

Temas de actualidad en cardiología 2010

Insuficiencia cardiaca y trasplante

Luis Almenar^{a,*}, Beatriz Díaz Molina^b, Josep Comín Colet^c y Enrique Pérez de la Sota^d

Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Sociedad Española de Cardiología

^aHospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bHospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^cHospital del Mar, Barcelona, España

^dHospital 12 de Octubre, Madrid, España

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Trasplante cardiaco

Registro

Keywords:

Heart failure

Heart transplantation

Registry

RESUMEN

La Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología tiene como misión el estudio, la potenciación y la difusión de todos los temas relacionados con el mundo de la disfunción miocárdica y el trasplante de corazón. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy prevalente que consume gran cantidad de recursos sanitarios. Por ello, el interés de esta patología es máximo y las líneas de investigación, clínicas y básicas, así como los puntos de vista que intentan incrementar los conocimientos de esta enfermedad son múltiples. En este artículo se exponen las novedades más actuales relacionadas con esta enfermedad y sus tratamientos. En primer lugar, se analizan las últimas publicaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca crónica. Posteriormente, se revisan los estudios más recientes en materia de terapia de resincronización y los ensayos relacionados con la insuficiencia cardiaca aguda. En tercer lugar, se comentan las novedades en el campo de la disfunción cardiaca derecha, la hipertensión pulmonar y el Registro Español de Hipertensión Pulmonar. Para finalizar, se exponen los últimos conocimientos relacionados con la asistencia ventricular y el trasplante. Asimismo, se comentan los datos más relevantes que se extraen de los registros oficiales relacionados con el trasplante (Registro Español de Trasplante Cardiaco y Registro Español de Tumores Postrasplante Cardiaco).

Heart Failure and Heart Transplant

ABSTRACT

The mission of the Heart Failure and Transplantation Section of the Spanish Society of Cardiology is to study, to promote interest in, and to disseminate information about all aspects of myocardial dysfunction and heart transplantation. Heart failure is a highly prevalent condition that consumes a substantial proportion of healthcare resources. Consequently, there is considerable interest in the disorder. Numerous lines of clinical and preclinical research are actively being pursued and new ways of increasing knowledge about the disease are constantly being explored. The aim of this article was to describe the most recent developments concerning heart failure and its treatment. Firstly, the latest publications on chronic heart failure are analyzed. Then, there is a review of the most recent studies on resynchronization therapy and of clinical trials on acute heart failure. Thirdly, new developments in right heart dysfunction and pulmonary hypertension, and the findings of the Spanish Pulmonary Hypertension Registry are discussed. Finally, the latest information on ventricular assist devices and heart transplantation is presented. In addition, the most important data obtained from official transplantation registries (i.e. the Spanish Heart Transplantation Registry and the Spanish Post-Heart Transplantation Tumor Registry) are reviewed.

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

A pesar de las dificultades para obtener resultados positivos en ensayos clínicos con nuevos fármacos para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, la investigación clínica continúa desarrollando nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes. A continuación se comentan diversos ensayos de actualidad dirigidos a mejorar su manejo.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son efectivos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y reducen la morbilidad y la mortalidad en pacientes con depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), tanto en combinación con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como usados como alternativa en los pacientes con intolerancia a

*Autor para correspondencia: Avda. Primado Reig, 189, 46020 Valencia, España.
Correo electrónico: lualmenar@gmail.com (L. Almenar Bonet).

Abreviaturas

HP: hipertensión pulmonar.
 HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
 NYHA: New York Heart Association.
 SVR: cirugía de restauración ventricular.
 TxC: trasplante cardiaco.

