

CONSEJERÍA DE SALUD

Transplante autólogo de miocitos a partir de mioblastos

Informe 13 / 2004



JUNTA DE ANDALUCÍA

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía

Consejería de Salud

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Informe técnico

Transplante Autólogo de Miocitos a partir de Mioblastos

Sevilla, Noviembre 2004

Informe 13 / 2004



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)

Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677

Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Román Villegas y Eduardo Briones.

Documentación: Antonio Romero Tabares y M^a Jesús Pérez Díaz

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
OBJETIVO	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS.....	8
Descripción de la Tecnología	8
Características Clínicas.....	9
Eficacia, efectividad y seguridad.....	10
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES y recomendaciones	13
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	14
Anexo 2. Criterios Diagnósticos de Framingham.....	16
Anexo 3. Estudios analizados	17
REFERENCIAS.....	20

RESUMEN EJECUTIVO

Título: Transplante Autólogo de Miocitos a partir de Mioblastos

Autores: Román Villegas y Eduardo Briones.

Solicitado por: Subdirección de Programas y Desarrollo del Servicio Andaluz de Salud

Fecha de inicio: 3 de Noviembre de 2004

Fecha de finalización: 29 de Noviembre de 2004

Resumen:

Este informe se realiza a petición de la Subdirección de Programas y Desarrollo del Servicio Andaluz de Salud ante la solicitud del Centro Regional de Transfusiones y Banco Sectorial de Tejidos de Málaga para poner en marcha un programa de Transplante Autólogo de Miocitos. Se realizó una búsqueda para localizar informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales que incluyeran como intervención el transplante autólogo de miocitos (cardiomioplastia celular con miocitos).

La cardiomioplastia celular (CC) consiste en la implantación de células, con la intención de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio dañado, con el objetivo final de mejorar la función sistólica y diastólica y revertir el proceso de remodelado postisquémico. La indicación para la que se propone es: pacientes con infarto de miocardio amplio de ventrículo izquierdo, con ausencia demostrada de viabilidad miocárdica y zonas de acinesia, y con fallo cardíaco.

Los estudios que se han localizado son ensayos clínicos en fase I, con medidas de resultado primarias centradas en la factibilidad de la técnica y en la seguridad. No se han encontrado datos sobre eficacia ni sobre efectividad. Los resultados publicados son heterogéneos dado que hay resultados positivos (en términos de mejora de la fracción de eyección o mejora de la clase funcional), pero no hay una correlación en todos los ensayos. En cuanto a la seguridad, uno de los aspectos controvertidos es la aparición de arritmias. En Andalucía hay en marcha ensayos clínicos en fase II.

Para finalizar, concluimos:

- En la revisión sistemática realizada sólo se han localizado 6 ensayos clínicos en fase I publicados hasta la fecha y, por lo tanto, no se dispone de estudios clínicos válidos, ni evidencia científica valorable sobre su eficacia o efectividad.
- A pesar de las limitaciones, de estos estudios se deduce que la técnica puede resultar prometedora para este tipo de pacientes, siempre que supere la fase de desarrollo y mejore su viabilidad técnica. La aparición efectos adversos importantes obliga a ser especialmente cautelosos en la valoración del balance entre riesgos y beneficios.

- En Andalucía existe una propuesta de ensayo clínico en fase II aún no iniciado, recogida en la propia solicitud de Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías aportada.
- Con estos criterios debemos considerar al Transplante Autólogo de Mioblastos a partir de Miocitos Esqueléticos como una tecnología experimental. Una tecnología que no haya superado esta fase, como es el caso, no puede incluirse como prestación en la cartera de servicios y su posible aplicación debiera hacerse en el marco de un ensayo clínico.
- Dado el potencial de la tecnología, sería importante fomentar la investigación coordinada en el ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía, contando con los recursos y conocimientos ya existentes, como los del propio centro solicitante, los centros participantes en el ensayo clínico multicéntrico fase II y los grupos vinculados a la investigación con células madre y medicina regenerativa.

