

Fracaso cardiaco crónico: Aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos

J. M.^a Sillero Fernández de Cañete

Delimitación conceptual

Hablamos de *fracaso cardiaco* (FC), cuando antes usabámos términos tales como *insuficiencia cardiaca* y *asistolia*. La primera de estas dos acepciones es equivalente, pero su uso ha decaído a resultas de la influencia del anglosajón *heart failure*; la segunda se ha hecho inadecuada al introducirse una variante de FC, nada rara y de tratamiento distinto, que justamente es el fracaso diastólico o *adiastolia*. Fue el grupo de Harrison el que en 1950 habló de desórdenes primarios del llenado en oposición a los del vaciado ventricular¹.

Menor equivalencia existe con las expresiones *cardiomiopatía* y *disfunción ventricular izquierda*, ya que aluden a anomalías estructurales o funcionales, que son el precedente del FC pero no el obligado consecuente. En esta revisión nos centraremos en el fracaso cardiaco *crónico*, dejando a un lado el fallo agudo. Y ello porque la problemática del último, tanto en lo relativo a su mecanismo de producción como en sus consecuencias clí-

nicas y manejo terapéutico, difiere considerablemente.

La definición adoptada en las líneas guía publicadas conjuntamente por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) en 2001 es en esencia la siguiente²:

«El FC es un síndrome clínico complejo que puede producirse por cambios estructurales o funcionales que interfieren la capacidad del ventrículo para aceptar sangre (llenado) o evacuarla (eyección). Sus manifestaciones cardinales son la disnea y fatiga (astenia), que pueden limitar la tolerancia al ejercicio, y la retención de fluidos, que capaz de inducir congestión pulmonar y edema periférico. Ambas anomalías coartan la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, pero no es obligado que coincidan en el tiempo».

Si definimos el FC como un *síndrome clínico*, es claro que su causalidad puede ser múltiple: en el presente, la enfermedad cardiaca coronaria, hipertensión y cardiomiopatía dilatada representan su elenco etiológico primordial en el mundo desarrollado,

Palabras clave: Fracaso cardiaco crónico. Insuficiencia Cardiaca. Asistolia. Trasplante cardiaco.

Fecha de recepción: Noviembre 2006.

habiendo retrogradado algo la prevalencia del FC consecutivo a lesiones valvulares, si bien todavía representan un considerable colectivo³.

El problema que el FC congestivo plantea es importante e incluso creciente. Si nos atenemos a datos procedentes de EE.UU., la prevalencia de este proceso se estima en 5 millones de pacientes⁴, con similar volumen de sujetos afectados de disfunción ventricular subclínica, en grave riesgo de desarrollar FC sintomático. Casi un millón de pacientes han de hospitalizarse cada año, y la incidencia de nuevos casos en tal plazo se cifra en más de 550.000. Su pronóstico es malo, ya que el promedio de vida se reduce a 1.7 años en el varones y 3.2 en la mujer⁵.

Ese crecimiento de la incidencia del FC crónico, aparentemente paradójico, se explica porque el tratamiento de las causas que inciden sobre el miocardio (coronariopatía, hipertensión) suele evitar el fracaso agudo aparatoso, pero aún permite que a la larga se llegue al agotamiento del músculo cardíaco. Además, el FC es una situación más propia de la vejez, de manera que en la tercera edad su incidencia se eleva considerablemente, y hasta un 80% de los pacientes hospitalizados con FC pertenecen a esta franja etaria; y si se tiene en cuenta el envejecimiento poblacional progresivo, es explicable este incremento de su frecuencia⁶.

Debemos concluir este apartado evocando la clasificación funcional del FC crónico en atención a su gravedad establecida por la *New York Heart Association*²:

- Clase I, aparición de síntomas sólo ante esfuerzos intensos, que también podrían limitar a sujetos normales.
- Clase II, sintomatología aparente al esfuerzo ordinario.
- Clase III, con síntomas clínicos al ejercicio ligero.
- Clase IV, cuando se presentan síntomas en reposo.

Debe subrayarse que si bien FC es un desorden hemodinámico, no siempre existe una cabal correspondencia entre el grado real de capacidad o *performance* del ventrículo izquierdo (VI) y la expresión clínica de intolerancia al esfuerzo.

Aspectos Fisiopatológicos

Anteriormente se han apuntado las diferencias existentes entre el FC agudo y crónico. En lo que atañe a fisiopatología, este último es el resultado convergente de dos tipos de eventos: el deterioro primario de la capacidad contráctil de la bomba cardíaca (fallo de la bomba) y los mecanismos que se ponen en marcha con finalidad compensadora, que si en principio sirven para mantener el gasto cardíaco y la suplencia de O₂ y nutrientes a los tejidos, a la larga crean una carga onerosa, que hunde definitivamente eficiencia ventricular⁷. Podríamos asimilar lo que acontece en el FC crónico a lo que se observa en los procesos inflamatorios prolongados, en los que los elementos proflogísticos de respuesta inmoderada mantienen y aún exageran la lesión más allá de la injuria de la noxa causal.

En esquema:

Disfunción miocitaria primitiva <————> Respuesta compensadora maladaptativa

Revisaremos en primer lugar el trastorno estructural y funcional del deterioro miocitario, para luego recaer sobre los elementos de la reacción sobreañadida⁷.

A. Disfunción miocitaria

Sin ánimo de ser exhaustivos, pueden enumerarse una serie de factores que, incidiendo sobre el cardiomiocito, propenden a su deterioro.

1. Anormalidades en el metabolismo energético

La conclusión alcanzada en este terreno es que la eficiencia de la bomba cardíaca está reducida porque existe desproporción entre un consumo energético normal o cuasinormal y un rendimiento en términos de trabajo notoriamente deficiente.

En la base de esta ineficiencia se encuentra una *dotación menguada en los denominados clásicamente «fosfatos de alta energía»* (fosfágeno, ATP), según señalan, entre otros, Pool et al.⁸ e Ingwall⁹. Ello es especialmente cierto en lo que concierne a fosfocreatina, que se responsabiliza de la donación de fosfato al ADP, (alentada por la creatínquinasa) a fin de alcanzar un elevado tenor de ATP y de la ratio ATP/ADP en consecuencia¹⁰. La fosfocreatina facilita también la transferencia de fosfatos de alta energía desde su origen mitocondrial; pero las anomalías de estas organelas citoplásmicas reducen las disponibilidades de este reservorio. La relativa deficiencia de ATP repercute sobre los

movimientos del Ca^{2+} intracelular, según se indica más adelante.

De acuerdo con Neubauer et al.¹¹, una reducción del cociente fosfocreatina/ATP es predictor de mortalidad en pacientes afectos de cardiomiopatía dilatada.

2. Alteración de las proteínas contráctiles

En este terreno, se habla de una regresión de la expresión genética en las miofibrillas a una *fórmula fetal*, caracterizada por:

- Reducción de la miosina de cadenas pesadas¹² y troponina T¹³.
- Aumento de la miosina de cadenas ligeras¹⁴.

Mientras que la primera condición aminora la actividad ATP-asa miofibrilar, la otra depone en sentido opuesto; el efecto neto parece ser una disminución de la velocidad de contracción¹⁵. Y si bien esto de inicio puede considerarse como una respuesta adaptativa energéticamente útil, va luego a resultar desfavorable porque aumenta el estrés (tensión) parietal y, secundariamente activa las señales para el desarrollo remodelativo y la hiperactividad neurohumoral y citoquímica dañosas.

3. Cambios en el manejo del calcio

Los iones cálcicos ejercen un papel fundamental en el juego contracción-relajación de la fibra miocárdica. En el corazón desfalleciente, se ha comprobado una permanencia excesiva del Ca^{2+} transferido a las miofibrillas y consiguiente *alza de su concentra-*

ción durante la diástole¹⁶. Debe atribuirse a disminución de la actividad de ATPasa retículo-sarcoplásmica, y propende a disfunción diastólica¹⁷. La deficiencia de proteína intercambiadora transarcolémica Na^+ - Ca^{2+} , al reducir la eliminación del catión divalente del sarcoplasma, obtiene los mismos resultados¹⁸.

Ya se ha referido la frecuencia del fracaso diastólico (que alcanza 1/3 de los pacientes con insuficiencia cardiaca), y ahora cabe añadir que el desacoplamiento entre excitación y contracción miocárdica es una de sus causas, aunque no la única: adiestolia hay también en la constricción pericárdica, fibrosis intersticial del miocardio, taquicardias exageradas, etc.

4. Anormalidades de las proteínas citoesqueléticas miocitarias

Dos datos importantes se han aducido al respecto, y ambos pueden inducir mengua de la capacidad contráctil miocitaria:

– De un lado, *incremento de proteínas citoesqueléticas* tales como desmina, tubulina, vinculina, distrofina, talina y espectrina, con polimerización microtubular excesiva. Ello puede proporcionar rigidez miocitaria, interfiriendo su acortamiento sistólico¹⁹.

– Por contra, las *proteínas del esqueleto sarcomérico* (actinina- α , titina y miomesina) *están reducidas*, lo que induce también propensión hipococontráctil¹⁹.

Por lo demás, en cardiomiopatías dilatadas se han evidenciado anomalías genéticas en algunas de esas proteínas (desmina, distrofina, laminas A y C),

un factor que además de explicar algunas formas primarias y familiares de ese tipo de cardiopatía, pueden también facilitar FC en formas secundarias a otras diferentes etiologías²⁰.

5. Alteraciones en la transducción de mensajes desde la membrana miocitaria

En 1982, Bristow et al. comunicaron en *New England* una reducción de la sensibilidad a las catecolaminas por *minoración de la densidad de receptores beta -adrenérgicos* en la superficie miocitaria²¹. Se ha discutido mucho sobre si ello es la consecuencia de un fenómeno adaptativo por el que el músculo cardiaco pretende defenderse de la estimulación adrenérgica exagerada, de la que se trata luego. En todo caso, hay quienes señalan (Milano²²) que la pérdida de señal transducible por descenso de receptores β -adrenérgicos empeora la función miocárdica intrínseca.

6. Incremento de la apoptosis miocitaria

Está fuera de toda duda que en el miocardio desfalleciente se produce una adicional *apoptosis miocitaria*²³, que acompaña o forma parte del remodelamiento que se comenta más abajo. Se aducen una serie de circunstancias que favorecen esa muerte celular programada; entre ellas:

- Hipoxia.
- Sobrecarga de Ca^{2+} en el sarcoplasma.
- Exceso de radicales libres.
- Injuria mitocondrial.
- Exceso de señal vía Fas que estimula la actividad proteásica de caspasas.

– Sobreabundancia de endotelina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

B. Respuesta compensadora maladaptativa

Se incluyen bajo este encabezado el remodelamiento, los cambios neurohormonales y el exceso de ciertas citoquinas.

