

Nuevas expectativas en la revascularización miocárdica quirúrgica

Manuel Galiñanes

Cardiac Surgery Unit. Department of Cardiovascular Sciences. University of Leicester. Glenfield Hospital. Leicester. Reino Unido.

La revascularización miocárdica con injertos coronarios o angioplastia constituye el tratamiento convencional de la enfermedad coronaria isquémica. El refinamiento progresivo de ambas técnicas (p. ej., el uso de injertos arteriales y *stents* farmacoactivos) ha mejorado los resultados clínicos, pero aún no está claro cuál de estos tratamientos es más eficaz y, para ello, es necesario realizar estudios aleatorizados y adecuadamente diseñados. Mientras la utilidad de la revascularización quirúrgica sin circulación extracorpórea no está definida, hay evidencia a favor del uso exclusivo de injertos arteriales (p. ej., arteria mamaria interna, arteria radial). Los pacientes con enfermedad difusa coronaria que no pueden recibir el tratamiento convencional son todavía un reto para el control de la angina de pecho y, con este fin, se ha utilizado una variedad de tratamientos alternativos, incluidos el láser transmiodiárdico y la denervación cardíaca. Sin embargo, estos tratamientos no eliminan la angina por completo y el beneficio obtenido no es duradero. La terapia angiogénica con células madre y genes es un nuevo tratamiento cuyo potencial es actualmente desconocido, aunque las investigaciones en animales y los estudios clínicos iniciales son prometedores. No cabe duda de que la introducción de técnicas quirúrgicas menos invasivas y los avances en la cirugía robótica podrían contribuir a la aplicación de la terapia convencional de revascularización miocárdica y a la difusión de nuevos tratamientos.

Palabras clave: Revascularización miocárdica. Injertos coronarios. Angioplastia. Terapia angiogénica.

New Prospects in Myocardial Surgical Revascularization

Myocardial revascularization with coronary bypass graft surgery or angioplasty is the conventional treatment for ischaemic heart disease. The progressive refinement of both techniques (eg, use of arterial grafts and drug eluting stents) has improved clinical outcomes but the elucidation of which of the two treatments is more effective would require well designed randomised studies. While the utility of off-pump as compared to on-pump coronary bypass graft surgery is still debated, the evidence for the exclusive use of arterial conduits for surgical revascularization is compelling. Patients with diffuse coronary artery disease that cannot be treated by conventional revascularization treatments remain a challenge for the control of angina and a variety of alternative treatments, including transmiodiárdic laser revascularization and cardiac denervation, have been applied. However, these treatments do not eliminate angina and the benefit obtained is transient. The angiogenic therapy using stem cells and modification of gene expression is a new treatment which potential, in spite of the promising animal studies and the initial clinical trials, is still unclear. The introduction of less invasive surgical techniques and robotics could play an important role for the delivery of these treatments in the future.

Key words: Myocardial revascularization. Coronary bypass graft surgery. Angioplasty. Angiogenic therapy.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Prof. M. Galiñanes.
Cardiac Surgery Unit. Department of Cardiovascular Sciences. University of Leicester. Glenfield Hospital.
Leicester LE3 9QP. Reino Unido.
Correo electrónico: mg50@le.ac.uk

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria isquémica es la mayor causa de mortalidad en países desarrollados. En las últimas décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en el tratamiento de la enfermedad coronaria que prometen una mayor eficacia en su control. En este artículo se discute el estado actual de los distintos tratamientos convencionales de revascularización miocárdica y las técnicas antiisquémicas más recientes, como la terapia angiogénica con células madre y con factores de crecimiento.

ABREVIATURAS

AMI: arteria mamaria interna.

CEC: circulación extracorpórea.

VEGF: *vascular endothelium growth factor*.

¿REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA QUIRÚRGICA O ANGIOPLASTIA PERCUTÁNEA?

Está ampliamente reconocido que la revascularización miocárdica quirúrgica con injertos aortocoronarios es un método efectivo para eliminar la angina de pecho. Más aún, esta cirugía también mejora la expectativa de vida en pacientes con enfermedad coronaria severa y función ventricular izquierda reducida¹. El riesgo quirúrgico es relativamente bajo, con una mortalidad hospitalaria no superior al 2%, a pesar del aumento de pacientes con edad avanzada y mayor severidad de la enfermedad coronaria.

La angioplastia percutánea se introdujo más tarde que la revascularización quirúrgica e inicialmente se aplicó a casos de enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos. La reestenosis coronaria, con una frecuencia del 25-35%, ha sido el mayor problema de la angioplastia, pero ésta se ha reducido significativamente con la introducción del *stent* (10-15%) y el *stent* impregnado (*stent* farmacológico) con agentes inmunodepresores (p. ej., sirolimus) o antineoplásicos (p. ej., paclitaxel) de liberación lenta²⁻⁶. Estos avances han permitido que la angioplastia percutánea se aplique a pacientes con enfermedad coronaria más severa, incluidos los pacientes con enfermedad de 3 vasos y del tronco común. El resultado es que un elevado porcentaje de los pacientes que, antes eran tratados quirúrgicamente, ahora reciben angioplastia, un método menos invasivo que no requiere anestesia, acorta la estancia hospitalaria y permite una pronta incorporación al trabajo. Ahora bien, ¿es posible saber cuál de estos 2 tratamientos es realmente más efectivo? Los trabajos clínicos aleatorizados realizados hasta el momento se han llevado a cabo en pacientes preferentemente con enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos, con un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad de 3 vasos. Es conocido que la cirugía no mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos¹ y, por ello, no es sorprendente que en estos estudios no haya diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. A pesar de esta limitación, estos estudios muestran que la cirugía reduce de forma significativa la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización miocárdica, que pasa de un 20% en los pacientes con angioplastia a un 5% en los tratados con cirugía⁷. En pacientes con enfermedad coronaria severa, la mortalidad a los 5 años de seguimiento es 2,5 veces superior en los tratados con angioplastia que en los tratados con cirugía⁸, y en