ellos¹. Hay poca evidencia que aclare la relación dosis/respuesta de los ARA-II para obtener mayor eficacia clínica valorando riesgo/beneficio. En noviembre de 2009 se publicó el estudio HEAAL (Heart Failure End Point Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan)². Se trata de un ensayo a doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en 30 países que, con la hipótesis de que dosis altas de losartán pueden reducir el riesgo combinado de muerte y admisiones hospitalarias por insuficiencia cardiaca, comparó el efecto de dos dosis de losartán, 150 y 50 mg/día, en 3.846 pacientes (n = 1.927 y n = 1.919). La FEVI media fue del 33%, la mayoría en clase funcional NYHA II y todos con intolerancia conocida a IECA. Después de un seguimiento promedio de 4,7 años en ambos grupos, el 43% de los pacientes del grupo losartán 150 mg, comparados con el 46% del grupo 50 mg, presentaron un evento clínico de muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca (*hazard ratio* [HR] = 0,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82-0,99; p = 0,027), principalmente por menos hospitalizaciones. La utilidad de la dosis alta de losartán fue significativa sobre la hospitalización y no sobre las muertes (HR = 0,87; IC del 95%, 0,76-0,98; p = 0,025, frente a HR = 0,94; IC del 95%, 0,84-1,04; p = 0,24). No hubo diferencia en el objetivo secundario de muerte por cualquier causa o cardiovascular. Como complicaciones, en el grupo de losartán 150 mg hubo mayor tasa de eventos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Tales eventos adversos no limitaron la utilización de losartán en el ensayo. En conclusión, este estudio evidencia la importancia de regular la dosis de estos fármacos para alcanzar mayores beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Profundizando en el papel de los ARA-II en la insuficiencia cardiaca, el estudio multicéntrico I-PRESERVE³ en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica preservada concluyó que el tratamiento con irbesartán no reduce el riesgo de muerte u hospitalización por causas cardiovasculares (objetivo primario). Tampoco mostró diferencias entre los dos grupos en los objetivos secundarios de muerte por insuficiencia cardiaca, hospitalización por insuficiencia cardiaca, muerte por cualquier causa y evaluación de la calidad de vida mediante el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). El grupo de investigadores de I-PRESERVE incluyó a 4.128 pacientes sin diferencias significativas en las características demográficas basales: el 70% en clase funcional NYHA III y FEVI \geq 45% con cardiopatía hipertensiva como principal causa de insuficiencia cardiaca (60%). Se los aleatorizó en dos grupos: uno recibió irbesartán 300 mg/día (n = 2.067) y el otro, placebo (n = 2.061). Tras un seguimiento promedio de 4 años, el evento primario ocurrió en el 36% de los pacientes del grupo activo y el 37% en el de placebo. La tasa de eventos en los grupos a irbesartán y a placebo fue de 100 y 105 eventos cada 1.000 pacientes/año (HR = 0,95; IC del 95%, 0,86-1,05; p = 0,35). La tasa de mortalidad total por cualquier causa fue de 52,6 y 52,3 cada 1.000 pacientes/año, respectivamente (HR = 1; IC del 95%, 0,88-1,14; p = 0,98), con una tasa de hospitalización por causas cardiovasculares de 70,6 y 74,3 cada 1.000 pacientes/año (HR = 0,95; IC del 95%, 0,85-1,08; p = 0,44). No hubo diferencias significativas en otros objetivos secundarios. Después de 6 meses, el MLHFQ mejoró en ambos grupos, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. El efecto neutral del tratamiento fue constante en el análisis de subgrupos.

Anemia e insuficiencia cardiaca

Diversos estudios publicados han señalado el potencial beneficio clínico del tratamiento con hierro en pacientes anémicos con insuficiencia cardiaca crónica. El hierro no sólo está implicado en la eritropoyesis, sino que desempeña un papel clave en la captación de oxígeno y su transporte y almacenamiento, y es esencial en el metabolismo oxidativo del músculo esquelético. La ferropenia crónica como tal puede reducir la capacidad de ejercicio y causar alteraciones en los cardiomiocitos. La reducción en la concentración de hemoglobina puede ser el resultado final de un proceso que comienza con el agotamiento progresivo de los depósitos de hierro. Los pacientes con insuficiencia cardiaca son especialmente susceptibles a esta depleción de hierro por diversos mecanismos que implican vías humorales, mediadas por citocinas. La repercusión clínica de la deficiencia de hierro en pacientes con o sin anemia es el deterioro en la calidad de vida por disminución del rendimiento aeróbico, que va acompañada de síntomas como fatiga y baja tolerancia al ejercicio.

