

Insuficiencia cardiaca en el año 2006

María G. Crespo Leiro^a, Manuel Jiménez-Navarro^b, Fernando Cabrera Bueno^b y Pedro L. Sánchez^c

^aServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^cServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

En este artículo se revisan las novedades más relevantes en el último año sobre insuficiencia cardiaca abordando aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. Dentro del tratamiento se incluyen fármacos, terapia de resincronización, desfibrilador implantable, trasplante cardiaco y la terapia celular. El tratamiento con células madre adultas se puede realizar y el seguimiento a corto plazo indica que es una estrategia segura. Sin embargo, hay cuestiones sin resolver referentes a arritmias, reestenosis y eficacia. Llegados a este punto, los expertos recomiendan realizar ensayos clínicos controlados aleatorizados de tamaño medio, basados en objetivos subrogados, con el fin de establecer la eficacia y la seguridad de esta terapia.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Péptidos natriuréticos. Resincronización. Desfibrilador automático implantable. Trasplante cardiaco. Terapia celular.*

Heart Failure in 2006

This article summarizes the most relevant articles in the field of heart failure including epidemiology, diagnostic and therapeutic issues. Therapy includes drugs, cardiac resynchronization therapy, automatic implantable defibrillator, heart transplantation and cell therapy. Stem cell therapy is feasible and short term data indicates it is safe. However there are unresolved concerns on arrhythmias, restenosis and efficacy. At this point experts recommend that medium-sized randomized controlled trials, using surrogate endpoints, should be carried out to establish the efficacy and safety of this form of treatment.

Key words: *Heart failure. Natriuretic peptides. Cardiac resynchronization therapy. Automatic implantable defibrillator. Heart transplantation. Cellular therapy.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Las novedades de este año en insuficiencia cardiaca (IC) en aspectos epidemiológicos, diagnósticos o terapéuticos profundizan en el conocimiento científico de aspectos destacados en años precedentes¹.

Aspectos epidemiológicos

En primer lugar hemos de señalar un estudio americano² en el que se aprecia un aumento de la incidencia y una mejora de la supervivencia en la década de los noventa en pacientes > 65 años con IC respecto a la década de los sesenta, especialmente manifiesta en varones, a diferencia de estudios previos, que situaban esta mejoría de la supervivencia en las mujeres. Resulta evidente la necesidad de conocer mejor estas diferencias entre sexos de forma detallada³.

En segundo lugar, ha sido objeto de controversia la prevalencia y el pronóstico de pacientes con IC y fracción de eyección (FE) preservada (ICFEP). Se ha descrito un aumento de la prevalencia de pacientes ingresados por ICFEP (FE \geq 50% determinada por ecocardiografía en el mes anterior o posterior al ingreso) en la Clínica Mayo desde 1987 hasta 2001 en la población residente en el condado de Olmsted definida por el código postal de la dirección de residencia en el momento ingreso⁴. Curiosamente, no se detallan en ese artículo los criterios de ingreso en el hospital o si éstos han variado con los años, con la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas como la ecocardiografía o la determinación de péptidos natriuréticos. En este mismo artículo se describe una ligera menor mortalidad por todas las causas (no se describe la causa de muerte: cardiaca, cardiovascular u otra; en un grupo de pacientes de edad avanzada) en los pacientes con ICFEP respecto a los pacientes con IC con FE deprimida de forma global y ajustada por diversas covariables. La supervivencia no ha mejorado en estos 15 años en los pacientes con ICFEP, aunque sí en los pacientes con FE reducida. Asimismo, en otro artículo sobre 103 hospitales de la provincia de Ontario (Canadá)⁵ con 2.802 pacientes con un primer diagnóstico de IC se ha

Correspondencia: Dra. M.G. Crespo Leiro.
Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo.
Xubias, 84. 15006 La Coruña. España.
Correo electrónico: mcrelei@canalejo.org

ABREVIATURAS

DAI: desfibrilador automático implantable.
 FE: fracción de eyección.
 G-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos.
 IC: insuficiencia cardiaca.
 ICFEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation.
 TC: trasplante cardiaco.
 TRC: terapia de resincronización cardiaca.

descrito que la mortalidad global de los pacientes con ICFEP es similar a la de los pacientes con IC con FE deprimida. En un interesante editorial acompañante⁶ se hace hincapié en la importancia de la ICFEP y se analizan las diferencias de estos estudios con respecto a las cifras de mortalidad descritas en grandes ensayos clínicos, como el CHARM. En nuestro país se ha descrito una elevada mortalidad de los pacientes con ICFEP si la etiología es isquémica⁷.

En tercer lugar, otro aspecto destacado en el presente año ha sido la descripción en diversos estudios y metaanálisis^{8,9}, la asociación pronóstica independiente de la insuficiencia renal en los pacientes con IC. La insuficiencia combinada cardiorrenal está en la base de los mecanismos de adaptación homeostásica y en ella podríamos encontrar respuestas a la anemia o el beneficio de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Encontrar un equilibrio individualizado de factores renales y hemodinámicos debe ser un objetivo primordial del tratamiento de los pacientes con IC¹⁰.

Aspectos diagnósticos: péptidos natriuréticos

A la espera de conocer los resultados de grandes ensayos clínicos sobre la utilidad de los péptidos natriuréticos como guía de tratamiento de los pacientes con IC, hemos conocido los datos preliminares de un estudio aleatorizado español en el cual el conocimiento de los valores de péptidos natriuréticos por parte del cardiólogo que atendía a los pacientes no mejoraba el pronóstico de pacientes con IC respecto al tratamiento guiado clínicamente, aunque servía para disminuir más las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP)¹¹.