1. Remodelamiento

Es obvio que la mayoría de los corazones que caminan hacia el FC van a sufrir previamente un proceso hipertrofico de finalidad compensadora. Tal proceso representa a la postre un mecanismo de adaptación en respuesta al estrés parietal hemodinámico, fruto de mayor presión o volumen intracameral.

La hipertrofia implica un incremento del elemento contráctil que pretende, y por tiempo variable consigue, mantener el gasto cardiaco y flujo sanguíneo a los tejidos. Como es sabido, existen dos variantes morfológicas: la forma concéntrica, que reduce el estrés parietal al aumentar el grosor de la pared, y la excéntrica, que incrementa el volumen telediastólico y por ende de expulsión, según la clásica ley de Starling²⁴. En todo caso, el ventrículo afecto modifica su tamaño y geometría, un proceso que hoy conocemos como *remodelamiento*.

Histológicamente, en el remodelamiento con sobrecarga de presión el mayor grosor parietal se alcanza por la aposición de sarcómeros ensamblados *en paralelo*, que conduce a miocitos más gruesos, en tanto que en la sobrecarga de volumen, con dilatación cameral, los sarcómeros adicionales

se enlazan *en serie* y así se consiguen miocitos de superior longitud²⁵.

La razón de esta respuesta a la disfunción miocitaria reside en los propios elementos que en ella se encuentran y que han sido considerados previamente. Hay, no obstante, algunos subrayados, como es el papel del Ca²⁺ intracelular, un auténtico regulador de la hipertrofia, a través de vías que implican la calcineurina sensible a fosfatasa²⁶ y la calmodulin-quinasa²⁷. Tampoco se olvide que la inducción de genes fetales que expresan cambios en las proteínas contráctiles es un fiel acompañante de la hipertrofia miocardiocitaria, y que la respuesta neurohormonal que ahora comentaremos propende a su desarrollo.

Llegados a cierto punto de remodelamiento, éste se hace maladaptativo y establece un *círculo vicioso* por el que la disfunción miocitaria propende cada vez al cambio geométrico del VI, el que, a su vez, por las razones apuntadas, acentúa la disfunción contráctil. Es más, el remodelamiento *per se*, incluso en ausencia de inicial disfunción, puede deteriorar dicho funcionalismo, como se ha demostrado en modelos animales (Anand et al.²⁸). Precisamente, nuestra terapia debe intentar interrumpir este ciclo perverso a través de medidas tendentes a corregir cada uno de los dos componentes.

Digamos finalmente que el remodelamiento incluye con mucha frecuencia fibrosis intersticial, que aumenta la rigidez ventricular e interfiere con la contracción y relajación. A nivel hístico, se descubre incremento de colágeno y fibronectina, y la actividad de metaloproteinasas de matriz (y sus in-

hibidores) está muy claramente exaltada. Su tratamiento, en la esfera experimental, ha resultado remunerativo (Li et al.²⁹).

2. Cambios neurohormonales

Atañen al simpático y noradrenalina, eje renina-angiotensina-aldosterona, hipotálamo-hipófisis-vasopresina y endotelina, esencialmente.

a) En los años 60 de la pasada centuria, el grupo de Braunwald³⁰ puso en evidencia la *participación del simpático en el FC*, al detectar un neto incremento de noradrenalina circulante y depleción de catecolaminas en el miocardio insuficiente. Después se ha reconocido que esa depleción es el resultado de mayor liberación sin la contrapartida de una proporcionada recaptación (Hasking y otros³¹). Se está de acuerdo en que el *overdrive* simpático en el FC es importante, y cardiotóxicos los niveles de norepinefrina a los que el miocardio está expuesto³². En este sentido, las cosas son muy diferentes en el FC agudo y crónico. En aquél, la activación de noradrenalina y otros sistemas es adaptativa, en cuanto que permite luchar eficazmente contra el shock hipovolémico; en el crónico, esa fórmula hormonal se hace claramente maladaptativa, por incrementar tanto pre- como postcarga y desplazar la curva de Starling a una contractilidad desfavorable.

Se ha demostrado asimismo que la estimulación β -adrenérgica aumenta el tenor local de citoquinas proinflamatorias, que acentúan el deterioro. La reacción del miocardio frente a esta sobrecarga maladaptativa es evidente: se reduce la densidad de los recepto-

res β -adrenérgicos, las proteínas G de acoplamiento, la actividad adenilciclasa y la concentración intracelular de AMP cíclico³⁴. Por otra parte, se ha comprobado que la fosforilación de los β_1 -receptores (merced a la correspondiente kinasa) es un modo de protección desensibilizante de los mismos³⁵.

El uso de beta-bloqueantes en el FC crónico puede resultar de gran utilidad, a condición de una posología baja y vigiladamente creciente; se ha incorporado al arsenal terapéutico habitual.

b) Otro elemento de la fórmula hormonal en el FC es la respuesta exagerada del *eje renina-angiotensina-aldosterona*. La angiotensina II, cuyas concentraciones tanto plasmáticas como tisulares son elevadas, tiene efectos que pueden ser muy adversos sobre el miocardio desfalleciente: por su acción vasoconstrictora, eleva la postcarga del VI; procura remodelamiento, al operar hipertrofia miocitaria y a la vez proliferación fibroblástica³⁶, causando rigidez parietal —no sólo miocárdica sino también vascular— que mengua la *compliance* ventricular y arterial; promueve la apoptosis de los cardiomiocitos; estimula la secreción de aldosterona, ahorradora de sodio y predictiva por ende de un mal pronóstico. Débese tener presente en adición que existe una influencia mutua y peyorativa entre sistema adrenérgico y eje R-A-A².

De ello se infiere el interés que ha cobrado el uso de IECA, inhibidores de los receptores I de la angiotensina y antialdosterónicos (entre los que se

registra la novedad de eplerenona) en el manejo del FC crónico.

c) Es bien conocido que la *vasopresina* se sintetiza en hipotálamo anterior (núcleos supraóptico y paraventricular); a través del sistema porta-hipofisario pasa a neurohipófisis y de ahí a sangre. También está comprobado su papel en el FC: el alza de su nivel secretorio en esta tesitura, induce vasoconstricción, retención acuosa e hiponatremia dilucional.

d) Finalmente, el aumento de angiotensina II, norepinefrina y vasopresina, confluyen para elevar el tenor de *endotelina*. La endotelina-1 es vasoconstrictora y agente destacado en el remodelamiento ventricular³⁷. Se considera predictora del desenlace del FC³⁸.

3. Papel de las citoquinas en el FC

Las *citoquinas proinflamatorias* (TNF- α , IL-1 β , IL-6, etc.) ejercen una acción detetérea sobre el miocardio ya disfuncionante. Es especialmente importante el rol del factor de necrosis tumoral, tanto por sus acciones locales como sistémicas³⁹.

TNF α : se sobreexpresa en el músculo cardiaco como respuesta al estrés parietal derivado de la sobrecarga de volumen, induciendo reacción inflamatoria, proliferación celular y apoptosis, que a su vez acentúan el deterioro funcional. Su mayor tenor circulante es responsable de caquexia (recuérdese su denominación inicial como *caquectina*) y miopatía esquelética, que intensifican la fatiga típica del cardiaco descompensado.

La aplicación de fármacos destinados a frenar el exceso de esta citoquina proinflamatoria parece una vía lógica

de abordaje terapéutico. En tal sentido, cabe el recurso a anticuerpos monoclonales anti-TNF α : (infliximab, adalimumab, etc.) o a receptores de TNF libres, no vinculados a las células diana (etanercept), con los cuales hay ya alguna experiencia⁴⁰.

Abordaje diagnóstico

Las líneas-guía acordadas en 2001 por ACC/AHA⁴¹ y actualizadas en 2005² proponen una nueva clasificación de los pacientes afectos de FC crónico en la que se pone énfasis en el desarrollo y progresión del proceso, estableciendo 4 etapas evolutivas, desde A hasta D:

Etapa A.— Incluye a pacientes con factores de alto riesgo para FC, tales como enfermedad arterial coronaria, hipertensión o diabetes, sin ningún trasunto de repercusión cardiaca.

Etapa B.— Se sitúan en ella los sujetos en los que aún no existen síntomas, pero sí evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o deterioro de la función miocárdica.

Etapa C.— Como en la anterior, pero con síntomas clínicos de FC presentes o pasados.

Etapa D.— Con FC refractario, susceptible de estrategias terapéuticas especiales.

Esta clasificación no pretende sustituir a la de la NYHA: una es evaluatoria de la clínica y esta otra, la de ACC/AHA, tiene clara orientación hacia la terapia. Se incluyen por ello dos etapas (A y B) de sentido preventivo, tendentes a evitar a través de la medicación que el fracaso se haga sintomático. Eso parece correc-

to y lógico, aunque por definición en ellas no exista FC en marcha: y llamar FC crónico a lo que todavía no está consumado es una antítesis. De otra parte, denominar FC refractario al correspondiente a la etapa D es un relativismo, no debe considerarse en términos absolutos; precisamente hoy estamos convencidos de que a través de recursos *punte* es posible pasar de una situación en la que resultan insuficientes los recursos terapéuticos habituales a otra de mejor respuesta. Ese puente puede ser un dispositivo mecánico de ayuda ventricular o el recurso a la medicina de tipo regenerativo. Tras estas consideraciones generales, podemos abordar ya la encuesta diagnóstica del FC crónico, ponderando aquellos procederes que nos permiten su consecución. En este sentido, las líneas guía de ACC/AHA² nos plantean dos situaciones diferentes: exploración inicial y evaluaciones sucesivas.

Exploración inicial del paciente con posible FC crónico

La *historia clínica* (anamnesis y exploración física) es, como no podía ser de otra manera, elemento fundamental para la valoración del paciente. Es necesario hacer hincapié en el grado de tolerancia al ejercicio y así situar al enfermo en la clase NYHA que le corresponda, y detectar los cambios de volumen, es decir, el grado de retención de fluido: cambios en el peso, presión sanguínea sentado y en orto, grado de distensión venosa yugular (y reflujos a lo Plesh por la compresión abdominal), hepatomegalia (hígado doloroso, sensible, borde romo, en acordeón, salvo en las fases muy avan-

zadas con fibrosis sobreañadida), subcrepitantes en bases pulmonares, edema periférico, cianosis, etc.

El interrogatorio inicial ha de ponderar además otros dos aspectos:

- posibles síntomas derivados de un desorden no primitivamente cardíaco (v.g., anemia, disfunción tiroidea), con repercusión sobre la función miocárdica, e
- historia de consumo de sustancias cardiopélicas (alcohol, drogas ilícitas, ciertos agentes quimioterápicos, medicinas «alternativas» ...).

