

## La insuficiencia cardíaca en el año 2005

Manuel F. Jiménez Navarro<sup>a</sup>, Javier Díez Martínez<sup>b</sup>, Juan F. Delgado Jiménez<sup>c</sup> y María G. Crespo Leiro<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>b</sup>Área de Ciencias Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, y Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. España.

<sup>c</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>d</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Área del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. Red de Investigación Cardiovascular RECAVA. España.

En este artículo examinamos los últimos conocimientos en el campo de la insuficiencia cardíaca. Revisamos nuevos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos, el gran auge y el desarrollo de diferentes dispositivos y, por último, las novedades en el trasplante cardíaco. El manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca es cada día más complejo y requiere la intervención de diversos profesionales orientados por el cardiólogo. El aumento de la prevalencia supone una necesidad de investigación para incorporar esos avances.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Trasplante cardíaco. Resincronización.*

### Heart Failure in 2005

This article is a review of developments reported in the field of heart failure in the last year. It covers advances in epidemiology, pathophysiology and therapy, including cardiac resynchronization therapy and heart transplantation. Today, management of heart failure is complex. It depends on the participation of numerous health professionals under the guidance of a cardiologist. The increasing prevalence of heart failure means that continuing research is mandatory.

**Key words:** *Heart failure. Heart transplantation. Cardiac resynchronization therapy.*

### INTRODUCCIÓN

Respecto a las novedades en el campo de la insuficiencia cardíaca (IC) del año 2004<sup>1</sup>, quizás el aspecto más destacado sea la publicación de actualizaciones de las guías de práctica clínica por parte de la Sociedad Europea de Cardiología sobre IC aguda y crónica<sup>2,3</sup> y de las sociedades americanas<sup>4</sup>. En ellas se describen importantes cambios en las orientaciones terapéuticas respecto a las previas, fundamentalmente en el campo de la resincronización cardíaca, que incluso han provocado una gran discusión en la bibliografía americana sobre qué profesionales (cardiólogos clínicos, intervencionistas, electrofisiólogos, internistas) deben tratar al paciente con IC por sus importantes implicaciones científicas y económicas<sup>5,6</sup>.

En relación con la epidemiología, hay datos contradictorios sobre la disminución de los ingresos hospitalarios por IC en el mundo occidental en la década de

los noventa. Hay autores que demuestran un descenso en algunos países como Suecia<sup>7</sup>, mientras que en Estados Unidos las hospitalizaciones siguen aumentando, sobre todo en mujeres de edad avanzada. De ahí el interés creciente por describir las características diferenciales de la mujer con IC<sup>8</sup>.

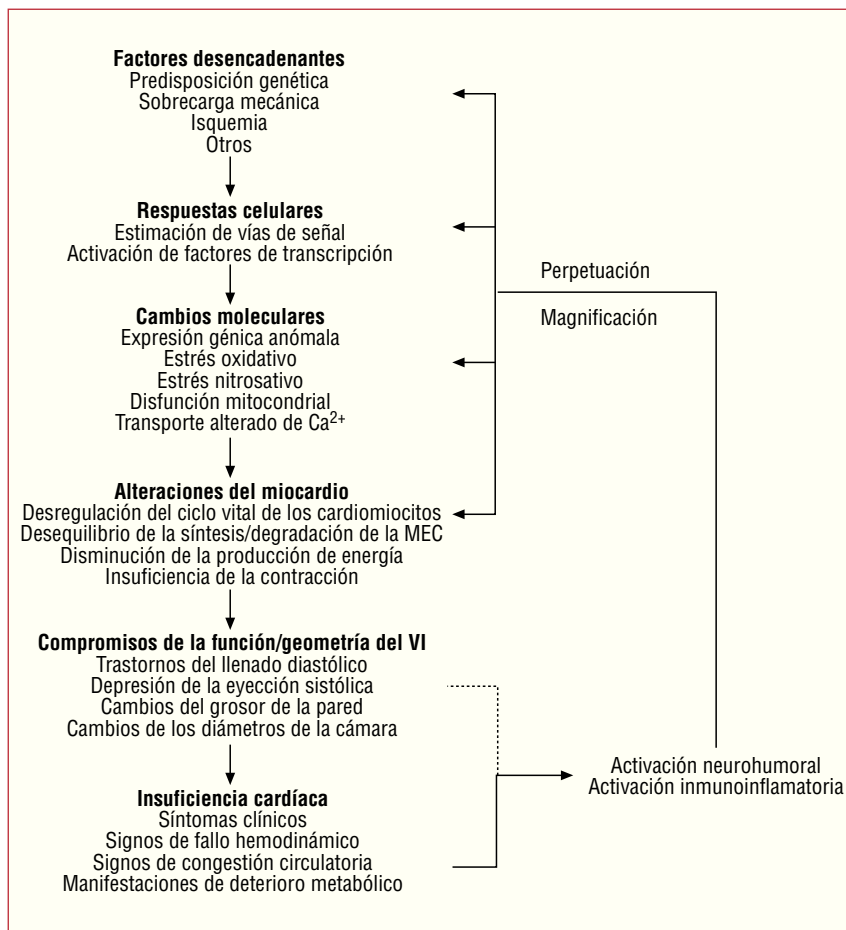
Sin duda, uno de los aspectos que ha provocado un mayor interés es la descripción y la importancia pronóstica de la anemia en los pacientes con IC<sup>9</sup>. Desconocemos con exactitud si es un marcador de gravedad o debe ser un objetivo terapéutico como se ha sugerido en algún pequeño ensayo con eritropoyetina<sup>10</sup>.

Durante el último año se han revisado en profundidad la fisiopatología y las características de la IC con función sistólica preservada<sup>11,12</sup>, e incluso se ha descrito una menor mortalidad por esta enfermedad en los pacientes tratados con estatinas<sup>13</sup>. También se ha debatido el aparente beneficio clínico de la obesidad<sup>14</sup>, así como la relación de los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con IC<sup>15</sup> y la disfunción endotelial de los pacientes con IC<sup>16</sup>.