OBJETIVO

Este informe se realiza a petición de la Subdirección de Programas y Desarrollo del Servicio Andaluz de Salud ante la solicitud del Centro Regional de Transfusiones y Banco Sectorial de Tejidos de Málaga para poner en marcha un programa de Transplante Autólogo de Miocitos.

Después de estudiar la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías (GANT), proporcionada por los peticionarios, el objetivo de esta respuesta se centra en recopilar los documentos más relevantes y sintetizar sus conclusiones, proporcionando información que valore la seguridad y la potencial eficacia/efectividad del transplante de mioblastos esqueléticos en la mejora del pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Dado que en la misma GANT, los peticionarios señalan esta tecnología como experimental (ensayos clínicos fases II-III), nos centraremos principalmente en la seguridad y en la potencial eficacia, dando una menor relevancia al impacto organizacional.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda para localizar informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales. Se usaron las siguientes bases de datos: Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), Cochrane Library (2004, Issue 3) y EuroScan. Se buscó en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios: National Institute of Clinical Excellence (NICE), Wessex Institute, King's Fund, Food and Drug Administration (FDA), Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA).

Se realizó una búsqueda en MEDLINE. Las estrategias se presentan en el Anexo I.

Se seleccionaron todos los informes completos, recomendaciones, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que evaluaran el transplante autólogo de mioblastos esqueléticos en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico.

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de estudio.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la tecnología:

Cardiomioplastia celular (transplante celular de miocitos a partir de mioblastos para la reparación cardíaca).

Descripción de la tecnología:

La cardiomioplastia celular (CC) consiste en la implantación de células, con la intención de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio dañado, con el objetivo final de mejorar la función sistólica y diastólica y revertir el proceso de remodelado postisquémico (1).

Desde un punto de vista estrictamente teórico las posibilidades de utilizar células para la reparación miocárdica incluyen cardiomiocitos (fetales o neonatales), células de músculo liso, células madre embrionarias, mioblastos esqueléticos y células madre de médula ósea^a. Sin embargo, las principales líneas de investigación en la actualidad se centran en estas dos últimas (2).

La técnica consiste en la extracción de mioblastos esqueléticos del paciente, su cultivo y posterior transplante en el tejido cardíaco.

1. Extracción: tres semanas antes del transplante se extraen unos 2 – 3 ml de tejido muscular del vasto externo.
2. Aislamiento celular y expansión *in vitro*: generalmente a las tres semanas se han conseguido 200×10^6 células
3. Implantación celular: se utilizan dos vías, la epicárdica (minitoracotomía / esternotomía) y la endovascular (intracoronaria, endoventricular o intravenosa). Se suelen implantar entre 50 y 70 millones de células por ml.

Los estudios publicados se centran en tres situaciones:

- Administración intramiocárdica en asociación con cirugía de revascularización aortocoronaria.
- Administración endocavitaria por vía percutánea.
- Adyuvante a la implantación de un sistema de asistencia ventricular

^a Este informe se limita a evaluar la utilización de **mioblastos esqueléticos**.