El FAIR-HF⁴ (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure), publicado en *New England Journal of Medicine* el año pasado, es un estudio multicéntrico en 11 países, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de fase III en pacientes con insuficiencia cardiaca ambulatorios y déficit de hierro, con o sin anemia. Se aleatorizó 2:1 a 459 pacientes en dos grupos: tratamiento y placebo. El grupo de tratamiento recibió hierro carboximaltosa 200 mg/semana, administrado en bolo intravenoso, hasta alcanzar el nivel de hierro calculado a través de la fórmula de Ganzoni, y después 200 mg/mes vía intravenosa hasta los 6 meses (fase de mantenimiento). El objetivo primario fue la calidad de vida medida por la Autoevaluación Global del Paciente (PGA) y la mejoría sintomática en cuanto a clase funcional de la NYHA a la semana 24. Como objetivos secundarios se valoraron estos parámetros de calidad de vida a las semanas 4 y 12 también, así como la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha, la puntuación total en el cuestionario de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, hospitalización por insuficiencia cardiaca y mortalidad, entre otros. Los criterios de inclusión fueron principalmente clase funcional de la NYHA II y III, ferritina < 100 μ g/l, o 100-300 μ g/l si la saturación de transferrina era < 20%, y fracción de eyección < 40%, o < 45% en pacientes con una hospitalización previa, y hemoglobina entre 9,5 y 13,5 mg/dl. En los resultados se destaca que el 50% de los pacientes del grupo de intervención mostraron una mejoría moderada o manifiesta, frente al 28% de los pacientes tratados con placebo (*odds ratio* [OR] = 2,51; IC del 95%, 1,75-3,61). La mejoría en la clase funcional también fue superior a la semana 24 en el grupo tratado con hierro: el 47 frente al 30% del grupo de placebo (OR = 2,4; IC del 95%, 1,55-3,71). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin anemia. La distancia recorrida en la prueba de los 6 min también fue superior en los pacientes tratados con hierro (313 \pm 7 m frente a 277 \pm 10 m; p < 0,001) y no se observaron diferencias en la tasa de muerte o eventos adversos. Se concluye entonces que el tratamiento con hierro carboximaltosa en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y déficit de hierro produce, con un perfil de riesgo aceptable, una importante mejoría de los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, independientemente de la presencia o ausencia de anemia asociada al déficit de hierro.

Insuficiencia cardiaca y ejercicio

Christopher O'Connor et al evaluaron la eficacia y seguridad del entrenamiento físico en 2.331 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y disfunción sistólica de 82 centros en Estados Unidos, Canadá y Francia. Este es el ensayo multicéntrico aleatorizado HF-ACTION⁵ (Heart Failure A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training). Se aleatorizó a los pacientes 1:1 a recibir cuidados habituales (prescripción de ejercicio según las recomendaciones

de la Sociedad Europea de Cardiología) o a un programa estructurado de ejercicio de entrenamiento aeróbico. Los pacientes del grupo de ejercicio físico (n = 1.159) primero participaban en un programa de ejercicio estructurado supervisado, en grupo, que comprendía tres sesiones por semana (caminata, cinta sin fin o bicicleta estática) hasta un total de 36 sesiones en 3 meses. La intensidad del ejercicio se iba incrementando paulatinamente. Al completar 18 sesiones, iniciaban la fase de ejercicio en casa, para lo cual recibían una bicicleta estática, una cinta sin fin y un monitor de frecuencia cardiaca. Debían realizar 40 min de ejercicio cinco veces por semana. Al grupo de cuidado usual (n = 1.172) se le aconsejó realizar ejercicio moderado 30 min/día sin ninguna supervisión ni motivación adicionales. El objetivo primario fue el combinado de mortalidad u hospitalización por cualquier causa. Los objetivos secundarios, todas las causas de mortalidad y el compuesto mortalidad u hospitalización por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca. La FEVI promedio fue del 25%; el 37% tenía NYHA III o IV, y la tasa de uso de bloqueadores beta fue del 95%. El seguimiento medio fue de 2,5 años. El objetivo primario ocurrió en el 65% de los pacientes del grupo de ejercicio estructurado y en el 68% del grupo de cuidado usual (HR = 0,93; IC del 95%, 0,84-1,02; p = 0,13). En el análisis secundario ajustado por predictores pronósticos, se vio que el ejercicio físico estructurado tiene tendencia a reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (HR = 0,85; IC del 95%, 0,74-0,99; p = 0,03). El análisis de calidad de vida con el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire fue mayor para el grupo de pacientes de ejercicio físico estructurado. Basándose en estos datos, se concluye que un programa de ejercicio estructurado es seguro y mejora la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática que tienen terapia farmacológica óptima.