El estudio ICON, publicación conjunta de diversas series con anterioridad, define con gran exactitud diversos puntos de corte en un grupo de 1.256 pacientes

que consultaron en urgencias por disnea a los que se les determinaron las concentraciones de BNP N terminal (NTproBNP)¹², para el diagnóstico de IC en pacientes con disnea que acuden a urgencias. Estos puntos de corte propuestos fueron 300 pg/ml (con un valor predictivo negativo del 99%) para excluir (*rule out*) y 450-900-1800 pg/ml para confirmar (*rule in*), respectivamente, el diagnóstico de IC (aunque este punto de corte era variable según la edad del paciente considerado). En nuestro entorno se ha validado el NTproBNP para el diagnóstico de IC en una muestra heterogénea de pacientes¹³.

Durante el presente año también se ha descrito las características de otro marcador bioquímico, la apelin, en pacientes con IC¹⁴.

Aspectos terapéuticos

En espera de conocer resultados de ensayos clínicos que nos aclaren la importancia de corregir la anemia en pacientes con IC, un artículo publicado este año mostraba que tanto las concentraciones de hemoglobina como la tasa de filtración glomerular eran factores pronósticos independientes de pacientes con IC y con FE preservada o deprimida¹⁵.

Un aspecto muy controvertido ha sido la relación entre las estatinas y el pronóstico de los pacientes con IC. En el año precedente se describió una menor mortalidad en pacientes en tratamiento con estatinas e ICFEP¹ y este año, en otro estudio observacional se ha descrito una menor mortalidad en los pacientes con IC y FE tanto preservada como deprimida tratados con estatinas¹⁶. Sola et al¹⁷ estudiaron de manera prospectiva y aleatorizada que la atorvastatina mejora la FE y diversos parámetros inflamatorios en pacientes con IC y disfunción ventricular no isquémica. Recientemente en un trabajo retrospectivo¹⁸ con un gran número de pacientes se aprecia un mejor pronóstico en pacientes con IC de cualquier etiología en tratamiento con estatinas. En los próximos años se publicarán los resultados del ensayo clínico CORONA¹⁹, cuyo período de selección ha terminado, en pacientes con IC isquémica, disfunción ventricular y mayores de 60 años.

La clásica controversia sobre la interacción farmacológica de la aspirina con los IECA en pacientes con IC y disfunción ventricular no parece aclararse²⁰⁻²². Esta interacción (la aspirina disminuiría el efecto protector de los IECA) parecía justificar un mayor número de eventos cardiovasculares (muerte y reingresos hospitalarios) en los pacientes con IC en tratamiento con ambos fármacos. McAlister et al²¹ analizaron los datos de 7.352 pacientes ingresados por IC en 103 hospitales canadienses, así como los del tratamiento en el momento alta y la muerte/reingresos hospitalarios en el año posterior, y no apreciaron un mayor número de eventos cardiovasculares en los pacientes en tratamiento con aspirina e IECA. El editorial acompañan-

te²² no hace más que reabrir el debate, al señalar las limitaciones de este estudio observacional (se desconoce la función ventricular de los pacientes ingresados por IC, si tomaron aspirina de forma regular durante ese año tras el alta hospitalaria y, finalmente, se analizan los datos según los pacientes tomaran o no aspirina, aunque se desconocía la causa de tal indicación o si ésta se había realizado en pacientes ingresados por ICFEP) y analizar las razones éticas por las cuales no es posible realizar un ensayo clínico en la actualidad.

En relación con las unidades especializadas de tratamiento de pacientes con IC, destacó la descripción de la aportación que estos programas de atención pueden realizar en el tratamiento extrahospitalario de pacientes con IC terminal²³.

Finalmente, se publicó el ensayo clínico PEP-CHF²⁴, en pacientes > 70 años con ICFEP, en el que se comparaba perindopril frente a placebo. Según refieren los autores, debido al menor número de eventos del objeto primario del estudio ocurridos (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por IC) y la suspensión de tratamiento en ambos grupos en torno al 27% que hizo que muchos pacientes asignados a placebo tomaran IECA, no se apreciaron diferencias entre ambos grupos, aunque sí hubo una mejoría en el grado funcional en los pacientes que tomaban perindopril.

TERAPIA ELÉCTRICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En el último año, tras la publicación de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)²⁵ y American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)²⁶ para el tratamiento de la IC crónica, queda establecida como indicación clase I la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en pacientes con FE \leq 35%, clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), pese al tratamiento médico optimizado, y que presenten asincronía definida como un complejo QRS con duración superior a 120 ms.

Un importante problema sigue siendo el de los pacientes considerados no respondedores, en torno al 30%, si bien no hay una definición estandarizada de cuál debe ser considerada como una adecuada respuesta a la TRC. La respuesta clínica a la TRC se ha relacionado recientemente con el remodelado inverso, lo que podría explicar, al menos en parte, el beneficio clínico de esta terapia²⁷. En este sentido, el análisis de las ecocardiografías en los 228 pacientes del MIRACLE ha puesto de manifiesto el beneficio clínico y el remodelado inverso a largo plazo, aunque menor entre los pacientes con cardiopatía isquémica²⁸. Otros trabajos también han asociado la etiología isquémica con una peor respuesta clínica y ecocardiográfica a la TRC al no reducir la asincronía en zonas de cicatriz transmural²⁹.

