

Miocardiopatía dilatada: avances recientes y tratamiento actual

Harry Acquatella

Profesor Titular de Medicina. Centro Médico. Caracas. Venezuela.

La combinación de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, de origen idiopático o específico, define a la miocardiopatía dilatada. Constituye una causa importante de morbimortalidad cardiovascular por insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Estudios de prevalencia estiman por lo menos tasas del 2-3% de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y del 1,5% de ICC en la población general. Se han identificado más de 5 locus genéticos en la miocardiopatía dilatada familiar. Mecanismos patogénicos que contribuyen al desarrollo de la miocardiopatía dilatada idiopática incluyen el papel de algunos virus, anomalías genéticas, respuestas inmunológicas e incremento de apoptosis miocárdica.

La mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva severa puede alcanzar 50% a los 2 años después de efectuado el diagnóstico. El tratamiento «triple» con diuréticos, digital e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha disminuido significativamente esta alta mortalidad. Grandes ensayos clínicos multicéntricos recientes dirigidos a disminuir la hiperactividad del sistema neuroendocrino (betabloqueadores y espirinolactona) han resultado en una disminución adicional de alrededor de 35% de la mortalidad total en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva crónica estable en relación con los grupos control. A diferencia de los IECA, los betabloqueadores han disminuido también la muerte súbita, y hoy día su uso se considera casi mandatorio si no existe contraindicación. El trasplante cardíaco ofrece actualmente una supervivencia de 66% a los 5 años, pero su número anual se ha estabilizado por falta de donantes. En sujetos resucitados de arritmias ventriculares fatales, el implante de defibriladores ofrece mejor supervivencia que los fármacos. Avances futuros en el conocimiento de la patogenia y en especial la genética prevén modificar sustancialmente la comprensión y tratamiento de estas entidades.

Palabras clave: *Miocardiopatía dilatada. Avances. Tratamiento.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53 [Supl 1]: 19-27)

Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances and Current Treatment

The combination of dilatation and systolic dysfunction of the left or both ventricles from idiopathic or specific origin define dilated cardiomyopathy (DC). It is an important cause of cardiac morbimortality through congestive heart failure (CHF) or arrhythmias. Prevalence studies estimate a rate of left ventricular systolic dysfunction of 2% to 3% or more, and of 1.5% of CHF among the general population. Genetic studies on familial DC have identified at least 5 genetic locus. In addition, the role of virus, genetic abnormalities, immunologic responses and increased myocardial apoptosis are factors recognized factors that play a significant role in the pathogenesis of idiopathic DC.

Mortality in severe CHF may reach 50% at 2 years after diagnosis. The introduction of «triple» therapy combining diuretics, digoxin and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) has significantly decreased this high mortality. Recent large, multicentric clinical trials on drugs aimed to diminish the neuroendocrine hyperactivity of patients in stable chronic CHF (betablockers and spirinolactone) have resulted in an additional reduction in total mortality of about 35% in relation with control groups. Betablockers, compared to ACEI, also diminish the rate of sudden death prompting their almost mandatory indication in the absence of contraindications. Cardiac transplantation presently offers a survival rate of 66% at 5 years but donor scarcity has stabilized the number of procedures. In patients resuscitated from malignant arrhythmias the implantation of defibrillators offers a better survival than drugs. Future advances in the knowledge of the pathogenesis and especially of genetic mechanisms, may substantially change the understanding and treatment of these disorders.

Key words: *Dilated cardiomyopathy. Advances. Treatment.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53 [Supl 1]: 19-27)

Correspondencia: Dr. H. Acquatella.
Centro Médico 275.
San Bernardino. Caracas 1011. Venezuela.
Correo electrónico: <hacquatella@true.net>

INTRODUCCIÓN

Se define como miocardiopatía dilatada (MD) a la combinación de dilatación y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos¹. Su origen puede ser idiopático o específico (de origen isquémico, hipertensivo, inflamatorio y otros). La MD se

puede expresar clínicamente como un hallazgo casual de cardiomegalia, o ser responsable de arritmia, embolismo, insuficiencia cardíaca o de muerte súbita.

La MD idiopática se presenta con una tasa anual de 5 a 8 casos por 100.000 personas, y es menos frecuente que las MD de origen específico. En sujetos del sexo masculino y de raza negra es 2,5 veces más frecuente². Debido a la alta prevalencia de la cardiopatía isquémica en la población general como causa de disfunción sistólica, es común agrupar a los pacientes con MD en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de enfermedad coronaria obstructiva, como MD de causa isquémica o no isquémica. En la práctica clínica diaria, con frecuencia se diagnostica como MD a los pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) por disfunción sistólica.

DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA

El diagnóstico definitivo de MD idiopática se hace por exclusión. Una cuidadosa historia clínica con examen físico, electrocardiograma y radiografía de tórax continúan siendo fundamentales. La ecocardiografía se ha impuesto como el método no invasivo más comúnmente utilizado para reconocer la dilatación ventricular y la disminución de la fracción de eyección características de esta condición^{3,4}. Típicamente se encuentra hipocinesia global con pobre engrosamiento parietal, pero pueden haber trastornos segmentarios de la contractilidad en vez de hipocinesia global, y ello está asociado a un mejor pronóstico. Si la dilatación se limita sólo al ventrículo izquierdo, el pronóstico es más favorable. Comúnmente hay también agrandamiento auricular.

En Estados Unidos se estima la aparición de unos 450.000 casos de ICC por año (en su mayoría de origen isquémico) con unos 250.000 fallecimientos anuales. En encuestas de prevalencia de disfunción sistólica realizadas en la población general utilizando ecocardiografía modo M se observaron tasas del 2-3% en adultos de 25 a 75 años, y del 4-6% en mayores de 65 años⁵. La prevalencia de ICC se ha estimado en un 1,5%, alcanzando 2-5% en mayores de 65 años. Estudios epidemiológicos sugieren la aparición de 2-3 nuevos casos de ICC por 1.000 personas/año, y de 10-20 por 1.000 en mayores de 65 años⁶. La ICC representa un 5% de admisiones médicas en sujetos de > 65 años.

Si se sospecha isquemia miocárdica será necesario practicar prueba de esfuerzo o ecocardiograma de dobutamina⁷ y/o angiografía coronaria en caso de duda. La detección de perfusión miocárdica anormal y disfunción ventricular segmentaria por medio de talio-201, o SPECT con tecnecio-99m-sestamibi antes y después de ejercicio puede identificar un origen isquémico. Sin embargo, en la MD no isquémica también pueden existir defectos regionales de perfusión, aunque en menor número y severidad⁸.

En sujetos con diagnóstico presuntivo clínico de miocarditis, la biopsia endomiocárdica ventricular ha confirmado el diagnóstico en un 10% o menos de los casos⁹. El bajo porcentaje demostrativo de miocarditis en biopsias y la ausencia de un tratamiento específico han disminuido su uso para guiar la terapéutica de estos pacientes. Marcadores de inflamación (galio-67) o de necrosis miocárdica (anticuerpos de antimiosina marcados con indio-111) se han usado para corroborar el diagnóstico de miocarditis.

PATOGENIA

Factores genéticos

Se han identificado anomalías en dos o más tipos de genes en el desarrollo de MD experimental murina¹⁰. Los primeros son genes codificadores de proteínas estructurales organizadoras del aparato contráctil de los miocitos (distrofina y proteína muscular LIM). La distrofina pertenece a un complejo proteico que une el citoesqueleto muscular a la matriz extracelular, «anclando» los miocitos a su medio extracelular. Las mutaciones de distrofina serían responsables de la distrofia muscular de Duchenne ligada al cromosoma X. Mutaciones del gen del citoesqueleto MLP codificador de la proteína muscular LIM, responsable de organizar a las proteínas contráctiles en sarcómeros a lo largo del citoesqueleto de actina, originan una forma severa de MD en ratones similar a la humana. Alteraciones de otro tipo de gen, codificador de la transcripción de factores que controlan la expresión de genes de miocitos cardíacos ante diferentes señales extracelulares (CREB), originan en ratones transgénicos una forma de MD rápidamente mortal.

Aproximadamente un 20-30% de pacientes con MD idiopática tienen un familiar con diagnóstico similar¹¹. Se han identificado al menos 5 *locus* asociados a miocardiopatía dilatada autosómica dominante en adultos¹², pero el mecanismo puede ser autosómico recesivo¹³, ligado a cromosoma X recesivo por mutaciones en el *locus* Xp21 del gen de distrofina¹⁴ o mitocondrial. Se ha encontrado un aumento de la frecuencia del genotipo DD de la enzima convertidora de angiotensina. Recientemente se han establecido pautas para el estudio de las MD de origen familiar¹⁵.

Inmunidad humoral y celular

Pacientes con MD idiopática presentan una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad HLA clase II tipo DR4, Dq4 o ambos¹⁶ que implicaría una predisposición al desarrollo de la enfermedad. Se ha encontrado disminución en la actividad de linfocitos naturales asesinos¹⁷, linfocitos supresores, aumento en la activación de células T citotóxicas¹⁸ y presencia de autoanticuerpos capaces de afectar o destruir los mio-

citos. No se sabe si los autoanticuerpos intervienen directamente en la patogenia o son productos secundarios de las lesiones miocárdicas.