El *examen de laboratorio* incluirá obligadamente recuento hematológico completo, urinalisis, electrolitos séricos (Na, K, Ca, Mg), funcionalismo renal (urea y creatinina), glicemia en ayunas (y Hb glicosilada), perfil lipídico hemático, tests de función hepática y de funcionalismo tiroideo (especialmente TSH).

Se ha comprobado (Troughton⁴² y otros) el valor de la dosificación sérica de péptidos natriuréticos en el diagnóstico del FC: niveles elevados de BNP (*brain natriuretic peptide*) se asocian a una fracción de eyección ventricular baja, valores altos de presión de llenado, infarto agudo e isquemia miocárdica. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que existen otras condiciones que los incrementan, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el embolismo pulmonar. En todo caso, si el diagnóstico de FC es dudoso, un >BNP puede tener valor confirmatorio⁴³.

La *exploración instrumental* exige:

- Electrocardiograma de doce derivaciones, que nos instruirá acerca de los posibles trastornos del ritmo,

grado de isquemia miocárdica, cambios electrolíticos nocivos, etc.

– Las radiografías de tórax, PA y lateral, siguen siendo imprescindibles.

– La ecocardiografía bidimensional con Doppler acoplado es considerada como la técnica más útil en el diagnóstico del FC. En efecto, nos permite detectar tamaño del VI, fracción de eyección, anormalidades estructurales y funcionales del miocardio parietal y septal, estado de las válvulas y posibles flujos retrógrados, así como situación del pericardio.

– En determinadas circunstancias, puede ser aconsejable la ventriculografía con radionúclidos para asegurar volúmenes cardíacos y fracción de eyección.

– La arteriografía coronaria está indicada *d'emblée* cuando existe angina o hay signos inequívocos de isquemia (a menos que el paciente no sea adecuado para revascularización de algún tipo). En casos dudosos, esta exploración, si no mandataria, es razonable.

– También parece razonable la práctica de una prueba de esfuerzo con o sin medidas de intercambio gaseoso o saturación arterial de O₂, en aquellos sujetos en los que se debe delimitar hasta qué punto la limitación del ejercicio es debida a FC y no a otros factores ajenos a la función miocárdica. El ejercicio maximal con gasometría es obligado ante la eventualidad de un trasplante cardíaco.

Hay otra serie de exploraciones complementarias para casos específicos: *screening* para hemocromatosis, amiloidosis, colagenosis, disturbios del sueño, VIH, feocromocitoma... La

biopsia endomiocárdica puede ser rentable cuando de su resultado se derive una conducta terapéutica útil.

Valoraciones ulteriores o seriadas en el FC crónico

La valoración *clínica* es obligada en cada revisión, a fin de comprobar el grado de beneficio, si lo hay, reportado por las medidas terapéuticas.

En caso de existir modificaciones –sean en sentido positivo o negativo– se impone realizar una nueva *ecocardiografía*, para conocer si los cambios clínicos tienen un trasunto morfológico o funcional en paralelo.

En cuanto a datos de laboratorio, la monitorización de *electrólitos séricos y función renal* es sistemática, ya que la utilización de tiazidas, diuréticos del asa o antialdosterónicos y de IECA o ARA II es muy habitual y puede condicionar alteraciones de kaliemia inductoras de arritmias y de toxicidad digitálica, y el empeoramiento de la función renal obliga a modificaciones posológicas.

Hay ensayos en marcha para conocer si la determinación seriada de BNP es útil en el manejo ulterior de FC ya diagnosticado.

Las restantes exploraciones se atemperarán a los eventos evolutivos que surjan. Las predicciones pronósticas en cuanto a supervivencia son relativamente fiables en cuanto a las poblaciones incluidas en cada grupo considerado, pero resultan aleatorias para el caso individual.

Actitudes terapéuticas frente al fracaso cardíaco

Siguiendo el esquema clasificatorio de ACC/AHA, comentaremos de forma

sucesiva la pauta propuesta para cada una de las etapas consideradas, desde A hasta D.

A. Riesgo elevado de desarrollar fracaso cardiaco

Las medidas que cuentan con el mayor grado de evidencia, son:

1. Tratamiento de la hipertensión si está presente

De acuerdo con las convenciones VI y VII del *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*⁴⁴, la presión sanguínea del hipertenso debe reducirse a menos de 140 mm de sistólica y 90 mm de diastólica. A mayor abundamiento, si existe comorbilidad, el objetivo se sitúa en <130 y <85 respectivamente. Especialmente esto es obligado cuando se asocia diabetes mellitus.

El fámaco de primera elección debe ser aquél que mejor se acomode a la situación concreta del enfermo (comorbilidades, estado de órganos diana), pero los IECA y beta-bloqueantes cuentan con la ventaja de ser efectivos en la prevención del FC (UKPDS⁴⁵), siendo inferior la eficacia del alfa-bloqueo y calcioantagonistas (ALLHAT⁴⁶). En cambio, hay evidencia del papel protector de los diuréticos frente al FC (Staessen⁴⁷). También los ARA II (p.e., losartán e irbesartán) han demostrado su utilidad para reducir la frecuencia del FC. En todo caso, estas diferencias entre familias de antihipertensivos no cuentan mucho con relación a las complicaciones cardiovasculares en general.

2. Tratamiento de la diabetes

La diabetes incrementa de modo muy significativo la incidencia de FC en pacientes sin cambios en la geometría ventricular, y además acelera el progreso del FC ya en marcha. En el estudio conocido por las siglas DIABHYCAR⁴⁸, referido a pacientes con diabetes tipo 2, con más de 50 años y macroalbuminuria, un 4% de los enfermos desarrolló FC, que condujo al éxitus en el 36%. Parece que este riesgo es significativo en la mujer (multiplica por tres) y mucho menos en el varón. El clínico debe corregir con decisión la desviación glicémica, aunque no se haya demostrado todavía que un correcto control mengüe el riesgo de FC.

Recuérdese que en 1985, la OMS⁴⁹ propuso como criterios diagnósticos de diabetes una glicemia en ayunas de 140 mg/dL o 200 mg/dL a 2 h. postingesta de 75 g de glucosa. Estos límites fueron modificados por ADA (*American Diabetes Association*), en el sentido de rebajar el dintel de la glicemia basal a 124 mg/dL⁵⁰.

El tratamiento con IECA o ARA II reduce el riesgo de nefropatía diabética, y en concreto ramipril ha evidenciado capacidad para menguar infarto de miocardio, FC y muerte cardiovascular⁵¹.

3. Corrección de la dislipidemia

Es mandatario reducir el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a los límites recomendados, que por cierto han ido siendo cada vez más estrictos. Ya el *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP⁵²) en 2001 y en 2003 el

*Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice*⁵³, fijaron como objetivo valores inferiores a 100 mg/dL de LDL en pacientes en muy alto riesgo de coronariopatía. Más recientemente, el citado NCEP, en conjunción con ACC/AHA, han aconsejado colocar el umbral permisible de LDL a niveles por bajo de 70 mg/dL.⁵⁴ Las estatinas representan un recurso sumamente valioso, ya que a su actividad hipolipemiente unen otras como la antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y antitrombótica, etc.

4. Manejo del síndrome metabólico

En este síndrome confluyen una serie de factores de riesgo (hipertensión, hipertrigliceridemia y <HDL, hiperglicemia, adiposidad central) bajo el denominador común de resistencia a la insulina; ha pasado de ser una eventualidad incógnita (que recibió por ello la denominación de síndrome X: Reaven) a considerarse una plaga amenazante: según Kereiakes et al.⁵⁵, su prevalencia en USA rebasa el 20% entre sujetos de 20 o más años, llegando al 40% en el quinto decenio. Su alto riesgo cardiovascular (y por ende de FC), obliga a un enérgico tratamiento en esta etapa inicial.

5. Terapia antiaterosclerótica

En las líneas guía de ACC/AHA de 2005 se dice que en pacientes con alto riesgo para desarrollar FC, portadores de enfermedad arteriosclerótica conocida (sea coronaria, cerebral o periférica), resulta obligado su correcto tratamiento, siguiendo las directrices de la prevención secunda-

ria, dictadas en el *statement* (declaración) de ACC/AHA de 2001. En tal sentido, Yusuf et al. comunican que con el IECA ramipril han reducido la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus en esta población aterósica; aunque el FC no era punto final primario del ensayo, también se benefició de la terapia⁵¹.

6. Corrección de las arritmias.

Las taquiarritmias supraventriculares, en especial la fibrilación auricular, son motivo frecuente de hiposistolia, al reducir ostensiblemente el llenado ventricular. El control adecuado de la frecuencia ventricular (y aquí la digital tiene indicación específica) permite soslayar no pocas veces el FC.

7. Lucha contra las tiroidopatías.

Tanto el hiper- como el hipotiroidismo propenden a disfunción miocárdica. Un exceso de Tx y T3 puede conducir a cardiotireosis, más en sujetos de edad, en los que la fibrilación auricular es evento frecuente y a veces indeleble, que persiste aún tras alcanzar el eutiroidismo, según nuestra propia experiencia.

La hipotireosis mixedemógena propende a la hipertensión y a la cardiopatía coronaria, además de anemizar al paciente; todo lo cual favorece el FC.

8. Stop a conductas de riesgo

Se consideran como tales el consumo de tabaco, una ingesta alcohólica immoderada y el uso de sustancias ilícitas (cocaína, anfetaminas, heroína, drogas de diseño). La controversia respecto al alcohol se ha resuelto con dos aserciones:

- abstención absoluta en pacientes con historia de enolismo o con consumo actual elevado que presentan FC sin otra causa reconocible, y
- permisión de no más de un vaso de vino (o equivalente: *serving*) diario en todos los enfermos con disfunción ventricular izquierda⁵⁶.

B. Asintomáticos con anormalidades estructurales o remodelamiento

En esta etapa caben las siguientes recomendaciones:

1. *Medidas de la etapa A.*

Todas siguen siendo válidas en la etapa B.

2. *Pacientes con infarto agudo de miocardio.*

En abstracción de la fracción de eyección que presenten, los sujetos con historia de IAM, sea reciente o remota, son subsidiarios de una terapéutica con dos tipos de fármacos: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, y beta-bloqueantes, de acuerdo con las líneas guía para el manejo de enfermos con IAM y elevación de ST establecidas por ACC/AHA en 1999, revisadas en 2004 (Antman et al.⁵⁷). Para más detalles sobre el *modus operandi*, véase el párrafo correspondiente a la etapa C.

3. *Pacientes sin historia de IAM y con baja fracción de eyección.*

Los ensayos verificados con enalapril (SOLVD⁵⁸, Jong y cols.⁵⁹) concluyen que los IECA retrasan el inicio del FC clínico y aminoran el riesgo combinado de hospitalización y muerte en pacientes con FC silente y fracción de eyección baja, incluso si sufren cardiomiopatía no isquémica. No hay

al presente investigación paralela de los ARA II, pero se admite que representan una alternativa adecuada en los intolerantes a IECA.