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

En las últimas décadas, el enfoque fisiopatológico de la IC ha pasado por varias etapas<sup>17</sup>. Inicialmente se

Correspondencia: Dr. M.F. Jiménez Navarro.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.  
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.  
Correo electrónico: jimeneznavarro@secardiologia.es



**Fig. 1.** Esquema sobre las distintas fases de la insuficiencia cardíaca. MEC: matriz extracelular; VI: ventrículo izquierdo.

consideró como un problema de retención exagerada de sal y agua, debido a alteraciones del flujo sanguíneo renal (modelo cardiorrenal). Con posterioridad, la introducción de las mediciones hemodinámicas en la práctica clínica permitió constatar que la IC se asociaba con una disminución del gasto cardíaco y una vasoconstricción periférica excesiva (modelo hemodinámico). La tercera etapa se caracterizó por la demostración de que, en respuesta al deterioro de la función cardíaca, se activan medidas destinadas a preservar la normalidad de la hemodinámica y el metabolismo sistémico pero que, a la larga, resultan nocivas (modelo neurohumoral-inmunoinflamatorio). En la actualidad, el interés está centrado en la comprensión del conjunto de cambios génicos, moleculares, celulares e intersticiales que se producen en el miocardio en la IC y que necesariamente alteran el tamaño, la forma y la función del ventrículo (modelo del remodelado cardíaco). Estos modelos, lejos de ser excluyentes, se complementan y sirven para tener la concepción holística y dinámica actual de la IC como un proceso con varias fases que se autoperpetúan (fig. 1).

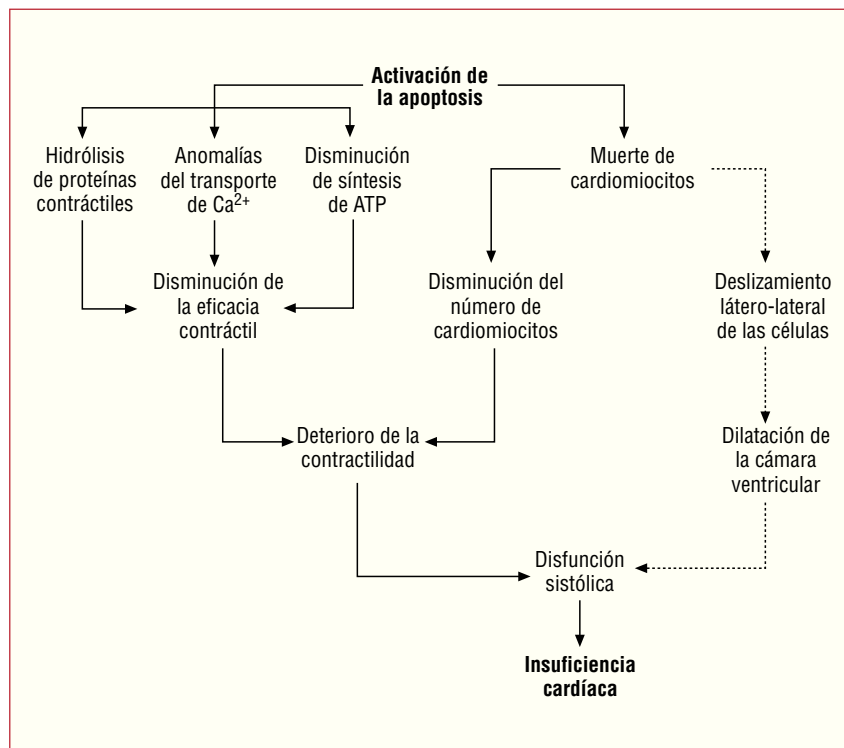
En esta breve revisión sólo se desarrollarán los aspectos relacionados con la desregulación del ciclo vital de los cardiomiocitos y el desequilibrio de la síntesis/degradación de la matriz extracelular (MEC) que, por alterar críticamente la estructura del miocardio, comprometen obligadamente la función y la geometría del ventrículo.

Desregulación del ciclo vital de los cardiomiocitos

### Desregulación del ciclo vital de los cardiomiocitos

Los cardiomiocitos adultos son células diferenciadas, por lo que en condiciones fisiológicas pueden hipertrofiarse, pero no proliferar. Eso significa que su muerte, sea por apoptosis, necrosis u oncosis, tiene un impacto desfavorable en la población celular del miocardio.

Recientemente se ha descrito una excesiva apoptosis de los cardiomiocitos en pacientes con IC. Este es el caso, por ejemplo, de los pacientes con cardiopatía hipertensiva e IC que presentan una apoptosis de los cardiomiocitos significativamente mayor que la de los pacientes con cardiopatía hipertensiva sin IC<sup>18</sup>. Estudios efectuados en ratones transgénicos y experimentos realizados, en los que se modula la apoptosis farmacológicamente, sugieren que ésta está causalmente vinculada con el desarrollo de la IC a través de varias vías (fig. 2)<sup>19</sup>. En concreto, se ha propuesto que la muerte



**Fig. 2.** Esquema de las distintas vías por las que la estimulación de la apoptosis de los cardiomiocitos puede favorecer el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

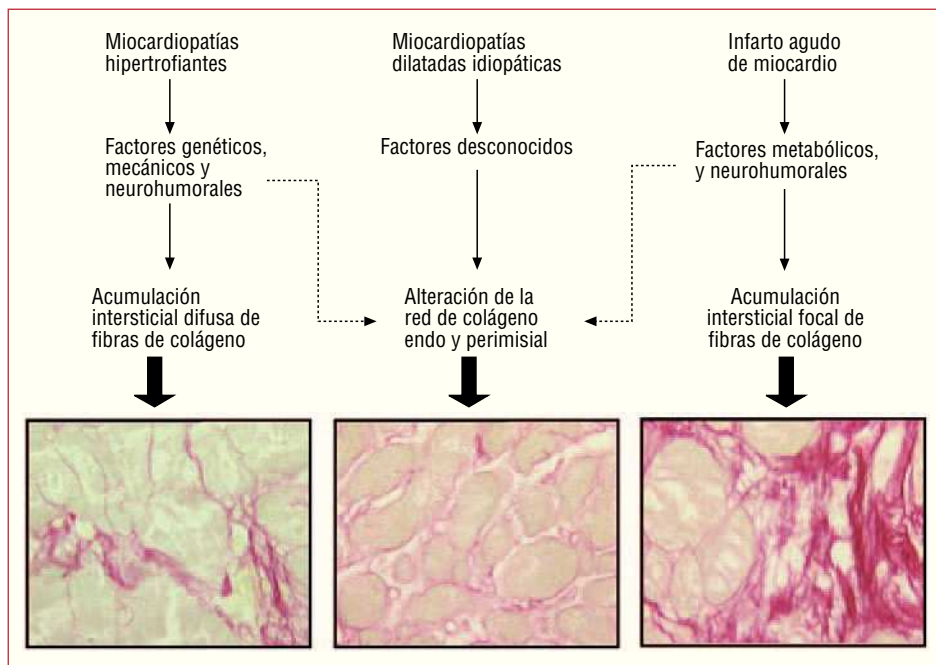
por apoptosis de los cardiomiocitos comporta la disminución de la masa contráctil y el compromiso de la función sistólica del miocardio<sup>20</sup>. Además, en estudios recientes se sugiere que durante el proceso de la apoptosis se activan diversos factores, como las caspasas y las anexinas, que dañan las proteínas contráctiles<sup>21</sup> y disminuyen la disponibilidad de  $\text{Ca}^{2+}$ , respectivamente, por lo que la contracción de los cardiomiocitos viables está disminuida<sup>22</sup>. Finalmente, en la apoptosis se puede producir una pérdida de citocromo C desde la mitocondria al citosol, lo que disminuye la fosforilación oxidativa y, consiguientemente, la disponibilidad de adenosín trifosfato (ATP) para la contracción<sup>23</sup>.

