La insuficiencia cardíaca en el año 2004

María G. Crespo Leiro^a, Manuel Jiménez Navarro^b, Luis Alonso Pulpón^c, José J. Cuenca Castillo^a, Roberto Muñoz Aguilera^d y Francisco Fernández Avilés^e

^aÁrea del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. Red Temática de Investigaciones Cardiovasculares (RECAVA). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Málaga. Málaga. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^eInstituto de Ciencias del Corazón. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. Red Temática de Investigaciones Cardiovasculares (RECAVA). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

En este artículo se comentan las principales novedades que han surgido en el último año en el ámbito de la insuficiencia cardíaca (IC). Se incluyen los avances en el diagnóstico y el tratamiento médico de la IC, el trasplante cardíaco, la cirugía de remodelado ventricular, los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, la resincronización cardíaca y la terapia celular. Se pone de manifiesto que el manejo actual de la IC es un gran reto que depende en gran medida del avance de la investigación a diferentes niveles y de las modificaciones subsiguientes en la práctica clínica para incorporar esos avances.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Trasplante cardíaco. Cirugía de restauración ventricular. Asistencia mecánica circulatoria. Resincronización. Terapia celular.*

Heart Failure in 2004

In this article the most recent advances in the field of heart failure over the last year are presented. These include advances in the diagnosis and medical treatment of heart failure, heart transplantation, left ventricular reconstruction surgery, mechanical assist devices, cardiac resynchronization and cell therapy. Nowadays, heart failure management is a big challenge because it depends on on-going multi-disciplinary investigation and subsequent changes in clinical practice in order to implement such advances.

Key words: *Heart Failure. Heart transplantation. Left ventricular reconstruction. Ventricular assist devices. Resynchronization therapy. Cell therapy.*

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Durante el presente año se ha seguido avanzando en el conocimiento y la utilidad de los péptidos natriuréticos en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)¹. El péptido natriurético cerebral (BNP) y su precursor (NTproBNP), los péptidos de los que podemos disponer comercialmente en el laboratorio, no presentan un punto de corte universal para las diversas situaciones clínicas en las que son de utilidad: diagnóstico, cribado de la disfunción ventricular, estratificación del riesgo y guía de tratamiento. De hecho, los diversos estudios publicados utilizan valores de referencia diferentes². Los valores intermedios en el diagnóstico de IC se situarían entre

200 y 500 pg/ml, aunque, como en todo marcador bioquímico, la interpretación debe conllevar el juicio clínico. No obstante, durante el presente año su valor diagnóstico se ha reforzado en determinadas situaciones diagnósticas «comprometidas» por su alto valor predictivo negativo, como el diagnóstico de IC en atención primaria³ y en el tratamiento de los pacientes con disnea que acuden a urgencias con un posible diagnóstico de IC⁴ e incluso pueden ayudarnos a disminuir la estancia hospitalaria⁵. Durante los próximos años conoceremos su utilidad en diversas estrategias terapéuticas y de aproximación terapéutica de los pacientes con IC con los resultados de diversos ensayos clínicos actualmente en marcha y que nos situarán más objetivamente en el papel del BNP en nuestra práctica diaria². También en el presente año se han obtenido nuevas evidencias de su relación con la hipertensión arterial (HTA)⁶, con la enfermedad pulmonar⁷, sus valores en pacientes ambulatorios con IC⁸ e incluso hemos podido atender a duras críticas sobre su utilidad⁹.

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

ABREVIATURAS

BEM: biopsia endomiocárdica.
 BNP: péptido natriurético cerebral.
 CMV: citomegalovirus.
 CsA: ciclosporina A.
 DAV: dispositivo de asistencia ventricular.
 EVI: enfermedad vascular del injerto.
 FE: fracción de eyección.
 G-CSF: factor de crecimiento de colonias de granulocitos.
 HTA: hipertensión arterial.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
 IVTSVI: índice del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.
 IVUS: ecografía vascular coronaria.
 MMF: micofenolato mofetilo.
 TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Ecocardiografía portátil. A pesar de la importancia de la ecocardiografía en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con IC, en el mayor registro europeo de IC, el Euroheart Failure Survey¹⁰, esta prueba sólo se realizaba en las dos terceras partes de los pacientes ingresados en un hospital con el diagnóstico probable de IC en Europa. Gracias al desarrollo tecnológico en la actualidad disponemos de ecocardiógrafos portátiles de menor coste que los tradicionales, y esto podría aumentar el número de pacientes con IC a quienes se realiza un ecocardiograma, lo que podría condicionar una mejoría en la supervivencia¹¹. Este año se han publicado los primeros datos en pacientes con IC¹² y se ha valorado su utilidad para la detección de disfunción ventricular asintomática¹³. También se ha revisado el papel de la ecocardiografía solicitada directamente desde atención primaria¹⁴.

Las principales novedades terapéuticas del presente año en el tratamiento médico de la IC crónica son el papel de los antagonistas del receptor de la angiotensina II en el postinfarto con IC y los antagonistas del receptor de la vasopresina. El estudio VALIANT¹⁵ valoró el efecto del valsartán en la mortalidad de cualquier causa con respecto al captopril o la asociación de ambos, en pacientes con IC tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Se aleatorizó a 14.808 pacientes que habían experimentado un infarto y que presentaban clínica o signos radiológicos compatibles con IC, o disfunción ventricular (fracción de eyección [FE] $\leq$ 35%) hasta el décimo día postinfarto a uno de 3 grupos: valsartán (4.909 pacientes), valsartán y captopril (4.885 pacientes) o captopril (4.909 pacientes), y se los siguió

durante una media de 24 meses. El valsartán no fue inferior al captopril para prevenir la mortalidad total (el 19,9 frente al 19,5% de mortalidad) y la asociación de ambos no fue más eficaz que el captopril solo para disminuir la mortalidad (el 19,3 frente al 19,5%). El ACTIV¹⁶ fue un ensayo clínico en fase II en pacientes con IC tratados de forma convencional, incluso con diuréticos, que valoró el efecto de diferentes dosis de tolvaptán —el único antagonista oral del receptor de la vasopresina— en el peso, los trastornos hidroelectrolíticos y la insuficiencia renal. Se apreciaron diferencias significativas respecto de la pérdida de peso con muy pocos y leves efectos indeseables. En la actualidad se está realizando un gran ensayo clínico de mortalidad con tolvaptán (EVEREST) en enfermos con IC.