Por lo que concierne a beta-bloqueadores, aunque no existen experiencias concretas en este campo, por asimilación a los casos de cardiopatía isquémica en los que ofrecen utilidad manifiesta (ensayo SAVE⁶⁰), son asimismo recomendados.

Se ha planteado la implantación de un dispositivo cardioversor-desfibrilador en este contexto.

C. Fallo cardiaco sintomático en el presente o pasado

Antes de abordar los recursos terapéuticos indicados en esta etapa, deben hacerse de entrada tres consideraciones:

- En primer lugar, que la doctrina explicitada en este párrafo concierne a pacientes en los que *el FC cursa con bajo gasto ventricular*. En todo caso, al final se hace una breve reflexión sobre la clase C con fracción de eyección normal o cuasinormal.

- En segundo término, existen una serie de *biomarcadores* que, en alguna manera, permiten predecir la aparición del FC clínico. Entre ellos, se cuentan:

- * Deterioro de la función renal, evidenciado por alza de creatinemia y, aún mejor, por la dosificación de cistatina C⁶¹.

- * Estado inflamatorio, revelado por eritrosedimentación acelerada o, más fielmente, por el alza de los niveles de proteína C reactiva⁶².

* Concentraciones séricas elevadas de endotelina-1, incluso con un valor predictivo superior al de los péptidos natriuréticos antes citados⁶².

* Un nivel bajo de natremia se asocia con incremento de la mortalidad a corto plazo por FC congestivo⁶⁴.

* La resistencia a la insulina predice la incidencia de FC crónico con independencia de otros factores de riesgo conocidos, incluyendo diabetes⁶⁵.

* Asimismo, apuntan hacia FC con funesto desenlace la constatación de retinopatía⁶⁶ y congestión de la mucosa digestiva apreciada por endoscopia⁶⁷.

– En tercer lugar, que el clínico no sólo ha de administrar la terapia que el enfermo requiere, sino también eludir la que puede resultar arriesgada o nociva claramente. En este sentido, hay que señalar *el riesgo que se corre con algunos grupos farmacológicos* tales como:

* Antiarrítmicos, entre los que sólo amiodarona y dofetilida parecen estar exentos de capacidad para reducir gasto y empeorar FC (Torp-Pedersen et al.⁶⁸).

* Calcioantagonistas, entre los que únicamente los vasoselectivos son fiables (Elkayan⁶⁹).

* Antiinflamatorios no esteroideos, de los que se exceptúa la aspirina, que aunque interacciona con los IECA, permite sin pena su uso simultáneo (Harjai et al.⁷⁰).

Dicho esto, revisaremos puntualmente los recursos terapéuticos que en la clase C de FC son habituales y hasta obligados.

1. Diuréticos

De empleo sistemático siempre que existen signos de exceso de fluido. Las tiazidas son preferibles cuando el paciente es hipertenso y su grado de congestión discreto, porque este grupo de diuréticos ejerce una actividad más persistente sobre los niveles de presión sanguínea. En caso de hiposistolia neta, los diuréticos del asa resultan más efectivos, e incluso puede plantearse el empleo por vía venosa de furosemida o ac. etacrínico. Los antialdosterónicos se citan luego entre los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona.

2. Inhibidores del eje R-A-A

a) Un haz extenso de experiencias ha confirmado que los *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina* (captopril, enalapril, ramipril, etc.) resultan eficaces en el manejo de los pacientes con FC sintomático actual o pasado, y deben ser aplicados sistemáticamente a menos que haya contraindicaciones a su uso o se hayan demostrado síntomas de intolerancia (angioedema, tos). Los IECA alivian los síntomas clínicos congestivos, aumentan la sensación de bienestar del paciente y pueden reducir el riesgo combinado de muerte u hospitalización. Estos beneficios se obtienen con cualquier grado de semiología y en abstracción de la existencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria^{71,72}. Se dice que durante la terapia crónica con IECA se produce un «escape» parcial del sistema renina-angiotensina, con tendencia a la recuperación de los niveles de esta última. Si tal

ocurre, hay margen para añadir ARA II o antagonistas de la aldosterona.

Se recomienda aplicar dosis estándar y no reducidas de IECA, pero en caso de mala tolerancia pueden menguarse, porque no existen grandes diferencias en los resultados terapéuticos con posologías elevadas o bajas.

b) Los *antagonistas de los receptores tipo I de la angiotensina* (candesartán, losartán, valsartán ...) han mostrado también beneficio para reducir mortalidad y hospitalizaciones. Y cuando se asocian a IECA, se alcanza una mayor reducción del volumen ventricular izquierdo. No obstante, dado el inferior volumen de las experiencias hasta ahora practicadas, hay consenso en recomendar ARA II en los pacientes intolerantes a IECA, como medicación por tanto de segunda línea^{73,74}.

Se usan dosis estándar salvo cuando existen presiones sanguíneas bajas (inferiores a 80 mm de sistólica), descenso del Na o una función renal deteriorada. En estos casos, la vigilancia ha de ser muy estrecha. Tanto con IECA como con ARA II hemos podido constatar eventualmente netas elevaciones en los niveles de nitrógeno ureico, expresión de menor flujo glomerular, que pueden retrogradar en plazo breve. De todas maneras, ha de prestarse atención a la posibilidad de estenosis arterial renal. Es obligado vigilar K sérico, en especial cuando se añaden antialdosterónicos.

c) En cuanto a los *antagonistas de la aldosterona*, es obligado recordar el amplio ensayo de Pitt et al.⁷⁵, en el que dosis bajas de espironolactona (12.5 mg, elevadas paulatinamente)

en pacientes FC clase IV de la NYHA y hospitalización reciente redujeron el riesgo de muerte de 46% a 35% (minoración en un cuarto) en el curso de dos años, menguando también la tasa de hospitalizaciones de modo significativo (35%). Existe un estudio más reciente con eplerenona en sujetos con una fracción de eyección igual o menor al 40%, evidencia clínica de FC o diabetes mellitus, dentro de las dos primeras semanas de sufrir un IAM. La mortalidad se redujo en casi dos puntos (13.6 a 11.8%) en un año⁷⁶.

Su empleo debe quedar limitado a un grupo selecto de pacientes con FC severo o moderadamente severo y descompensación reciente o disfunción precoz tras IAM. Es necesario tener en cuenta el riesgo de hiperkaliemia (K no superior a 5mE/L) y el estado de la función renal (creatininemia inferior a 2.5 mg en varones y 2 mg en mujeres). Por ello, su uso junto a IECA y ARA II no está definitivamente recomendado. La posología de inicio será 12.5 a 25 mg /día de espironolactona o 25 mg eplerenona.

3. Fármacos beta-bloqueantes

La capacidad frenadora del simpático que les define compensa su efecto inotropo negativo sobre miocardio. Existen tres fármacos que han ofrecido una positiva experiencia en el manejo de FC:

– De un lado, dos bloqueantes selectivos β_1 , bisoprolol y metoprol de lenta liberación.

– De otro, carvedilol, con actividad bloqueante α_1 , β_1 y β_2 .

Por lo tanto, el consejo terapéutico en relación al FC debe ceñirse a uno

de estos tres preparados. Con ellos, la experiencia ha sido amplia (más de 20.000 pacientes) y positiva. Mejoran la clínica hiposistólica, aumentan la sensación de bienestar y reducen el riesgo combinado de muerte u hospitalización^{77,78}.

Su empleo debe ser precoz y progresivo. No se trata de una medicación de segunda línea, apta para usar si los recursos previos no han obtenido el beneficio deseado, sino que deben ser instaurados desde el inicio de la terapia. La pauta de administración estriba en comenzar por dosis muy bajas, que se irán aumentando paulatinamente, bajo estricta vigilancia médica. Una vigilancia que será particular si el paciente tiene antecedentes de broncospasmo o su frecuencia cardíaca es baja.

4. Digital

Los glucósidos digitálicos representan sin duda el recurso más clásico para combatir el FC. Pero no el mejor: como dicen las líneas guía de ACC/AHA, su muy estrecho margen riesgo/beneficio y su nula influencia en punto a mortalidad han rebajado la inveterada devoción por este tipo de fármacos. Por ello, el *Update* de 2005 el Comité de Redacción de esas líneas guía ha rebajado su preeminencia, pasándolo de la clase I (evidencia absoluta de beneficio) a la IIa (beneficio menos indiscutible²). Seguimos sin embargo de acuerdo en el beneficio que proporciona cuando el FC de bajo gasto cursa con fibrilación auricular.

Es interesante recoger aquí el trabajo de Adams et al., que en un análisis

retrospectivo concluyen un beneficioso efecto de digoxina sobre la morbilidad y no exceso de mortalidad a condición de mantener concentraciones séricas entre 0.5 y 0.9 ng/ml, en tanto que las más elevadas (iguales o superiores a 1.2 ng/ml) son nocivas⁷⁹.

5. Control de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita

El recurso al cardioversor-desfibrilador implantable (CDI) está indicado de modo preferente, a título de prevención secundaria, en sujetos con síntomas FC y bajo gasto cuando tienen antecedentes de paro cardíaco, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular con repercusión hemodinámica².

A título de prevención primaria, el CDI debe aplicarse en pacientes con cardiopatía isquémica si han sufrido IAM 40 días o más antes y ofrecen un gasto bajo, con una fracción de eyección igual o menor al 30%, a condición de tener síntomas de clase II o III (NYHA), terapia médica óptima y una esperanza de vida superior a un año. Si la patología no es isquémica, con iguales condicionamientos es útil CDI aunque con menor grado de evidencia⁸⁰.

La muerte súbita se reduce apreciablemente por este dispositivo, y con ello la mortalidad general. En los demás casos, la terapia médica con amiodarona es recomendable, evitando los frecuentes descargas que CDI impone al paciente. No pueden empero olvidarse las múltiples acciones indeseables de este fármaco, que se refieren a tiroides, toxicidad pulmonar y hepática, neuropatías, etc^{81,82}.

6. Resincronización cardiaca

En casos de disineria ventricular, revelada en el ECG por un QRS ancho (típico p.e. en el bloqueo de rama izquierda), la resincronización por marcapasos atrial y biventricular cumple una función notable: aminora el volumen telesistólico, aumenta la fracción de eyección, facilita la regresión sintomática, mejora la calidad de vida y reduce complicaciones y riesgo de muerte (Cleland et al.⁸³). Al respecto, la experiencia es ya amplia (referida a más de 4000 pacientes) y convergente: ha de utilizarse si la medicación óptima no obtiene los resultados clínicos apatecidos, pudiendo combinarse con CDI en su caso.