Aunque los factores estimuladores de la apoptosis de los cardiomiocitos en la IC son múltiples (hormonas, neurotransmisores, especies reactivas del oxígeno, citocinas, etc.), recientemente ha cobrado interés la posibilidad de que ésta sea el resultado de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia. En efecto, diversas sustancias (cardiotrofina-1, factor inhibitorio de leucemia [LIF], *insulin-like growth-1* [IGF-1], neuroglina), al interactuar con receptores específicos de la membrana del cardiomiocito, activan vías de señal mediadas por la fosfoinositol 3-cinasa y la serina-treonina cinasa Akt, que bloquean el proceso de la apoptosis<sup>24</sup>. Por ejemplo, la cardiotrofina-1 bloquea la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la angiotensina II y el  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>25</sup>. La relevancia clínica potencial de estos hallazgos procede de la observación de que la vía de la cardiotrofina-1 está inhibida en el miocardio de pacientes con IC<sup>26</sup>.

De todo lo anterior se desprende que la supresión de la apoptosis (p. ej., con moléculas anticaspasas)<sup>27</sup> y/o la estimulación de la supervivencia de los cardiomiocitos (p. ej., con IGF-1)<sup>28</sup> podrían constituir medidas útiles para preservar la viabilidad y la integridad funcional de los cardiomiocitos en los pacientes con IC. Otra posibilidad complementaria radica en la regeneración de los cardiomiocitos con trasplante de células exógenas y/o movilización de células progenitoras endógenas extracardíacas<sup>29</sup>. Finalmente, la regeneración también podría efectuarse mediante la estimulación de unas células madre cardíacas autorreplicativas, clonogénicas y multipotentes, capaces de generar cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales<sup>30</sup>. Un aspecto interesante es que en la IC se ha descrito una disminución de la densidad de dichas células y de su respuesta a estímulos de crecimiento<sup>31</sup>.

### Desequilibrio de la síntesis/degradación de la matriz extracelular

Un hallazgo constante en el miocardio de animales y pacientes con IC son las alteraciones de la composición y/o de la cuantía de la MEC, especialmente del colágeno fibrilar tipos I y III. Esas alteraciones reflejan cambios en el balance fisiológico entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno inducidos por factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación (p. e., angiotensina II, factor de necrosis tumoral [TNF]- $\beta$ , aldosterona, etc.) o factores de acciones opuestas (p. ej., óxido nítrico [NO], TNF- $\alpha$ , etc.)<sup>32</sup>.



**Fig. 3.** Patrones histomorfológicos resultantes de la alteración del equilibrio síntesis/degradación de colágeno fibrilar en distinto tipos de cardiopatías. (Biopsias endomiocárdicas humanas tratadas con rojo de Picrosirio que tiñe de rojo las fibras de colágeno; magnificación  $\times 100$ ).

Desde el punto de vista histomorfológico, las alteraciones del colágeno adoptan dos patrones (fig. 3): fibrosis (difusa o focal) secundaria a la acumulación intersticial exagerada de fibras porque su síntesis predomina sobre su degradación, y alteración excesiva de la red de colágeno que rodea a cada cardiomiocito (endomysio) y a grupos de cardiomiocitos (perimysio) porque la degradación de fibras predomina sobre la síntesis<sup>33</sup>. La fibrosis difusa se observa en miocardiopatías hipertrofiantes, como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía diabética, la miocardiopatía hipertrófica y la cardiopatía de la estenosis aórtica. La fibrosis focal se asocia con la cardiopatía isquémica, sobre todo la que cursa con infarto de miocardio. La alteración de la red de colágeno misial se da en la miocardiopatía dilatada idiopática y en las cardiopatías crónicas que han evolucionado hasta la fase de dilatación<sup>34</sup>. Aunque en algunos estudios clínicos la fibrosis se ha relacionado mecanísticamente con la disfunción diastólica<sup>34</sup> y la alteración con la disfunción sistólica<sup>35</sup>, las relaciones entre las alteraciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras y no pueden contemplarse aisladas de posibles alteraciones de otros componentes de la MEC que también influyen en la rigidez de la cámara ventricular durante la diástole (como la fibronectina) o la contractilidad sistólica del miocardio (como las integrinas).

En los últimos años se ha suscitado un notable interés por el desarrollo de marcadores no invasivos de las alteraciones del colágeno cardíaco, así como por la exploración de medidas terapéuticas dirigidas a restablecer el equilibrio entre su síntesis y su degradación<sup>36</sup>. En el ámbito diagnóstico, y junto con el empleo de métodos de

imagen como la resonancia magnética (RM), cabe destacar la determinación en la sangre de un péptido (PICP) producido en los tejidos cuando una molécula de colágeno tipo I se forma a partir de su precursor. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto que la concentración sérica de PICP es un adecuado marcador de la cuantía del depósito miocárdico de fibras de colágeno tipo I en pacientes hipertensos con IC<sup>37</sup>. Más aún, otro estudio recién publicado demuestra que la concentración sérica de PICP no difiere entre pacientes con IC diastólica y sistólica<sup>38</sup>; esto sugiere que, desde el punto de vista del colágeno tipo I miocárdico, la diferencia entre ambos tipos de IC no procede de la cuantía de su depósito.