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Registros, guías y consensos

Recientemente se ha publicado la Encuesta Europea sobre Resincronización Cardiaca⁶. Esta encuesta incluyó sólo a pacientes con éxito en la implantación. Las tasas de complicaciones fueron similares a las de grandes ensayos aleatorizados como COMPANION, CARE-HF o MADIT-CRT. Una cuarta parte de los pacientes estaba en fibrilación auricular. Casi el 20% tenía un complejo QRS estrecho (< 130 ms). Actualmente no se puede recomendar el uso de terapia de resincronización cardiaca (CRT) en pacientes con QRS estrecho, ya que el estudio RETHINQ, que incluyó a pacientes con QRS < 130 ms, no mostró beneficios.

A la vista de los datos europeos del REVERSE^{7,8} y el MADIT-CRT⁹, expertos de la FDA han recomendado ampliar las indicaciones de la CRT a la insuficiencia cardiaca leve. Así, la nueva indicación sería para pacientes en clase funcional NYHA II (isquémicos en clase I) con FEVI < 30% y un QRS > 130 ms. Los pacientes deben tener bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), no cualquier trastorno de conducción intraventricular.

Indicaciones del resincronizador

Hay pruebas firmes de que la CRT puede mejorar (síntomas, calidad de vida, FEVI y remodelado funcional) a un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca. Este subgrupo se define por una FEVI < 35%, duración del QRS > 120 ms y clase funcional III o IV.

La CRT tiene efectos hemodinámicos, anatómicos y celulares favorables que pueden prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la morbimortalidad. Hay asociación intensa entre un remodelado inverso y la evolución clínica. Por esto, la intervención precoz con CRT podría retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad. Su papel en los poco sintomáticos está aún en debate. La información relativa a la eficacia de la CRT en pacientes en clase II aún es escasa, aunque

existen cuatro ensayos aleatorizados (CONTAK CD, MIRACLE ICD II, MADIT CRT y REVERSE).

El ensayo REVERSE incluyó a 610 pacientes, en su mayoría con NYHA II, QRS > 120 ms y FEVI < 40%. La CRT se asoció con una reducción significativa del volumen telesistólico del VI. Los resultados de este estudio indican que, aunque la CRT podría retardar la progresión de la insuficiencia, medida por los cambios en el remodelado del VI, su impacto en los resultados clínicos a corto plazo parece moderado. El subanálisis de los datos europeos por Daubert et al incluyó a los 262 pacientes de Europa, con un seguimiento de 24 meses. Tras este tiempo, el 19% de los pacientes CRT-ON y el 34% CRT-OFF empeoraron (p < 0,01). Por otra parte, el volumen telesistólico del VI indexado disminuyó una media de 27,5 ± 31,8 ml/m² en el CRT-ON y 25,8 ml/m² en el grupo TRC-OFF (p = 0,0001). El tiempo de estancia en el hospital por insuficiencia cardiaca o muerte fue también peor sin CRT (p = 0,003).

El estudio MADIT-CRT demostró que la terapia de resincronización evita eventos de insuficiencia cardiaca. Se aleatorizó a los pacientes con indicación de desfibrilador para prevención primaria a estimulación con resincronización. Esto redujo el riesgo de muerte o evento por insuficiencia cardiaca. Hubo una reducción del 41% en el riesgo de insuficiencia cardiaca (tanto isquémica como no isquémica). Este estudio proporciona evidencia de que la terapia preventiva CRT-desfibrilador disminuye el riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes vulnerables con síntomas mínimos, pero con complejo QRS ancho. Un análisis de subgrupos preespecificados demostró que el beneficio con CRT-desfibrilador para el objetivo primario fue impulsado por la reducción del riesgo del 52% (p = 0,001) en pacientes con la duración del QRS > 150 ms.

Implante, resultados y optimización del dispositivo de resincronización

El implante del dispositivo de resincronización dirigido por ecocardiografía, comparado con control, parece conducir a mayores tasas de beneficio funcional y estructural, así como a mejorar la supervivencia a largo plazo en pacientes con miocardiopatía isquémica. Parece que este beneficio no se observa en pacientes no isquémicos¹⁰.