pacientes diabéticos con enfermedad de 3 vasos la mortalidad es también 2 veces superior con la angioplastia que con la cirugía⁹. Como comentábamos con anterioridad, los resultados de la angioplastia con *stents* farmacológicos han abierto nuevas expectativas en la reducción de la reestenosis coronaria y en el tratamiento de la enfermedad coronaria y, por ello, es necesario realizar nuevos estudios aleatorizados en los que se compare el tratamiento más avanzado en ambas formas de revascularización miocárdica (p. ej., angioplastia con *stents* farmacológicos frente a injertos coronarios arteriales).

TIPO DE INJERTO CORONARIO: ¿ARTERIAL O VENOSO?

Los resultados obtenidos con revascularización miocárdica quirúrgica son excelentes a corto y medio plazo, pero estos beneficios se reducen a largo plazo debido al fallo progresivo de los injertos venosos. La práctica más extendida es utilizar la arteria mamaria interna (AMI) para revascularizar la arteria coronaria descendente anterior y la vena safena interna para revascularizar el resto de las arterias coronarias. A pesar de la falta de estudios aleatorizados, está claro que la utilización de la AMI para revascularizar la arteria descendente anterior mejora la supervivencia y reduce la frecuencia de nuevos infartos de miocardio, la recurrencia de angina y la necesidad de nuevas intervenciones cardíacas^{1,10,11}. El 90-95% de los injertos de AMI izquierda permanece permeable 10 años después de la cirugía, mientras que el 70% de las venas está ocluido o presenta enfermedad severa¹². El fallo del injerto venoso es la causa de la recurrencia de la angina y de nuevos infartos de miocardio, así como de la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización miocárdica¹³. Es posible argumentar que los mejores resultados con la AMI se deben a que ésta es anastomosada a la arteria descendente anterior, que es la arteria con mayor flujo coronario; sin embargo, esta hipótesis no es válida al haberse demostrado que la permeabilidad de la AMI utilizada para revascularizar otras arterias coronarias distintas de la descendente anterior es igualmente elevada (> 95%) y superior a la observada con injertos venosos^{14,15}. Recientemente, el grupo de la Cleveland Clinic ha confirmado una permeabilidad más elevada de la AMI con respecto a los injertos venosos en todos los territorios coronarios excepto en las lesiones de la arteria coronaria derecha (< 70%)¹⁶.

Si las ventajas de una AMI anastomosada a la descendente anterior son claras, la utilidad de las dos AMI es todavía un tema de debate. Los estudios publicados hasta ahora¹⁷⁻²⁹ no han sido aleatorizados, lo que hace difícil su interpretación. Además, las dos AMI han sido utilizadas preferentemente en individuos jóvenes y con menor riesgo quirúrgico y, por ello, cualquier

beneficio observado podría atribuirse a la selección de los pacientes más que a un efecto benéfico de las 2 AMI. Hechas estas consideraciones, en un análisis de las publicaciones que utilizan las 2 AMI³⁰ se ha demostrado que su uso reduce la mortalidad en comparación con el empleo de una AMI. La supervivencia mejora cuando ambas AMI se anastomosan al sistema coronario izquierdo^{31,32} y es peor cuando una de las AMI se anastomosa a la arteria coronaria derecha³¹, probablemente debido a un mayor desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en el tercio distal de esta arteria. Aunque el uso de las dos AMI no aumenta el riesgo quirúrgico, es posible que, debido a la falta de estudios aleatorizados y a la mayor dificultad técnica, el uso de las dos AMI no se haya extendido. La resistencia a utilizar las dos AMI en pacientes con diabetes está basada en un riesgo mayor de infección de la herida esternal³³, pero es precisamente este grupo de pacientes que puede beneficiarse enormemente del uso de las dos AMI³⁴⁻³⁷. Es importante señalar que el riesgo de infección se puede reducir cuando, en lugar de ser disecada como pedículo, la AMI se disecciona esqueltonizada^{38,39}.

Sobre la base de los resultados de la AMI es lógico pensar que otros injertos arteriales, como los radiales, los gastroepiploicos y los epigástricos, pueden ser superiores a los injertos venosos. Los buenos resultados clínicos obtenidos con la utilización de la arteria radial a corto, medio y largo plazo⁴⁰⁻⁴³ se han visto correspondidos con excelentes índices de permeabilidad (> 95%)⁴². Como en el caso de la AMI, parece ser que la permeabilidad de la arteria radial es menor cuando ésta se anastomosa a la coronaria derecha⁴⁴ y, por ello, se ha recomendado que la arteria radial no se utilice para la revascularización de vasos coronarios con estenosis < 70%^{45,46}. A pesar de los buenos resultados con la arteria radial, un grupo de investigadores ha publicado recientemente que ésta tiene una permeabilidad más baja que la AMI y los injertos venosos, sobre todo en mujeres⁴⁷.

La arteria radial ofrece una gran versatilidad (alcanza todos los territorios coronarios, puede utilizarse como injerto aortocoronario o ser anastomosada a la AMI) y es de fácil disección. El uso de esta arteria como injerto anastomosado proximalmente a la AMI izquierda evita la manipulación de la aorta y permite la revascularización completa, una configuración que produce mejores resultados clínicos que el uso de AMI e injertos venosos a corto y medio plazo⁴⁸. La tendencia al espasmo de esta arteria observado al comienzo de su utilización⁴⁹ hizo que su vuelta a la práctica clínica se hiciese con cautela y con el uso de agentes antiespasmódicos. A pesar de que los fármacos antiespasmódicos se emplean con frecuencia, su utilidad clínica no está demostrada. Nosotros no hemos observado espasmos de la arteria radial de significación clínica durante 9 años de uso sistemático de este injerto,

inicialmente con el uso de antagonistas del calcio y durante los últimos 3 años sin administrar fármacos antiespasmódicos (experiencia personal no comunicada).