Estado de desarrollo de la tecnología:	Se considera aún una técnica experimental.
Difusión:	No parece estar incluida dentro de la cartera de servicios de ningún hospital del Sistema Nacional de Salud y, en los centros donde se tiene noticia de que se realiza, se hace en el contexto de proyectos de investigación (Clínica Universitaria de Navarra, Hospital Clínico de Salamanca, Hospital Clínico de Valladolid, etc.)
Tecnologías alternativas:	Transplante cardíaco, cirugía de restauración ventricular, asistencia mecánica circulatoria, administración de fármacos inotrópicos intravenosos, además de células madre de médula ósea.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	TRANSPLANTE. Se trata de un procedimiento complejo que incluye tres pasos: extracción, cultivo y transplante.
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	HOSPITALARIA.
Indicaciones:	<p>La indicación para la que se propone es: pacientes con infarto de miocardio amplio de ventrículo izquierdo, con ausencia demostrada de viabilidad miocárdica y zonas de acinesia, y con fallo cardíaco.</p> <p>Una característica común de todos los pacientes que se han incluido en los estudios es la presencia de insuficiencia cardíaca (IC). La IC es un síndrome clínico que constituye una vía final común de muchas enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica, valvulopatías, miocardiopatías, hipertensión arterial, etc.). Para su diagnóstico y evaluación se pueden usar criterios clínicos (como los de Framingham, Anexo 2, de la New York Heart Association) o ecocardiográficos, angiográficos, etc. Su pronóstico no es bueno, con una supervivencia, a los 5 años del diagnóstico, de 50% (3), aunque en casos de IC grave refractaria al tratamiento la supervivencia anual es inferior al 25%.</p> <p>Los estudios solo han incluido pacientes con IC de etiología isquémica.</p>
Número de pacientes:	La prevalencia de la IC está aumentando en los últimos años, especialmente por el envejecimiento de la población y por la mayor supervivencia de pacientes con infarto agudo de miocardio. Actualmente se puede cifrar en el 1% de la población general mayor de 40 años, y en el 10% de los mayores de 70 años (3).

La Consejería de Salud, en su Proceso Asistencial Integrado de Insuficiencia Cardíaca (4), la identifica como la causa más frecuente de hospitalización por encima de los 65 años y describe como la tasa de reingresos aumenta progresivamente.

Áreas de posible impacto:

Bancos Regionales de Tejidos, Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Efectividad clínica:

Los estudios que se han localizado son ensayos clínicos en fase I (Anexo 3), con medidas primarias de resultado centradas en la factibilidad de la técnica y en la seguridad. No se han encontrado datos sobre eficacia, y mucho menos sobre efectividad.

Hay dos aspectos a tener en cuenta como resultados operativos de la técnica: en primer lugar, el número de células capaces de injertar en el tejido miocárdico (que oscila entre 1% y 6% de las implantadas). En segundo lugar, la supervivencia a largo plazo de las células injertadas, que es incierta dado que en la mayoría de los estudios el seguimiento se limita a períodos de 4 a 12 semanas (2).

Por otro lado, debido a que los estudios asocian el tratamiento con células a otras intervenciones (cirugía de *by-pass* o cateterismo), y a que no se realizan comparaciones con un grupo control, no se puede separar el efecto de estas intervenciones del efecto del transplante en sí.

Los resultados publicados son heterogéneos dado que hay resultados positivos (en términos de mejora de la fracción de eyección, o mejora de la clase funcional), pero no hay una correlación en todos los ensayos.

Riesgos y seguridad:

Uno de los aspectos controvertidos es la aparición de arritmias. De los 7 estudios localizados, sólo en dos no se recoge la aparición de taquicardias ventriculares (en uno no aparecieron, y en otro no se recogieron los efectos adversos) y en algunos aparecieron en todos los pacientes. La implantación de desfibriladores automáticos (DAIs) se realizó en la mayoría de los casos de forma preventiva, pero es un resultado importante a considerar. Muchos pacientes recibieron, además, amiodarona oral de manera profiláctica.

**Estudios en
marcha**

Según consulta realizada al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos, en Andalucía existe en la actualidad una solicitud presentada del siguiente protocolo: *Estudio en Fase II aleatorizado de tratamiento con cirugía de revascularización con o sin inyección de mioblastos autólogos en pacientes con infarto de miocardio antiguo*. Está promovido el Instituto Científico y Tecnológico de Navarra S.A ó INDAS S.L. y coordinado por la Clínica Universitaria de Navarra.

Está previsto que reclute a 50 pacientes, 25 en cada rama, resultando adecuadas las comparaciones para discernir el efecto del trasplante. En Andalucía, actualmente está pendiente de evaluación por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Virgen del Rocío por lo que aún no ha comenzado su desarrollo. Está previsto que participen los servicios de cirugía cardiovascular de este hospital y el servicio de cardiología del hospital Virgen Macarena.