7. Otras medicaciones de empleo selectivo

En este apartado se incluyen *nitratos* e *hidralazina*. Los primeros, provistos de acción vasodilatadora capaz de reducir postcarga y moderar el retorno venoso, es clásico que reduzcan tanto la disnea de esfuerzo como la que surge durante el reposo nocturno. El compuesto más utilizado es el dinitrato de isosorbide, y en el caso del FC se asocia casi sistemáticamente a hidralazina, de la que en forma aislada no existen ensayos valorables.

La combinación hidralazina-dinitrato de isosorbide tiene carta de naturaleza por haber demostrado su eficacia en ensayos retrospectivos (Loeb et al.^{84a}) y en otro confirmatorio llevado a cabo en población negra (Taylor et al.^{85b}). Hay acuerdo para su empleo en pacientes con FC sintomático y bajo gasto que ya consumen IECA y beta-bloqueante, y a su pesar tienen clínica persis-

tente. Las reacciones adversas y el considerable número de tabletas son causa de una adherencia baja a esta terapia.

8. Ejercicio

En contra de la tendencia al reposo –que conduce al descondicionamiento físico– recomendada antaño, la pauta terapéutica actual incluye entrenamiento por ejercicio, verificado sistemáticamente, para todos los pacientes con FC sintomático con fracción de eyección reducida.

9. Fármacos y otros procederes en ensayo

Es obvio que en este campo la investigación de nuevos fármacos prosigue sin descanso. Entre los que se encuentran en fase III, podríamos destacar:

- Antagonistas de la vasopresina y sus receptores^{85a}.
- Inhibidores de la rho-kinasa^{85b}.
- Péptido liberador de hormona del crecimiento (*gherlin*)^{85c}.

También se prometen avances tecnológicos concernientes a:

- Monitores hemodinámicos.
- Dispositivos de soporte cardiaco interno.
- Contrapulsación externa.
- Dispositivos para la reducción del volumen intravascular.
- Trasplante de células madre.
- Trasplante cardiaco.

De estos dos últimos tópicos se lleva a cabo una posterior actualización, una vez concluido el comentario sobre el manejo de la etapa D del FC.

10. Apéndice: terapia del FC con gasto conservado

Se ha hecho cada vez más evidente que no pocos pacientes en FC etapa C

mantienen un gasto aceptable, preservado o relativamente normal. Esta situación incide más en sujetos de edad y del sexo femenino, en especial cuando coexisten hipertensión, diabetes mellitus, coronariopatía o fibrilación auricular, por lo demás circunstancias harto frecuentes.

En estos casos, además del cálculo de la fracción de eyección mediante ecocardiografía, puede afianzarse el diagnóstico si se comprueba enlentecimiento de la velocidad de relajación ventricular, anormalidad característica de una presión de llenado elevada, con volumen y contractilidad del VI normales⁸⁶.

Tal modalidad de FC no tiene necesariamente mejor pronóstico: morbilidad y mortalidad son casi tan importantes como en el FC sistólico, con bajo gasto. No existen amplios ensayos clínicos controlados a su respecto, recomendándose el control estricto de los factores causales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca, coronariopatía, etc.)⁸⁷.

Parece obvio que si se demuestran signos de fallo congestivo, con exceso de volumen, una terapia depletiva con diuréticos es correcta y hasta obligada. También está claro que los fármacos dotados de acción inotrópica positiva (caso de la digital, p.e.) deben evitarse. Hay informes de que los inhibidores del eje R-A-A y los calcio-antagonistas pueden rendir beneficio⁸⁸.

De todos modos, la terapia del FC de tipo diastólico es manifiestamente mejorable.

D. Etapa final refractaria del FC

Por definición, el fracaso refractario implica tratamiento médico óptimo pese al cual el paciente sigue sintomático. Por tanto, se trata de medidas adicionales en casos en que los recursos del apartado anterior no son suficientes.

El pronóstico en esta etapa es francamente malo: en más del 50% de los casos, la muerte se produce antes de cumplirse el primer año.

Dos objetivos podemos plantear en esta tesitura: tratar de mantener este estatus el mayor tiempo posible y con una calidad de vida aceptable, e intentar invertir la situación, de manera que ese corazón que ha llegado a D vuelva C.

A. En el primer sentido, ACC/AHA recomienda:

1. Manejo del estado fluido.

El control de la retención líquida ha de ser muy riguroso, superior incluso al de la fase previa. Los recursos son obviamente iguales, si bien la vía venosa para los diuréticos del asa puede ser de superior eficacia.

2. Vasodilatadores periféricos y agentes inotrópicos vía venosa.

Hay enfermos en los que ha de mantenerse la infusión venosa continua de dobutamina como vasodilatador o de inotropos (+) tipo milrinona (nesiritida más recientemente). En general, se trata de pacientes hospitalizados, pero también cabe trasladar esta carga al medio domiciliario, si ello comporta una vida estimable o como recurso «puente» hasta el trasplante cardíaco. En otras ocasiones las infusiones pueden ser intermitentes^{89,90}.

3. Estrategias mecánicas y quirúrgicas.

El *trasplante cardiaco* es actualmente la única solución quirúrgica para el tratamiento de FC refractario. De él se trata con cierta extensión más adelante.

Eventualmente, la *reparación quirúrgica de una válvula mitral* netamente insuficiente por mor de la remodelación resulta hemodinámicamente rentable⁹¹. Un procedimiento de *aneurismectomía* puede beneficiar a pacientes con cardiopatía isquémica, aunque no se ha ponderado aún su valor en el manejo del FC⁹².

B. La pretensión de alcanzar *un procedimiento que sirva de plataforma* para hacer retroceder la condición del paciente a una etapa anterior y más favorable ofrece algunas esperanzas. En este sentido, y aún con todas las reservas, es de mencionar el trabajo de Birks et al., aparecido muy recientemente en New England (2006)⁹³. Esa plataforma incluye dos fases:

- En la primera, se aplica al paciente un dispositivo de asistencia ventricular que permite utilizar una medicación anti-remodelamiento, que incluye IECA, ARA II, beta-bloqueantes no selectivos y antialdosterónicos.
- En una segunda fase, en un intento de prevenir la atrofia miocárdica, se ha de reemplazar el beta-bloqueante no selectivo por un bloqueo selectivo β_1 más un agonista selectivo β_2 tipo clenbuterol.

Los resultados son relativamente alentadores: de 27 pacientes en principio seleccionados, 15 completaron el curso

terapéutico y 11 de ellos se recuperaron lo suficiente como para suprimir el soporte ventricular; dos murieron tras el explante pero los restantes sobrevivieron más de 2 años (tasa actuarial de supervivencia del 90.9% a 1 año y 81.8% a 4 años).

Es lógico esperar otras iniciativas, similares o diferentes a la de Birks et al., antes de sentar una doctrina definitiva.

Trasplante cardiaco

Vaya por delante este aserto: el trasplante cardiaco es la única modalidad terapéutica con capacidad resolutive frente al FC refractario. Ello justifica nuestra atención en esta revisión terapéutica.

Hace ya más de tres décadas se iniciaron los trasplantes de corazón (TC). Los trabajos pioneros de Shumway et al., precedidos de una suficiente experiencia de laboratorio, allanaron el camino para conseguir una tal proeza científica. Con esta perspectiva, podemos ahora analizar sus nuevos horizontes, referidos tanto a la selección de receptores como a la de donantes, técnicas quirúrgicas, control de la reacción inmune y vigilancia del rechazo, considerando la llamada vasculopatía del injerto cardiaco⁹⁴.

1. Selección de receptores.

Resaltan estos hechos:

- Se ha producido una *liberalización en cuanto a la selección de receptores*, de tal modo que la edad ya no es una barrera infranqueable, ni lo son tampoco las enfermedades que el receptor soporte:

* En lo concerniente a edad, el porcentaje de receptores con más de 65 a.

ha ascendido hasta el 9 % en 2004; bien es verdad que parece aconsejable que en sujetos jóvenes sean implantados corazones de edades menores que los que se aplican a pacientes de edad más avanzada⁹⁵.

* Muchas contraindicaciones tradicionales no han impedido realizar TCs exitosos: nos referimos a diabetes, amiloidosis, VIH, VHB y C, hipertensión pulmonar o daño hepático o renal irreversibles^{96,97,98}.

– Pese a esta liberalización, *los resultados de TC son cada vez mejores*. La mortalidad operatoria (dentro de los 90 días postinjerto), ha pasado de 16 % en los 80 a 14 % en los 90, situándose ahora en un 7 %⁹⁹.

– Los *dispositivos de asistencia ventricular* han representado un avance que se califica de revolucionario en los pacientes con FC refractario, porque con su carácter de puente han reducido las urgencias y mejorado la mortalidad operatoria y la supervivencia postrasplante. Hay una ventana de oportunidad para el TC que va desde las dos semanas a los seis meses tras aplicar el dispositivo¹⁰⁰.

– Un gran impacto ha causado el estudio de West et al., que apoyándose en la inmadurez del sistema del complemento en los lactantes (necesario para lanzar la reacción contra isohe-maglutininas A y B en los AB0 incompatibles) consiguen TC exitosos en el primer año de la vida usando *corazones de sujetos discordantes en el grupo sanguíneo*¹⁰¹.

2. Selección y manipulación de donantes.

– La donación multiorgánica se ha hecho más fructífera con la implantación del *concepto de muerte cerebral* (o troncoencefálica), acortándose así el tiempo de isquemia.

– Aún mejora la calidad del injerto por la «resucitación» del donante usando *hormonas tiroideas, vasopresina, corticosteroides e insulina*, con la pretensión de optimizar la función de los órganos, incluyendo la contractilidad miocárdica.

– El empleo de *corazones de sujetos de menor edad* (inferior a 40 años) sin duda comporta mejores perspectivas de supervivencia que los de edad superior a 40 años; pero aún es peor la de los que siguen en lista de espera sin recibir el TC: a un año vista, los porcentajes son del 85-75 %-24 % respectivamente¹⁰².

– *El tiempo de isquemia* tolerado para conseguir un resultado favorable en el aloinjerto cardiaco no debe superar las 4 horas. Aunque este ha sido hasta ahora el consenso, y la comunicación oficial de la *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) muestra que dicho tiempo es predictor de la mortalidad a 1 y 5 años, hay ya evidencia de buenos resultados con tiempos de isquemia > 240 minutos^{103,104}.

3. Técnicas quirúrgicas.

Es clásica la división de este capítulo en dos partes: *trasplante ortotópico* (sustitución del corazón nativo por el del donante) y *trasplante heterotópico* (con colocación del corazón donado «a hombros» del nativo).

– En el primer caso, las técnicas han variado con el paso del tiempo:

* La inicial o clásica de Lower-Shumway, en la que la anastomosis es batrial (manguito de ambas aurículas nativas con los atrios del donado)¹⁰⁵.