Virus

Desde hace tiempo se ha atribuido la MD idiopática como consecuencia de una miocarditis viral¹⁹. La relación entre la miocarditis viral y el desarrollo de la MD idiopática se ha puesto de manifiesto por el análisis de material patológico de biopsias endomiocárdicas y de autopsias por medio de técnicas novedosas de amplificación genética²⁰. Se ha demostrado la presencia de genomas enterovirales y adenovirales en el miocardio de niños y de adultos sin miocarditis. Ambos tipos de virus podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de la MD idiopática²⁰. Un porcentaje alto de pacientes con MD idiopática presentan persistencia de ARN viral en el miocardio y títulos altos de anticuerpos contra el virus *Coxsackie B*²¹. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos, ya que sujetos sanos pueden también presentar genomas virales en el miocardio²². Estudios inmunohistoquímicos pueden detectar anomalías miocárdicas previamente no visibles en sujetos con sospecha de miocarditis²³.

Los pobres resultados obtenidos con el uso de agentes inmunosupresores en el tratamiento de la miocarditis viral⁹ señalan la importancia de preservar la producción de anticuerpos neutralizantes controlados por células B y sugieren desarrollos promisorios encaminados a terapia inmunomodular¹⁹.

Apoptosis

La muerte celular programada es otro mecanismo patogénico de la MD idiopática. Hay considerable evidencia de aumento de apoptosis en pacientes con ICC. Se ha estimado conservadoramente que la muerte programada de 1 de cada 10.000 células miocárdicas por día conduce a una disminución anual de un 4% de la masa ventricular izquierda. En la ICC se ha encontrado un aumento en la expresión de caspasas (un grupo de proteasas) cuya activación aumenta el programa de apoptosis. En pacientes con ICC severa de causa isquémica y no isquémica se encontró, en muestras de tejido miocárdico extraído pretrasplante, un aumento sustancial (232 veces frente a control) de apoptosis morfológica²⁴. Adicionalmente, se demostraron por histoquímica roturas en los filamentos de ADN nuclear de los miocitos, condensación cromatínica y fragmentación. El porcentaje de miocitos marcados con BCL2 (protector celular contra la apoptosis) fue casi el doble del control normal, mientras que los marcados con BAX (que promueve la apoptosis) permanecieron constantes. Existe, por consiguiente, un aumento sustancial de muerte programada de miocitos en la ICC descompensada a pesar del aumento de expresión de

BCL2²⁴. La administración crónica de betabloqueadores aumenta la expresión de BCL2 y disminuye la expresión de caspasa 3, una combinación que favorece la supervivencia miocárdica. La apoptosis miocárdica y de las vías de conducción puede ser uno de los mecanismos en la génesis de arritmias paroxísticas²⁵ y de bloqueo cardíaco²⁶.

FACTORES PRONÓSTICOS

La MD idiopática en su forma de ICC severa puede alcanzar una alta mortalidad², de hasta 50% a los 2 años de hecho el diagnóstico²⁷. Varias series prospectivas han analizado factores pronósticos de supervivencia en la MD. En el estudio poblacional de Framingham⁴ y en otros^{3,5} se encontró una relación altamente significativa entre el grado de dilatación cardíaca, el grado de severidad de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y el desarrollo futuro de ICC. Elementos clínicos de pronóstico favorable incluyen grado funcional de la New York Heart Association (NYHA) menor de IV, sexo femenino y la menor edad.

Entre los factores de valor pronóstico negativo ecocardiográfico se incluyen la dilatación asociada del ventrículo derecho, la relación masa/volumen disminuida, la presencia de trastorno contráctil difuso frente a segmentario, la remodelación ventricular izquierda con tendencia a la esfericidad y la desproporción entre una severa disminución contráctil en presencia de una leve dilatación ventricular. Mediante Doppler, tienen valor predictivo de eventos la severidad de regurgitación mitral, el llenado restrictivo expresado como onda E de alta velocidad, la relación E/A alta, el tiempo de desaceleración corto y la reversión sistólica del flujo de las venas pulmonares²⁸.

Otros factores adversos² son la insuficiencia cardíaca biventricular, la presencia de tercer ruido, el síncope, el bloqueo atrioventricular, el bloqueo de rama izquierda y la hiponatremia. En la prueba de esfuerzo, una baja capacidad máxima de consumo de oxígeno menor de 12 ml/kg de peso/min predice una mortalidad superior al 50% y es un criterio utilizado para admitir a pacientes a programas de trasplante cardíaco. Otras anomalías hemodinámicas de pronóstico desfavorable incluyen el aumento de la presión en cuña superior a 20 mmHg, el índice cardíaco menor de 2,5 l/min por m² de superficie corporal, la hipertensión pulmonar y/o el aumento de presión venosa sistémica. La presencia de complejos extrasistólicos ventriculares o de taquicardia ventricular no sostenida es muy común (20-60%) en pacientes con MD.

ARRITMIAS Y MUERTE SÚBITA

Casi todos los pacientes presentan arritmias ventriculares demostrables por Holter de 24 h, y su severidad guarda relación con la depresión de la función sistólica.