DISCUSIÓN

Según se recoge en la propia solicitud GANT que origina este informe, esta tecnología tiene en la actualidad carácter experimental. El documento explicativo de la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías (5) especifica que un requisito básico para aprobar la incorporación de una tecnología es precisamente no encontrarse en fase de investigación básica o experimental. Si la tecnología no ha superado esta fase debe recomendarse su inclusión en un ensayo clínico o en un estudio con diseño adecuado.

Se entiende que una técnica o procedimiento se encuentra en fase experimental cuando aún no se han realizado o no se han publicado estudios sobre su eficacia o seguridad y no ha pasado por los procedimientos adecuados de registro y homologación. En el caso de los miocitos todos los estudios localizados son ensayos clínicos en fase I, existiendo un protocolo de ensayo fase II en evaluación, de forma que aún no existe un mínimo de conocimiento científico para considerar que es suficientemente segura y que los beneficios superan a los riesgos. En este sentido hay que considerar que la utilización de células para la regeneración miocárdica no se limita a la utilización de mioblastos esqueléticos, sino que existen otras posibilidades (entre las que destacan las células de médula ósea), con igual o mayor grado de desarrollo y de situación experimental.

Sin embargo, de la literatura revisada se deduce que la tecnología propuesta resulta prometedora y presenta un gran potencial de innovación, a la vez que se sitúa entre las líneas estratégicas de investigación de la Consejería de Salud.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En la revisión sistemática realizada sólo se han localizado 6 ensayos clínicos en fase I publicados hasta la fecha, y por lo tanto, no se dispone de estudios clínicos válidos, ni evidencia científica valorable sobre su eficacia o efectividad.
- A pesar de las limitaciones, de estos estudios se deduce que la técnica puede resultar prometedora para este tipo de pacientes, siempre que supere la fase de desarrollo y mejore su viabilidad técnica. La aparición efectos adversos importantes obliga a ser especialmente cautelosos en la valoración del balance entre riesgos y beneficios.
- Existe una propuesta de ensayo clínico en fase II, aún no iniciado en Andalucía, recogida en la propia solicitud de Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías aportada.
- Con esto criterios debemos considerar al transplante autólogo de mioblastos a partir de miocitos esqueléticos como una tecnología **experimental**. Una tecnología que no haya superado esta fase, como ocurre en este caso, no puede incluirse como prestación en la cartera de servicios y su posible aplicación debiera hacerse en el marco de un ensayo clínico.

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Estrategia para Medline

- #1 "Myoblasts"/ all subheadings
- #2 explode "Myoblasts-Skeletal"/ all subheadings
- #3 #1 or #2
- #4 "Tissue-Transplantation"/ all subheadings
- #5 "Transplantation-Autologous"/ all subheadings
- #6 "Transplantation"/ all subheadings
- #7 "Transplants"/ all subheadings OR "Cell-transplantation"/ all subheadings
- #8 #4 or #5 or #6 or #7
- #9 "Myoblasts"/ transplantation
- #10 explode "Myoblasts-Skeletal"/ transplantation
- #11 #9 or #10
- #12 #3 and #8
- #13 #12 or #11
- #14 cardiomyoplasty in ti
- #15 "Cardiomyoplasty"/ adverse-effects , classification , contraindications , economics , instrumentation , mortality , methods , statistics-and-numerical-data , standards , trends , utilization
- #16 explode "Myocardial-Ischemia"/ surgery , therapy
- #17 #14 or #15 or #16
- #18 #13 and #17
- #19 (tg=animals) not (tg=human)
- #20 #18 not #19

