acumulada en este último lustro ha demostrado algunos aspectos que avizoran una imagen a la espera de ser develada. Debemos contentarnos con lo parcial y lo provisional, a pesar de la tendencia que tiene el hombre en su reclamo de unidad y coherencia, en la visualización de un mundo que presenta como rasgo fundamental la diversidad. En este sentido, nuestra propia experiencia nos hace ver más

N	Sexo	Edad (años)	Seguimiento (días)	DDVI (mm)		CF NYHA		FEVI %	
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	M	69	248	63	48	3	1	26,7	52
2	M	47	2022	68	82	2	1	21	26
3	M	47	1975	45	54	2	1	32	50
4	M	54	1010	56	57	3	1	19	20
5	M	44	1400	60	60,7	2	1	21	24
6	M	43	1900	59	56	2	1	19	28
7	M	53	1120	71	63	3	2	15	30
8	M	78	193	65	48,5	2	1	33	59
9	M	52	1180	57	57	2	1	30	31
10	M	52	1651	66	59	2	1	40	52
11	M	56	1626	74	67	3	1	26	27
12	M	59	1618	64	65,2	2	1	35	32
13	M	43	1561	80	80,5	3	2	26	19
		$53,6 \pm 10,3$	1346 ± 590	$63,7 \pm 8,8$	$61,4 \pm 3,8$	$2,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$26,4 \pm 8,6$	$34,6 \pm 13$
				p=ns		p<0,0003		p<0,02	

Tabla 1. Implante celular. Preoperatorio y seguimiento a los 43 meses (n = 13)

allá de todas las incógnitas planteadas indicios de eficacia terapéutica tanto a nivel de la capacidad funcional del paciente y de la función ventricular, como asimismo cambios positivos en la viabilidad miocárdica. Es dable esperar, situación que hemos visto clínicamente, que estos enfermos puedan presentar en su evolución, debido a la recuperación de tejidos, cuadros de angina de pecho que antes no expresaban (experiencia propia con mioblastos, dado que éstos producen fundamentalmente miogénesis y las células madre angiogénesis). (5) Ha sido de rigor para este

análisis el estudio segmentario del corazón con el fin de observar la evolución de cada una de dichas particiones. La clase funcional (NYHA) pasó de $2,4 \pm 0,5$ en el preoperatorio a $1,1 \pm 0,3$ ($p < 0,0003$) en el seguimiento y la fracción de eyección se incrementó desde el $26,4\% \pm 8,6\%$ al $34,6\% \pm 13\%$ ($p < 0,001$). Los estudios posoperatorios de ecocardiografía y radioisotópicos, realizados por observadores independientes, demostraron una recuperación funcional en el 47% de los segmentos implantados. De 6,77 segmentos no viables por paciente se pasó a 3,5.

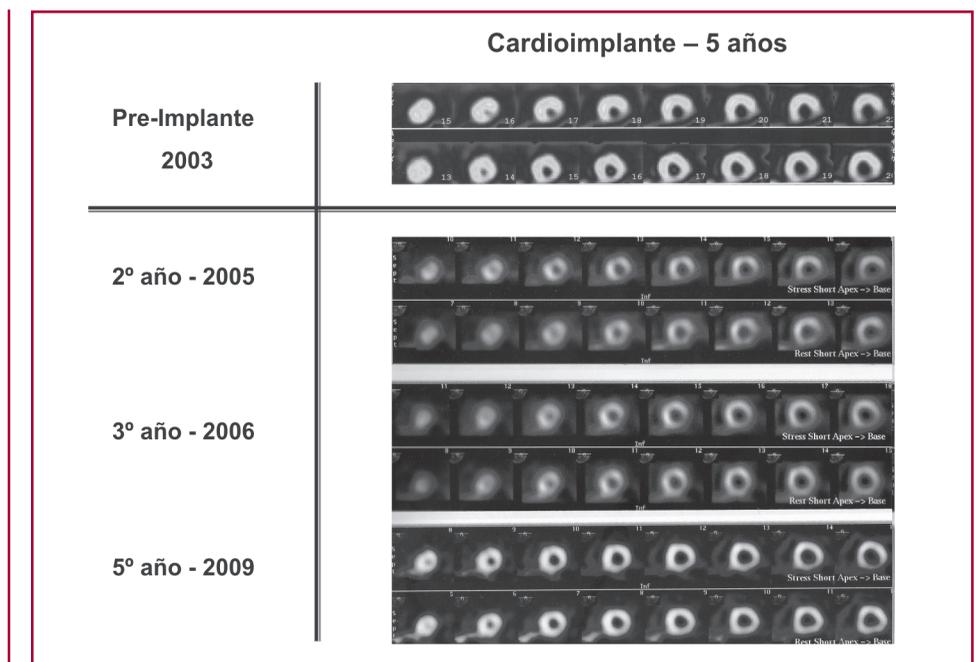
De los posibles modelos agudos (isquemias agudas) y crónicos (miocardios fibróticos, miocardiopatías dilatadas, Chagas) es fundamental trabajar en los cambios de viabilidad en forma exhaustiva con comprobación por medio del SPECT, PET o RMN, situación que se da fundamentalmente en los pacientes con infartos previos. Lograr la comprobación de un cambio en la viabilidad de los segmentos comprometidos significa el paso trascendental en este tema. Posiblemente deban utilizarse escalas de puntaje adecuadas a cambios mínimos, en lugar de las actuales que establecen la viabilidad de segmentos demasiados amplios para las modificaciones que pueden introducir las células madre.