REVASCULARIZACIÓN CON O SIN CIRCUITO CARDIOPULMONAR

Los pacientes que reciben cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) tienen una reacción inflamatoria sistémica que se cree es la causa de un aumento de las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria⁵⁰. Varias intervenciones, como el uso de corticoides⁵¹ o aprotinina⁵¹, la impregnación de los circuitos con heparina⁵² y el hemofiltrado⁵³, reducen la reacción inflamatoria producida por la CEC, así como sus consecuencias. Una manera más radical y efectiva de combatir los efectos de la CEC sería evitar su uso. Nuestro grupo ha demostrado en un estudio aleatorizado que la cirugía con el corazón latiendo y sin CEC reduce el estrés oxidativo y la reacción inflamatoria asociados a la CEC⁵⁴. Ahora bien, ¿cuál es la evidencia de que las operaciones sin CEC reducen las complicaciones postoperatorias? Los resultados iniciales de la revascularización quirúrgica sin CEC mostraron una reducción de las complicaciones cerebrales⁵⁵, una disminución de la pérdida de sangre y de transfusiones sanguíneas⁵⁶, y una menor incidencia de fibrilación auricular⁵⁷ y disfunción renal⁵⁸. Sin embargo, un análisis de la bibliografía no ha demostrado que la cirugía sin CEC esté asociada con una reducción en la incidencia de fibrilación auricular⁵⁹, y en estudios de seguimiento no se han observado diferencias significativas entre las intervenciones con y sin CEC⁶⁰⁻⁶².

Los métodos de exposición de las arterias coronarias en la cirugía con el corazón latiendo han mejorado progresivamente y ello ha permitido una rápida difusión de la cirugía sin CEC, pero aún hay controversia sobre la calidad de las anastomosis realizadas y la permeabilidad de los injertos. En un estudio aleatorizado se ha demostrado que 3 meses después de la operación la permeabilidad de los injertos es mayor en la cirugía con CEC que en la cirugía sin CEC⁶³, mientras que en otro estudio también aleatorizado la permeabilidad después de un año de seguimiento fue similar con y sin CEC⁶⁴.

El acceso quirúrgico a las caras lateral e inferior del ventrículo izquierdo en la revascularización miocárdica sin CEC es difícil en presencia de hipertrofia ventricular y en corazones dilatados con la función disminuida, por lo que la revascularización incompleta es más frecuente en esta cirugía que cuando se utiliza CEC. Es bien conocido que la revascularización incompleta determina los resultados quirúrgicos a corto, medio y largo plazo⁶⁵⁻⁶⁷ y, de acuerdo con este concepto, la supervivencia es también reducida en pacientes operados sin CEC^{68,69}, ya que con frecuencia tienen

una incidencia mayor de revascularización incompleta. Precisamente la revascularización incompleta es el factor causante del aumento de reoperaciones de revascularización miocárdica en pacientes operados sin CEC^{69,70}.

Los resultados de la cirugía de revascularización miocárdica con o sin CEC en pacientes de alto riesgo no son tampoco claros y, mientras unos investigadores han publicado que la cirugía sin CEC reduce la mortalidad operatoria⁷¹, otros no han observado beneficios⁷². En pacientes con diabetes los resultados son aún más dispares y algunos estudios muestran que la cirugía sin CEC disminuye las complicaciones perioperatorias⁷³, mientras que otros observan un riesgo perioperatorio mayor⁷⁴. Está claro que deben llevarse a cabo estudios aleatorizados detallados, con suficiente poder estadístico y con un seguimiento adecuado, para poder identificar el tipo de pacientes y las condiciones clínicas que realmente pueden beneficiarse de la cirugía sin CEC.

ALTERNATIVAS A LA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA CONVENCIONAL

Los pacientes con enfermedad coronaria difusa severa y angina refractaria que no pueden ser tratados con injertos coronarios o angioplastia son de difícil manejo clínico y representan el 12-15% de los candidatos a la revascularización miocárdica^{75,76}. Para tratar a estos pacientes se ha descrito una serie de tratamientos alternativos que se discuten a continuación.

Láser transmiocárdico

Varios investigadores, incluido nuestro grupo, han observado en estudios clínicos aleatorizados que el láser transmiocárdico reduce la angina de pecho y mejora la tolerancia al ejercicio⁷²⁻⁸². En un metaanálisis reciente que incluía 7 estudios aleatorizados y 1.053 pacientes tratados con láser transmiocárdico se ha demostrado que tras un año de seguimiento hay una mejora significativa de la angina, pero no de la supervivencia⁸³. Es necesario aclarar que en todos estos estudios la disminución del grado de angina fue más bien modesta y con una duración limitada, no más allá de los 42 meses después de la cirugía⁸¹.

El láser transmiocárdico también se ha aplicado como terapia complementaria en los injertos coronarios con el objeto de revascularizar las zonas miocárdicas con arterias coronarias pequeñas e inadecuadas para recibir un injerto y, así, conseguir una revascularización completa^{84,85}. En un estudio aleatorizado, Allen et al⁸⁴ no observaron reducción de la angina y mejora en la tolerancia al ejercicio, pero sí una disminución de la mortalidad operatoria y una mejora en la supervivencia después de un año de seguimiento. En nuestro estudio, igualmente aleatorizado⁸⁵, el láser transmiocárdico utilizado en combinación con injertos corona-

rios tampoco disminuyó el grado de angina con respecto al grupo control, pero la tolerancia al ejercicio mejoró durante los primeros meses de la operación para más tarde desaparecer a los 36 meses de seguimiento.