Por último, hay que señalar que la modificación farmacológica del metabolismo del colágeno fibrilar miocárdico puede influir en el estado clínico y el pronóstico de los pacientes con IC. Así se desprende de un estudio que demuestra que los pacientes con IC tratados crónicamente con torasemida presentan una disminución mayor de la concentración sérica de PICP y del depósito miocárdico de fibras de colágeno, y una mejoría mayor de la clase funcional que los pacientes tratados con furosemida<sup>39</sup>. La posible importancia clínica de estas observaciones hay que encuadrarla en los hallazgos de un estudio previo en el que se demuestra que la mortalidad a largo plazo es menor en los pacientes con IC tratados con torasemida que en los tratados con furosemida<sup>40</sup>.

### Perspectivas futuras

La IC es un proceso complejo en el que las alteraciones de la homeostasis molecular-celular miocárdica

ca, como las aquí revisadas, cobran un interés cada vez mayor para el desarrollo de programas de investigación traslacional en los que clínica y epidemiológicamente se determinen la validez y la utilidad diagnóstica y terapéutica de los hallazgos básicos efectuados en el laboratorio. De este tipo de investigación dependen, críticamente, los posibles avances en la prevención de la IC y en la reducción de la morbimortalidad que se asocia con ella.

## AVANCES TERAPÉUTICOS

Las mayores novedades respecto al tratamiento farmacológico se centran en el uso de nebivolol en pacientes mayores descrita en el estudio SENIORS<sup>41</sup> y la asociación de mononitrato de isosorbide e hidralazina en pacientes afroamericanos<sup>42</sup>.

En el ensayo clínico SENIORS<sup>41</sup> se aleatorizó a 2.128 pacientes > 70 años diagnosticados clínicamente de IC con independencia de su función ventricular (edad media de 76 años; 37% mujeres; 68% isquémicos y un 35% presentaba una fracción de eyección [FE] > 35%) a nebivolol (bloqueador beta con propiedades vasodilatadoras) o placebo durante un seguimiento medio de 21 meses. Se apreció una discreta disminución del objetivo primario (mortalidad total e ingreso cardiovascular) a favor de los pacientes en tratamiento con nebivolol (el 31,1 frente al 35,3%) ( $p = 0,039$ ).

Conocíamos desde el primer estudio de Veteranos (1986) el efecto beneficioso de la asociación de mononitrato de isosorbide e hidralazina en el tratamiento de pacientes con IC, aunque posteriormente se apreció en el segundo estudio de Veteranos que su eficacia era menor al enalapril (1991). En análisis retrospectivos de diversos estudios, se sugería que el beneficio del tratamiento con inhibidores del receptor de la angiotensina era preferente en pacientes de raza blanca frente a pacientes de raza negra, debido probablemente a la menor activación del sistema renina-angiotensina y a la menor biodisponibilidad de óxido nítrico en pacientes de raza negra. Todo esto llevó a la realización de un ensayo clínico patrocinado por el laboratorio que dispone de una presentación de dosis fija de ambos medicamentos (NitroMed) en 1.050 pacientes con IC en grado funcional III-IV que se reconocen negros (además de diuréticos, IECA, bloqueadores beta, ARA-II y espirolactona)<sup>42</sup>. Esta asociación disminuyó la mortalidad (el 10 frente al 6%) y el número de hospitalizaciones por IC (el 24 frente al 16%) en pacientes que se reconocen negros pero sin una base genética. Las limitaciones de este ensayo clínico provienen fundamentalmente de la definición de paciente de raza negra.

En relación con fármacos conocidos con anterioridad en el tratamiento de la IC, se ha producido un intenso debate tras describirse un alto riesgo de insuficiencia renal con el uso de nesiritide<sup>43</sup> y su aprobación por la Food and Drug Administration<sup>44,45</sup>.

Se comunicaron, en el American College of Cardiology, el efecto neutral del tezosentán, antagonista de la endotelina, en pacientes con IC aguda<sup>46</sup> (estudio VERITAS) y la mejora de la morbilidad (número de hospitalizaciones) con un dispositivo de control hemodinámico en pacientes con IC avanzada (estudio COMPASS-HF)<sup>46</sup>.

En el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en septiembre de 2005 se comunicaron buenos resultados hemodinámicos con el ularitide (péptido natriurético) (SIRIUS 2). Sin embargo, los resultados del estudio ESSENTIAL muestran que la enoximona oral en pacientes con IC avanzada no ofrece ventajas con respecto al placebo en cuanto a la mortalidad, las hospitalizaciones y la mejoría clínica<sup>47</sup>.

A pesar de la mejora del conocimiento de la fisiopatología y la historia natural de la IC a través de los ensayos clínicos, el uso de los nuevos fármacos en la práctica clínica habitual es inferior a la recomendada en cualquier entorno<sup>48,49</sup>. Para mejorar esta situación y con el objetivo de que nuestros pacientes se beneficien de los nuevos fármacos se están creando unidades especializadas de manejo de pacientes con IC de mayor riesgo<sup>50</sup> y se han publicado diversos artículos y revisiones sobre programas de intervención domiciliaria<sup>51-59</sup>, e incluso se han descrito las complicaciones derivadas de suspenderlas<sup>60</sup>. Es difícil valorar el efecto de estos programas de forma conjunta, ya que los estudios son muy heterogéneos en cuanto a la población estudiada (FE conservada/deprimida, edad, sexo, ingresos previos) y a los recursos disponibles, tanto materiales como profesionales. El beneficio de estos programas se centra en la disminución de los ingresos hospitalarios y en algunas reducciones de mortalidad. Los beneficios son mayores en los pacientes con mayor riesgo de reingresar (FE deprimida, peor grado funcional y mayor edad).

## RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

La terapia de resincronización (TRC), sobre todo tras la publicación del estudio CARE-HF, se ha afianzado de forma definitiva como tratamiento eficaz en la IC avanzada, cuando hay asincronía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo<sup>61</sup>. En este estudio, tras una media de seguimiento de 29,4 meses se ha demostrado que, en esos pacientes, la TRC reduce de forma significativa no sólo la morbilidad, sino también la mortalidad. Los beneficios fueron similares en la miocardiopatía dilatada y la isquémica. En los pacientes tratados con TRC se obtuvo una reducción del riesgo de muerte del 36% comparado con el grupo que sólo recibió tratamiento médico ( $p < 0,002$ ). Asimismo, se ha constatado que los beneficios de la terapia se mantienen a medio plazo<sup>62</sup>.