El estudio EARTH¹⁷ valoró el efecto a largo plazo del darusentán —un bloqueador de los receptores de la endotelina— frente a placebo en el remodelado del ventrículo izquierdo y la mejoría clínica en pacientes con IC crónica. Se aleatorizó a 642 pacientes en tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta o aldactone a recibir placebo o diferentes dosis de darusentán. A los 6 meses no hubo diferencias en el remodelado ni en la mejoría clínica o la supervivencia. Este estudio ensombrece, pues, la esperanza puesta en los bloqueadores de la endotelina.

En el campo de la IC aguda, la terminación precoz del estudio CASINO¹⁸ por la disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con levosimendán respecto de los tratados con dobutamina o placebo, es la principal novedad terapéutica en 2004. Además, en los próximos meses se publicarán las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y el tratamiento de la IC aguda.

TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco es una terapia ya consolidada para el tratamiento de determinados pacientes con cardiopatías en situación terminal y sin contraindicaciones para aquel. De los registros publicados en el último año, tanto el de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar¹⁹ como el Registro Español de Trasplante Cardíaco²⁰, se aprecia que: *a*) el número de trasplantes cardíacos realizados en el mundo supera los 66.000 y en España los 4.000, aunque el número de procedimientos por año está disminuyendo, por la escasez de donantes; *b*) la supervivencia al año está en torno al 80% y a los 10 años alrededor del 50%, con una buena calidad de vida; *c*) las principales causas de muerte, por períodos son: 1) en el primer mes, fallo primario del injerto y fracaso multiorgánico, 2) en el primer año, infección, seguida de fracaso del injerto y rechazo agudo, y 3) después del primer año, enfermedad vascular del injerto (EVI) y neoplasias. En cuanto a la morbilidad postrasplante cardíaco, según el

Registro ISHLT —analizando la incidencia acumulada a los 7 años—, se aprecia HTA en el 97%, disfunción renal en el 35,5%, hiperlipemia en el 89%, diabetes en el 35% y EVI en el 43%.

En cuanto al diagnóstico, son de interés los estudios sobre la utilidad del BNP en el trasplante cardíaco. El seguimiento del rechazo cardíaco se realiza básicamente mediante la biopsia endomiocárdica (BEM) y la función del injerto, que en la práctica clínica habitual (especialmente en el paciente asintomático) se determina, por lo general, con el ecocardiograma y/o el cateterismo derecho (que se realiza de forma concomitante con la BEM). Sin embargo, la disfunción del injerto detectada con ambos métodos es el reflejo de alteraciones que son el evento final del daño miocárdico estructural; es deseable que éste se diagnosticase en un estadio más temprano. En este escenario se ha puesto un gran interés en el BNP por su capacidad de detectar precozmente el estrés de la pared ventricular y se ha intentado correlacionar los valores elevados de BNP con la disfunción del injerto y con el rechazo cardíaco. Park et al²¹, en una revisión sobre este tema, comentan que los pacientes con trasplante cardíaco tienen una expresión aumentada de BNP, reflejo de una disfunción del injerto plurietiológica (alteraciones durante el implante, rechazo o hipertensión); en especial se correlaciona con la IC con función sistólica conservada y se postula que podría ser un marcador de respuesta a intervenciones. La utilidad del BNP para el diagnóstico no invasivo del rechazo fue valorada en varios trabajos, pero los resultados fueron dispares y limitados por el pequeño tamaño muestral y la baja incidencia de rechazos. Una aportación interesante al respecto es la del grupo del Hospital La Fe de Valencia²², que analizó la correlación del BNP con rechazo de forma prospectiva en 71 pacientes postrasplante cardíaco en un total de 383 determinaciones. Se observó que el BNP permanece elevado tras el trasplante cardíaco, y se estabiliza a partir del cuarto mes y, aunque los valores en los primeros 90 días son algo más elevados en los pacientes con rechazo tratable (considerado éste como ≥ 2 de la clasificación ISHLT), carece de capacidad discriminatoria para evitar la realización de BEM. Después de los 3 meses hay diferencias en los valores de BNP en pacientes con y sin rechazo. La utilidad del BNP como marcador pronóstico a largo plazo postrasplante cardíaco fue estudiada por Mehra et al²³ utilizando el valor promedio del BNP en ausencia de rechazo. Compararon a 39 pacientes con BNP bajo (< 250 pg/ml) con 23 pacientes con BNP alto (> 250 pg/ml), y se apreció que a largo plazo los valores altos de BNP se asociaban con una disfunción del injerto y EVI y eran predictores independientes de muerte cardiovascular.

Con respecto a la EVI, se afianza el papel de la ecografía vascular coronaria (IVUS) como mejor método de diagnóstico y se sugiere que el engrosamiento inti-

mal al año del trasplante cardíaco²⁴ podría ser un marcador indirecto (*surrogate marker*) para estratificar el riesgo de los pacientes a largo plazo. Sin embargo, otro trabajo²⁵ aprecia que, además de la «severidad» de la EVI detectada en la IVUS, hay otros factores, como la presencia de hiperlipemia, las dosis acumuladas de esteroides y el promedio de rechazo según las BEM, que influyen en el pronóstico a largo plazo.