En un análisis de seguimiento del estudio MADIT-CRT, la tasa de muerte/hospitalización subió significativamente en los pacientes con electrodo de VI implantado cerca del vértice del corazón, en comparación con otras localizaciones medias o basales. La posición cerca del ventrículo derecho podría producir una resincronización menos eficaz.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos han demostrado que aproximadamente 2/3 pacientes con terapia de resincronización cardiaca responden de forma favorable. Sin embargo, no es infrecuente observar una respuesta favorable mucho mayor. Así, se denomina hiperrespondedores a los pacientes cuya fracción de eyección aumenta al menos un 20% y dicho aumento se traduce en una normalización de la fracción de eyección, mientras que el término superrespondedor hace referencia a la misma situación pero con fracción de eyección que sigue estando deprimida pese a su considerable incremento¹¹.

Tamborero et al¹² compararon la respuesta hemodinámica aguda obtenida por diferentes métodos de programación interventricular. Demostraron que la obtención de QRS más estrechos producía una respuesta hemodinámica mejor que otros métodos de optimización interventricular.

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

En el campo de la insuficiencia cardiaca aguda, el interés se ha centrado en los ensayos que analizan nuevos fármacos (tabla 1) y en el papel de la ventilación no invasiva (VNI).

Tabla 1
Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

Tolvaptán
Nuevos inotrópicos
Activadores de la miosina
Omecantib
Mecarbíl
Moduladores del ciclo de calcio
Istaroxima
Relaxina
Rolofilina

Tolvaptán

Es un fármaco recientemente comercializado que inhibe la vasopresina y produce una pérdida neta de agua, se ha demostrado su efectividad en los casos agudos de insuficiencia cardiaca con hiponatremia e hipervolemia. Su utilización crónica equilibra el sodio y la volemia sin aumentar la mortalidad¹³.

Nuevos inotrópicos

Actúan mediante la activación de la miosina (omecantib, mecarbíl) o modulando el ciclo de calcio con acción lusotrópica añadida (istaroxima). En estudios de fase II han demostrado un perfil hemodinámico favorable y están pendientes de nuevos ensayos actualmente en curso para evaluar su impacto clínico¹⁴.

Relaxina

Es una hormona que se sintetiza durante el embarazo y tiene efecto vasodilatador. Se ha publicado un ensayo a doble ciego, el Pre-RELAX-AHF¹⁵, que compara placebo con distintas dosis de relaxina (10, 30, 100 o 250 µg/kg/día) durante 2 días en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda sin hipotensión. Los resultados mostraron que 30 µg/kg/día fue la dosis más efectiva para mejorar la disnea con una tendencia hacia una mayor pérdida de peso y menor necesidad de tratamiento diurético. Los pacientes tratados con el fármaco mostraron menor incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardiaca y menos días de hospitalización. Las muertes cardiovasculares y los reingresos debidos a insuficiencia cardiaca o renal fueron también menores con relaxina (el 2,6%; IC del 95%, 0,4-16,8, y el 17,2%; IC del 95%, 6-29,6; p = 0,053). Actualmente está en marcha un estudio internacional de fase III que compara 30 µg/kg/día de relaxina con placebo.

Rolofilina

Es un antagonista de los receptores A1 de la adenosina del riñón que aumenta el flujo sanguíneo renal por vasodilatación de la arteriolar aferente. Estudios preliminares demostraron que potencia el efecto de los diuréticos con preservación de la función renal. Recientemente se han presentado los resultados del estudio PROTECT, diseñado para valorar el efecto de la rolofilina en los síntomas, la función renal y la morbimortalidad de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con péptido natriurético cerebral (BNP) elevado¹⁶. Se aleatorizó a los pacientes a 30 mg de rolofilina en 4 h de perfusión o a placebo durante 3 días. El éxito del tratamiento se definió como una mejoría de la disnea a las 24 y 48 h. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el éxito del tratamiento (el 36% con placebo y el 40,6% con rolofilina). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos; sin embargo, hubo más pacientes en el grupo

con rolofilina que sufrieron temblores y problemas cerebrales. Valorando el riesgo/beneficio, parece que este fármaco no es claramente ventajoso.