TABLA 1. Fármaco empleado, fracción de eyección (FE), número y porcentaje de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica en ensayos clínicos recientes

Ensayo	Fármaco	Pacientes		MD no isquémica	
		n	%	n	%
GESICA ³⁹	Amiodarona	516	< 35	264	51
Veteran Affairs ⁴⁰	Amiodarona	674	< 40	193	29
DIG ⁵⁷	Digoxina	6.800	≤ 45	1.982	29
US Carvedilol ⁴⁷	Carvedilol	1.094	≤ 35	570	52
CIBIS II ⁴⁸	Bisoprolol	2.647	≤ 35	1.331	50
MERIT-HF ⁴⁹	Metoprolol	3.991	< 40	1.385	35
RALES ⁵⁵	Espirinolactona	1.663	≤ 35	754	45
ELITE ⁵²	Losartán*	722	≤ 40	230	32
RESOLVD ⁵⁴	Candesartán**	768	≤ 40	132	17

*Losartán frente a captopril. **Candesartán frente a enalapril frente a ambos. MD: miocardiopatía dilatada.

La taquicardia ventricular no sostenida asintomática ocurre en la mitad de los pacientes²⁹. En ausencia de síncope no se ha demostrado que el uso de antiarrítmicos sea beneficioso^{30,31}. En una revisión de 15 series², la muerte súbita ocurrió en un 28% (rango, 8-51%) de pacientes con MD²⁹⁻³⁴. El síncope es un factor altamente predictivo de muerte súbita³⁵. El uso de betabloqueadores, amiodarona o implante de defibrilador automático (ICD) pueden reducir el riesgo de muerte súbita en sujetos con grados leves a moderados de insuficiencia cardíaca supervivientes de paros cardíacos previos, en los cuales el tratamiento farmacológico por medio de pruebas electrofisiológicas o Holter de 24 h ha fallado³⁶.

El estudio aleatorizado AVID³⁷ efectuado en 1.016 pacientes supervivientes de fibrilación ventricular o taquiarritmias ventriculares puso de manifiesto una supervivencia significativamente mejor a los 1, 2 y a los 3 años, siendo del 75,4% en el grupo tratado con ICD frente al 64,1% en el grupo tratado con fármacos (amiodarona o sotalol) ($p < 0,02$). Actualmente están en curso dos ensayos (SCD-Heft y MADIT II) comparando el uso profiláctico de ICD o de amiodarona sobre la mortalidad total en pacientes NYHA clase II o III, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) < 35% bajo tratamiento óptimo de ICC y en riesgo de muerte súbita³⁸. Sin embargo, todavía no se ha demostrado que estos instrumentos mejoren la supervivencia a largo plazo, ya que los pacientes pueden morir por insuficiencia cardíaca progresiva.

La amiodarona ha sido objeto de varios ensayos clínicos. El estudio GESICA³⁹ incluyó a 516 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada estable (no necesitaban tratamiento antiarrítmico) con el objeto de evaluar el efecto de una dosis baja de amiodarona sobre la mortalidad. La mortalidad al cabo de 2 años fue, en el grupo amiodarona, del 33,5% y en el grupo placebo del 41,4% ($p = 0,024$). El grupo amiodarona presentó

una disminución significativa en la combinación de mortalidad y hospitalización del 31% ($p = 0,0024$) en todos los subgrupos e independiente de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida. Se encontró una tendencia a la reducción (no significativa) de muerte súbita del 27% y de insuficiencia cardíaca progresiva del 23% ($p = 0,16$ para ambos). Estos resultados no fueron reproducidos en el ensayo clínico Veterans Affairs Survival trial⁴⁰ de 674 pacientes en ICC que presentaban ≥ 10 contracciones prematuras ventriculares/hora asintomáticas y una FE < 40%. No se encontró diferencia significativa entre grupo amiodarona frente a placebo en cuanto a la mortalidad total ($p = 0,6$) después de un seguimiento promedio de 45 meses (0-54). La supervivencia fue del 69,4% y del 70,8%, respectivamente. A los 2 años, la muerte súbita ocurrió en el 15 y el 19%, respectivamente ($p = 0,43$). Se observó que pacientes con miocardiopatía no isquémica presentaban una tendencia a una menor mortalidad ($p = 0,07$). La amiodarona redujo significativamente las arritmias ventriculares (sin mejorar la mortalidad), y aumentó significativamente la FE hasta un promedio del 42%. La diferencia entre ambos estudios podría explicarse en parte porque el estudio GESICA incluyó a pacientes más enfermos, con peor FE, que los pacientes del estudio Veterans Affairs. En otros estudios⁴¹, pacientes con frecuencia cardíaca inicial mayor de 90 latidos por minuto demostraron un mayor efecto beneficioso por la amiodarona. Además de su efecto antiarrítmico, la amiodarona posee otros efectos a nivel celular⁴², además de aumentar FE.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Ha habido tres «fases» en el manejo de la ICC: el uso de diuréticos para controlar la retención hidrosalina, el manejo hemodinámico de pre y poscarga con los vasodilatadores y la nueva fase de tratamiento para disminuir la hiperactividad neurohumoral y simpática. Varios estudios controlados y de buen diseño⁴³⁻⁴⁶ demostraron la mejoría en la clase funcional y la disminución de las hospitalizaciones en sujetos que reciben los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La persistencia de la sobreestimulación neuroendocrina en pacientes bajo tratamiento con vasodilatadores ha motivado el diseño de ensayos clínicos con betabloqueadores, bloqueadores de los receptores de angiotensina II y de aldosterona. El beneficio observado ha sido independiente de la etiología de la insuficiencia cardíaca. Los porcentajes de sujetos con MD no isquémica incluidos en los diferentes ensayos han sido desde el 17 hasta el 51% (tabla 1).