Los 2 estudios más relevantes de inmunosupresión son los ensayos clínicos con los nuevos fármacos anti-proliferativos, el everolimus y el sirolimus. Su efecto doble, inmunosupresor y antiproliferativo, los hace especialmente atractivos por su capacidad potencial de prevenir y enlentecer el desarrollo de la EVI.

En ambos estudios se comparó el efecto del everolimus o del sirolimus con azatioprina en combinación, en ambos brazos, con ciclosporina A (CsA) y esteroides, en el rechazo agudo y la enfermedad vascular del injerto. El diseño fue multicéntrico y aleatorizado, con inicio de estos fármacos desde el momento del trasplante cardíaco, y se valoró el efecto en la EVI mediante IVUS.

El everolimus se estudió en el ensayo clínico RAD B253²⁶, en el que se aleatorizó a 634 pacientes a recibir 1,5 mg/día de everolimus (209 pacientes), 3 mg/día de everolimus (211 pacientes) o 1 a 3 mg/kg/día de azatioprina, en combinación con ciclosporina, esteroides y estatinas. El objetivo primario era el combinado de muerte, pérdida del injerto o retrasplante cardíaco, pérdida de seguimiento, rechazo cardíaco agudo ≥ 3 -A probado con BEM o rechazo con compromiso hemodinámico. Los resultados a los 6 meses muestran que el objetivo primario fue significativamente inferior en el grupo de 3 mg de everolimus (27%) y en el grupo de 1,5 mg de everolimus (36,4%) frente al grupo de azatioprina (46,7%). No hubo diferencias en la mortalidad. La incidencia de EVI al año fue menor en ambos grupos con everolimus que con azatioprina (el 35,7 y el 30,4 frente al 52,8%). La incidencia de disfunción renal fue superior en ambos grupos con everolimus frente al tratamiento con azatioprina. En los grupos con everolimus hubo una menor incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) y en el de azatioprina, una menor incidencia de infecciones bacterianas.

El sirolimus o rapamicina se estudió en el trabajo de Keogh et al²⁷, realizado en 5 centros de trasplante cardíaco de Australia y Nueva Zelanda; se aleatorizó a 136 pacientes con trasplante cardíaco a 3 mg/día de sirolimus (34 pacientes), a 5 mg/día de sirolimus (57 pacientes) y a azatioprina (43 pacientes). El objetivo primario era la incidencia de rechazo agudo a los 6 meses postrasplante cardíaco y fue significativamente menor en ambos grupos con sirolimus que en el de azatioprina; la frecuencia fue del 32,4% en el grupo de 3 mg de sirolimus ($p = 0,027$) y el 32,8% en el de 5 mg de sirolimus ($p = 0,013$), comparados con el 56,8% en el gru-

po de azatioprina. En cuanto a la seguridad, en el grupo de azatioprina hubo una mayor incidencia de infecciones por CMV y en los grupos de sirolimus de neumonías. En el grupo de 5 mg de sirolimus hubo una mayor incidencia de disfunción renal a los 12 meses comparado con el resto. El efecto en la EVI se valoró por la comparación entre la IVUS realizada en la sexta semana y a los 6 meses (posible en 60 pacientes, el 44% del total) y mostró que el sirolimus en ambas dosis era superior a la azatioprina para prevenir la progresión de la EVI.

El estudio de everolimus fue doble ciego, mientras que el de sirolimus fue abierto. Sin embargo, en el estudio de sirolimus, fueron ciegas tanto la valoración del rechazo por los patólogos como la de la EVI por el personal del laboratorio de hemodinámica que analizó las IVUS. Al ser abierto, este estudio también permitió una monitorización farmacológica del sirolimus (que no se hizo en el estudio del everolimus) para ajuste de las dosis y así reducir la toxicidad. Con respecto a las 2 dosis de sirolimus, se apreció que la de 3 mg tenía una eficacia similar a la de 5 mg aunque una menor toxicidad y es, por tanto, la aconsejada, y se debe ajustar según los valores en sangre.

De estos estudios se desprende que ambos fármacos, el everolimus y el sirolimus, parecen prometedores por su eficacia, tanto frente al rechazo como en la prevención de la vasculopatía. Sin embargo, conviene hacer 2 comentarios. La comparación se realizó frente a azatioprina y no frente a micofenolato mofetilo (MMF) —que es el fármaco que en la actualidad prácticamente ha reemplazado a la azatioprina por su mejor eficacia inmunosupresora—, y por tanto el beneficio de los inhibidores de la mTOR respecto al MMF está pendiente de prueba. Por otra parte, ambos fármacos han mostrado ser nefrotóxicos, lo que se atribuye a la combinación con CsA. Sin embargo, se desconoce cuáles son los niveles objetivo de CsA para evitar la nefrotoxicidad y a la vez mantener la potencia inmunosupresora. Estas 2 preguntas serán probablemente dilucidadas tras ensayos clínicos actualmente en marcha.

En cuanto a fármacos antivirales, es interesante la introducción en clínica del valganciclovir oral, profármaco del ganciclovir cuyas ventajas son evitar la vía intravenosa del ganciclovir y mejorar la biodisponibilidad del ganciclovir por vía oral. Una dosis diaria oral de valganciclovir es comparable a una dosis de 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa y la biodisponibilidad es 10 veces mayor que con el ganciclovir por vía oral. En un estudio de Paya et al²⁸ se comparó la eficacia y seguridad del valganciclovir frente al ganciclovir por vía oral para la prevención de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido de alto riesgo de infección por CMV —es decir, receptores seronegativos para CMV con donantes seropositivos para CMV—. Fue un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego, en 364 pacientes (56 de ellos

receptores de trasplante cardíaco) en que se comparó 900 mg/día de valganciclovir con 1.000 mg de ganciclovir por vía oral, 3 veces/día, que se inició en los primeros 10 días postrasplante cardíaco y se mantuvo hasta los 100 días postrasplante cardíaco. La incidencia de enfermedad por CMV a los 6 y 12 meses fue similar, aunque el valganciclovir retrasó la aparición de la enfermedad o la viremia por CMV.