El mecanismo del modesto beneficio obtenido con el láser transmiocárdico ha sido motivo de debate y el concepto inicial de que el efecto se debía a un aumento del flujo sanguíneo directamente desde el ventrículo a la zona isquémica a través de los canales creados con el láser^{86,87} ha sido descartado, al demostrarse que estos canales se ocluyen pronto tras su creación⁸⁸. Tampoco hay acuerdo, tanto en estudios experimentales como clínicos, respecto a si son la angiogénesis y la mejoría en la perfusión las causas del efecto del láser. Así, mientras unos investigadores han sido incapaces de mostrar una mejora del flujo sanguíneo^{80,81,86,89-91}, otros han observado un incremento del flujo^{79,92-94}. Se ha especulado que la denervación cardíaca podría desempeñar un papel en el efecto del láser^{95,96}, pero este concepto también se ha puesto en entredicho^{97,98}. En un estudio realizado por nuestro grupo se ha mostrado que el grado de reducción de la angina es menor con la simpatectomía torácica que con el láser transmiocárdico⁸¹. La combinación de la falta de un efecto clínico potente y duradero y la falta de conocimiento del mecanismo de acción son posiblemente las causas de una pérdida de entusiasmo por esta técnica. A pesar de ello, algunos entusiastas continúan aplicando el láser transmiocárdico, a veces con métodos endoscópicos menos invasivos^{99,100} y en combinación con otras técnicas, como la inyección de células madre¹⁰¹. En estudios experimentales recientes también se ha explorado la eficacia del láser transmiocárdico combinado con terapia génica¹⁰².

Denervación cardíaca

La simpatectomía torácica izquierda reduce la angina de pecho¹⁰³, pero es practicada por muy pocos centros en casos de enfermedad coronaria severa sin posibilidad de revascularización con injertos o angioplastia. Nuestro grupo ha demostrado que esta reducción de la angina es transitoria, de forma que a los 42 meses de la simpatectomía torácica los pacientes retornan a un grado de angina similar al que presentaban antes de la operación⁸¹. El valor de la simpatectomía torácica es, pues, limitado y sólo debería considerarse como una última alternativa.

Revascularización del sistema venoso coronario

Las venas coronarias no tienen válvulas, lo que permite el flujo retrógrado, y tampoco presentan cambios ateroscleróticos. Por ello, la arterialización del sistema venoso, que consiste en conectar la aorta a la vena ad-

yacente a la arteria con enfermedad coronaria con un injerto, podría ser un modo de irrigar regiones específicas del corazón. En estudios realizados en animales se ha demostrado que la arterialización de las venas cardíacas disminuye el tamaño del infarto de forma ligera¹⁰⁴ y los escasos estudios realizados en humanos no han mostrado beneficio clínico^{105,106}. Nuestro grupo ha observado que los injertos conectados al sistema venoso no son duraderos¹⁰⁶ y, por tanto, es poco probable que la arterialización del sistema coronario venoso sea una técnica útil para la revascularización del miocardio isquémico.

Comunicación directa del ventrículo izquierdo al sistema arterial coronario

Este concepto de revascularización miocárdica fue propuesto casi hace 50 años por Goldman¹⁰⁷ y estudiado más tarde en detalle por otros investigadores¹⁰⁸⁻¹¹⁰. En principio, si el flujo coronario anterógrado ocurre preferentemente durante diástole, es difícil comprender que una comunicación entre el ventrículo izquierdo y una arteria coronaria pueda resultar en un flujo sanguíneo adecuado. En contra de esta conjetura, en estudios experimentales se ha mostrado que el flujo sanguíneo miocárdico regional se puede mantener en reposo y en condiciones de aumento del consumo de oxígeno¹¹¹, y el primer estudio en humanos publicado recientemente ha mostrado que la técnica de colocación del *stent* ventrículo-coronario es posible¹¹². En estos momentos es difícil valorar el futuro de esta técnica de revascularización miocárdica y está claro que es necesario realizar más investigaciones para determinar su viabilidad y eficacia.

Estimulación de la formación de nuevos vasos sanguíneos con células madre y genes (terapia angiogénica)

La terapia angiogénica es una nueva y prometedora forma de aumentar el flujo sanguíneo a las zonas isquémicas por medio de la estimulación de nuevos vasos sanguíneos o el desarrollo de las colaterales disponibles¹¹³. Se ha demostrado que una gran variedad de factores angiogénicos administrados en forma de proteínas o genes puede inducir angiogénesis y crecimiento de las arterias colaterales, lo que resulta en una mejora del flujo sanguíneo regional y en la preservación tisular¹¹⁴⁻¹¹⁶. A pesar de los prometedores resultados en el laboratorio, los estudios clínicos preliminares realizados hasta el momento no han mostrado un beneficio claro¹¹⁷⁻¹²¹. Los vasos cuyo crecimiento se ha inducido con la sobreexpresión de un solo factor de crecimiento angiogénico no parecen poseer las características morfológicas y funcionales de los capilares maduros¹²². Así, por ejemplo, el VEGF (*vascular endothelium growth factor*), que es un gran estimulan-