BETABLOQUEADORES

Los ensayos clínicos multicéntricos de betabloqueadores han incluido un gran número de pacientes (unos

13.000), casi el doble de los efectuados con los IECA (unos 7.000). Destacan los ensayos (tabla 2) de carvedilol por el US Carvedilol Heart Failure Study Group⁴⁷, con bisoprolol por el CIBIS-II⁴⁸ y recientemente con metoprolol en el MERIT-HF⁴⁹. Los tres han demostrado ser capaces de disminuir la mortalidad total entre un 30 y un 35% a sujetos con insuficiencia cardíaca crónica estable. Casi todos los pacientes recibían el tratamiento convencional de diuréticos, digital e IECA. Al iniciar los betabloqueadores, los pacientes deben de estar euvolémicos sin edema, estables y sin fármacos intravenosos de soporte. El betabloqueador se aumenta en dosis crecientes tituladas de acuerdo con la respuesta clínica, vigilando si ocurre deterioro de la insuficiencia cardíaca, disminución de la presión arterial sistémica o bradicardia, especialmente en las primeras 2 semanas. Con posterioridad el efecto beneficioso se manifiesta en forma progresiva.

El US Carvedilol Heart Failure Study Group⁴⁷ incluyó a 1.094 pacientes con fracción de eyección de $\leq 35\%$ estratificados en 4 grupos de acuerdo con la capacidad de ejercicio. Se indicó aleatoriamente carvedilol o placebo, con un seguimiento por 6 meses. Hubo menos muertes u hospitalizaciones en el grupo carvedilol: la reducción del riesgo (RR) de mortalidad total fue del 65%, el 3,2% frente al 7,8% placebo (IC del 95%, 39-80%; $p < 0,001$); la RR de hospitalización de causa cardiovascular fue del 27% (el 19,6% frente al 14,1%; $p = 0,036$), y la RR combinada de muerte u hospitalización fue del 38% (24,6% frente al 15,8%; $p < 0,001$). El grupo carvedilol presentó un menor empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En el MERIT-HF⁴⁹, 3.991 pacientes con grado funcional NYHA II-IV y FE $\leq 40\%$ recibieron metoprolol CR/XL en dosis crecientes (hasta 200 mg/día) tituladas de acuerdo con la respuesta clínica durante 8 semanas, o placebo. El seguimiento promedio fue de 1 año. La mortalidad total fue menor en el grupo metoprolol que en el placebo (7,2% frente al 11,0%), hubo una disminución de RR del 66% (IC del 95%, 53-81; $p = 0,00009$). Se observaron menos muertes súbitas, RR del 59% (IC del 95%, 45-78; $p = 0,0002$) y menos muertes por agravamiento de insuficiencia cardíaca en el 51% (IC del 95%, 33-79; $p = 0,0023$). Se estimó que el tratamiento de 27 sujetos con metoprolol CR/XL durante 1 año podría prevenir 1 muerte por año. En el CIBIS II⁴⁸ se usó bisoprolol en pacientes de grado funcional más severo de NYHA III-IV y fracción de eyección $\leq 35\%$ que en el estudio MERIT-HF. En ambos estudios hubo una mejoría de supervivencia en sujetos clase funcional NYHA III y IV. En el MERIT-HF, la mortalidad disminuyó en un 38%, y en un 34% en el CIBIS II. La muerte súbita disminuyó en un 41% en MERIT-HF y en un 44% en CIBIS II. La mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se redujo en un 49% en el MERIT-HF, comparado con un 26% en el CIBIS II.

TABLA 2. Diferencias en porcentajes entre grupo control frente a fármaco en mortalidad total y en reducción de riesgo (RR)

Ensayo	Fármaco	Control			RR	p
		%	%	%		
GESICA ⁸⁹	Amiodarona	41,4	33,5	28	0,024	
Veteran Affairs ⁴⁰	Amiodarona	29,2	30,6		0,6	
	No isquémico				0,07	
DIG ⁵⁷	Digoxina	35,1	34,8	1	0,80	
US Carvedilol ⁴⁷	Carvedilol	7,8	3,2	35	$< 0,001$	
CIBIS II ⁴⁸	Bisoprolol	17,3	11,8	34	$< 0,0001$	
MERIT-HF ⁴⁹	Metoprolol	11,0	7,2	34	0,00009	
RALES ⁵⁵	Espirinolactona	46	35	70	$< 0,001$	
ELITE ⁵²	Losartán*	8,7	4,8	46	$\leq 0,035$	

*Losartán frente a captopril. Cierre primario, aumento de creatinina; cierre secundario, combinación de muerte y/o admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca.