CIRUGÍA DE RESTAURACIÓN VENTRICULAR

El 60% de los pacientes con IC presenta disfunción sistólica con dilatación de ventrículo izquierdo y reducción de su FE. La gran mayoría de estos pacientes presenta cardiopatía isquémica, con un episodio de infarto que ha disparado el proceso de remodelado estructural del miocardio. Cuando el índice del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (IVTSVI) supera los 60 ml/m², el paciente entra en IC²⁹⁻³¹. Este proceso es progresivo y puede ser atenuado por tratamientos con IECA y bloqueadores beta, al reducir de forma significativa el estrés de la pared ventricular.

La forma y el volumen del ventrículo izquierdo son importantes predictores de la supervivencia. Estudios previos han demostrado que el IVTSVI es el más poderoso predictor tanto de la evolución clínica hacia IC (IVTSVI > 60 ml/m²), de la mejoría de la función ventricular tras una revascularización aislada en presencia de viabilidad (IVTSVI < 100 ml/m²) y de supervivencia³²⁻³⁴. En toda miocardiopatía el incremento en esfericidad del ventrículo izquierdo y el desarrollo de insuficiencia mitral funcional significativa ($\geq 2+$) son marcadores de mal pronóstico. La regurgitación mitral aparece por alteración de la geometría ventricular, distorsión y disfunción de los músculos papilares y en fases más tardías por dilatación anular³⁵. Se estima que los pacientes con una FE menor del 30% y un IVTSVI ≥ 150 ml/m² tienen una supervivencia a los 5 años de sólo un 50%.

Disponemos, en estos últimos años, de numerosas publicaciones que avalan las técnicas de «restauración ventricular», revascularización de miocardio hibernado, reducción del volumen ventricular y reparación mitral, como técnicas efectivas en la normalización de la geometría ventricular, la mejoría funcional, la mejoría sintomática, la disminución de la activación neurohormonal y, en algunas series, la mejoría en la supervivencia.

La reconstrucción quirúrgica del ventrículo isquémico, afectado por áreas cicatriciales asinérgicas (discinéticas o acinéticas) transmural o subendocárdicas, y con disfunción severa de la función ventricular (situación clínica de miocardiopatía isquémica), es posible. En esta situación clínica la simple revascularización, aun en presencia de viabilidad miocárdica, puede no mejorar la función ventricular en la tercera parte de los pacientes^{34,36}. Tras las buenas expectativas creadas

por los resultados del estudio RESTORE³⁷, en estos últimos años la literatura científica ha consolidado la «restauración o reconstrucción ventricular» como una sólida alternativa terapéutica para un gran número de pacientes. La experiencia más amplia publicada es la reconstrucción ventricular mediante la plastia circular endoventricular o técnica de Vincent Dor, descrita en 1984. Siempre se acompaña de una revascularización miocárdica extensa y de plastia mitral en los casos de insuficiencia mitral significativa (> 2+). El autor tiene una experiencia que sobrepasa los 1.000 casos^{38,39}. La mortalidad hospitalaria global fue del 7,3%; el 13% en los pacientes con FE < 30%. En los pacientes intervenidos en los últimos 4 años, la mortalidad hospitalaria global ha sido del 4,8 y del 7,9% en los casos con función ventricular muy deprimida. Tanto la morfología como la función del ventrículo izquierdo mejoraron, con una reducción en los volúmenes ventriculares e incrementos de la FE entre 10-15 puntos. A 10 años la expectativa de vida supera el 50%⁴⁰. Una publicación reciente de la Cleveland Clinic aporta información relevante acerca de la mejoría neurohormonal tras la reconstrucción ventricular⁴¹. Tres causas pueden explicar el deterioro tardío: la evolución del proceso de remodelado, la pérdida de la capacidad diastólica o ausencia de reparación mitral.

En la actualidad, la resonancia magnética nos permite una evaluación objetiva completa de estos pacientes. Podemos obtener información de los volúmenes, la FE, la morfología y el espesor de la pared ventricular. Además, se puede estudiar la viabilidad miocárdica mediante el realce tardío con gadolinio. Con la información aportada por una coronariografía tendremos completa la evaluación del paciente³⁷.

Otra de las series más importantes en este campo, publicada en estos últimos años, es la de Mickleborough et al^{42,43}, de la Universidad de Toronto. En un grupo más seleccionado de pacientes, pues requiere adelgazamiento de la pared ventricular, publican unos excelentes resultados con una mortalidad hospitalaria del 2,8%, una mejoría sintomática en el 67% de los pacientes e incrementos en la FE del 10%. A los 10 años la supervivencia es del 62%. Es muy interesante la lectura del editorial de Buckberg⁴⁴ respecto de esta publicación, pues nos da una visión más amplia del tipo de paciente que se puede beneficiar de estas técnicas.

ASISTENCIA VENTRICULAR

Para los pacientes con IC terminal, el trasplante cardíaco supone el tratamiento de referencia para incrementar la supervivencia y disminuir sus síntomas. Aunque el trasplante cardíaco es de gran importancia individualmente, su impacto global, en términos cuantitativos, en el tratamiento de la IC es muy limitado. La experiencia acumulada con los dispositivos de

asistencia ventricular (DAV) como «puente al trasplante cardíaco», la constante mejora en su diseño y los nuevos conocimientos de la biología molecular de la IC han permitido ampliar su aplicación como «soporte ventricular mecánico permanente» o como «puente a la recuperación miocárdica» por descompresión ventricular.