En el último año se han descrito diversos parámetros ecocardiográficos para identificar a los respondedores a la TRC, fundamentalmente con Doppler tisular, con una sensibilidad y una especificidad del 93,5 y el 82,8%, respectivamente, para predecir el remodelado inverso³⁰, y del 89 y el 83% para predecir aumento de la FE a medio plazo³¹. No obstante, aún no hay consenso sobre el parámetro que se debe utilizar. El estudio PROSPECT³², que analizará parámetros de asincronía ecocardiográfica en la predicción de la respuesta a la TRC, aportará información valiosa en este campo.

Otro aspecto debatido es la optimización de estos dispositivos. La optimización del intervalo auriculo-ventricular por ecocardiografía es comparable a la utilización de métodos invasivos³³ y determina una mejoría de la clase funcional y FE a los 6 meses³⁴. Sin embargo, la optimización del VV por ecocardiografía en el estudio reciente RHYTHM II ICD³⁵ que analizó 121 pacientes con TRC y desfibrilador automático implantable (DAI), no añadió beneficio sobre la estimulación biventricular simultánea en términos clínicos a los 6 meses. También se ha descrito que la colocación del electrodo ventricular izquierdo en la zona de máximo retraso mecánico determinado por ecocardiografía parece asociarse con un mayor remodelado inverso³⁶ e incremento en la FE³¹.

Por otro lado, varios trabajos han mostrado superioridad de la estimulación biventricular a la estimulación ventricular derecha en pacientes con IC avanzada y disfunción ventricular, en términos de mejoría clínica y función sistólica³⁷, observándose mayor progresión de la IC en pacientes con marcapasos convencional³⁸. Sin embargo, en relación con la estimulación ventricular izquierda (VI) aislada frente a la biventricular, hay controversia. Algunos trabajos han mostrado superioridad de ésta última, con una mayor respuesta contráctil al aumentar la frecuencia cardíaca³⁹ y un mayor incremento en el volumen/latido durante el esfuerzo⁴⁰. No obstante, un trabajo reciente que comparó ambas formas de estimulación en 74 pacientes con indicación de TRC mostró una mejoría clínica y en la FE similar⁴¹. Quizá los resultados del B-LEFT HF⁴², que asignará a estimulación VI o biventricular a 172 pacientes y analizará la capacidad funcional y el remodelado inverso, pueda aclarar dudas al respecto.

A pesar de que se ha demostrado la efectividad del DAI para reducir la muerte súbita en pacientes con FE deprimida, la necesidad de asociarlo sistemáticamente a la resincronización es motivo de controversia, sobre todo al valorarlo en términos de relación coste-beneficio, requiriéndose estudios que establezcan esta indicación.

Otros estudios puestos en marcha en el último año podrán aclarar aspectos diversos, como la posible utilidad de la TRC en pacientes en mejor grado funcional⁴³; el estudio REVERSE⁴⁴ tratará de analizar

la utilidad de la TRC en pacientes con disfunción ventricular asintomática o GF II, con QRS \geq 120 ms, FE \leq 40% y diámetro telediastólico \geq 55 mm, en términos de respuesta clínica y remodelado inverso.

TRASPLANTE CARDIACO

Datos generales

Según el último registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT)⁴⁵, se han realizado en el mundo más de 73.000 trasplantes cardíacos (TC); las indicaciones más importantes han sido la IC de origen isquémico y la cardiopatía dilatada de origen no coronario. En cuanto a la supervivencia, si se consideran los TC realizados en el período 1994-1998, la vida media es de 10,2 años. En España, según los datos del Registro Español de TC⁴⁶, hasta diciembre de 2004 se habían realizado 4.680 TC, con un 35% de pacientes de TC urgente. En nuestro país, si consideramos todos los pacientes del registro (período 1984-2004), la probabilidad de supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 80, el 70 y el 60%, respectivamente. La supervivencia del TC en nuestro país está mejorando ya que, si se tienen en cuenta tan sólo los últimos 5 años, la supervivencia a 1 y 5 años es del 85 y el 72%, respectivamente. Las causas más frecuentes de mortalidad por períodos post-TC son: en el primer mes, fracaso agudo del injerto; en el primer año, infección y rechazo, y a largo plazo, neoplasias y enfermedad vascular del injerto.

El número de TC por año sigue descendiendo (284 TC en 2004 frente a 353 en el 2000), a pesar de que España cuenta con un gran tasa de donación (35 por millón de habitantes). El TC es el único trasplante de órgano sólido en nuestro país en el que se aprecia este descenso⁴⁷. Este fenómeno, la escasez de donantes cardíacos –de naturaleza multifactorial y, además, con muchas interpretaciones– es uno de los principales temas de interés de los grupos de TC, y están en marcha iniciativas que intentan optimizar este recurso.

La morbilidad tras el TC es elevada. Según el registro de la ISHLT⁴⁵, a los 8 años del TC, un 97% tiene hipertensión arterial (HTA), un 14% insuficiencia renal significativa, un 90% hiperlipidemia, un 35% diabetes y más del 40%, enfermedad vascular del injerto angiográfica.

En el año 2006, la ISHLT ha publicado las guías de práctica clínica para el tratamiento de los pacientes candidatos a TC, que se dividen en 3 bloques: a) tratamiento farmacológico y no farmacológico que debe ser considerado previamente a la evaluación pre-TC⁴⁸; b) criterios de inclusión en lista de espera de TC⁴⁹ y, c) consideraciones con respecto a trastornos del ritmo cardíaco (DAI y TRC) y a dispositivos de asistencia ventricular⁵⁰. Estos documentos complementan el tratamiento de la IC avanzada de las guías de práctica clínica publicadas en el año 2005²⁶.