Filtro para ensayos clínicos

- #1 randomized-controlled-trial in pt
- #2 controlled-clinical-trial in pt
- #3 "Randomized-Controlled-Trials"/ all subheadings
- #4 "Random-Allocation"
- #5 "Double-Blind-Method"
- #6 "Single-Blind-Method"
- #7 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24
- #8 clinical-trial in pt
- #9 explode "Clinical-Trials"/ all subheadings
- #10 (clin* near trial*) in ti,ab
- #11 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)) in ti,ab
- #12 "Placebos"/ all subheadings
- #13 placebo* in ti,ab
- #14 random* in ti,ab
- #15 "Research-Design"/ all subheadings
- #16 #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33
- #17 tg=comparative-study
- #18 explode "Evaluation-Studies"/ all subheadings
- #19 "Follow-Up-Studies"
- #20 "Prospective-Studies"
- #21 (control* or prospectiv* or volunteer*) in ti,ab
- #22 #35 or #36 or #37 or #38 or #39
- #23 #25 or #34 or #40
- #24 (tg=animals) not (tg=human)
- #25 #41 not #42
- #26 #18 and #43*

Filtro para revisiones sistemáticas

- #1 "META-ANALYSIS"
- #2 (meta-anal* or metaanal* or (meta anal*)) in ti
- #3 META-ANALYSIS in PT
- #4 explode "REVIEW-LITERATURE"/ all subheadings
- #5 REVIEW-ACADEMIC in PT
- #6 REVIEW in PT
- #7 (systematic near1 (review* or overview*)) in ti
- #8 ((review near3 literature) in ti) not ((report and (case* or patient*)) in ti)
- #9 LETTER in PT
- #10 REVIEW-OF-REPORTED-CASES in PT
- #11 HISTORICAL-ARTICLE in PT
- #12 REVIEW-MULTICASE in PT
- #13 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26
- #14 #27 or #28 or #29 or #30
- #15 #31 not #32
- #16 (TG=ANIMALS) not (TG=HUMAN)
- #17 #33 not #34
- #18 #18 and #35

ANEXO 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FRAMINGHAM

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none"> - Disnea paroxística nocturna u ortopnea - Ingurgitación yugular - Crepitantes - Cardiomegalia - Edema agudo de pulmón - “Galope” ventricular (R3) - Presión venosa > 16 cm H₂O - Tiempo circulatorio > 25 s - Reflujo hepatoyugular 	<ul style="list-style-type: none"> - Edema en tobillos - Tos nocturna - Disnea de esfuerzo - Hepatomegalia - Derrame pleural - Capacidad vital reducida 1/3 - Taquicardia > 120 síst./ min
<p>Criterio mayor o menor: Pérdida de más de 4,5 kg de peso tras el tratamiento.</p>	
<p>Dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, establecen el diagnóstico.</p>	

ANEXO 3. ESTUDIOS ANALIZADOS

Referencia	Diseño y seguimiento	n	Criterios de inclusión	Cointervención	Efectos Adversos	Eficacia
Chachques, 2004(6)	EC Fase I 14 ± 5 meses	20	- Indicación de CABG - Zonas miocárdicas acinéticas y metabólicamente inviables - Fracción de eyección baja - NYHA II-III	- CABG vía esternotomía	- No se registraron eventos mayores (mortalidad, reinfarto, etc) - No se registraron arritmias	- Mejora de la FE (de 28 ± 3% a 52 ± 4,7%, $p = 0,03$) - Mejora de la clase funcional NYHA de 2,5 a 1,2
Siminiak, 2004(7)	EC Fase I 12 meses	10	- IAM previo - Indicación de CABG - Zonas miocárdicas acinéticas	- CABG	- 1 muerte por reinfarto - 4 taquicardias ventriculares sostenidas	- Mejora de la FE (de 35,2% a 42%, $p < 0,05$)
Trainini, 2004(8)	EC Fase I 10 ± 4 meses	5	- IAM previo - Indicación de CABG	- CABG	- No se señalan	- Mejora de la clase funcional NYHA de 2,2 a 1 ($p \leq 0,05$) - No hubo mejora significativa de la FE