La terapia con DAV en pacientes seleccionados (clase IV de la New York Heart Association [NYHA], una FE < 25%, consumo de oxígeno < 12-14 ml/kg/min o dependencia de inotrópicos) ha demostrado, en el estudio REMATCH, ser superior al tratamiento médico en la disminución de los síntomas y en la supervivencia a 2 años^{45,46}. Este beneficio fue aún mayor para los pacientes que estaban recibiendo inotrópicos por vía intravenosa, ya que su mortalidad al año se redujo del 76 al 51%. Los DAV también han demostrado ser efectivos en la mejoría de la función del corazón nativo («asistencia para la recuperación») mediante la desactivación del eje neuroendocrino, y se puede conseguir un remodelado inverso. En 2 publicaciones de revisión recientes, tanto Frazier y Delgado⁴⁷ como Stevenson y Rose⁴⁸ detallan que el futuro de los DAV pasa por una adecuada selección de los pacientes y por un continuo desarrollo tecnológico. Estamos entrando en una era en que el soporte circulatorio mecánico permanente desempeñará un importante papel en el tratamiento de la IC terminal. Los nuevos dispositivos tienden a ser más pequeños y portátiles. Los ensayos clínicos con nuevos dispositivos, más seguros, podrán realizarse en pacientes no críticos. Se abre pues la puerta a una alternativa terapéutica al trasplante cardíaco en muchos grupos de pacientes.

El tema del costo es un aspecto de gran interés en esta tecnología. Según datos del REMATCH se puede estimar un costo medio de 202.000 dólares por paciente. Un tercio se debe al dispositivo y un cuarto al ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Este gasto disminuirá con la aplicación de nuevas tecnologías y su mayor implementación, pero en cualquier caso es comparable con el de un trasplante cardíaco e inferior al de un trasplante hepático⁴⁹.

En cuanto a nuevos dispositivos, hay que remarcar la muy interesante experiencia reportada con el Jarvik 2000, con buenos resultados a largo plazo y sin la presencia de infecciones, uno de los más importantes aportes de esta tecnología⁵⁰.

RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

La investigación clínica en el ámbito de la terapia de resincronización cardíaca (TRC), durante el último año y tomando como punto de partida el artículo de Anguita Sánchez et al¹, se ha centrado fundamentalmente en el diagnóstico de la asincronía y en la identificación de factores predictores de respuesta y selección de candidatos. A la luz de estos datos se han

sugerido, de forma preliminar, las posibles indicaciones futuras. Se han desarrollado métodos alternativos para solventar problemas técnicos que limitan la tasa de éxito en el implante del dispositivo⁵¹. Se han abordado fundamentalmente los aspectos deficitarios, controvertidos y limitantes para el desarrollo de esta terapéutica⁵². Finalmente, en el capítulo de los ensayos clínicos, se ha publicado el estudio COMPANION.

Diagnóstico de asincronía ventricular. Factores predictores de respuesta

El concepto eléctrico de asincronía, que hizo de la anchura del QRS el patrón clásico y único para la detección de la asincronía ventricular, ha sido superado. No obstante, se ha observado que los pacientes con QRS muy anchos (> 150 ms) obtienen los mayores beneficios de la TRC y del tratamiento mixto con TRC y desfibrilador^{53,54}.

Las medidas directas de asincronía mediante técnicas de imagen son mejores predictores de respuesta a la TRC⁵² y su protagonismo en la selección de los candidatos es creciente. Con el empleo de técnicas ecocardiográficas (convencional, Doppler tisular, el *strain rate*...) se ha demostrado que la asincronía es frecuente en pacientes con disfunción sistólica y QRS estrecho, aunque la prevalencia es menor que en los pacientes con QRS ancho⁵⁵. En enfermos con QRS estrecho, insuficiencia cardíaca congestiva y asincronía, la TRC ha sido beneficiosa⁵⁶. La asincronía ventricular ocurre tanto en el ámbito intraventricular como interventricular, sin que exista relación entre ambas formas de disfunción. Su presencia no se correlaciona con la anchura del QRS. Están presentes en una proporción relevante de pacientes con IC y disfunción ventricular que tienen QRS normal o ligeramente ensanchado, aunque su frecuencia crece al aumentar la anchura del QRS⁵⁷. Se ha publicado que las 2 formas de asincronía mecánica tienen distinta trascendencia clínica en los enfermos con IC. La presencia de asincronía intraventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada, sin infarto de miocardio previo, es un predictor de eventos cardíacos graves y de mal pronóstico, independientemente del grado de disfunción ventricular y de la anchura del QRS. Además, se presenta en una proporción elevada y similar en pacientes con bloqueo de rama izquierda o derecha, por lo que el tipo de bloqueo de rama no permite predecir la magnitud ni la localización de la asincronía⁵⁸. Sin embargo, la asincronía interventricular no parece ser un predictor independiente del pronóstico.

El estudio COMPANION⁵⁴ fue diseñado para testar la hipótesis de que la TRC, mediante estimulación biventricular, asociada o no a un desfibrilador implantable, en pacientes con IC avanzada, ritmo sinusal con QRS ancho y disfunción sistólica severa podría reducir el riesgo de muerte y hospitalización. Los resultados

muestran que la TRC, asociada o no a desfibrilador, reduce el riesgo del objetivo primario combinado de defunción u hospitalización por cualquier causa en un 20%; esta reducción es estadísticamente significativa con respecto al grupo tratado farmacológicamente. La disminución del riesgo de defunción u hospitalización por IC también es estadísticamente significativa (de mayor magnitud que en el objetivo primario) y similar para los 2 grupos de intervención. La TRC aislada redujo un 24% el riesgo de fallecimiento por cualquier causa (objetivo secundario) con una $p = 0,06$. Por el contrario, el tratamiento combinado logró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad, del 36% ($p = 0,003$). La reducción del riesgo de fallecimiento en enfermos isquémicos no fue significativa (27%) y alcanzó el 50% en los pacientes no isquémicos ($p = 0,015$).