Con las evidencias hasta ahora publicadas, en las últimas guías europeas del tratamiento de la IC crónica<sup>3</sup> se ha establecido la indicación de resincronización en pacientes con IC avanzada y QRS ancho como indicación I con nivel de evidencia A para mejorar los síntomas y reducir el número de hospitalizaciones, y como indicación I nivel de evidencia B en cuanto a la reducción de mortalidad.

Sin embargo, no hay una postura clara que establezca la indicación de desfibrilador automático implantable (DAI) asociado o no a TRC<sup>63</sup>. En general, se recomienda en los pacientes con alto riesgo de muerte súbita a pesar de TRC, aunque esto es decir poco en presencia de dilatación y disfunción ventricular. Hay dos posturas bien diferenciadas: por un lado, generalizar el uso de DAI asociado con TRC para optimizar el procedimiento, y en el otro extremo, defender que es suficiente la TRC, pues mejorando la función ventricular se reduce la incidencia de muerte súbita. Sin embargo, la relación coste-efectividad de la primera opción no está establecida y, en el extremo contrario, se debe recordar que un porcentaje no despreciable de las causas de muerte en pacientes adecuadamente resincronizados es la muerte súbita<sup>63-65</sup>.

Por último, otro aspecto que cabe señalar durante este año continúa siendo la búsqueda de parámetros definitivos que permitan identificar a los pacientes respondedores. Lecoq et al<sup>66</sup> destacan la importancia del estrechamiento del complejo QRS tras el implante para predecir la respuesta a la terapia; sin embargo este hecho no nos va a permitir seleccionar a los pacientes *a priori*. Se han publicado numerosos trabajos en los que se definen distintos criterios ecocardiográficos que permiten identificar a los respondedores<sup>67-69</sup>. Sin embargo, son estudios realizados en un único centro y con un reducido número de pacientes. Son necesarios estudios multicéntricos que demuestren la validez de los criterios ecocardiográficos en la identificación de los respondedores. Es probable que los resultados del PROSPECT<sup>70</sup> nos permitan conocer próximamente mejor la utilidad real de los criterios ecocardiográficos en la selección de los pacientes.

## ASISTENCIA VENTRICULAR

En relación con los dispositivos de asistencia ventricular, se han producido importantes avances en los últimos años. De hecho, estamos asistiendo a etapas avanzadas en el desarrollo clínico de dispositivos portátiles de asistencia ventricular izquierda pulsátil (Heartmate I VE<sup>®</sup>, Novacor<sup>®</sup> y Lionheart<sup>®</sup>) como *terapia definitiva* (en contraposición con concepto de puente al trasplante o a la recuperación). Algunos de estos dispositivos, en sus más recientes versiones (Heartmate I XVE<sup>®</sup> y Novacor<sup>®</sup>), han mejorado los resultados del estudio REMATCH<sup>71</sup>, alcanzando tasas de supervivencia a los 2 años del 60% en los centros con mayor experiencia<sup>72</sup>.

Uno de los avances más prometedores en la tecnología de los dispositivos de asistencia ventricular ha sido el desarrollo de las bombas de flujo axial (MicroMed DeBakey<sup>®</sup>, Heartmate II<sup>®</sup>, Jarvik y Berlin Heart AG). Estos nuevos dispositivos permiten un soporte ventricular silencioso, con un flujo continuo de hasta 10 l/min y, por su diseño más reducido, pueden emplearse en adultos de pequeño tamaño y en niños. La evaluación de estos dispositivos está actualmente en fase de ensayo clínico.

En el terreno del corazón artificial total, dispositivo implantable que permite la asistencia biventricular, se han mejorado sustancialmente los resultados. Copeland et al<sup>73</sup> comunicaron una supervivencia al año del 70% en pacientes seleccionados para trasplante cardíaco.

A pesar de las limitaciones de la asistencia mecánica (complicaciones infecciosas, hemorrágicas, neurológicas y derivadas de fallos del dispositivo), sin duda su desarrollo clínico (selección de centros, candidatos y las mejoras técnicas) permitirá obtener cada vez mejores resultados. La obtención de estos mejores resultados será el punto de partida para trasladar la denominada *terapia de destino* a la realidad clínica asistencial.

Por el momento, los dispositivos de asistencia ventricular están indicados como puente al trasplante, en presencia de miocarditis aguda severa y en pacientes seleccionados, como soporte hemodinámico permanente (indicación de clase IIa, nivel de evidencia C).

## CIRUGÍA DE RESTAURACIÓN VENTRICULAR

Son numerosas las publicaciones que en los últimos años muestran los beneficios de la técnica quirúrgica de «restauración ventricular» (revascularización de miocardio hibernado, reducción del volumen ventricular y reparación mitral) en la miocardiopatía dilatada isquémica<sup>74</sup>. La experiencia más amplia publicada es la reconstrucción ventricular mediante la plastia circular intraventricular o técnica de Dor, acompañada de revascularización y plastia mitral. En la experiencia de Dor, con más de 1.000 casos intervenidos, la mortalidad hospitalaria es del 7,3%, la FE ventricular izquierda mejora un 10-15% y la supervivencia a los 10 años de seguimiento es superior al 50%<sup>75</sup>.

Sin embargo, en pocos estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado la superioridad de estas técnicas frente al tratamiento médico óptimo en pacientes con miocardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca<sup>76</sup>.

En el momento actual, el ensayo clínico STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart failure), que se encuentra en fase de selección, aclarará si la revascularización coronaria es más beneficiosa que el tratamiento médico óptimo en estos pacientes y si la cirugía de

restauración ventricular asociada con revascularización puede aumentar el beneficio de la revascularización aislada, en pacientes con ventrículos izquierdos dilatados y áreas de asinergia que afectan a la cara anterior del ventrículo izquierdo.

A pesar del gran avance en las técnicas de imagen, sobre todo con el uso de RM, hay aspectos aún poco aclarados: la capacidad para predecir de viabilidad en las zonas miocárdicas de transición entre escara y tejido sano, el comportamiento postoperatorio de los segmentos acinéticos y, por último, si la mejoría de la contractilidad de los segmentos musculares revascularizados se traduce en beneficio funcional o de supervivencia.

Por todo ello y en el momento actual, las guías europeas consideran que, en pacientes con IC crónica por enfermedad arterial coronaria, tanto la revascularización miocárdica (quirúrgica o percutánea) como la cirugía de la válvula mitral, cuando hay insuficiencia severa por dilatación del anillo o disfunción sistólica ventricular, son indicaciones de clase IIb con nivel de evidencia C.

## TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco (TC) es el tratamiento de elección para los pacientes con cardiopatías terminales sin otra opción terapéutica ni contraindicaciones. Según el último informe<sup>77</sup> del Registro Español de Trasplante Cardíaco, hasta diciembre de 2003 se habían realizado en España 4.386 procedimientos. En los últimos años disminuyó el número de donantes cardíacos y, así, de 353 TC realizados en 2000, este número se ha reducido, y en 2003 sólo se realizaron 290 TC. La escasez de donantes condiciona tanto un aumento en la mortalidad como en la duración del tiempo en lista de espera. Aunque la mortalidad en lista de espera fue del 9% en el año 2003, si se incluyen también los pacientes que una vez incorporados a la lista fueron excluidos para TC (generalmente por aparición de comorbilidades que contraindican un TC), la mortalidad total es del 22%. Asimismo, cada vez aumenta más la proporción de pacientes con trasplantes urgentes, que fue del 29% en 2005; es decir, en situación de shock cardiogénico con ventilación mecánica, balón de contrapulsación intraaórtico y/o asistencia ventricular. La probabilidad de supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 76, 66 y 54%, respectivamente, con una vida media de 11,4 años. Una de las posibles medidas para aumentar el número de corazones válidos para TC es la optimización del manejo del donante con el fin de evitar que el injerto se deteriore durante el proceso de la donación<sup>78</sup>. La muerte cerebral afecta de forma adversa al sistema cardiovascular. Se produce deactivación del sistema nervioso simpático, vasodilatación, bajas concentraciones de catecolaminas y pérdida de estimulación cardíaca. Todo ello puede producir disfunción

cardíaca e inestabilidad hemodinámica. Los objetivos del manejo del donante son mantener una normovolemia, la presión arterial y el gasto cardíaco con la mínima cantidad de soporte vasoactivo.

La elevación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en el receptor es un factor de riesgo de fracaso de ventrículo derecho, fracaso primario del injerto y muerte del paciente. Según la severidad y la duración, la hipertensión pulmonar (HTP) puede ser reactiva y reversible con vasodilatadores o fija y permanente como resultado de fibrosis de la vasculatura pulmonar. Por tanto, discernir si la HTP es reversible es uno de los retos de la valoración pre-TC. El protocolo de estudio varía entre cada centro, aunque los agentes más frecuentemente utilizados son las prostaglandinas (Pg) y el óxido nítrico (NO). En un estudio reciente<sup>79</sup>, en 19 pacientes con HTP pre-TC se comparó de forma aleatorizada la PgE1 y el NO en cuanto a eficacia y seguridad. En todos los pacientes se probaron secuencialmente los 2 fármacos (el segundo tras haber administrado la máxima dosis del primer fármaco). Se valoró el gradiente transpulmonar (GTP), las RVP y la HTA. Se observó que si bien el NO era algo más potente para reducir el GTP y las RVP, ambos agentes eran eficaces para reducir la HTP. La PgE1 producía más hipotensión sistémica. Sin embargo, había una gran variabilidad de respuesta individual, por lo que se aconseja la realización de diferentes pruebas para evaluar de forma más precisa el grado de reversibilidad.

## Diagnóstico del rechazo

El rechazo cardíaco y la infección, como consecuencia de la inmunodepresión, son las dos causas más importantes de mortalidad en el primer año tras el TC, una vez excluida la mortalidad postoperatoria. La biopsia endomiocárdica (BEM) ha sido el patrón de referencia para el diagnóstico del rechazo; sin embargo, su uso está limitado porque se trata de un método agresivo<sup>80</sup>, molesto para el paciente y caro. Además, la interpretación de la BEM tiene una gran variabilidad interobservador. En un estudio reciente<sup>81</sup> se comparó la concordancia entre el diagnóstico efectuado por patólogos locales y patólogos centrales en 827 BEM y se observó una considerable discrepancia, sobre todo en el rechazo de grado 2 de la ISHLT (el 17% de concordancia). La presencia de infiltrados subendocárdicos nodulares o «lesiones Quilty» era uno de los factores que más contribuían a esta variabilidad.

En la actualidad, uno de los campos de mayor interés en TC es la investigación de biomarcadores de rechazo mediante genómica y proteómica<sup>82</sup>. La tecnología de los microchips (*microarrays*) permite que miles de genes puedan ser estudiados a la vez, lo que facilita su uso. Horwitz et al<sup>83</sup> utilizaron el análisis de expresión genética en sangre periférica para realizar un es-

tudio caso-control de una cohorte de 189 TC. Identificaron 91 genes que se expresan de forma diferente en BEM con rechazo frente a controles y, tras el episodio de rechazo, el 98% de dichos genes retornaba a los valores de expresión basales. Con RT-PCR cuantitativa se confirmó que había una expresión significativamente diferente para los marcadores CFLAR y SOD2. En el estudio CARGO (Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observation) se estudió de forma prospectiva la expresión genética en sangre periférica de forma concomitante con las BEM en más de 6.000 ocasiones en un total de 650 pacientes con TC de 8 centros de Estados Unidos. Se identificaron perfiles de expresión genética y se desarrolló un test que incorporaba un estudio de 20 genes mediante RT-PCR. Con este test se apreció que la expresión molecular de determinados genes es capaz de diferenciar un estado de quiescencia del de rechazo agudo probado con BEM y con un valor predictivo negativo > 99%. Además, se observó que la incorporación de un algoritmo clínico no invasivo a la clínica y al estudio de la función del injerto identificó que un 65-85% de dichas BEM se correspondía con un estado de «quiescencia» y, por tanto, que la BEM habría sido innecesaria. En la actualidad, en Estados Unidos esta técnica ya está comercializada como test de ayuda (AlloMap test, XDx Reference Laboratory, South San Francisco, CA, Estados Unidos) para diferenciar el rechazo agudo del estado de quiescencia<sup>84</sup> y supone una gran reducción de los costes asociados con la realización de las BEM. Todavía está pendiente de confirmar si este beneficio económico es también reproducible en Europa y España, ya que los protocolos de seguimiento incluyen menor número de BEM que en Estados Unidos.

## Inmunodepresión

Cada vez es mayor el número de inmunodepresores disponibles y con excelente eficacia para la prevención y el control del rechazo agudo. Los 3 problemas más importantes ahora son las neoplasias, la enfermedad vascular del injerto y la insuficiencia renal, y el control de estos problemas es el mayor reto actual.