* La modificación de Sievers et al. (1991), donde la anastomosis es bicaval, para preservación de la aurícula derecha, manteniendo la izquierda como en la técnica anterior¹⁰⁶.

* El trasplante ortotópico cardiaco total, que supone la eliminación completa del corazón nativo, con anastomosis venosas a ambos lados (cavales y pulmonares)¹⁰⁷.

En el presente, predomina la segunda opción, porque respeta mejor la geometría y función del atrio derecho y su contribución al llenado ventricular, con reducción de la tasa de insuficiencia tricuspídea y disfunciones del nódulo sinusal, en comparación con la técnica primitiva. La tercera es técnicamente más difícil y corre el riesgo de dehiscencias en las suturas de venas pulmonares⁹⁴.

– El trasplante heterotópico tiene una fecha célebre: la primera operación de Barnard, en 1974. Su utilización era explicable ante la alta incidencia de rechazo y patología en el injerto, pero hoy día no está en general justificada, por el progreso en las técnicas para la supervivencia del injerto y las posibilidades derivadas de los dispositivos de asistencia ventricular¹⁰⁸.

Tiene, no obstante, dos indicaciones: la hipertensión pulmonar severa, que puede no ser soportada por un neoventrículo no entrenado, y una discordancia de tamaño entre ambos corazones. Los inconvenientes del tras-

plante heterotópico incluyen tromboembolismo periférico (inercia del VI nativo) y compresión pulmonar referida a lóbulo medio y bases; la mortalidad es claramente superior^{109,110}.

4. *Procederes de inmunosupresión.*

Ha sido un capítulo de muy notables avances.

– En el presente, *la inmunosupresión recurre a una tripleterapia*: corticoides, ciclosporina y micofenolato mofetil. Los primeros son fármacos insustituibles en la fase inicial, durante los primeros 6 meses, que representan la etapa más proclive al rechazo. Después, puede intentarse la inmunosupresión *steroid-free*, contando con las otras dos drogas. Ciclosporina ha sido clave en la tolerancia al injerto de órganos sólidos a través de una inhibición de calcineurina; su actividad puede ser alcanzada también con tacrolimus. Micofenolato (o su alternativa, la azatioprina), exhiben una alta capacidad antiproliferativa¹¹¹.

– *La inducción a la inmunosupresión* añadiendo daclizumab o basiliximab a la tripleterapia mengua significativamente el número de rechazos. Son anticuerpos monoclonales para el receptor CD-25 (diana de la interleuquina-2) humanizados, es decir, que contienen una región variable murina para enlace antigénico y una región fija de tipo humano, reduciéndose la inmunogenicidad a $< 1\%$ ¹¹².

– *Los fármacos inhibidores de la señal endocelular*, de los que es paradigma sirolimus (rapamicina) y entre los que también encuentra everolimus, son capaces de frenar el estímulo proliferativo del sistema lin-

focitario inmune inducido por las citoquinas (IL-2, 4 y 6), deteniendo el ciclo celular en G1. Pueden ser utilizados como recurso ante el rechazo refractario y tienen una actividad sinérgica con los anti-calcineurínicos, porque inhiben la señal en vías no calciodependientes. Están indicados frente a una degradación de la función renal que impida la aplicación de ciclosporina y además pueden quizá prevenir el progreso de la vasculopatía del aloinjerto cardiaco, que se comenta después^{113,114}.

Al-kahldi et al.⁹⁴ aconsejan reservar este valioso recurso en los 6 primeros meses, porque su gran capacidad antiproliferativa dificulta la cicatrización de la herida operatoria, propendiendo a dehiscencias, con mediastinitis subsecuente.

5. Vigilancia del rechazo.

Hasta ahora se ha venido realizando a través de la *biopsia endomiocárdica*, clasificando sus resultados según el sistema de graduación acordado en Stanford (1973-4). Hace posible la diferenciación de la reacción inmune de otras causas de fallo del injerto (miocarditis, vasculopatía) y permite reconocer el carácter humoral o celular del rechazo en marcha y su clasificación en ligera, moderada y severa¹¹⁵.

En un futuro próximo, se espera obviar la agresión que la biopsia implica mediante del reconocimiento molecular de la *expresión genética en las células responsables* (linfocitos, NK y monocito-macrófagos), discerniendo así su grado de activación y

anticipándose al daño miocárdico incluso¹¹⁶.

6. Vasculopatía del injerto cardiaco.

Conocida asimismo como *rechazo cardiaco crónico* y *enfermedad arterial del trasplante*, se caracteriza histológicamente por injuria endotelial, hiperplasia intimal y proliferación del músculo liso vascular, que propenden a la obliteración luminal. Su frecuencia es elevada: al cabo de 5 años, hasta el 40% de los injertos la sufren, y en un 7% de casos causa muerte o necesidad de retrasplante¹¹⁷.

Su etiopatogenia es discutida y multifactorial, en parte inmunológica y en parte ajena a ella. En el último sentido, cuentan edad de donante y receptor, grado de identidad antigénica HLA entre ambos, injuria de isquemia-reperfusión, factores de riesgo coronario (hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina), posible infección por citomegalovirus y rechazos recurrentes^{118,119}.

Su manejo implica:

- Medidas de prevención tales como control de factores de riesgo, diltiazem, estatinas, IECA, sirolimus o everolimus y micofenolato mofetil.
- Medidas de terapia, que incluyen sirolimus, angioplastia coronaria, cirugía de *by-pass*, medicación para FC y, en último término, retrasplante¹²⁰.

Medicina regenerativa miocárdica

Dice W. C. Frishman comentando un artículo de Linke et al., aparecido en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*¹²¹: «La era de la terapia con células madre para el tratamiento del infarto de miocardio, FC crónico y envejecimiento mio-

cárdico está aquí». Esta frase no debe tomarse con excesivo optimismo, ya que por el momento nos encontramos con un recurso en ensayo de resultados aún no definitivamente concluyentes. Por eso, resulta más realista el título del *Editorial* de Rosenzweig en *New England*: «Terapia celular cardiaca - Resultados mixtos de células mixtas»¹²².

En el campo de la experimentación animal, hay trabajos sobre dramáticas mejorías de la función cardiaca tras el IAM inducido mediante la transferencia de células derivadas de la médula ósea capaces de regenerar miocardiocitos (Orlic et al.) o promover neovascularización (Kocher et al.). El citado Linke, refiere sus resultados en perros sometidos a infarto experimental mediante oclusión microcristalina de la descendente anterior, seguida de la inyección intramiocárdica de dos factores de crecimiento, HGF (factor de crecimiento hepatocitario) e IGF 1 (factor de crecimiento *insulin-like 1*), derivados de los propios miocardiocitos. Se constata la marcada recuperación contráctil del miocardio necrosado, así como la recuperación miocardiocitaria con sus características estructurales. Los autores de esta experiencia concluyen que las células madre del corazón del perro son autorrenovables, clonogénicas y multipotentes, capaces además de segregar los mentados factores de crecimiento^{123,124,125}.

A nivel de experimentación humana, los resultados son más discordantes, aunque dignos de mención. El ensayo más destacado por su volumen se titula REPAIR-AMI (*Reinfusions of*

Enriched Progenitor Cell and Infarct Remodeling, in Acute Myocardial Infarction), publicado recientemente por Schächinger y cols., que engloba 101 pacientes sometidos a terapia de infusión coronaria de células madre de médula ósea, en comparación con otro grupo similar de infusión de placebo, valorando la fracción de eyección de VI mediante angiografía ventricular. A los 4 meses, se evidencia en el primer grupo un incremento del gasto significativo (5.5 % vs. 3.0 %), y al año una reducción combinada de eventos clínicos adversos¹²⁶.

En el mismo sentido se decanta el TOPCARE-CHD de Assmus et al.¹²⁷, dirigido a sujetos con infarto más lejano (3 o más meses antes) y portadores de disfunción ventricular: 24 pacientes del grupo recibieron una infusión de células progenitoras de sangre circulante, 28 de células de médula ósea y 23 quedaron sin infusión. Los de células medulares, a los tres meses obtuvieron un aumento de la fracción de eyección de 2.9 % sobre los otros dos grupos.

En su conjunto, informes alentadores aunque discretos.

En cambio, no han sido positivos los ensayos designados como BOOST (Wollert et al.), ASTAMI (Lunde et al.) y el de Janssens y cols., aparentemente utilizando técnicas similares para proporcionar células madre de origen medular. Por tanto, la decisión final dependerá de nuevas y más amplias experiencias. El consenso del grupo de trabajo de la *European Society of Cardiology*, referente a la investigación clínica del uso de células madre autólogas para la reparación

del corazón, marcará las pautas de la investigación futura^{128,129,130,131}.

En tanto se consuman éstas, debemos hacer algunas reflexiones:

– La primera es que la medicina regenerativa se ha aplicado unilateralmente a corazones disfuncionantes tras infarto de miocardio reciente o más lejano. Pero nada se opone a su utilización en el FC de otra naturaleza, reconociendo que la remodelación cardíaca conlleva suficiente apoptosis miocitaria.

– Posiblemente, no todos los corazones con FC crónico sean subsidiarios de esta terapia regenerativa: es verosímil que los resultados sean superiores si se circunscribe a enfermos de

peor pronóstico, con infartos extensos o muy deficiente función de VI.

– No conocemos íntimamente si la posible influencia benéfica depende en el humano de la proliferación de neomiocitos derivados de células madre medulares o si se trata de células originadas en el propio miocardio, a impulsos de secreción paracrina de factores de crecimiento o citoquinas. De cualquier manera, no sería el primer recurso terapéutico eficaz del que desconocemos su acción final.