Rechazo cardíaco

Biopsia endomiocárdica

En 2005, la ISHLT revisó los criterios de clasificación del rechazo cardíaco que se utilizaban desde 1990, buscando una menor variabilidad en la interpretación y que facilitase la comunicación entre patólogos, clínicos e investigadores. De esta forma, se propuso una nueva nomenclatura⁵¹: grado 0 R: no rechazo (sin cambios respecto a la clasificación de 1990); grado 1 R: rechazo leve (que incluye los grados 1-A, 1-B y 2 de la de 1990); grado 2 R: rechazo moderado (grado 3 A de 1990), y grado 3 R: rechazo severo (que incluye grados 3 B y 4 de la de 1990). Asimismo, debido a que los subtipos histológicos del Efecto Quilty (A y B) nunca han mostrado tener significado clínico, se decidió eliminar dichas denominaciones «A» y «B». El diagnóstico de rechazo humoral o rechazo mediado por anticuerpos es de difícil abordaje y, si bien esta entidad tiene repercusión clínica, como enfermedad vascular del injerto y muerte, hay una ausencia de consenso y reproducibilidad en sus criterios diagnósticos. En este sentido, la ISHLT estableció unas recomendaciones⁵² para estandarizar la nomenclatura de esta entidad y una mayor precisión en criterios de inmunopatología y serología, con la esperanza de que esta mayor precisión ayudase a clarificar su significado y tratamiento clínico. Dentro de las técnicas de inmunopatología, el C4d ofrece una mayor utilidad que los marcadores clásicos^{53,54} para el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos.

Expresión génica del rechazo cardíaco. Un tema de gran interés es la posibilidad de realizar un diagnóstico no invasivo del rechazo que permita sustituir y/o complementar a la biopsia endomiocárdica (BEM). El estudio CARGO (Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational)⁵⁵ evaluó y validó un test molecular de expresión génica en linfocitos de sangre periférica capaz de discriminar entre ausencia de rechazo (grado 0 ISHLT) y rechazo moderado o severo (grado \geq 3-A ISHLT). Los pacientes de más de un año post-TC con un *score* bajo ($<$ 30) tenían una probabilidad escasa de rechazo \geq 3-A (valor predictivo negativo [VPN] del 99,6%). La publicación de este estudio se acompañaba de un editorial especialmente crítico⁵⁶ que ponía de manifiesto las dificultades de este tipo de investigación en el TC. Aunque en la actualidad este test ya está aprobado en Estados Unidos para diagnóstico del rechazo cardíaco en pacientes a largo plazo (un año tras el TC), se necesitan más estudios clínicos que permitan establecer el papel de los tests moleculares para predecir el rechazo o ajustar la inmunosupresión.

Inmunosupresión

La inmunodepresión en el TC ha estado clásicamente guiada más por estudios observacionales que basada en ensayos clínicos, debido a la dificultad de realización de estos últimos en una población tan heterogénea como la constituida por los pacientes con TC. Dentro de la inmunosupresión se puede diferenciar la terapia de inducción (utilización de anticuerpos anti-linfocitarios en el post-TC inmediato) y la de mantenimiento.

La terapia de inducción, cuya principal indicación es retrasar el inicio de los inhibidores de la calcineurina, se utiliza en un 50% de los centros, según el Registro de la ISHLT⁴⁵, y los agentes más empleados son la timoglobulina o los anticuerpos monoclonales bloqueadores de los receptores de la interleucina 2 (IL-2) (basiliximab o daclizumab). En este sentido, el ensayo clínico español SIMCOR⁵⁷, de diseño abierto y cuyo objetivo primario era comparar la seguridad del basiliximab frente al muromonab (OKT3) mostró que el basiliximab era mejor tolerado y tenía una eficacia similar.

La inmunodepresión de mantenimiento en el TC utiliza, por lo general, combinaciones de 3 grupos de fármacos: *a*) un inhibidor de la calcineurina: ciclosporina (CsA) o tacrolimus; *b*) un antiproliferativo o antimetabolito: azatioprina (AZA), micofenolato mofetil (MMF) o un inhibidor de la mTOR (sirolimus o everolimus), y *c*) corticoides⁴⁵. Sin embargo, conocer cuál de las combinaciones es más ventajosa sigue siendo un tema de debate.

Tacrolimus frente a ciclosporina. Se publicaron 2 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y abiertos, que evaluaron el efecto del tacrolimus frente a CsA, uno en Estados Unidos⁵⁸ y otro en Europa⁵⁹. A continuación se resumen las similitudes y las diferencias entre ambos. El estudio europeo⁵⁹ evaluó la eficacia del tacrolimus frente a CsA en pacientes que recibían azatioprina, mientras que en el americano⁵⁸ se evaluaron 2 combinaciones que utilizaban tacrolimus (una en combinación con MMF y la otra con sirolimus) frente a CsA (en combinación con MMF). En los 2 estudios, los pacientes recibían esteroides y, con respecto a la terapia de inducción, en el estudio europeo se utilizaba en el 100% de los pacientes, mientras que en el americano quedaba a criterio del centro.