Con respecto a la utilización de G-SCF (factor estimulante de colonias de granulocitos), el protocolo de la Universidad de Navarra lo utiliza como inductor durante cinco días y posteriormente por plasmaféresis mediante una columna se selecciona la fracción celular AC133. En oposición a la utilización exclusiva de G-SCF, metodología llevada a cabo por Zohnhöfer y colaboradores, (13) debemos decir que no está demostrado que el inductor aislado sea más efectivo que el reclutamiento de las células proan-

Tabla 2. Recuperación de segmentos por paciente

Paciente	Nº segmentos no viables preimplante	Nº segmentos recuperados posimplante
1	5	2
2	6	4
3	3	3
4	1	0
5	4	4
6	7	6
7	13	5
8	8	3
9	7	2
10	6	3
11	9	2
12	10	5
13	9	3
Total	88	42 (47%)

Fig. 1. Perfusión miocárdica con Tc 99-mibi que muestra la evolución luego del implante hasta superado el quinto año de seguimiento.



giogénicas buscadas, situación ésta que asegura el número necesario de células en el concentrado logrado. Tampoco existe seguridad en que estas células libres en la circulación aniden en el lugar adecuado con el suficiente porcentaje para evitar la necesidad de la colocación *in situ*. Se ha tratado de avanzar velozmente a nivel de las búsquedas de respuestas en aplicación clínica. El esfuerzo debe afianzarse en proyectos que cabalguen entre la investigación básica y la aplicada. El trabajo de Zohnhöfer y colaboradores (13) es evidencia de que el tipo de célula y la vía utilizada desempeñan un papel que todavía no ha sido satisfecho en sus resultados y en el que influye el caos en la metodología empleada en las distintas comunicaciones, el que imprescindiblemente necesita autoorganizarse.

En el trabajo de Janssens y colaboradores, (9) un estudio aleatorizado y a doble ciego con implante de células madre en pacientes con infarto de miocardio y elevación del ST, se necesita en primer término explicar aspectos éticos. ¿Es factible en un grupo de pacientes retirarles médula ósea y someterlos a cateeterismo cardíaco con el fin de instilar solución salina en las coronarias con infartos agudos para componer el grupo testigo? Creemos que el mercado de la salud franquea un avance de la ciencia por encima de la ética a niveles peligrosos por más que los autores argumenten que hallen crucial a esta experiencia.

Si efectuamos un análisis técnico en este trabajo, la población incorporada es de bajo riesgo, ya que un 38% de los infartos se producen en el área de la coronaria derecha, mientras que la fracción de eyección en estos enfermos alcanza al 55%. Con esta fracción de eyección no es dable esperar cambios significativos. El tratamiento celular dentro de las 24 horas del infarto agudo tratado con angioplastia satisfactoria se llevó a cabo durante la actividad de las metaloproteinasas, lo cual no es conveniente para la supervivencia de las células inyectadas. A pesar de que el trabajo halla incierta la mejoría con terapia celular, el grupo tratado ha demostrado un efecto favorable en la remodelación del área infartada.

El trabajo de Meyer y colaboradores (10) analiza el ensayo clínico BOOST a los 18 meses. Se realizó en pacientes a los cuales luego de un infarto agudo se les inyectó una infusión con células de la médula ósea. En el trabajo original de ese estudio publicado por Wollert y colaboradores, (11) los autores hallaron una mejoría significativa en la función cardíaca a los 6 meses en el grupo tratado con células. A los 18 meses, este nuevo estudio no encuentra diferencias significativas, 3,1% de mejoría en el grupo control y 5,9% en los implantados en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo cual concuerda con el análisis que hemos realizado anteriormente en relación con el sostenimiento de la *performance*.

Los estudios clínicos se deberán llevar a cabo con la ayuda de la investigación básica y de estudios con-

trolados si queremos aprehender la inteligibilidad no revelada de la naturaleza en este tema de las células madre.