1. Los inhibidores de la mTOR (everolimus y sirolimus) son fármacos muy prometedores por su efecto antiproliferativo. Se utilizan bien en combinación con inhibidores de la calcineurina (ICN) por su mayor beneficio en la prevención de la enfermedad vascular del injerto, o bien en regímenes libres de ICN y combinados con micofenolato mofetil (MMF)<sup>85</sup> con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad.

El everolimus es un inmunodepresor con efecto antiproliferativo. En un ensayo clínico multicéntrico en el que se comparó everolimus (1,5 mg/día y 3 mg/día) con azatioprina en TC *de novo* y que recibían, además, ciclosporina A (CsA) y esteroides, se apreció que el

everolimus era superior a la azatioprina para prevenir el rechazo y la enfermedad vascular del injerto, aunque se asociaba con una mayor nefrotoxicidad y no había diferencias en la mortalidad a los 2 años. En un subestudio de farmacocinética<sup>87</sup> del everolimus, dentro del ensayo anterior, se apreció que la nefrotoxicidad se relacionaba con la exposición a la CsA, pero no al everolimus. Se sugiere que la dosis inicial de everolimus, cuando se administra en asociación con CsA y esteroides, es de 1,5 mg/día (0,75 mg/12 h), ajustándola según el seguimiento de los valores en sangre para mantenerlos entre 3 y 8 ng/ml. El seguimiento de los valores de everolimus en el TC ayuda a optimizar la eficacia inmunodepresora y a reducir la toxicidad relacionada con el fármaco.

2. El MMF es un fármaco ampliamente utilizado en el TC. Se comunicaron los resultados a 36 meses del ensayo clínico doble ciego en el que se comparaba MMF frente a azatioprina en combinación con CsA y esteroides, y se observó que el MMF reduce la mortalidad y la pérdida del injerto<sup>88</sup>.

3. Los bloqueadores de los receptores de interleucina 2 (IL-2), daclizumab y baxilisimab, antagonizan la proliferación de las células T mediada por la IL-2. A pesar de su amplio uso como terapia de inducción, no hay muchos estudios aleatorizados<sup>89</sup>. Un ensayo clínico<sup>90</sup> multicéntrico realizado en 434 pacientes con TC en Estados Unidos, Canadá, Alemania y Suecia entre 1999 y 2001 se muestra que el daclizumab (5 dosis) frente a placebo, además de CsA, MMF y esteroides, reduce la incidencia de rechazo. El objetivo primario (combinado de rechazo celular histológico moderado o severo, disfunción hemodinámica severa, un segundo trasplante o muerte en 6 meses) fue menor en el grupo de daclizumab (el 35,6 frente al 47,7%;  $p < 0,007$ ). No hubo diferencias en la mortalidad a los 6 meses ni a 1 año, con una supervivencia superior al 90% en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la incidencia de infecciones y neoplasias. Sin embargo, un hallazgo preocupante fue que la mortalidad global a los 6 meses fue mayor en el grupo daclizumab que en el grupo placebo (el 6,5 frente al 3,2%) y esta tendencia persistía al año ( $p = 0,11$ ). Hubo 77 pacientes que recibieron, además, tratamiento citolítico (37 en el grupo placebo y 40 en el grupo daclizumab), la mayoría en el primer mes post-TC. Se apreció que la combinación de daclizumab y un tratamiento citolítico aumenta el riesgo de mortalidad y, por tanto, debe de ser evitada.

En el estudio SIMCOR<sup>91</sup> realizado en España se compararon 2 tipos de terapias de inducción: baxilisimab (2 dosis de 20 mg, los días 0 y 4.<sup>o</sup> post-TC) frente a OKT3 (5 mg/día, 7 días), en cuanto a seguridad y eficacia. El resto de la inmunodepresión consistía en ciclosporina, MMF y esteroides. Tras un seguimiento de 1 año se apreció que el baxilisimab presentaba menos efectos secundarios que el OKT3 y sin reducción



de la eficacia. En la actualidad, aunque la terapia de inducción sigue siendo tema de debate, cuando ésta se utiliza (al menos en España) los fármacos más empleados son los antagonistas de la IL-2.

## BIBLIOGRAFÍA

- Crespo MG, Jiménez M, Pulpón LA, Cuenca JJ, Muñoz R, Fernández-Avilés F. La insuficiencia cardíaca en el año 2004. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5:35A-44.
- Nieminen M, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1062-92.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1062-92.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 1116-43.
- Adamson PB, Abraham WT, Lowe C, Reynolds D. The evolving challenge of heart failure management. A call for a new curriculum for training heart failure specialists. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1354-7.
- Konstam MA. Heart failure training. A call for an integrative, patient-focused approach to an emerging cardiology subspecialty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1361-2.
- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden. *Eur Heart J.* 2004;25:300-7.
- Rumsfield JS, Masoudi FA. Sex differences: implications for heart failure care. *Eur Heart J.* 2004;25:101-3.
- Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.
- Roig E. La anemia en la insuficiencia cardíaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:10-2.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317-27.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch W. Diastolic Heart Failure-Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350:1953-9.
- Fukuta H, Sane D, Brucks S, Little W. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;112:357-63.
- Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology. *Eur Heart J.* 2005;26:5-7.
- Rivera M, Cortés R, Portolés M, Valero R, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Relación de los valores plasmáticos de big endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58: 278-84.
- Sitges M, Roig E, Morales M, Azqueta M, Pérez Villa F, Paré V, et al. La disfunción endotelial periférica en la miocardiopatía dilatada idiopática se asocia con mayor disfunción ventricular y concentraciones plasmáticas elevadas de factor de necrosis tumoral. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:477-83.
- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation.* 2005;111:2837-49.
- González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, et al. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2003;59:549-62.
- Foo Rs-Y, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest.* 2005;115:565-72.
- Fortuño MA, González A, Ravassa S, López B, Díez J. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1495-506.
- Van Empel VPM, Bertrand ATA, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;67:21-9.
- Camors E, Monceau V, Charlemagne D. Annexins and Ca<sup>2+</sup> handling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2005;65:793-802.
- Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest.* 2005;115:547-55.
- Matsui T, Rosenzweig A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI 3-kinase and Akt. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:63-71.
- López N, Díez J, Fortuño MA. Characterization of the protective effect of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine.* 2005;30:282-92.
- Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T. Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human heart is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor abundance. *Circulation.* 2002;106:1442-6.
- Garg S, Narula J, Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol.* 2005; 38:73-9.
- Morissette MR, Rosenzweig A. Targeting survival signaling in heart failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:165-70.
- Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest.* 2005;115: 572-83.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114:763-6.
- Urbanek K, Torella D, Sheik F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8692-7.
- Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin.* 2000; 18:435-42.
- Chapman RE, Spinale FG. Extracellular protease activation and unraveling of the myocardial interstitium: critical steps toward clinical applications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286: H1-10.
- Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies. *Herz.* 2003;28:744-53.
- Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation.* 2000;102:1944-9.
- González A, López B, Díez J. New directions in the assessment and treatment of hypertensive heart disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:428-34.
- Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation.* 2004;110:1263-8.
- Jiménez-Navarro MF, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Cruz-Ocaña E, Rodríguez-Bailón I, Ruiz-Galdón M, et al. Síntesis de colágeno e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:975-8.
- López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:2028-35.