Estos resultados permiten concluir que la TRC mejora la evolución clínica de los pacientes y que añadir un desfibrilador supone una mejoría en la supervivencia que afecta también a los pacientes con disfunción ventricular e IC de origen no isquémico. En la interpretación de los datos conviene tener en cuenta que el seguimiento medio fue inferior a un año y medio, y que la reducción en las hospitalizaciones tuvo un gran peso en los resultados del objetivo primario. Además, hubo una elevada tasa de abandono, especialmente en el grupo con tratamiento farmacológico (26%), muchos pacientes acabaron tratados con dispositivos (especialmente enfermos isquémicos) y se empleó como único criterio de asincronía la anchura del complejo QRS, lo que hace previsible una tasa de falta de respuesta del 20 al 35%.

En resumen, en el pasado año se ha consolidado la necesidad de identificar la asincronía y sus mecanismos para efectuar un adecuado diagnóstico y una selección de candidatos para TRC más allá del criterio de anchura del complejo QRS. Es posible que en un futuro no lejano este cambio conceptual marque el devenir de esta terapia, contribuyendo a un aumento de la tasa de respondedores y mejorando los resultados.

Las técnicas ecocardiográficas están adquiriendo un gran protagonismo en la valoración de la asincronía y en la selección del sitio con mayor retraso de la contracción (en principio, el más adecuado para la localización del electrodo que estimula el ventrículo izquierdo)¹⁰. Sin embargo, aún quedan aspectos importantes por definir, como la determinación de la técnica, la metodología y la estandarización de los parámetros más adecuados para valorar la asincronía. Además, es preciso validar las variables estudiadas y conocer qué grado de asincronía debe ser tratado y qué anomalías podrían ser reversibles.

Finalmente, la información sobre el efecto de la TRC aislada en la supervivencia está pendiente del próximo cierre y la comunicación de los resultados del estudio CARE-HF.

TERAPIA CELULAR

En los países desarrollados, el 50% de los pacientes con IC tienen antecedente de infarto de miocardio. Se calcula que en los próximos 10 años el número y la complejidad de los pacientes con IC crecerán sustancialmente, y probablemente será debido a la cardiopatía isquémica. Aunque es posible que la mayor utilización de estrategias farmacológicas o mecánicas pueda contribuir a prevenir el desarrollo de la IC, no se esperan nuevos avances en este sentido. Quizá por ello, el esfuerzo intelectual y económico para luchar contra esta entidad comienza a enfocarse en intentar evitar el desarrollo de IC postinfarto, sustituyendo el tejido destruido por otro normal.

Recientemente se ha demostrado que, en contra del pensamiento clásico, el miocardio humano destruido o lesionado puede regenerarse a partir de células madre. Después de un infarto de miocardio se produce un proceso de regeneración que tiende a sustituir la zona necrosada⁵⁹. Sin embargo, la capacidad de este fenómeno de regeneración es insuficiente para suplir el miocardio destruido de una forma funcionalmente adecuada. Sin embargo, puede ser estimulada mediante diferentes tipos de células progenitoras extracardíacas⁶⁰. En estudios experimentales se ha demostrado que cuando se produce un infarto de miocardio hay una movilización de células procedentes de la médula ósea, que son atraídas por factores quimiotácticos hacia el tejido necrótico, colaborando con las células residentes en la reparación de éste⁶¹. El objetivo de la terapia celular es la sustitución de tejidos lesionados o degenerados por células pluripotentes o totipotentes que, en condiciones específicas, puedan diferenciarse hacia un tipo determinado de célula adulta y suplir las carencias fisiológicas del órgano lesionado. Las células autólogas en estadios intermedios de diferenciación han demostrado tener la plasticidad suficiente para regenerar eficazmente diversos tipos de tejidos. Estas células madre pueden obtenerse fácilmente de la médula ósea o del músculo estriado y, tras determinados procedimientos de purificación y refinamiento, se implantan en el tejido miocárdico dañado, donde se diferencian a células miocárdicas adultas, con la recuperación de la función contráctil del miocardio.

Existen estudios experimentales indicativos de que, después de producirse un infarto de miocardio, el trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea condiciona una regeneración de todos los elementos de la estructura miocárdica que es funcionalmente eficaz⁶². Este mismo efecto se ha observado cuando se administran factores que estimulan la producción de progenitores por parte de la médula ósea y su salida al torrente circulatorio («movilización»). Esto da lugar al anidamiento selectivo de esos progenitores en la zona necrótica del corazón, con una regeneración de los diferentes componentes del tejido cardíaco,

y un claro beneficio en términos de mortalidad, tamaño del infarto y remodelado favorables⁶³.

Los datos experimentales han propiciado la realización de varios estudios clínicos piloto sobre el trasplante intramiocárdico o intracoronario de diversos tipos de células madre. Los 2 tipos más utilizados son los mioblastos procedentes del tejido muscular esquelético y las células madre procedentes de la médula ósea. La aplicación de células madre puede hacerse mediante inyección intramiocárdica (quirúrgica o percutánea), infusión intracoronaria, o a través de la movilización de la médula ósea con factores de estimulación. Estas experiencias iniciales en humanos demuestran que el trasplante de células madre es una técnica factible y segura que puede aplicarse en diversas situaciones y que resulta en una mejoría de la perfusión y la contracción del tejido infartado⁶⁴⁻⁷⁴, o bien en una estimulación de la neoangiogenia microvascular^{66,69}. También se ha analizado la seguridad y eficacia de la utilización de factores que estimulan la producción de progenitores por parte de la médula ósea y su salida al torrente circulatorio. La todavía escasa experiencia en el infarto de miocardio parece demostrar que la administración subcutánea de factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) es segura y bien tolerada. Además produce un beneficio funcional y estructural⁷⁵, lo que convertiría esta modalidad de terapia celular en universalmente aplicable por su extraordinaria simplicidad y excelente tolerancia. Sin embargo, recientemente se ha observado un exceso de reestenosis cuando se utiliza G-CSF días antes de la reparación con *stent* de la arteria causante del infarto⁷⁶. En contra de todo lo expuesto anteriormente, algunos estudios recientes en animales^{77,78} y en humanos⁷⁹ no han demostrado transdiferenciación de progenitores hematopoyéticos en cardiomiocitos después del daño miocárdico. A pesar de ello, en el estudio de Balsam et al⁷⁷ se objetivó una mejoría de la función ventricular en los animales trasplantados con respecto a los controles. Todo ello sugiere que podría evitarse la IC postinfarto mediante la aplicación de terapia celular, que se podría simplificar mediante la administración inmediata del G-CSF, seguida o no del trasplante de estas células, lo que aumentaría enormemente su aplicabilidad. En la tabla 1 se muestran los estudios más relevantes de terapia celular en corazones humanos; todos ellos presentan una tendencia a la mejoría de los parámetros ventriculares.