El objetivo primario en el estudio europeo⁵⁹ era la diferencia en el rechazo histológico $\geq 1B$ ISHLT a los 6 meses post-TC, considerándose 2 tipos de análisis: una valoración por patólogos locales y otra centralizada. Según esta segunda valoración, el grupo con tacrolimus mostró una menor incidencia de rechazo frente a CsA (el 54 frente al 66,4%; $p = 0,029$), aunque no hubo diferencias para el objetivo primario según la valoración local. No hubo diferencias en la superviven-

cia al año (alrededor del 90% en cada grupo). Con respecto a los efectos adversos, el grupo con tacrolimus se asoció a una menor incidencia de HTA y dislipidemia, y el grupo con CsA, con una menor incidencia de diabetes de novo.

El objetivo primario en el estudio americano⁵⁸ fue el combinado de rechazo $\geq 3-A$ ISHLT o rechazo con compromiso hemodinámico tratado, y no se encontraron diferencias entre las 3 combinaciones (el 22,4, el 24,3 y el 31,6%; $p = NS$), tanto a los 6 meses como al año. Sin embargo, la combinación tacrolimus-MMF mostró ser mejor frente a CsA-MMF para cualquier rechazo tratado al año (el 23,4 frente al 36,8%; $p = 0,029$) y mejor que las otras 2 combinaciones en cuanto a un mejor perfil lipídico y de función renal. No hubo diferencias en la supervivencia al año ($> 90\%$ en los 3 grupos).

En un editorial sobre estos 2 estudios, Mehra et al⁶⁰ comentan las limitaciones de considerar el rechazo histológico como objetivo primario en ensayos clínicos de inmunosupresión (la frecuencia de rechazo puede depender del número de BEM realizadas, la poca concordancia entre patólogos⁶¹, etc.) y proponen que sería más útil considerar objetivos de valoración más tangibles, como la toxicidad, la disfunción del injerto o la supervivencia.

Kobashigawa et al⁶² publican los resultados a 5 años de un estudio unicéntrico, aleatorizado ($n = 67$), en el que se comparaba el tacrolimus frente a la CsA en combinación con AZA y esteroides, sin terapia de inducción. La supervivencia y la aparición de rechazo y de enfermedad vascular del injerto eran similares en ambos grupos. El grupo con tacrolimus ofrecía un mejor perfil en cuanto a hipertrigliceridemia, disfunción renal e HTA.

En la actualidad, en la inmunosupresión de mantenimiento post-TC, el tacrolimus está siendo elegido con mayor frecuencia y, así, en el año 2005, según el registro ISHLT, el porcentaje de pacientes que al año post-TC recibían tacrolimus era similar al de pacientes tratados con CsA⁴⁵.

Micofenolato frente a azatioprina. En estudios a largo plazo, el MMF confirma su superioridad frente a la AZA, efecto que se había apreciado en estudios a corto plazo y que ha motivado que la mayoría de centros de TC hayan sustituido en sus regímenes inmunosupresores la AZA por el MMF⁴⁵. El seguimiento a 3 años de un ensayo clínico multicéntrico y doble ciego⁶³ muestra un beneficio del MMF, tanto en la supervivencia como en la pérdida del injerto. Por otra parte, en un estudio comparativo de cohortes a largo plazo⁶⁴ se observa un beneficio en la utilización del MMF para prevenir la enfermedad vascular del injerto y una tendencia a mostrar beneficios en la supervivencia.

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego⁶⁵, se comparó la eficacia y la seguridad de una nueva for-

mulación de micofenolato sódico con recubrimiento entérico (EC-MPS) frente a MMF. Con la EC-MPS se pretendía, además, conseguir una reducción en los efectos secundarios gastrointestinales que en ocasiones limitan el uso del MMF. Los resultados a los 6 y 12 meses mostraron una eficacia terapéutica similar y un perfil de seguridad comparable, aunque no se consiguió demostrar que el EC-MPS redujera la toxicidad gastrointestinal.

Everolimus y sirolimus. Los inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus) han sido introducidos de forma preliminar en la inmunosupresión de novo post-TC (desde el post-TC inmediato) por sus efectos favorables en el rechazo y la vasculopatía del injerto. Sin embargo, los efectos secundarios de estos fármacos, como el retraso en la cicatrización de las heridas, el aumento en la incidencia de derrames pericárdicos y pleurales^{66,67}, y la toxicidad renal con las dosis normalmente utilizadas de CsA, hacen controvertida su utilización en la inmunosupresión de inicio. En este sentido, si bien en España y en muchos países europeos la indicación de everolimus está aprobada para la inmunosupresión de inicio en combinación con la CsA, todavía está pendiente de aprobación por la Food and Drug Administration⁶⁸. Un efecto adicional ventajoso de los inhibidores de la mTOR es su propiedad antitumoral experimental, que se ha observado en algún caso clínico⁶⁹. Sin embargo, se necesitan más datos para conocer el verdadero papel de los inhibidores de la mTOR en el TC. De hecho, no hay datos de combinaciones de inhibidores de la mTOR con tacrolimus en el TC. Están en marcha estudios que investigan los efectos de everolimus con la utilización de diferentes concentraciones de CsA, así como la comparación del everolimus con MMF.

TERAPIA CELULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Sin lugar a dudas, la terapia con «células madre» se ha convertido en un invitado de honor en la investigación cardiovascular. Baste como ejemplo señalar que, en los últimos años, el número de investigaciones básicas y clínicas publicadas en esta área se ha multiplicado por 100, incremento no alcanzado en ningún otro campo de investigación cardiovascular.