En todo caso, la historia sigue ...afortunadamente. ◀

J. M.^a Sillero Fernández de Cañete,
Consejero-Director del I.E.G. Médico Internista.

1. HUCKABEE, W.; CASTEN, G.; HARRISON, T.: «Experimental hipovolemic heart failure: its bearing on certain general principles of heart failure». *Circulation*. 1950. 1:343-356.
2. HUNT, S. A.; ABRAHAM, W. T.; CHIN, M. H. et al.: «ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult». *Circulation*. 2005. 112:1825-1852.
3. FRANCIS, G. S.; PIERPONT, G. L.: «Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy». In: Shaver et al. *Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differential Diagnosis, and Management*. Pa: FA Davis. Philadelphia, 1988.
4. AMERICAN HEART ASSOCIATION.: «*Heart Disease and Stroke Statistics: Update 2005*». Dallas (Tex). AMA, 2005.
5. AMERICAN HEART ASSOCIATION.: «*Heart and Stroke Statistical Update*». Dallas (Tex). AMA, 1999.
6. OLIVETTI, G.; MELISSARI, M.; CASPASSO, J. M. et al.: «Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy». *Circ. Res.* 1991. 68:1560-1568.
7. BRAUNWALD, E.; BRISTOW, M.R.: «Congestive heart failure: fifty years of progress». *Circulation*. 2000. 102:IV-14.
8. POOL, P. E.; SPANN, J. F. JR.; BUCCINO, R. et al.: «Myocardial high energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure». *Circ. Res.* 1967. 21:365-373.
9. INGWALL, J. S.: «Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve?». *Circulation*. 1993. 87(suppl VII):VII.58-VII.62.
10. NACIMBEN, I.; INGWALL, J. S.; PAULETTO, P. et al.: «Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium». *Circulation*. 1996. 94:1894-1901.
11. NEUBAUER, S.; HORN, M.; NAUMANN, A. et al.: «Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy». *Circulation*. 1997. 96:2190-2196.
12. NAKAO, K.; MINOBE, W. A.; RODEN, R. L. et al.: «Myosin heavy chain gene expression in human heart failure». *J. Clin. Invest.* 1997. 100:2362-2370.
13. ANDERSON, P. A. W.; GREIG, A.; MARK, T. M. et al.: «Molecular basis of human troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart». *Circ. Res.* 1995. 86:386-390.
14. MORANO, I.; HADICKE, K.; HASSES, H. et al.: «Changes in essential myosin light chain isoforms expression provide a molecular basis of isometric force in the failing human heart». *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997. 29:1177-1187.
15. PAGANI, E. D.; ALOUSI, A. A.; GRANT, A. M. et al.: «Changes in myofibrillar content and Mg-ATPase activity in ventricular tissues from patients with heart failure caused by coronary artery disease, cardiomyopathy, and mitral valve insufficiency». *Circ. Res.* 1988. 63:380-385.
16. BEUCKELMANN, DJ.; NÄBAUER, M.; ERDMANN, E.: «Intracellular calcium handling in isolates ventricular myocytes from patients in terminal failure». *Circulation*. 1992. 85:1046-1055.
17. SWINGER, R. H. G.; MUNCH, G; BOLCK, B. et al.: «Reduced Ca²⁺-sensitivity of SERCA in failing human myocardium due to reduced serine 16 phospholamban phosphorylation». *J. Mol. Cell Cardiol.* 1999. 31:479-491.
18. HASENFUSS, G.; SCHILLINGER, W.; LENHART, S. E. et al.: «Relationship between Na⁺-Ca²⁺ exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium».
19. HEIN, S.; KISTIN, S.; HELING, A. et al.: «The role of cytoskeleton in heart failure». *Cardiovasc. Res.* 2000. 45:272-278.
20. TOWBIN, J. A.: «The role of cytoskeletal proteins in heart failure». *Curr. Opin. Cell Biol.* 1998. 10:131-139.
21. BRISTOW, M. R.; GINSBURG, R; MINOBE, W. A. et al.: «Decreased catecholamine sensitivity and β-adrenergic-receptor

- density in failing human hearts». *New Engl. J. Med.* 1982. 307:205-211.
22. MILANO, C. A.; ALLEN, L. F.; ROCKMAN, H. A. et al.: «Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the β_2 -adrenergic receptor». *Science.* 1994. 264:562-566.
 23. SABBAH, H. N.: «Apoptotic cell death in heart failure». *Cardiovasc. Res.* 2000. 45:704-712.
 24. GROSSMAN, W.; JONES, D.; MC LAURIN, L. P.: «Wall stress and pattern of hypertrophy in the human left ventricle». *J. Clin. Invest.* 1974. 56:56-64.
 25. GERDES, A. M.; KELLERMAN, S. E.; MOORE, J. A. et al.: «Structural remodeling of cardiac myocytes from patients with chronic ischemic heart disease». *Circulation.* 1992. 86:426-430.
 26. MOKKENTIN, J. D.; LU, J-R; ANTOS, C. L. et al.: «A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy». *Cell.* 1998. 93:215-228.
 27. ZHU, W.; ZOU, Y.; SHIOJIMA et al.: «Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II and calcineurin play critical roles in endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy». *J. Biol.Chem.* 2000. 275:15239-15245.
 28. ANAND, I. S.; LIU, D.; CHUGH, S. S. et al.: «Isolated myocyte contractile function in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction». *Circulation.* 1997. 96:3974-3984.
 29. LI, Y. Y.; BING, O. H.; LONG, X. et al.: «Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart». *Circulation.* 1998. 98: 1728-1734.
 30. CHIDSEY, C. A.; BRAUNWALD, E.; MORROW, A. G. et al.: «Myocardial norepinephrine concentration in man: effects of reserpine and on congestive heart failure». *N. Engl. J. Med.* 1986. 269:653-658.
 31. HASKING, G. J.; ESLER, M. D.; JENNINGS, J. L. et al.: «Norepinephrine spillover to plasma in patients with chronic congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity». 1986. 76:615-621.
 32. BRISTOW, M. R.: « β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure». *Circulation.* 2000. 101:558-569.
 33. MURRAY, D. R.; PRABHU, S. D.; CHANDRASEKAR, B.: «Chronic β -adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression». *Circulation.* 2000. 101:2338-2341.
 34. BRISTOW, M. R.: «Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure». *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. 22(suppl a):61-71.
 35. UNGERER, M.; BOHM, M.; ELCE, J. S. et al.: «Altered expression of β_1 -adrenergic receptor kinase and β_1 -adrenergic receptors in the failing human heart». *Circulation.* 1993. 867:454-463.
 36. WEBER, K. T.: «Extracellular matrix remodeling in heart failure». *Circulation.* 1997. 96:4065-4082.
 37. KIRCHENGAST, M.; MUNTER, K.: «Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999. 221: 312-325.
 38. PACHER, R.; STANEK, B.; HULSMANN, M. et al.: «Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure». *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. 27:633-641.
 39. TORRE-AMIONE, G.; KAPADIA, S.; LEE, J. et al.: «Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis receptors in the failing human heart». *Circulation.* 1996. 93: 704-711.
 40. DESWAL, A.; BOZKURT, B.; SETA, Y. et al.: «Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure». *Circulation.* 1999. 99:3224-3226.
 41. HUNT, S. A.; BAKER, D. W.; CHIN, M. H. et al.: «ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 44:E1-E211.

42. TROUGHTON, R. W.; FRAMPTON, C. M.; YANDLE, T. G. et al.: «Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations». *Lancet*. 2000. 355:1126-1130.
43. BING, R. L.: «The biochemical basis of myocardial failure». *Hosp. Prac.* 1983. 18:93-112.
44. CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R. et al.: «Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure». *Hypertension*. 2003. 42:1206-1252.
45. UKPDS 38. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: «Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes». *BMJ*. 1998. 317:703-713.
46. THE ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT TO PREVENT HEART ATTACK (ALLHAT): «Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic». *JAMA*. 2002. 288:2981-2997.
47. STAESSEN, J. A.; WANG, J. G.; THIJS, L.: «Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a metaanalysis». *Lancet*. 2001. 358:1305-1315.
48. VAUR, L.; GUERET, P.; LIEVRE, M. et al.: «Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study». *Diabetes Care*. 2003. 26:855-860.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION: «Diabetes mellitus, report of a study group». *Who Tech. Rep. Ser. N.º 727*. Geneva Switzerland.
50. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS: «Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus». *Diabetes Care*. 1997. 20:1183 -1197.
51. YUSUE, S.; SLEIGHT P.; POGUE, J.; BOSCH, J.; DAVIES, R.; for the heart outcomes prevention evaluation study: «Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, of cardiovascular events in high risk patients». *N. Engl. J. Med.* 2001. 345:861-869.
52. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS: «Executive summary of Third Report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)». *JAMA*. 285:2486-2497.
53. DE BAKER, G.; AMBROSIONI, E.; BORCH-JOHNSEN, K. et al.: «European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice». *Eur. Heart J.* 2003. 24:1601-1610.
54. GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; MERZ, N. et al.: «Implication of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines». *Circulation*. 2004. 110:227-239.
55. KEREIAKES, D. J.; WILLERSON, J. T.: «Metabolic syndrome epidemic». *Circulation*. 2003. 108:1552-1553.
56. ABRAMSON, J. L.; WILLIAMS, S. A.; KRUMHOLZ, H. M.; VACCARINO, V.: «Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons». *JAMA*. 201:285:1971-1977.
57. ANTMAN, E. M.; ANBE, D. T.; ARMSTRONG, P. W. et al.: «ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction)». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 44:E1-E211.
58. THE SOLVD INVESTIGATORS.: «Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions». *N. Engl. J. Med.* 1992. 327:685-691.

59. JONG, P.; YUSUF, S.; ROUSSEAU, M. F. et al.: «Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study». *Lancet*. 2003. 361:1843-1848.
60. VANTRIMPONT, P.; ROULEAU, J. L.; WUN, C. C. et al., for the SAVE Investigators.: «Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study». *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. 29:229-236.
61. SARNAK, M. J.; KATZ, R.; STEHMAN-BREEN, C. O. et al.: «Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults». *Ann. Intern. Med.* 2005. 142:497-505.
62. CHIRINOS, J. A.; ZAMBRANO, J. P.; CHAKKO, S. et al.: «Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy». *Am. J. Cardiol.* 2005. 95:88-90.
63. VAN BENEDEN, R.; GURNÉ, O.; SELVAIS, P. L. et al.: «Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: A 7-year follow-up study». *J. Card. Fail.* 2004. 10: 490-495.
64. KLEIN, L., for the OPTIME-CHF Investigators.: «Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening failure. Results from the Outcomes of a Prospective Trial or Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure study». *Circulation*. 2005. 111: 2454-2460.
65. INGELSSON, E.; SUNDRÖM, J.; ÄRNLÖV, J. et al.: «Insulin resistance and risk of congestive heart failure». *JAMA*. 2005. 294:334-341.
66. WONG, T. Y.; ROSAMOND, W.; CHANG, P. P. et al.: «Retinopathy and risk of congestive heart failure». *JAMA*. 2005. 293:63-69.
67. RAJA, K.; KOCHHAR, R.; SETHY, P. K. et al.: «An endoscopic study of upper GI mucosal changes in patients with congestive heart failure». *Gastrointest. Endosc.* 2004. 60:887-893.
68. TORP-PEDERSEN, C.; MOLLER, M.; BLOCH-THOMSEN, P. E. et al., for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group: «Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction». *N. Engl. J. Med.* 1999. 341:857-865.
69. ELKAYAM, U.: «Calcium channel blockers in heart failure». *Cardiology*. 1998. 89 (supl 1):38-46.
70. HARJAI, K. J.; SOLIS, S.; PRASAD, A.; LOUPE, J.: «Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure». *Int. J. Cardiol.* 2003. 88:207-214.
71. 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.
72. COWLEY, A. J.; ROWLEY, J. M.; STEINER, K. L.; HAMPTON, J. R.: «Captopril therapy for heart failure: a placebo controlled study». *Lancet*. 1982. 2:730-732.
73. GOTTLIEB, S. S.; DICKSTEIN, K.; FLECK, E. et al.: «Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure». *Circulation*. 1993. 88:1602-1609.
74. WONG, M.; STASZEWSKY, L.; LATINI, R. et al.: «Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40:970-975.
75. PITT, B.; ZANNAD, D.; REMME, W. J. et al.: «The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure». *N. Engl. J. Med.* 1999. 341:709-717.
76. PITT, B.; WILLIAMS, G.; REMME, W. J. et al.: «The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study». *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001. 15:79-87.