La mayoría de los estudios publicados hasta ahora están realizados en el contexto de la prevención de la IC. ¿Serán útiles en la IC avanzada? ¿Qué tipo de células serán las más adecuadas? ¿Cuál es el método más adecuado de liberación? ¿Existen todavía riesgos desconocidos? Sin lugar a dudas, la medicina regenerativa en el ámbito cardiovascular no ha hecho más que empezar, pero todos los datos disponibles hasta la fecha la definen como una terapia factible y segura.

TABLA 1. Resumen de estudios de terapia celular aplicada al miocardio

Autor	Pacientes (n)	Cardiopatía	Método de implante	Tipo de células	Seguimiento (meses)	Remodelado favorable	Aumento FE	Mejoría de perfusión
Hamano ⁶⁴	5	CI crónica	Intramiocárdico Cirugía	CMO	12	–	–	Sí
Strauer ⁶⁵	10	IAM	Intracoronario Percutáneo	CMO	3	Sí	No	Sí
Assmuss ⁶⁶	19	IAM	Intracoronario Percutáneo	CMO	4	Sí	Sí	Sí
Perin ⁶⁷	14	CI crónica	Intramiocárdico Percutáneo	CMO	4	Sí	Sí	Sí
Stamm ⁶⁸	6	IAM reciente (10-90 días)	Intramiocárdico Cirugía	CMO	3-10	Sí	Sí	Sí
Tse ⁶⁹	8	CI crónica	Intramiocárdico Percutáneo	CMO	3	Sí	No	Sí
Fuchs ⁷⁰	10	CI crónica	Intramiocárdico Percutáneo	CMO	3	–	–	Sí
Menasche ⁷¹	9	CI crónica	Intramiocárdico Cirugía	Mioblastos	10	No	Sí	–
Herreros ⁷²	12	CI crónica	Intramiocárdico Cirugía	Mioblastos	3	–	Sí	Sí
Avilés ⁷³	5	IAM	Intracoronario Percutáneo	CMO	6	Sí	Sí	–
Kang ⁷⁶	7	IAM	Intracoronario Percutáneo	CMO	6	–	Sí	Sí
Kueth ⁷⁵	5	IAM	Subcutáneo G-CSF	Movilización CMO	3	–	Sí	Sí
Wollert ⁷⁴	30	IAM	Intracoronario Percutáneo	CMO	6	No	Sí	–

CI: cardiopatía isquémica; CMO: células de médula ósea; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio.

Además, todo indica que puede tener efectos beneficiosos en la función cardíaca, lo que la convierte en una terapia muy atractiva en el futuro para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la IC, por el volumen de enfermos y las diversas y complejas alternativas terapéuticas de que se dispone, se ha convertido en una especialidad en sí misma. Los pacientes más allá del estadio C deben ser manejados en unidades multidisciplinarias de IC, en las que se pueda realizar una selección individualizada de la terapia más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Vallés Belsué F. La insuficiencia cardíaca en el año 2003. *Rev Esp Cardiol.* 2004;4 Supl A:26-35.
- Cowie M, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J.* 2003;24:1710-8.
- Wright S, Doughty R, Pearl A, Gamble G, Whalley G, Walsh H, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1793-800.
- Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, López L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-8.
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647-54.
- Rivera M, Talens-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miro V, García de Burgos F, et al. Hipertensión y valores de NT-proBNP. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:396-402.
- McCullough P, Hollander J, Nowak R, Storrow A, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003;10:275-7.
- Tang W, Girod J, Lee M, Starling R, Young J, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation.* 2003;108:2950-3.
- Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation.* 2003;108:2964-6.