Referencia	Diseño y seguimiento	n	Criterios de inclusión	Cointervención	Efectos Adversos	Eficacia
Smits, 2003(9)	EC Fase I 6 meses	5	<ul style="list-style-type: none"> - IAM anterior previo (> 4 semanas) - Fracción de eyección disminuida (20-45%) - NYHA ≥ II 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguna (se realiza por cateterismo) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Taquicardia ventricular sostenida e IC progresiva, que precisó DAI 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora de la función ventricular media, en la angiografía, pero no en la RNM
Menasché, 2003(10)	EC Fase I 10,9 ± 4,5 meses	10	<ul style="list-style-type: none"> - IAM previo - Indicación de CABG - Zonas miocárdicas acinéticas y metabólicamente inviables (evaluada con PET) - Fracción de eyección disminuida (≤35%) 	<ul style="list-style-type: none"> - CABG - Amiodarona oral a los que no recibieron DAI 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 muerte tras la biopsia, por isquemia mesentérica - 1 muerte por ictus a los 17,5 meses - 4 Taquicardias ventriculares (entre 11 y 22 días), que precisaron DAI 	<ul style="list-style-type: none"> - Analizaron 8 pacientes (1 muerte, 1 ecogenicidad insuficiente) - Mejora de la FE (de 23,8 ± 3,9% a 32,1 ± 7,5%, $p < 0,02$) - Mejoró la clase funcional NYHA, aunque hubo modificaciones de la dosis de diuréticos

Referencia	Diseño y seguimiento	n	Criterios de inclusión	Cointervención	Efectos Adversos	Eficacia
Pagani, 2003(11)	EC Fase I Hasta transplante (68-191 días)	5	<ul style="list-style-type: none"> - Miocardiopatía isquémica - CABG previa (por esternotomía) - Fallo cardíaco refractario - Pendientes de transplante cardíaco 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo de asistencia ventricular, retirado a los 68, 91, 144 y 191 días (1 muerte, 1 aún en espera de transplante) 	<ul style="list-style-type: none"> - 4 Taquicardias Ventriculares y /o Fibrilación Auricular - 1 muerte por sepsis - 1 reintervención por sangrado (por coagulopatía) 	<ul style="list-style-type: none"> - Solo se aportan datos histológicos
Herreros, 2003(12)	EC Fase I 6,5 meses	12	<ul style="list-style-type: none"> - IAM previo - Indicación de CABG - Zonas miocárdicas acinéticas y metabólicamente inviables (evaluada con PET) - Fracción de eyección >35% 	<ul style="list-style-type: none"> - CABG - Amiodarona oral durante 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 taquicardias ventriculares no sostenidas, que no requirieron implantación de DAI 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora de la FE (de $35,5 \pm 2,3\%$ a $53,5 \pm 4,9\%$, $p = 0,002$) - Mejora de la clase funcional NYHA de 3 a 2,3 ($p = 0,007$)

EC: Ensayo Clínico; CABG: Coronary Artery By-pass Grafting; NYHA: New York Heart Association; FE: Fracción de Eyección; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; PET: Postron Emission Tomography

REFERENCIAS

- (1) Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini JC, Prosper F, D'Attellis N et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(3): 1121-1130.
- (2) Prosper F, Herreros J, Barba J. Perspectivas futuras en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: del transplante celular a la regeneracion cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(10): 981-988.
- (3) Rodriguez-Artalejo F, Banegas B, Jr., Guallar-Castillon P. Epidemiologia de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2): 163-170.
- (4) Consejería de Salud. Insuficiencia Cardiaca: proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejeria de Salud, 2002.
- (5) Briones E, Loscertales M, Pere-Lozano MJ, en nombre del grupo GANT. Guía de adquisición de nuevas tecnologías. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 1999.
- (6) Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int J Cardiol* 2004; 95 Suppl 1: S29-S33.
- (7) Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N et al. Transplatation of autologous skeletal myoblast as the treatment of patients with postinfarction heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 95 (Suppl I): S61.
- (8) Trainini J. Autologous myoblast cardiac implant in ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2004; 95 (Suppl I): S62.
- (9) Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiukos M, Onderwater EE, Lee CH et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(12): 2063-2069.
- (10) Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(7): 1078-1083.
- (11) Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 879-888.

- (12) Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24(22): 2012-2020.



JUNTA DE ANDALUCIA