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La administración de losartán oral a dosis hasta 50 mg/día en sujetos con ICC y FE $< 40\%$ fue capaz de inducir cambios hemodinámicos favorables en un seguimiento corto de 12 semanas⁵⁰. En 116 pacientes severamente sintomáticos bajo dosis máxima de enalapril (20 mg/día) la adición de losartán (hasta 50 mg/día) mejoró los síntomas y aumentó la capacidad máxima de ejercicio en un seguimiento de 12 semanas⁵¹.

El estudio ELITE⁵² incluyó a 722 pacientes mayores de 65 años con grado funcional NYHA II-IV y FE $\leq 40\%$. Se compararon aleatoriamente losartán con captopril. Se observó un menor número de hospitalizaciones y de muertes en el grupo losartán (9,4%) frente a captopril (13,2%). Pero en el estudio ELITE II, el cual incluyó un número mayor de pacientes (3.152), se observó una mortalidad total similar entre losartán y captopril (el 17,7% frente al 15,9%), un RR de 0,88 (IC del 95%, 0,75-1,05) y una $p = 0,16$. Tampoco hubo diferencias significativas en muerte súbita o resucitados de paro cardíaco ($p = 0,08$), o en la combinación de muertes totales y hospitalización ($p = 0,21$). Hubo, sin embargo, una mejor tolerancia al losartán. Por consiguiente, todavía no se ha demostrado una superioridad de los bloqueadores de AT II sobre los IECA en el tratamiento de ICC⁵³. Constituyen una alternativa cuando la intolerancia a los IECA impide el manejo de la ICC.

El estudio piloto RESOLVD⁵⁴, de 768 pacientes en grado funcional NYHA II-IV con fracción de eyección de $\leq 0,40$, seguidos durante 43 semanas, fueron distribuidos aleatoriamente en varios esquemas comparativos: candesartán solo (4, 8 o 16 mg), enalapril solo (20 mg) y su combinación (candesartán [4 o 8 mg] más 20 mg enalapril). Se evaluó la tolerancia al ejercicio, la función ventricular (FE y volúmenes ventricula-

res), la calidad de vida, los niveles neurohormonales y la tolerancia clínica a los fármacos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ejercicio, NYHA y calidad de vida. Hubo una tendencia, aunque no significativa, a una mayor FE y menor aumento de volúmenes ventriculares con la combinación de fármacos. Actualmente está en curso un ensayo con más pacientes para evaluar la mortalidad.

ESPIRINOLACTONA

El estudio RALES⁵⁵, doble ciego, incluyó a 1.663 pacientes con ICC y FE \leq 35% bajo tratamiento «triple», 822 pacientes recibieron espirolactona a dosis de 25 mg/d y 841 pacientes recibieron placebo. El criterio de cierre fue la mortalidad total. El ensayo fue terminado precozmente porque a los 24 meses hubo un número significativo de muertes en el grupo placebo, del 46%, comparado con el grupo espirolactona, del 35% (RR = 0,70; IC del 95%, 0,60-0,82; $p < 0,001$). La disminución de la mortalidad se atribuyó a menos muertes por ICC progresiva y menos muertes súbitas. Hubo una disminución de un 35% en las hospitalizaciones por empeoramiento de ICC en el grupo espirolactona. Adicionalmente, el grupo espirolactona mejoró en clase funcional NYHA ($p < 0,001$). La frecuencia de hipercalemia fue baja y similar en ambos grupos.

COMENTARIOS SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los únicos estudios que han demostrado una disminución de la mortalidad total en sujetos con ICC de grado funcional NYHA IV⁵ han sido los ensayos CONSENSUS-1 con enalapril⁴³ y, recientemente, el RALES con espirolactona⁵⁵. El resto han sido favorables en la ICC de grado leve a moderado, NYHA II-III, incluyendo los IECA (SOLVD⁴⁶, V-HEFT-II⁴⁵ y los betabloqueadores (US Carvedilol⁴⁷, CIBIS II⁴⁸, MERIT-HF⁴⁹). No se tienen aún resultados similares con bloqueadores de AT II, y se ha sugerido⁵⁶ esperar resultados adicionales con estos fármacos. En cuanto a la digital, aunque el estudio DIG⁵⁷ no demostró una disminución de mortalidad en pacientes con ICC en ritmo sinusal con FE de \leq 45% se observó, sin embargo, una tendencia a un menor número de muertes por agravamiento de la ICC (RR = 0,88; IC del 95%, 0,91-1,07; $p = 0,06$), menos hospitalizaciones por cualquier causa o por empeoramiento de la ICC (26,8%) frente al placebo (34,7%); $p < 0,001$. Los pacientes tratados con digital mejoran la sintomatología clínica y el bienestar de los pacientes justifica su uso.