10. Cleland J, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar J, et al. The Euro Heart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
11. Senni M, Rodeheffer R, Tribouilloy C, Evans J, Jacobsen S, Bailey K, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:164-70.
12. Martin-Penato A, Zamorano J, Almeria C, Rodrigo J, Corros C, Luaces M, et al. Ecocardiografía portátil: ¿qué añade a la valoración cardiovascular inicial? *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1069-76.
13. Vourvouri E, Schinkel A, Roelandt J, Boomsma F, Sianos G, Bountiokos M, et al. Screening for left ventricular dysfunction using a hand-carried cardiac ultrasound device. *Eur J Heart Failure*. 2003;5:767-74.
14. Khunti K. Systematic review of open access echocardiography for primary care. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:79-83.
15. Pfeffer M, McMurray J, Velázquez E, Rouleau J, Kober L, Maggioni A, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
16. Gheorghide M, Gattis W, O'Connor C, Adams K, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;16:1963-71.
17. Anand I, McMurray J, Cohn J, Konstam M, Notter T, Quitzau K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodeling and clinical outcomes in the Endothelina Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347-54.
18. Cleland J, Ghosh J, Freemantle N, Kaye G, Nasir M, Clark A, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:501-8.
19. Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Keck B, Hertz M. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Official Adult Heart Transplant Report-2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:796-803.
20. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2002). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1210-7.
21. Park M, Uber P, Scott R, Mehra M. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. *Heart Fail Rev*. 2003;8:359-63.
22. Arnau-Vives M, Almenar L, Hervás I, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:850-6.
23. Mehra M, Uber P, Potluri S, Ventura H, Scott R, Park M. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2004;94:454-8.
24. Kobashigawa J. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:711-4.
25. Mehra M, Ventura H, Uber P, Scott R, Park M. Is all intimal proliferation created equal in cardiac allograft vasculopathy? The quantity-quality paradox. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:118-23.
26. Eisen H, Tuzcu E, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine von Kaeppler H, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplants recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.
27. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years. A randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110:R10-R6.
28. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-20.
29. White H, Norris R, Brown M, Brandt P, Whitlock R, Wild C. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44-51.
30. Kono T, Sabbah H, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1594-8.
31. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87:755-63.
32. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Mizuhara A, Murata S, Kamio H. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1059-62.
33. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:434-8.
34. Schinkel A, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde J, Elhendy A, Boersma E, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:185-90.
35. Comin J, Manito N, Roca J, Castells E, Esplugas E. Insuficiencia mitral funcional. Fisiopatología e impacto del tratamiento médico y de las técnicas quirúrgicas de reducción ventricular izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:512-20.
36. Maxey T, Reece T, Ellman P, Butler P, Kern J, Tribble C, et al. Coronary artery bypass with ventricular restoration is superior to coronary artery bypass alone in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:428-34.
37. Athanasuleas C, Stanley AJ, Buckberg G, Dor V, DiDonato M, Blackstone E. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1199-209.
38. Dor V. Surgical remodeling of left ventricle. *Surg Clin North Am*. 2004;84:27-43.
39. Dor V. Left ventricular reconstruction: the aim and the reality after twenty years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:17-20.
40. Di Donato M, Sabatier M, Toso A. Efficacy of Dor procedure on late survival in patients with post-infarction akinetic or dyskinetic scar and predictors outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;30 Suppl A:370.
41. Schenk S, McCarthy P, Starling R, Hoercher K, Hail M, Ootaki Y, et al. Neurohormonal response to left ventricular reconstruction surgery in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:38-43.
42. Mickleborough L, Merchant N, Provost Y, Carson S, Ivanov J. Ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2003;75 Suppl 6:6-12.
43. Mickleborough L, Merchant N, Ivanov J, Rao V, Carson S. Left ventricular reconstruction: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:27-37.
44. Buckberg G. Early and late results of left ventricular reconstruction in thin-walled chambers: is this our patient population? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:21-6.
45. Rose E, Gelinjns A, Moskowitz A. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) study group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435-43.
46. Lazar R, Shapiro P, Jaski B, Parides M, Bourge R, Watson J, et al. Neurological events during long-term mechanical circulatory

- support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation*. 2004;109:2423-7.
47. Frazier O, Delgado R. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: where does it stand in 2003? *Circulation*. 2003;108:3064-8.
 48. Stevenson L, Rose E. Left ventricular assist devices. Bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation*. 2003;108:3059-63.
 49. Oz M, Gelijns A, Miller L, Wang C, Nickens P, Arons R, et al. Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: the price of progress. *Ann Surg*. 2004;238:577-83.
 50. Frazier O, Myers T, Westaby S, Gregoric I. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: physiologic implications and their relationship to patient selection. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:133-42.
 51. Fernández A, Garca-Bengochea J, Ledo R, Vega M, Amaro A, Álvarez J, et al. Implante de electrodos epicárdicos en el ventrículo izquierdo para resincronización mediante cirugía mínimamente invasiva asistida por videotoracosocopia. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:313-9.
 52. Muñoz R, Serrano J, Pascual DG. Resincronización ventricular: una terapéutica emergente. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:279-82.
 53. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier A, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2109-16.
 54. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
 55. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and «narrow» QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2117-24.
 56. Yu C, Lin H, Zhang Q, Sanderson J. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003;89:54-60.
 57. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004;25:571-8.
 58. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:248-56.
 59. Beltrami A, Urbanek K, Kajstura J, Yan S, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1750-7.
 60. Quaini F, Urbanek K, Beltrami A, Finato N, Beltrami C, Nadal-Ginard B, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002;346:5-15.
 61. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson S, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
 62. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature*. 2002;415:240-3.
 63. 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.
 64. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li T, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*. 2001;65:845-7.
 65. Strauer B, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernández A, Sorg R, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913-8.
 66. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.
 67. Perin E, Dohmann H, Borojevic R, Silva S, Sousa A, Mesquita C, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107:2294-302.
 68. 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.
 69. Tse H, Kwong Y, Chan J, Lo G, Ho C, Lau C. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*. 2003;361:47-9.
 70. Fuchs S, Satler L, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1721-4.
 71. Menasche P, Hagege A, Vilquin J, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1078-83.
 72. Herreros J, Prosper F, Pérez A, Gavira J, García-Velloso M, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:2012-20.
 73. Avilés F, San Román J, García Frade J, Valdés M, Sánchez A, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:201-8.
 74. Wollert K, Meyer G, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-8.
 75. Kuethe F, Figulla H, Voth M, Richartz B, Opfermann T, Sayer H, et al. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:424-8.
 76. Kang H, Kim H, Zhang S, Park K, Cho H, Koo B, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 2004;363:751-6.
 77. Balsam L, Wagers A, Christensen J, Kofidis T, Weissman I, Robbins R. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668-73.
 78. Murry C, Soonpaa M, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima H, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004; 428:664-8.
 79. Hocht-Zeisberg E, Kahnert H, Guan K, Wulf G, Hemmerlein B, Schlott T, et al. Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J*. 2004;25:749-58.