te de la proliferación y emigración de células endoteliales, genera vasos que con frecuencia son permeables, irregulares e inestables y, además, pueden desarrollar hemangiomas^{123,124}. Esto hace pensar que tras la inducción del estímulo debe haber un proceso de maduración y estabilización de los nuevos vasos sanguíneos. La mayoría de las terapias proangiogénicas propuestas se basan en la administración de un solo factor, como VEGF, que por sí mismo no puede ser suficiente para conseguir el efecto deseado. Aún más, la retirada prematura de VEGF conduce a la regresión de la mayoría de los nuevos vasos sanguíneos formados, lo que pone en entredicho la utilidad de la terapia basada en una estimulación de duración corta¹²⁵ y, al contrario, una excesiva producción de VEGF causa un edema intenso que puede ser nocivo¹²⁵. Está claro que en la angiogénesis es preciso determinar el papel desempeñado por cada factor de crecimiento y el efecto mutuo entre los diversos factores, así como el momento, la duración y la dosis de cada uno de los factores de crecimiento aislado y en combinación, de forma que se obtengan vasos sanguíneos estables y con una función normal. La utilización de células madre como vectores de los factores de crecimiento podría ayudar a modular la duración y los niveles de su expresión. La incógnita de si la terapia angiogénica con factores de crecimiento tiene realmente potencial clínico todavía no está resuelta y está a la espera de los resultados de estudios de tercera fase ya en proceso.

Las células madre pueden diferenciarse en prácticamente cualquier tipo de célula y, en teoría, ofrecen un gran potencial para la generación de nuevos vasos sanguíneos en el miocardio. En estudios experimentales y clínicos recientes se ha mostrado que, tras un infarto de miocardio, células de médula ósea inyectadas en el miocardio pueden inducir un grado significativo de regeneración tisular y mejora funcional¹²⁶⁻¹²⁸. El trasplante de células de médula ósea al corazón eleva la expresión de factores angiogénicos¹²⁹ y mejora la función ventricular y la formación de nuevos vasos¹³⁰. Se pueden obtener resultados similares, con nueva formación de miocitos, arteriolas y capilares, mediante la movilización de células madre de médula ósea¹³¹. El concepto de que células primitivas pueden emigrar a través de la circulación sistémica está sustanciado por la observación de un alto grado de quimerismo en trasplantes de corazón de mujeres donantes a varones¹³². En contra de esta tesis, se ha observado que la movilización de células madre con factores de crecimiento hematopoyéticos en un modelo de infarto de miocardio en primate no humano no produce reparación miocárdica detectable, aunque se puede observar un cierto grado de angiogénesis en la zona del infarto¹³³.

También se ha utilizado otro tipo de células en la reparación miocárdica para mejorar la perfusión sanguínea, con resultados prometedores. Así, por ejemplo, la inyección de células mononucleares de sangre periféri-

ca en el miocardio hibernante del cerdo mejora la perfusión colateral y la función regional¹³⁴. La administración de sangre del cordón umbilical humano en infartos de miocardio en el ratón también contribuye a la angiogénesis e influye favorablemente en el proceso de remodelado cardíaco¹³⁵. Otros tipos de células, incluidas las células embrionarias, también han mostrado tener poder angiogénico. No cabe duda de que el uso de las células madre y de genes ha abierto un nuevo horizonte en la terapia angiogénica, pero aún estamos en el comienzo y el camino que hay que recorrer hasta conseguir un conocimiento completo de su potencial y alcanzar su aplicación clínica puede ser largo y arduo. En esta tarea no podemos desestimar los problemas éticos y los efectos secundarios que esta terapia podría conllevar.

CIRUGÍA ROBÓTICA

El éxito de la cirugía robótica en varias especialidades quirúrgicas no se ha visto reflejado en la cirugía cardíaca. Todavía no hay evidencia de que la cirugía robótica se pueda realizar con seguridad y de forma rápida y eficaz, y aunque la anastomosis de la AMI a la descendente anterior es posible¹³⁶ y el desarrollo de estabilizadores endoscópicos ha permitido realizar la cirugía con el corazón latiendo, aún hay serios impedimentos, como la persistencia de movimientos en el área de la anastomosis coronaria^{137,138} y limitaciones del control manual, la identificación y el seguimiento^{139,140}. Por estas razones, la cirugía robótica no se ha difundido y todavía permanece en el reducto de unos pocos grupos que continúan investigando y perfeccionando su uso. Es posible que avances en otras áreas de la cirugía, como la forma de ejecutar las anastomosis coronarias sin necesidad de usar la sutura convencional, faciliten la incorporación de la robótica a la práctica diaria. No cabe duda de que estas investigaciones y el desarrollo de nuevas tecnologías terminarán ofreciendo un método seguro, rápido y eficaz de revascularización miocárdica con injertos coronarios y con otras terapias discutidas en este artículo.

CONCLUSIONES

Los resultados de la revascularización miocárdica con cirugía son similares o superiores a los de la angioplastia, dependiendo del tipo de pacientes. A pesar de ello, el número de angioplastias con *stent* coronario es mayor que la revascularización con injertos coronarios, un patrón que ha ido incrementándose con el tiempo. Es difícil modificar esta tendencia debido a que el cardiólogo es quien realiza la angioplastia y, al mismo tiempo, el que sugiere la indicación al paciente, pero es importante reconocer que la capacidad de los *stents* liberadores de fármacos locales coronarios añade una nueva dimensión en el control de la reestenosis

coronaria. Es, pues, concebible que un mejor conocimiento de los mecanismos de la reestenosis coronaria y la llegada de nuevos avances técnicos mejoren los resultados clínicos de la angioplastia en el futuro.