Sin embargo, nuestro conocimiento parece no haber avanzado tan rápido, y es que aunque podemos asegurar que el tratamiento de pacientes con disfunción ventricular aguda o crónica con células madre adultas se puede realizar (es factible), desconocemos todavía los mecanismos de actuación de las células madre, el beneficio de los diferentes tipos celulares, los sistemas de liberación más idóneos, el momento óptimo de tratamiento e incluso si dicha terapia es segura y eficaz.

Concepto de célula madre, tipos y mecanismos de actuación

Las células madre se definen como células inmaduras y autorrenovables, o capaces de dividirse indefinidamente, que dan lugar a réplicas celulares (clonogenicidad) y también a estirpes celulares diferenciadas (pluripotencialidad). Las células madre poseen una capacidad peculiar de división asimétrica en la que una de las células hijas permanece indiferenciada y posee similares propiedades que las su precursora, al ser una réplica de ésta, mientras que la otra derivará en una línea de células maduras.

Hay varios tipos de células madre que, en rasgos generales, podrían dividirse en dos grupos: las células madre embrionarias y las células madre adultas⁷⁰.

Células madre embrionarias

Son células pluripotenciales que se obtienen del interior del blastocisto, se replican de forma indefinida in vitro y pueden diferenciarse en células de cualquier tejido adulto. Los miocitos derivados de células madre embrionarias poseen las mismas propiedades estructurales y funcionales que los cardíacos y, además, presentan integración electromecánica con miocitos residentes. Los problemas que limitan su utilización en ensayos clínicos siguen siendo los mismos: ético-legales, la necesidad potencial de inmunosupresión al precisar células alogénicas para el implante y la capacidad oncogénica de estas células.

Células madre adultas

Mioblastos del músculo esquelético. Son células satélite que permanecen en un estado quiescente bajo la membrana basal de las fibras musculares maduras y, por tanto, se obtienen a partir de biopsias de músculo esquelético. El compartir la función contráctil de los miocitos y su resistencia a la isquemia las convierte en los mejores candidatos teóricos para la terapia celular en la disfunción ventricular isquémica crónica. Sin embargo, su desintegración electromecánica podría ser la explicación del incremento de arritmias observado cuando se utiliza este tipo celular⁷¹.

Células madre derivadas de médula ósea. A partir de la médula ósea se pueden obtener, entre otras, células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales y células madre mesenquimales.

El aislamiento de células madre hematopoyéticas ha sido posible mediante la identificación de marcadores de superficie, como el receptor del factor de las células madre (c-kit), el antígeno 1 de las células madre (Sca-1), Thy-1 y los marcadores de líneas celulares. Los antígenos CD34, CD133 y CD117 permiten también aislar progenitores hematopoyéticos purificados al re-

conocer diversas subpoblaciones celulares, aunque hasta el momento actual no se ha identificado un marcador verdaderamente específico de células madre hematopoyéticas. Este tipo celular es el más ampliamente utilizado en la clínica.

Las células progenitoras endoteliales se caracterizan por la expresión en su superficie de las proteínas CD133, CD34, al igual que las células madre hematopoyéticas, y el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (KDR). Recientemente se ha identificado, mediante cultivo *in vitro*, una subpoblación específica de progenitores celulares endoteliales CD14+/CD34- que han mostrado un alto grado de plasticidad y efectos favorables cuando se implantan tras un infarto de miocardio. Igualmente, se ha identificado otra subpoblación de células CD34+/CD14+ con un efecto paracrino consistente en la liberación de factor de crecimiento angiogénico.

Las células madre mesenquimales constituyen una población derivada de la estroma de la médula ósea y son negativas para los marcadores CD34 y CD133; de hecho, estas células carecen de un marcador específico de superficie y tienen un inmunofenotipo que es positivo para muchas proteínas de adhesión. Las investigaciones en animales señalan que las células madre mesenquimales tienen la capacidad de migrar y de transdiferenciarse en células semejantes a miocitos en cultivos con determinadas condiciones y tras la inyección tanto en miocardio sano como lesionado.

Recientemente se ha identificado un subtipo celular denominado MAPC (*multipotent adult progenitor cell*), capaz de regenerar tejidos de origen endodérmico, ectodérmico y mesodérmico.

Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. El tejido adiposo es una fuente alternativa, muy rica, para la obtención tras cultivo *in vitro* de células mesenquimales.

Células madre cardíacas residentes. Estudios recientes han descubierto una pequeña población de miocitos inmaduros con la capacidad de reentrar en el ciclo celular, que mantienen la homeostasis del corazón en condiciones normales y patológicas y dan lugar a los principales tipos celulares del miocardio: miocitos, células musculares lisas y células del endotelio vascular. Aunque la identificación de estas células ha sido tema de debate recientemente, parecen ya identificados 5 grupos celulares distintos: SP (*side population*), c-kit⁺, sca-1⁺, *cardiospheres*, e isl-1⁺.

Saber cuál mecanismo de acción sigue erigiéndose en la piedra filosofal de esta terapia. Aunque inicialmente la investigación preclínica apuntase a la transdiferenciación como mecanismo fundamental, hoy día, y dado el pequeño número de células que permanece en el tejido tratado, se aboga por un me-

canismo paracrino capaz de inducir neoangiogénesis, facilitar la cicatrización y favorecer el anidamiento celular.