A pesar del efecto beneficioso demostrado en estos ensayos clínicos, el pronóstico de la ICC en la comunidad general todavía no ha mejorado sustancialmente⁵. Entre las posibles causas se menciona la aceptación tar-

día por parte de los médicos generales del uso de los IECA, cuyo beneficio sólo fue demostrado en 1991⁴⁶. La inclusión de pacientes en los ensayos clínicos puede ocurrir después de 3 meses de establecido el diagnóstico, cuando la mortalidad es más alta, lo que contribuiría a unos mejores resultados en las poblaciones de los ensayos en comparación con la comunidad. Se ha observado también una menor mortalidad en los grupos placebo bajo tratamiento «triple». Probablemente los IECA se usan en menos de un tercio de los pacientes susceptibles de beneficiarse y será necesario esperar varios años para observar mejorías de supervivencia en la población general con ICC. No se ha demostrado que los IECA prolonguen la supervivencia de sujetos con MD asintomática con FE $>$ 30%⁵⁸, ni tampoco disminuyen la mortalidad por muerte súbita. En cambio, los betabloqueadores⁴⁹ disminuyeron significativamente la muerte súbita. En el momento actual se considera casi mandatorio el uso de betabloqueadores en pacientes con ICC si no hay contraindicación o intolerancia. Con la excepción de amlodipino⁵⁹, la mayoría de los calcioantagonistas no ofrecen beneficio en pacientes con MD idiopática en ausencia de hipertensión arterial o isquemia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El trasplante cardíaco ofrece probablemente, hoy día, la mejor sobrevida a sujetos con ICC severa por MD. Lamentablemente, la escasez de donantes no ha permitido su aumento por encima de unos 5.000 procedimientos por año, de los cuales unos 2.400 se realizan en los Estados Unidos⁶⁰. En 118 trasplantes realizados en 1998 en la Cleveland Clinic, la mortalidad intrahospitalaria fue sólo del 2,6%. La mayoría de los trasplantes cardíacos se efectúa en pacientes con MD no isquémica, tanto en los Estados Unidos (44,7%) como en otros países (48,5%)⁶⁰. Los receptores son en especial varones (77,8%), de 50 a 64 años de edad (51,1%) y de raza blanca (89,9%). La supervivencia en los receptores es del 84,8% al año, del 66,5% a los 5 años y del 33,3% a los 12 años⁶¹. Resultados similares se han obtenido en centros fuera de los Estados Unidos.

La asistencia circulatoria instrumental (LVAD) ha permitido mantener vivos a receptores en condiciones críticas como «puente» hasta el trasplante⁶². Por la escasez de donantes se ha sugerido como una alternativa permanente⁶³. La cardiomioplastia realizada por uno de los grupos de mayor experiencia demostró, en 95 pacientes, una supervivencia del 54% a los 7 años⁶⁴. Recientemente, Batista⁶⁵ introdujo la resección parcial del ventrículo izquierdo con o sin corrección de la insuficiencia mitral como otra alternativa quirúrgica. La mortalidad inmediata es variable, del 22 al 3,5%⁶⁵⁻⁶⁷. La supervivencia al año con o sin reinclusión en lista de trasplante ha sido del 63 al 56%⁶⁶⁻⁶⁸. En 62 pacien-

tes seguidos durante 36 meses, sólo un 26% no había presentado algún evento, como reinclusión en lista de trasplante, fallecimiento, uso de asistencia ventricular (LVAD) o NYHA IV. Estos resultados han disminuido su aplicación más extensa, considerándola en algunos grupos más bien como una alternativa de puente para el trasplante⁶⁸.

El implante de marcapasos DDD de enlace bicameral en pacientes con MD idiopática en fase terminal puede inducir una considerable mejoría clínica, según los resultados de un trabajo con seguimiento de más de 1 año⁶⁹. Hay 2 ensayos multicéntricos en curso (VIGOR CHF y VENTAK CHF)⁷⁰ para evaluar la capacidad funcional, la calidad de vida y la evaluación hemodinámica de este tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES

La expectativa generada por el conocimiento del genoma humano al iniciarse el nuevo milenio permite prever un cambio radical en el conocimiento y manejo de la MD idiopática. El aumento de la supervivencia de la población general y en especial con patología cardiovascular incrementará sustancialmente el número de pacientes con ICC, como consecuencia de los logros obtenidos en los tratamientos actuales. Las soluciones quirúrgicas, aun en países desarrollados, son aplicables a un segmento reducido de la población por sus costes y dificultad de acceso. Las medidas de prevención tienen un lugar fundamental.