40. Cosín J, Díez J; on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:507-13.
41. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
42. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
43. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Circulation.* 2005;111:1487-91.
44. Teerlink JR, Massie B. Nesiritide and Worsening of Renal Function: The Emperor's New Clothes? *Circulation.* 2005;111:1459-1.
45. Topol EJ. Nesiritide: not verified. *N Engl J Med.* 2005;343:246-53.
46. Segovia J, Bermejo J, Alfonso F. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en la 54.ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:666-78.
47. Congreso Europeo de Cardiología 2005. Disponible en: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hot/hot2005/hotline1.htm>
48. Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silber S, Aznar J, et al. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1170-8.
49. Grigorian L, Varela-Román A, Virgos A, Rigueiro P, García Acuña J, González-Juanatey JR. Evolución a largo plazo de la prescripción de fármacos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva. Influencia del patrón de disfunción. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:381-8.
50. Anguita M; investigadores registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con IC controladas en Consultas Específicas de IC. Resultados del registro BAPADIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1159-69.
51. Morcillo C, Valderas JM, Aguado O, Delas J, Sort D, Pujadas R, et al. Evaluación de una intervención domiciliaria en pacientes con insuficiencia cardíaca. Resultados de un estudio aleatorizado. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:618-25.
52. Lupon J, Parajón T, Urrutia A, González B, Jerreros J, Altimir S, et al. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:374-80.
53. Atienza F, Anguita M, Martínez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, et al. Multicenter randomized trial of comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Failure.* 2004;6:643-52.
54. Gonseth J, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J.* 2004;25:1570-95.
55. Gustafsson F, Arnold J. Heart failure clinics and outpatient management: review of the evidence and call for quality assurance. *Eur Heart J.* 2004;25:1596-604.
56. Rumsfeld JS, Masoudi FA. Heart failure disease management works, but will it succeed? *Eur Heart J.* 2004;25:1565-7.
57. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, Stajduhar K, Kwan MD, Ellir R, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation.* 2004;110:3518-24.
58. Fonarow G. Heart Failure Disease Management Program. Not a class effect. *Circulation.* 2004;110:3506-8.
59. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:810-9.
60. Ojeda S, Anguita M, Delgado M, Atienza F, Rus C, Granados AL, et al. Short- and long-term results of a programme for the prevention of readmissions and mortality in patients with heart failure: are effects maintained after stopping the programme? *Eur J Heart Fail.* 2005;7:921-6.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
62. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Holman ER, Vane L, Bootsma M, et al. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:701-7.
63. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
64. Jauhar S, Slotwiner DJ. The Economics of ICDs. *N Engl J Med.* 2004;351:2542-4.
65. Sánchez V, Cavero MA, Delgado JF, Pulpón LA. Terapia de resincronización cardíaca: punto de vista del cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol.* 2005;5:53B-9.
66. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, De Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:1094-100.
67. Zhang Q, Yu C-M, Fung JW-H, Zhang Y, Chan Y-S, Chan HC-K, et al. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. *Am J Cardiol.* 2005;95:126-9.
68. Yu CM, Zhang Q, Fung JWH, Chan HCK, Chan YS, Yip GWK, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:677-84.
69. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:65-9.
70. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)-study design. *Am Heart J.* 2005;149:600-5.
71. 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.
72. Lietz K, Miller LW. Hill left-ventricular assist device therapy replace heart transplantation in the foreseeable future? *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:132-7.
73. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:859-67.
74. Dor V. Left ventricular reconstruction: the aim and the reality alter twenty years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:17-20.
75. McConnell PI, Michler RE. Clinical trials in the surgical management of congestive heart failure: surgical ventricular restoration, autologous skeletal myoblast and stem cell cardiomyoplasty. *Cardiology.* 2004;101:48-60.
76. Baumgartner WA, Burrows S, Del Nido PJ, Gardner TJ, Goldberg S, Groman RC, et al. Recommendations of the National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on future direction in cardiac surgery. *Circulation.* 2005;111:3007-13.
77. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XV Informe Oficial (1984-2003). *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1197-204.
78. Wood K, Becker B, McCartney J, D'Alessandro A, Coursin D. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med.* 2004;351: 2730-9.
79. Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas C, Croitoru M, Myers T, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1, for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:690-5.

80. Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: How many biopsies are too many? *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:S227-31.
81. Marboe C, Billingham M, Eisen H, Deng M, Baron H, Mehra M, et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:S219-26.
82. Mehra M. The emergence of genomic and proteomic biomarkers in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:S213-8.
83. Horwitz P, Tsai E, Putt M, Gilmore J, Lepore J, Parmacek M, et al. Detection of cardiac allograft rejection and response to immunosuppressive therapy with peripheral blood gene expression. *Circulation.* 2004;110:3815-21.
84. Evans R, Williams G, Baron H, Deng M, Eisen H, Hunt S, et al. The economic implications of noninvasive molecular testing for cardiac allograft rejection. *Am J Transplant.* 2005;5:1553-8.
85. Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Überfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:827-31.
86. 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.
87. Starling R, Hare J, Hauptman P, McCurry K, Mayer H, Kovarik J, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *Am J Transplant.* 2004;4:2126-31.
88. Eisen H, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three years results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:517-25.
89. Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
90. Hershberger R, Starling R, Eisen H, Bergh C, Kormos R, Love R, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2705-13.
91. Rodríguez-Lambert J, Crespo-Leiro M, Segovia J, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez M, et al. Final results of the study of safety and tolerability of Simulect (basiliximab) versus OKT3 in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:S112.