Estrategias de liberación, seguridad y eficacia clínica

El objetivo clínico de cualquier estrategia de liberación es implantar un número de células suficiente para conseguir la máxima retención celular posible en la región del miocardio tratado. Las estrategias más comúnmente empleadas son: la infusión intracoronaria (mayormente utilizada en el infarto agudo de miocardio, pero también hay experiencia reciente en el infarto en fase crónica)⁷²⁻⁷⁴; la movilización de células madre y progenitoras celulares con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (alternativa terapéutica atractiva, ya que es un método no invasivo); la inyección directa transepicárdica durante la cirugía (vía preferida en pacientes con disfunción ventricular crónica cuando la arteria ocluida impide la liberación intravascular); la inyección transendocárdica mediante mapeo electromecánico mediante el sistema NOGA (permite delinear el miocardio viable, isquémico y cicatrizal antes de la inyección celular a través de catéteres de inyección posicionados sobre el endocardio del ventrículo izquierdo); y finalmente, la inyección transcoronaria venosa (la liberación celular se realiza desde un abordaje venoso a través del seno coronario).

En el último año, los ensayos clínicos realizados han continuado evaluando la seguridad y la factibilidad de las diferentes técnicas de terapia celular en la disfunción ventricular aguda o crónica, aunque la mayoría ha sido de pequeño tamaño muestral y no siempre aleatorizados. Siguiendo las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Cardiología⁷⁵, también se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados, basados en objetivos subrogados, con el fin de establecer la eficacia de la terapia con células madre, sin dejar de lado la evaluación de la seguridad.

En cuanto al diseño de los ensayos realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular aguda, hay ya algunos estudios controlados con un número importante de pacientes, tanto en el grupo de implante intracoronario de células como en el de movilización de progenitores con G-CSF. Los resultados, sin embargo, no han sido homogéneos y no han reflejado los hallazgos y las expectativas apuntados en los estudios de fase I inicialmente realizados. Aunque la inyección intracoronaria parece tener efectos beneficiosos parciales y siempre limitados sobre el remodelado ventricular^{73,76-78}, los resultados del tratamiento con G-CSF de dos ensayos clínicos, con diseño aleatorizado doble ciego y grupo control tratado con placebo, no han encontrado diferencias⁷⁹. Las posibles explicaciones de este efecto neutro podrían ser la ausencia de señales de anidamiento en el miocardio, que

la dosis o el momento de administración del fármaco no sea el adecuado, que las células movilizadas sean subpoblaciones inactivas o un diseño del estudio en el que se hayan establecido objetivos inadecuados.

En el ámbito de la disfunción ventricular crónica, la variedad en la investigación en cuanto a las células utilizadas y la vía de administración es mayor; asimismo, los estudios son de pequeño tamaño y muchos están en fase I. Los resultados de este grupo son, al igual que en la disfunción ventricular aguda, no homogéneos. Así, en los últimos estudios hemos observado efectos contrapuestos de la infusión intracoronaria de células procedentes de médula ósea⁷²⁻⁷⁴, efectos neutros cuando se ha utilizado el factor de estimulación⁸⁰, y efectos beneficiosos cuando se han utilizado progenitores de médula ósea inyectados directamente en el miocardio infartado durante la cirugía de revascularización⁸¹.

Por último, no podemos asegurar que esta técnica sea totalmente segura con los datos reflejados en algunos estudios sobre un hipotético incremento en la incidencia de reestenosis, aceleración del proceso aterosclerótico y arritmias⁷⁰. Por tanto, debemos insistir, tal y como nos recuerdan los expertos en este tema, que la seguridad de la terapia con células madre no está demostrada, ya que para establecer un perfil de seguridad definitivo deben incluirse miles de pacientes en ensayos clínicos y realizar un seguimiento lo suficientemente largo. Así, los ensayos aleatorizados de tamaño medio que se pretendan realizar no deben centrarse únicamente en el beneficio sobre la función ventricular, sino también, y principalmente, en la seguridad⁷⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Jiménez-Navarro M, Diez J, Delgado J, Crespo-Leiro M. Novedades en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Suppl 1:55-65.
- Barker W, Mullooly J, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation.* 2006;113:799-805.
- Crespo Leiro MG, Paniagua Martin MJ. Heart failure. Are women different? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:725-35.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355:260-9.
- Aurigemma GP. Diastolic heart failure: a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med.* 2006;355:308-10.
- Hernández G, Anguita M, Ojeda S, Durán C, Rodríguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:346-51.
- Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgos Lamela A, González-Juanatey JR. Renal failure is an independent predictor of mortality in hospitalized heart failure patients and is associated with a worse cardiovascular risk profile. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:99-108.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-96.
- Caramelo C, Gil P. Combined cardio-renal failure: a key factor in heart failure progression and therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:87-90.
- Esteban Martínez F, Anguita Sánchez M, Castillo Domínguez J, Duran Torralba M, Rodríguez Almodovas A, Mazuelos Bellido F, et al. Utilidad de los niveles de BNP frente al control clínico habitual para la monitorización del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Supl 2:101.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.
- Anguita M, Montes P, Jordan A, Casares G, Gómez I, Recio J, et al. Utility of NT-proBNP for diagnosing heart failure in a heterogeneous population of patients with dyspnea. Spanish multicenter study. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:465-72.
- Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:355-60.
- Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006;113:2713-23.
- Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2006;113:1086-92.
- Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:332-7.
- Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Ciccoira M, Ponikowski P, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure: results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol.* 2006;112:234-42.
- Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1059-69.
- Masoudi FA, Wolfe P, Havranek EP, Rathore SS, Foody JM, Krumholz HM. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:955-62.
- McAlister FA, Ghali WA, Gong Y, Fang J, Armstrong PW, Tu JV. Aspirin use and outcomes in a community-based cohort of 7352 patients discharged after first hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2006;113:2572-8.
- Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin-converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation.* 2006;113:2566-8.
- Roig E, Pérez-Villa F, Cuppoletti A, Castillo M, Hernández N, Morales M, et al. Specialized care program for end-stage heart failure patients. Initial experience in a heart failure unit. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:109-16.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-45.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1062-92.

26. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
27. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Díaz-Infante E, Azqueta M, Tamborero D, et al. Relation of response to cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling. *Am J Cardiol*. 2006;97:876-81.
28. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006;113:266-72.
29. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, De Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-76.
30. Porciani MC, Lilli A, Macioce R, Cappelli F, Demarchi G, Pappone A, et al. Utility of a new left ventricular asynchrony index as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2006;27:1818-23.
31. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:960-8.
32. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT): study design. *Am Heart J*. 2005;149:600-5.
33. Jansen AH, Bracke FA, Van Dantzig JM, Meijer A, Van der Voort PH, Aarmoudse W, et al. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:552-7.
34. Morales MA, Startari U, Panchetti L, Rossi A, Piacenti M. Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:564-8.
35. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*. 2006;151:1050-8.
36. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1615-21.
37. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients: improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail*. 2006;12: 199-204.
38. Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, et al. Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing. *Int J Cardiol*. 2006;110:359-65.
39. Vollmann D, Luthje L, Schott P, Hasenfuss G, Unterberg-Buchwald C. Biventricular pacing improves the blunted force-frequency relation present during univentricular pacing in patients with heart failure and conduction delay. *Circulation*. 2006;113: 953-9.
40. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Serri K, Garrigue S, Laborderie J, et al. Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1622-5.
41. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J*. 2006;152:e1-7.
42. Leclercq C, Ansalone G, Gadler F, Boriani G, Pérez-Castellano N, Grubb N, et al. Biventricular vs. left univentricular pacing in heart failure: rationale, design, and endpoints of the B-LEFT HF study. *Europace*. 2006;8:76-80.
43. Bleeker GB, Schalij MJ, Holman ER, Steendijk P, Van der Wall EE, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic left ventricular dysfunction and symptoms of mild heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:230-5.
44. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure: the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*. 2006;151:288-94.
45. Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Waltz D, Keck B, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-79.
46. Almenar L. Spanish Heart Transplantation Registry. 16th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure, Heart Transplantation, and Associated Therapies. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1310-7.
47. Matesanz R, Valentín M. El trasplante cardiaco en España. ¿Hemos tocado techo? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:193-6.
48. Jessup M, Banner N, Brozena S, Campana C, Costard-Jackle A, Dengler T, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25:1003-23.
49. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameashwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
50. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1043-56.
51. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.
52. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:153-9.
53. Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Domenech N, Paniagua MJ, Pinon P, González-Cuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant*. 2005;5:2560-4.
54. Rodríguez E, Skojec D, Tan C, Zachary A, Kasper E, Conte J, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers. *Am J Transplant*. 2005;5:2778-85.

55. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant.* 2006;6:150-60.
56. Halloran P, Reeve J, Kaplan B. Lies, damn lies, and statistics: the perils of the p value. *Am J Transplant.* 2006;6:10-11.
57. Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation.* 2006;81:1542-8.
58. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant.* 2006;6:1377-86.
59. Grimm M, Rinaldi M, Yonan N, Arpesella G, Arizon del Prado J, Pulpon L, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients: a large European trial. *Am J Transplant.* 2006;6:1387-97.
60. Mehra M, Uber A, Kaplan B. Immunosuppression in cardiac transplantation: science, common sense and the heart of the matter. *Am J Transplant.* 2006;6:1243-5.
61. Marboe C, Billingham M, Eisen H, Deng M, Baron H, Mehra M, et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:S219-26.
62. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:434-9.
63. Eisen H, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three years results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:517-25.
64. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, Sadoni S, Knez A, Daebritz S, et al. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:550-6.
65. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:935-41.
66. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, Valentine HA, Oyer P, Robbins RC, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:986-92.
67. Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Überfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:827-831.
68. Hiatt WR, Nissen SE. New drug application 21-628, Certican (everolimus), for the proposed indication of prophylaxis of rejection in heart transplantation: report from the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, US Food and Drug Administration, November 16, 2005, Rockville, Md. *Circulation.* 2006;113:e394-5.
69. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-23.
70. Sanchez PL, San Roman JA, Villa A, Fernández ME, Fernández-Avilés F. Contemplating the bright future of stem cell therapy for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3 Suppl 1:S138-51.
71. Fernandes S, Amirault JC, Lande G, Nguyen JM, Forest V, Bignolais O, et al. Autologous myoblast transplantation after myocardial infarction increases the inducibility of ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2006;69:348-58.
72. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Bartsch T, Schannwell C, Antke C, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1651-8.
73. Kang HJ, Lee HY, Na SH, Chang SA, Park KW, Kim HK, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation.* 2006;114 Suppl:1145-51.
74. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1222-32.
75. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, Fernández-Avilés F, Galinanes M, Janssens S, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J.* 2006;27:1338-40.
76. 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.
77. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Ege-land T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1199-209.
78. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1210-21.
79. Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation.* 2006;113:1983-92.
80. Ripa RS, Wang Y, Jorgensen E, Johnsen HE, Hesse B, Kastrop J. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor-A165 plasmid followed by granulocyte-colony stimulating factor to induce angiogenesis in patients with severe chronic ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:1785-92.
81. Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Jr, Kormos R, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1631-8.