Los resultados de la revascularización quirúrgica con injertos arteriales son superiores a los de los injertos venosos en cuanto a eliminación de los síntomas de angina, supervivencia y necesidad de nuevas intervenciones de revascularización. La selección del tipo de injerto arterial y de la configuración de los injertos depende de la experiencia y la habilidad personal de cada cirujano, pero actualmente no hay justificación para no utilizar injertos arteriales. A pesar del entusiasmo puesto en la cirugía sin CEC, los resultados obtenidos hasta el momento no han mostrado una ventaja clara sobre la cirugía con CEC. Al contrario, la posibilidad de una reducción en la permeabilidad de los injertos y la mayor ocurrencia de revascularización incompleta en la cirugía sin CEC representan una limitación importante de esta técnica. Posiblemente, la indicación más clara de la cirugía sin CEC es la situación de aterosclerosis y calcificación de la aorta ascendente, en que no manipular la aorta es fundamental para evitar complicaciones embólicas.

Los pacientes con enfermedad difusa coronaria y angina refractaria que no pueden recibir injertos coronarios o angioplastia pueden ser tratados con una serie de tratamientos alternativos, pero desafortunadamente algunos de estos tratamientos no son efectivos o no eliminan por completo la angina como lo puede hacer la terapia convencional y, a veces, el modesto beneficio obtenido no es permanente. La estimulación del crecimiento de nuevos vasos con células madre y genes para sobreexpresar factores de crecimiento es una terapia prometedora, pero este tratamiento está en su infancia y aún queda un largo camino por recorrer hasta aclarar su eficacia clínica.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer la colaboración técnica de Mrs. Nicola Harris en la preparación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
3. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364:558-9.

4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
5. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
6. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, Von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353:663-70.
7. Taggart DP. Angioplasty versus bypass surgery. *Lancet*. 1996;347:271-2.
8. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
9. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1008-15.
10. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314:1-6.
11. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery-grafts: effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med*. 1996;334:216-9.
12. Fitzgibbon GM, Kafka HB, Leach HA, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival in reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616-26.
13. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 1999;100:1464-80.
14. Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, Di Mauro M, Mazzei V, Teodori G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: long-term clinical and angiographic results of in situ versus Y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:990-8.
15. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, et al. Long-term and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:407-14.
16. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:544-51.
17. Johnson WD, Brenowitz JB, Kayser KL. Factors influencing long-term (10-year to 15-year) survival after a successful coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:19-25.
18. Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN, Hata JA, Peterson ED, Smith PK, et al. Clinical evaluation of single versus multiple mammary artery bypass. *Circulation*. 1990;82:S214-23.
19. Naunheim KS, Barner HB, Fiore AC. 1990: Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. 1992 update. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:716-8.
20. Dewar LR, Jamieson WR, Janusz MT, Adeli-Sardo M, Germann E, MacNab JS, et al. Unilateral versus bilateral internal mammary revascularization. Survival and event-free performance. *Circulation*. 1995;92 Suppl 2:8-13.
21. Berreklouw E, Schonberger JP, Ercan H, Koldewijn EL, De Bock M, Verwaal VJ, et al. Does it make sense to use two internal thoracic arteries? *Ann Thorac Surg*. 1995;59:1456-63.
22. Pick AW, Orsulak TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:599-605.
23. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12:1-19.
24. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery: risk-adjusted survival. *Circulation*. 1998;98:S1-6.
25. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:855-72.
26. Farinas JM, Carrier M, Hebert Y, Cartier R, Pellerin M, Perrault LP, et al. Comparison of long-term clinical results of double versus single internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:466-70.
27. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasunaki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2001;104:2164-70.
28. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, Di Mauro M, Iaco AL, Bivona A, et al. Late results of first myocardial revascularization in multiple vessel disease: single versus bilateral internal mammary artery with or without saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:542-8.
29. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Bouchard D, et al. Single versus bilateral internal thoracic artery grafts with concomitant saphenous vein grafts for multivessel coronary artery bypass grafting: effects on mortality and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1408-15.
30. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358:870-5.
31. Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, Rosalion A, Reid CM, Tatoulis J. The right internal thoracic artery graft-benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:255-61.
32. Schmidt SE, Jones JW, Thornby JI, Miller CC, Beal AC. Improved survival with multiple left-sided bilateral internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:9-15.
33. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG Jr. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:210-7.
34. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:989-97.
35. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H. Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation*. 2003;108:1343-9.
36. Lev-Ran O, Mohr R, Pevni D, Neshet N, Weissman Y, Loberman D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients: short-term and long-term results of a 515-patient series. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1145-50.
37. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Teodori G, Iaco AL, Mazzei V, et al. Single versus bilateral internal mammary artery for isolated first myocardial revascularization in multivessel disease: long-term clinical results in medically treated diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:888-95.
38. Gurevitch J, Kramer A, Locker C, Shapira I, Paz Y, Matsa M, et al. Technical aspects of double-skeletonized internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:841-6.
39. Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM. Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1314-9.

40. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:981-9.
41. Possati G, Gaudino M, Alessandrini F, Luciani N, Glieda F, Trani C, et al. Midterm clinical and angiographic results of radial artery grafts used for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:1015-21.
42. Iaco AL, Teodori G, Di Giammarco G, Di Mauro M, Storto L, Mazzei V, et al. Radial artery for myocardial revascularization: long-term clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:464-8.
43. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieda F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation.* 2003;108:1350-4.
44. Da Costa FD, Da Costa IA, Poffo R, Abuchaim D, Gaspar R, García L, et al. Myocardial revascularization with the radial artery: a clinical and angiographic study. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:475-9.
45. Royse AG, Royse CF, Tatoulis J, Grigg LE, Shah P, Hunt D, et al. Postoperative radial artery angiography for coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:294-304.
46. Maniar HS, Sundt TM, Barner HB, Prasad SM, Peterson L, Absi T, et al. Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:45-52.
47. Khot UN, Friedman DT, Petersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation.* 2004;109:2086-91.
48. Muneretto C, Negri A, Manfredi J, Terrini A, Rodella G, Elqarra S, et al. Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:826-35.
49. Acar C, Jebara VA, Portoghesi M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:652-9.
50. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:845-57.
51. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1658-62.
52. Gu YJ, Van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:917-22.
53. Millar AB, Armstrong L, Van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1499-502.
54. Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:785-91.
55. Trehan N, Mishra M, Sharma OP, Mishra A, Kasliwal RR. Further reduction in stroke after off-pump coronary artery bypass grafting: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:S1026-32.
56. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:689-96.
57. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and mid-term outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002;359:1194-9.
58. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:493-8.
59. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, Al-Ruzzeh S, Nair S, Malinowski V, et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? A question revisited. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:701-10.
60. Gerola LR, Buffolo E, Jasbik W, Botelho B, Bosco J, Brasil LA, et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:569-73.
61. Legare JF, Buth KJ, King S, Wood J, Sullivan JA, Friesen CH, et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation.* 2004;109:887-92.
62. Mathisen L, Andersen MH, Hol PK, Lingaas PS, Lundblad R, Rein KA, et al. Patient-reported outcome after randomisation to on-pump versus off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1584-9.
63. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2004;350:21-8.
64. Widimsky P, Straka Z, Stros P, Jirasek K, Dvorak J, Votava J, et al. One-year coronary bypass graft patency: a randomized comparison between off-pump and on-pump surgery angiographic results of the PRAGUE-4 trial. *Circulation.* 2004;110:3418-23.
65. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, Holmes DR Jr, Fisher LD, Alderman EL, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1992;86:446-57.
66. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, et al. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:173-84.
67. Osswald BR, Blackstone EH, Tochtermann U, Schweiger P, Thomas G, Vahl CF, et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:120-5.
68. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, Mirocha J, Derobertis MA, Kass RM, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1283-91.
69. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, Subramanian VA, Jones RH, Gold JP, et al. A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:557-64.
70. Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN, Hata JA, Peterson ED, Smith PK, et al. Risk-adjusted short- and long-term outcomes for on-pump versus off-pump coronary artery bypass. *Circulation.* 2005;112 Suppl I:366-70.
71. Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC, Bafi AS, Boyce SW, Corso PJ. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:552-7.
72. Kunt AS, Darcin OT, Andac MH. Coronary artery bypass surgery in high-risk patients. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005;6:13.
73. Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1604-9.
74. Vermees E, Demaria RG, Martineau R, Cartier R, Pellerin M, Hebert Y, et al. Increased early postoperative morbidity with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in patients with diabetes. *Can J Cardiol.* 2004;20:1461-5.

75. Gardner RS, Magovern GJ, Park SB, Dixon CM. Arterialization of coronary veins in the treatment of myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68:273-82.
76. Bhayana JN, Olsen DB, Byrne JP, Kolff WJ. Reversal of myocardial ischemia by arterialisation of the coronary vein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;67:125-32.
77. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:519-24.
78. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. *ATLANTIC Investigators. Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison. Lancet.* 1999;354:885-90.
79. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1021-8.
80. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med.* 1999;341:1029-36.
81. Galinanes M, Loubani M, Sensky PR, Hassouna A, Cherryman GR, Leverment JN, et al. Efficacy of transmyocardial laser revascularization and thoracic sympathectomy for the treatment of refractory angina. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:122-8.
82. Van der Sloot JA, Huikeshoven M, Tukkie R, Verberne HJ, Van der Meulen J, Van Eck-Smit BL, et al. Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: results of a randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:875-81.
83. Liao L, Sarria-Santamera A, Matchar DB, Huntington A, Lin S, Whellan DJ, et al. Meta-analysis of survival and relief of angina pectoris after transmyocardial revascularization. *Am J Cardiol.* 2005;95:1243-5.
84. Allen KB, Dowling RD, DeRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:540-9.
85. Loubani M, Chin D, Leverment JN, Galiñanes M. Mid-term results of combined transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1163-6.
86. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:791-7.
87. Mack CA, Magovern CJ, Hahn RT, Sanborn T, Lanning L, Ko W, et al. Channel patency and neovascularization after transmyocardial revascularization using excimer laser: results and comparisons to non-lased channels. *Circulation.* 1997;96 Suppl II:II65-9.
88. Gassler N, Wintzer HO, Stubbe HM, Wullbrand A, Helmchen U. Transmyocardial laser revascularization: histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation.* 1997;95:371-5.
89. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, Yano OJ, Spotnitz HM, et al. Does blood flow through holmium:YAG transmyocardial laser channels? *Ann Thorac Surg.* 1996;61:861-8.
90. Lutter G, Yoshitake M, Takahashi N, Nitzsche E, Martin J, Sarai K, et al. Transmyocardial laser-revascularization: experimental studies on prolonged acute regional ischemia. *Eur J Cardiot-thorac Surg.* 1998;13:694-701.
91. Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, et al. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation.* 1999;100:II134-8.
92. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E, et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation.* 1995;92:II58-65.
93. Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1047-53.
94. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:645-53.
95. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, Pogwizd SM, Safitz JE, Schuessler RB, et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:883-9.
96. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, et al. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation.* 1999;100:135-40.
97. Hirsch GM, Thompson GW, Arora RC, Hirsch KJ, Sullivan JA, Armour JA. Transmyocardial laser revascularization does not denervate the canine heart. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:460-8.
98. Minisi AJ, Topaz O, Quinn MS, Mohanty LB. Cardiac nociceptive reflexes after transmyocardial laser revascularization: implications for the neural hypothesis of angina relief. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:712-9.
99. Yuh DD, Simon BA, Fernández-Bustamante A, Ramey N, Baumgartner WA. Totally endoscopic robot-assisted transmyocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:120-4.
100. Allen GS. Mid-term results after thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:553-8.
101. Klein HM, Ghodsizad A, Borowski A, Saleh A, Draganov J, Poll L, et al. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in combination with TMLR. A novel therapeutic option for endstage coronary heart disease: report on 2 cases. *Heart Surg Forum.* 2004;7:E416-9.
102. Horvath KA, Lu CY, Robert E, Pierce GF, Greene R, Sosnowski BA, et al. Improvement of myocardial contractility in a porcine model of chronic ischemia using a combined transmyocardial revascularization and gene therapy approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1071-7.
103. Claes G, Drott C, Wettervik C, Tygesen H, Emanuelsson H, Lomsky M, et al. Angina pectoris treated by thoracoscopic sympathectomy. *Cardiovasc Surg.* 1996;4:830-1.
104. Chiu CJ, Mulder DS. Selective arterialization of coronary veins for diffuse coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:177-83.
105. Park SB, Magovern GJ, Liebler GA, Dixon CM, Begg FR, Fisher DL, et al. Direct selective myocardial revascularization by internal mammary artery-coronary vein anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69:63-72.
106. Chowdhry MF, Davies J, McCance A, Galiñanes M. Lack of durability of surgical arterialisation of coronary veins for the treatment of ischemic heart disease. *J Card Surg.* 2005;20:1-3.
107. Goldman A. Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the ventricle. *J Thorac Surg.* 1956;31:364-74.
108. Munro I, Allen P. The possibility of myocardial revascularization by creation of a left ventriculocoronary artery fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58:25-32.
109. Tweden KS, Eales F, Cameron JD, Griffin JC, Solien EE, Knudson MB. Ventriculocoronary artery bypass (VCAB), a novel approach to myocardial revascularization. *Heart Surg Forum.* 2000;3:47-54.
110. Emery RW, Eales F, Van Meter CH Jr, Knudson MB, Solien EE, Tweden KS. Ventriculocoronary artery bypass results using a mesh-tipped device in a porcine model. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:S1004-8.
111. Boekstegers P, Raake P, Al Ghobainy R, Horstkotte J, Hinkel R, Sandner T, et al. Stent-based approach for ventricle-to-coronary artery bypass. *Circulation.* 2002;106:1000-6.