CONCLUSIONES

Estos datos preliminares indican la factibilidad y la seguridad del implante de células madre de la médula ósea en miocardiopatías isquémico-necróticas. (14, 15) La recuperación de los segmentos no viables sugieren una eficacia funcional en la presente muestra. Estas conclusiones deberán tener confirmación en estudios aleatorizados con un número mayor de pacientes. (16) En un futuro cercano, las células autólogas tal vez puedan ser utilizables como un recurso cotidiano para la regeneración de los tejidos en los pacientes con miocardiopatías.

SUMMARY

Stem Cells Implant in the Heart. Outcomes at 43 months

Background

Heart failure following a myocardial infarction is one of the major problems a cardiologist has to deal with. The reduction in the number of cardiac myocytes with subsequent formation of unfunctional fibrotic scars produces irreversible damage for cardiac function. Recent studies have demonstrated that implant of bone marrow stem cells in the myocardium offers a new possibility to recover systolic function after myocardial infarction. These preliminary data suggest the feasibility of implanting bone marrow stem cells in patients with dilated cardiomyopathy secondary to coronary heart disease.

Objectives

To assess the feasibility and safety of bone marrow stem cells implant in the heart of patients with ventricular dysfunction secondary to necrotic scars, and to evaluate changes in clinical symptoms and segmental wall motion of areas of non-viable tissue during long-term follow-up.

Material and Methods

We included 13 male patients (mean age 53.6 ± 10.3 years) with an average follow-up of 43 months. A total of 88 segments had fibrotic tissue (6.77 segments per patient). Concomitant coronary artery bypass graft surgery was performed in remote ischemic and viable areas. Patients were evaluated with dobutamine stress echocardiography, color kinesis and radionuclide ventriculography.

Results

The cell suspension contained $0.7\% \pm 0.4\%$ CD34+ cells. Cell viability was greater than 95%. Stem cells were implanted by 33.07 ± 8.2 injections during coronary surgery via sternotomy with an average of 5.93 ± 2.2 ml of solution in akinetic and metabolically non-viable segments. Adverse outcomes were not reported during hospitalization. Mean New York Heart Association functional class improved from 2.4 ± 0.5 to 1.1 ± 0.3 ($p < 0.0003$), the ejection fraction increased from $26.4\% \pm 8.6\%$ to $34.6\% \pm 13\%$ ($p < 0.001$). Left ventricular diastolic diameter did not vary during follow-

up. Postoperative tests, performed by independent observers, demonstrated functional recovery in 47% of the segments implanted. Four patients died during follow-up: three of extracardiac causes and one of heart failure.

Conclusions

These findings demonstrate feasibility and safety in the implantation of stem cells. The recovery of non-viable segments suggests functional efficacy at long-term follow-up; however, further controlled studies are necessary to confirm these results.

Key words > Cellular Cardiomyoplasty - Stem Cells - Heart Failure - Myocardial Infarction

BIBLIOGRAFÍA

1. Menasché P, Hagege A, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblasts transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357:279-80.
2. Trainini J, Cichero D, Lago N, Giordano R, de Paz J, Elencwajg B, Chachques JC. Autologous cellular cardiac-implant. *Basic Appl Myol (BAM)* 2003;13:39-44.
3. Chachques JC, Herreros J, Trainini JC. *Regeneración Cardíaca*. Buenos Aires: Ed Magister Eos; 2005.
4. Trainini JC, Lago N, de Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras J, et al. Myoblast transplantation for myocardial repair: a clinical case. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:503-5.
5. Trainini JC, Lago N, Masoli O, Mouras J, Guevara E, Barisani JL y col. Implante cardíaco de mioblastos. Resultados en el seguimiento a cinco años. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:465-9.
6. Trainini J, Lago N, Klein G, Mouras J, Masoli O, Barisani JL y col. Cardiomioplastia celular con médula ósea autóloga en pacientes con miocardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:418-25.
7. Lago N, Trainini J, Genovese J, Barisani JL, Mouras J, Guevara E y col. Tratamiento de la disfunción ventricular posinfarto mediante el cardioimplante de mioblastos autólogos. *Rev Argent Cardiol* 2003;71(abstract 90):130.
8. Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Cortes-Morichetti M, Schussler O, Carpentier A. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): clinical feasibility study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:901-8.
9. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
10. 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 ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287-94.
11. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
12. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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.
13. Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J, Schömig K, Michalk F, Ibrahim T, et al; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:1003-10.
14. Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prosper F, D'Attellis N, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1121-30.
15. Herreros J. Regeneración cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2004; 72:97-8.
16. Trainini JC. La búsqueda de la inteligibilidad no revelada de las células madre. *Cir Cardiov* 2008;15:269-72.