BIBLIOGRAFÍA

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-1575.
- Shah P. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 20-30.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1350-1355.
- Cleland JGF, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 112D-119D.
- Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiology factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712.
- Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670.
- Danias PG, Ahlberg AW, Clark BA, Messineo F, Levine MG, McGill CC et al. Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function with exercise technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography can differentiate between ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1253-1258.
- Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989; 79: 971-979.
- Leiden JL. The genetics of dilated cardiomyopathy-emerging clues to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337: 1080-1081.
- Mestroni L, Rocco C, Vatta M, Miocic S, Giacca M. Advances in molecular genetics of dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. *Cardiol Clin* 1998; 16: 611-621.
- Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 181-190.
- Kelly DP, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994; 330: 913-919.
- Ferlini A, Sewry C, Melis MA, Mateddu A, Muntoni F. X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 339-346.
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative research group of the European human and capital mobility project on familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
- Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, O'Connell JB, Anderson JL. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy: validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* 1992; 83: 515-522.
- Anderson JL, Carlquist JF, Hammond EH. Deficient natural killer cell activity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1982; 2: 1124-1127.
- Gerli R, Rambotti P, Spinozzi F, Bertotto A, Chiodini V, Solinas P et al. Immunologic studies of peripheral blood from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1986; 112: 350-355.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-García FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-1354.
- Archard LC, Bowles NE, Olsen EGJ, Richardson PJ. Detection of persistent coxsackie B virus RNA in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8 (Supl J): 437-440.
- Keeling PJ, Jeffery S, Caforio AL, Taylor R, Botazzo GF, Davies MJ et al. Similar prevalence of enteroviral genome within the myocardium from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and controls by the polymerase chain reaction. *Br Heart J* 1992; 68: 554-559.
- Kühl U, Lauer B, Souvatzoglu M, Vosberg B, Schultheiss HP. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis—evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1371-1376.
- Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
- James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994; 90: 556-573.
- James TN, St Martin E, Willis PW III, Lohr TO. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways. *Circulation* 1996; 93: 1424-1438.
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.

28. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-612.
29. Unverferth DV, Magorin RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-152.
30. Das SK, Morady F, DiCarlo L Jr, Baerman J, Krol R, de Buitler M et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 998-1000.
31. Gössinger HD, Jung M, Wagner L, Stain C, Siostrzonek P, Schwarzwinger I et al. Prognostic role of inducible ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1990; 29: 215-220.
32. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-570.
33. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-908.
34. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1451-1457.
35. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-116.
36. Fazio G, Veltri EP, Tomaselli G, Lewis R, Griffith LSC, Guarneri T. Long-term follow-up of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and ventricular tachyarrhythmias treated with implantable cardioverter defibrillators. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 1905-1910.
37. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
38. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT II. *Am J Cardiol* 1999; 83: D91-D97.
39. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curriel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
40. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
41. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1199-1205.
42. Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S. Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor- α by human mononuclear cells: a possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1386-1389.
43. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
44. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544.
45. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
46. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
47. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
48. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9-13.
49. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
50. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K et al. Losartan Hemodynamic Study Group. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-697.
51. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE et al. Losartan Pilot Exercise Study Investigators. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 983-991.
52. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) *Lancet* 1997; 349: 747-752.
53. ELITE II. Presentado en late breaking trials, Nov 10 1999. American Heart Association 72rd Sessions, Atlanta, Georgia.
54. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
56. Greenberg BH. Role of angiotensin receptor blockers in heart failure. Not yet RESOLVD. *Circulation* 1999; 100: 1032-1034.
57. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The Digitalis Investigation Group. The effect of Digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
58. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
59. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
60. Keck BM, Bennet LE, Fiol BS, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for the thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 1996; 31-45.
61. Keck BM, Bennet LE, Fiol BS, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for the thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 1997; 29-43.
62. McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V et al. Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1574-1578.
63. Pennington DG, Oaks TE, Lohmann DP. Permanent ventricular assist device support versus cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 729-733.
64. Chachques JC, Marino JP, Lajos P, Zegdi R, D'Attellis N, Fornes P et al. Dynamic cardiomyoplasty: a clinical follow-up at 12 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 560-567.
65. Batista RJ, Verde J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana JN et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-638.

66. Bocchi EA, Bellotti G, Vilella de Moraes A, Bacal F, Moreira LF, Esteves Filho A et al. Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation: short term results. *Circulation* 1997; 96 (Supl II): 165-171.
67. McCarthy JF, MacCarthy PM, Starling RC, Smedira NG, Scalia GM, Wong J et al. Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage congestive heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 337-343.
68. Etoch SW, Koenig SC, Laureano MA, Cerrito P, Gray LA, Dowling RD. Results after partial left ventriculectomy versus heart transplantation for idiopathic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 952-959.
69. Hochleitner M, Hortnagl H, Hortnagl H, Fridrich L, Gschntzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1320-1325.
70. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, Kacet S, De Marco T, Naccarelli G et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. The VIGOR CHF and VENTAK CHF investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83: D120-D123.