77. THE CARDIAC INSUFFICIENCY BISOPROLOL STUDY II (CIBIS-II): «A randomised trial». *Lancet*. 1999. 353:9-13.
78. DARGIE, H. L.: «Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial». *Lancet*. 2001. 357:1385-1390.
79. ADAMS, K. F. JR.; PATTERSON, J. H.; GATIS, W. A. et al.: «Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Group Trial: a retrospective analysis». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. 46:497-504.
80. MOSS, A. J.; ZAREBA, W.; HALL, W. J. et al.: «Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction». *N. Engl. J. Med.* 2002. 346:877-883.
81. SINGH, S. N.; FLETCHER, R. D.; FISHER, S. G. et al.: «Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia: survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure». *N. Engl. J. Med.* 1995. 333:77-82.
82. BARDY, G. H.; LEE, K. L.; MARK, D. B. et al.: «Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352: 225-237.
83. CLELAND, J. G. F.: «Cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. CARE-HF Study Investigators». *N. Engl. J. Med.* 2005. 352:1539-1549.
- 84a. LOEB, H. S.; JOHNSON, J. V.; HENRICK, A. et al.: «Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure». *Circulation*. 1993. 87(supl 6):V178-V187.
- 84b. TAYLOR, A. L.; ZIESCHE, S.; YANCY, C. et al.: «Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure». *N. Engl. J. Med.* 2004. 351: 2049-2057.
- 85a. FRISHMAN, V. H.; KLAPHOLZ, M.; ACHARYA, N. et al.: «Vasopressin and vasopressin-receptor antagonists in the treatment of cardiovascular disease». In: *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. Frishman, Sonnenblick & Sica. 2th ed McGraw Hill. N. York, 2003.
- 85b. KISHI, T.; HIROOKA, Y.; MASUMOTO, A. et al.: «Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure». *Circulation*. 2004. 111:2741-2747.
- 85c. NAGAYA, N.; MORIYA, J.; YASUMURA, Y. et al.: «Effects of gherlin administration on left ventricular function, exercise capacity and muscle wasting in patients with chronic heart failure». *Circulation*. 2004. 110:3674-3679.
86. ZILE, M. R.; BRUTSAERT, D. L.: «New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function». *Circulation*. 2002. 105:1387-1393.
87. SENNI, M.; REDFIELD, M. M.: «Heart failure with preserved systolic function: a different natural history?». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. 38:1277-1282.
88. YUSUF, S.; PFEFFER, M. A.; SWEDBERG, K. et al.: «Effects of candesartan in patients with chronic and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial». *Lancet*. 2003. 362:777-781.
89. SINDONE, A. P.; KEOCH, A. M.; MACDONALD, P. S. et al.: «Continuous home ambulatory intravenous inotropic drugs therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy». *Am. Heart J.* 1997. 134:889-900.
90. MILLER, L. W.; MERKLE, E. J.; HERRMANN, V.: «Outpatient dobutamine for end-stage congestive heart failure». *Crit. Care Med.* 1990. 18:S30-S33.
91. BOLLING, S. F.; PAGANI, F. D.; DEEB, G. M.; BACH, D. S.: «Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. 115:381-386.
92. ATHANASULEAS, C. L.; STANLEY, A. W. JR.; BUCKBERG, G. D.; DOR, V.: «Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial in-

- farction: Restore Group». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. 37:1199-1209.
93. BIRKS, E. J.; TANSLEY, P. D.; HARDY, J. et al.: «Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure».
 94. AL-KHALDI, A.; ROBBINS, R.: «New directions in cardiac transplantation». *Annu. Rev. Med.* 2006. 57:455-471.
 95. MORGAN, J. A.; JOHN, R.; WEINBERG, A. D. et al.: «Long-term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis». *Ann. Thorac. Surgery.* 2003. 76:1982-1987.
 96. MORGAN, J. A.; JOHN, R.; WEINBERG, A. D. et al.: «Heart transplantation in diabetic recipients: a decade review of 161 patients at Columbia Presbyterian». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004. 127:1486-1492.
 97. NARDO, B.; BELTEMPO, P.; BERELLI, R. et al.: «Combined heart and liver transplantation in four adults with familial amyloidosis: experience of a single center». *Transplant. Proc.* 2004. 36:645:647.
 98. BISLERI, G.; MORGAN, J. A.; DENG, M. C. et al.: «Should HIV-positive recipients undergo cardiac transplantation?». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. 126:1639-1640.
 99. ROBBINS, R.; BARLOW, C. W.; OYER, P. E. et al.: «Thirty years of cardiac transplantation in Stanford University». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999. 117:939-951.
 100. GAMMIE, J. S.; EDWARDS, L. B.; GRIFFITH, B. P. et al.: «Optimal timing of cardiac transplantation after ventricular assist device implantation». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004. 127:1789-1799.
 101. WEST, L. J.; POLLOCK-BARZIV, S. M.; DIPCHAND, A. et al.: «ABO-incompatible heart transplantation in infants». *N. Engl. J. Med.* 2001. 344:793-800.
 102. LIETZ, K.; JOHN, R.; MANCINI, D. M. et al.: «Outcome in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; implications for donor selection criteria». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 43:1553-1561.
 103. TAYLOR, D. O.; EDWARDS, L. B.; BOUCEK, M. M. et al.: «The Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report-2004». *J. Heart Lung Transplant.* 2004. 23(7):796-803.
 104. MULLEN, J. C.; BENTLEY, M. J.; MODRY, D. L. et al.: «Extended donor ischemic times and recipient outcome after orthotopic cardiac transplantation». *Can. J. Cardiol.* 2001. 14:421-426.
 105. SHUMWAY, N. E.; LOWER, R. R.; STOFER, R. C.: «Transplantation of the heart». *Adv. Surg.* 1966. 2:265-284.
 106. SIEVERS, H. H.; WEYAND, M.; KRAATZ, E. G. et al.: «An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium». *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991. 30:70-72.
 107. DREYFUS, G.; JEBARA, V.; MIHAILEANU, S. et al.: «Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique». *Ann. Thorac. Surg.* 1991. 52:1181-1184.
 108. BARNARD, C. N.; LOSMAN, J. G.: «Left ventricular bypass». *S. Afr. Med. J.* 49:303-312.
 109. KAWAGUCHI, A.; GANDJBAKHCH, I.; PAVIE, A. et al.: «Factors affecting survival after heterotopic cardiac transplantation». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989. 98:928-934.
 110. NAKATANI, T.; FRAZIER, O. H.; LAMMERMAIER, D. E. et al.: «Heterotopic heart transplantation: a reliable option for select group of high-risk patients». *J. Heart Transplant.* 1989. 8:40-47.
 111. OLIVARI, M. T.; KUBO, S. H.; BRAUNLIN, E. A. et al.: «Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation». *Circulation.* 1990. 82:IV276-IV280.
 112. BENIAMINOVITZ, A.; ITESCU, S.; LIETZ, K. et al.: «Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with monoclonal antibody». *N. Engl. J. Med.* 2000. 342:613-619.
 113. ABRAHAM, R. T.: «Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs un-

- cover a novel pathway of cytokine receptor signaling». *Curr. Opin. Immunol.* 1998. 10:330-336.
114. SNELL, G. I.; LEVVEY, B. J.; CHIN, W. et al.: «Sirolimus allow renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment». *J. Heart Lung Transplant.* 2002. 21:540-546.
 115. CAVES, P. K.; STINSON, E. B.; BILLINGHAM, M. E. et al.: «Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1973. 60:461-466.
 116. MEHRA, M. R.; KOBASHIGAWA, J. A.: «Advances in heart and lung transplantation 2004: report from the 24th International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, San Francisco, 2004». *J. Heart Lung Transplant.* 2004. 23:925-930.
 117. COSTANZO, M. R.; NAFTEL, D. C.; PRITZKER, M. R. et al.: «Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database». *J. Heart Lung Transplant.* 1998. 17:744-753.
 118. COSTANZO, M. R.: «Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute cellular rejection and hystocompatibility». *J. Heart Lung Transplant.* 1992. 11: S90-103.
 119. GRATAN, M. T.; MORENO-CABRAL, C. E.; STARNES, V. A. et al.: «Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis». *JAMA.* 1989. 261:3561-3566.
 120. VALANTINE, H.: «Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management». *J. Heart Lung Transplant.* 2004. 23:S187-S193.
 121. FRISHMAN, W. H.: «Heart and cardiovascular disease». In: *Year Book of Medicine 2006. Elsevier Mosby.* Philadelphia, 2006.
 122. ROSENZWEIG, A.: «Cardiac cell therapy - Mixed results from mixed cells». *N. Engl. J. Med.* 355:1274-1277.
 123. ORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CHIMENTI, S. et al.: «Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium». *Nature.* 2001. 410:701-705.
 124. KOCHER, A. A.; SCHUSTER, M. D.; SZABOLCS, M. J. et al.: «Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function». *Nat. Med.* 2001. 7:430-436.
 125. LINKE, A.; MÜLLER, P.; NURZYNSKA, D. et al.: «Stem cells in the dog are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. 102: 8966-8971.
 126. SCHÄCHINGER, V.; ERBS, S.; ELSÄSSER, A. et al.: «Intracoronary bone marrow-derived progenitors cells in acute myocardial infarction». *N. Engl. J. Med.* 2006. 355:1210-1221.
 127. ASSMUS, B.; HONOLD, J.; SCHÄCHINGER, V. et al.: «Transcoronary transplantation cells after myocardial infarction». *N. Engl. J. Med.* 2006. 355:1222-1232.
 128. WOLLERT, K. C.; MEYER, G. P.; LOTZ, J. et al.: «Intracoronary autologous bone-marrow cells after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial». *Lancet.* 2004. 364:141-148.
 129. LUNDE, K.; SOLHEIM, S.; AAKHUS, S. et al.: «Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction». *N. Engl. J. Med.* 2006. 355:1199-1209.
 130. JANSSENS, S.; DUBOIS, C.; BOGAERT, J. et al.: «Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double blind, randomised controlled trial». *Lancet.* 2006. 367: 113-121.
 131. BARTUNEK, J.; DIMMELER, S.; DREXLER, H. et al.: «The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart». *Eur. Heart J.* 2006. 27:1338-1340.