112. Vicol C, Reichart B, Eifert S, Raake P, Hinkel R, Steinbeck G, et al. First clinical experience with the VSTENT: a device for direct left ventricle-to-coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:573-9.
113. Carmeliet P. Mechanism of angiogenesis. *Nat Med.* 2000;6:389-95.
114. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med.* 1999;5:1359-64.
115. Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature.* 2000;415:234-9.
116. Abo-Auda W, Benza RL. Therapeutic angiogenesis: review of current concepts and future directions. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:370-82.
117. Khurana R, Simons M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13:116-22.
118. Yla-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nat Med.* 2003;9:694-701.
119. Lederman RJ, Guttman MA, Peters DC, Thompson RB, Sorger JM, Dick AJ, et al. Catheter-based endomyocardial injection with real-time magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;105:1282-4.
120. Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation.* 2002;105:788-93.
121. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, López JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation.* 2003;107:1359-65.
122. Epstein SE, Kornowski R, Fuchs S, Dvorak HF. Angiogenesis therapy: amidst the hype, the neglected potential for serious side effects. *Circulation.* 2001;104:115-9.
123. Springer ML, Chen AS, Kraft PE, Bednarski M, Blau HM. VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults. *Mol Cell.* 1998;2:549-58.
124. Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, Shaw R, Ursell PC, Blau HM. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation.* 2000;102:898-901.
125. Dor Y, Djonov V, Keshet E. Induction of vascular networks in adult organs: implications to proangiogenic therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;995:208-16.
126. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;401:701-5.
127. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* 2003;361:45-6.
128. Galinanes M, Loubani M, Davies J, Chin D, Pasi J, Bell PR. Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. *Cell Transpl.* 2004;13:7-13.
129. Liu Y, Guo J, Zhang P, Zhang S, Chen P, Ma K, et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. *Microvasc Res.* 2004;68:156-60.
130. Tang YL, Zhao Q, Zhang YC, Cheng L, Liu M, Shi J, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation induce VEGF and neovascularization in ischemic myocardium. *Regul Pept.* 2004;117:3-10.
131. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10344-9.
132. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med.* 2002;346:5-15.
133. Norol F, Merlet P, Isnard R, Sebillon P, Bonnet N, Cailliot C, et al. Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model. *Blood.* 2003;102:4361-8.
134. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Amano K, Iba O, et al. Improvement of collateral perfusion and regional function by implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1804-10.
135. Friedrich EB, Bohm M. Human umbilical cord blood cells and myocardial infarction: novel ways to treat an old problem. *Cardiovasc Res.* 2005;66:4-6.
136. Falk V, Diegeler A, Walther T, Banusch J, Brucerius J, Rauhmann J, et al. Total endoscopic computer enhanced coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:38-45.
137. Falk V, Fann JJ, Grunenfelder J, Daunt D, Burdon TA. Endoscopic computer-enhanced beating heart coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:2029-33.
138. Dogan S, Aybek T, Khan MF, Kessler P, Mierdl S, Kleine P, et al. Computer-enhanced telemanipulation enables a variety of totally endoscopic cardiac procedures. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50:281-6.
139. Dettler C, Deuse T, Christ F, Boehm DH, Reichenspurner H, Reichart B. Comparison of two stabilizer concepts for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:497-501.
140. Falk V. Manual control and tracking: a human factors analysis relevant for beating heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:624-8.