Ventilación no invasiva

La publicación del estudio 3CPO demostró que la ventilación no invasiva (VNI) mejoraba más rápidamente la insuficiencia respiratoria de los pacientes con edema agudo de pulmón, pero sin impacto en la mortalidad¹⁷. Este ensayo multicéntrico desarrollado en Escocia estaba muy bien diseñado y ejecutado, pero tenía varios inconvenientes (posible retraso en el inicio del tratamiento y elevadas tasas de entrecruzamiento entre grupos, entre otros) que pudieron sesgar los resultados en contra de la VNI. Aunque estos resultados se contradecían con los de varios metaanálisis publicados con anterioridad, un nuevo metaanálisis publicado recientemente, en el que se incluyó también este estudio, mostró que la VNI reduce la tasa de intubación y la mortalidad¹⁸. A la vista de estos resultados, el debate sigue abierto y la atención en estos momentos se centra en el uso de la técnica en la fase prehospitalaria.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. GRUPOS ETIOPATOGÉNICOS Y REGISTRO

La hipertensión pulmonar (HP) se define como un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo, calculada por el cateterismo cardiaco derecho¹⁹.

La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos, que se agrupan en cinco: grupo 1, hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2, HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI); grupo 3, HP asociada a enfermedad respiratoria y/o hipoxemia; grupo 4, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), y grupo 5, HP por mecanismos poco claros o multifactoriales.

Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)

Hay pocos datos sobre la epidemiología y el manejo clínico de la HP en España. En ese contexto, se diseñó un registro prospectivo para analizar la prevalencia, la incidencia y el manejo clínico de la HAP y la HPTC, el REHAP, que es un registro voluntario de pacientes consecutivos diagnosticados de HAP o HPTC (HAP = PAPm > 25 mmHg; PCPm < 15 mmHg, RVP > 3 UW) en 33 hospitales. Se distinguen 2 etapas (1.502 pacientes):

- Retrospectiva: pacientes diagnosticados desde 1998 hasta junio de 2007 (n = 858).
- Prospectiva: pacientes diagnosticados a partir de julio de 2007 hasta julio de 2010 (n = 651).

Se han analizado los datos de los diagnosticados hasta julio de 2008, un total de 1.028 pacientes. El 34% de los pacientes tenía HAP idiopática y el 3%, antecedentes familiares de HAP. En el subgrupo de la HAP asociada, el 16% padecía enfermedades del tejido conectivo; el 17,5%, cardiopatía congénita; el 6,4%, hipertensión portal, y el 5,9% estaba infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La supervivencia fue del 87, el 75 y el 65% a 1, 3 y 5 años tras el diagnóstico, respectivamente, claramente mejor que la supervivencia media de 2,6 años recogida en el registro americano realizado en la década de los ochenta.

La incidencia de HAP en España en el periodo de junio 2007-2008 es de 3,7 casos/millón de habitantes adultos por año y la prevalencia es de 16 casos/millón de adultos. Recientemente se han realizado tres registros nacionales²⁰⁻²² que han descrito la epidemiología de la HAP. La estimación más baja de la prevalencia de la HAP es de 15 casos/millón y la más alta, 26 casos/millón. La estimación más baja de la incidencia de la HAP es de 2,4 casos/millón/año y la más alta, 7,6. El

REHAP²³ es el único registro poblacional que incluye HPTC; la incidencia es de 0,9 casos/millón/año y la prevalencia es de 3,2 casos/millón.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

El tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca refractaria puede dirigirse a la reparación (revascularización miocárdica, cirugía mitral, técnicas de restauración ventricular y dispositivos externos de contención) o a la sustitución (trasplante cardiaco, dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial total)²⁴.

Técnicas de reparación

La seguridad y la eficacia de los sistemas de contención externa quedaron demostradas en estudios previos, que confirmaron que la prevención del remodelado ventricular modificaba la historia natural de la insuficiencia cardiaca refractaria al mejorar el grado funcional, la calidad de vida y el tamaño y la función ventriculares^{25,26}, al menos a corto plazo. La persistencia de ese beneficio se ha confirmado en trabajos posteriores con seguimientos superiores a 3 años: con el CorCapTM Acorn²⁶ se observa una disminución del tamaño cardiaco y una mejoría persistente tanto en la capacidad funcional como en la calidad de vida, y en la serie de Rubino et al²⁷, con pacientes con insuficiencia mitral corregible a los que se aleatorizó a anuloplastia aislada o anuloplastia + CorCapTM, el grupo con dispositivo de contención mostró mayor mejoría en parámetros funcionales ecocardiográficos, calidad de vida y concentración de NT-proBNP postoperatorios y durante el seguimiento. Con el HeartNetTM Paracor, se han observado parecidos resultados en cuanto a disminución de síntomas y del remodelado ventricular.

Hay ensayos clínicos en marcha para ambos dispositivos (Acorn Mitral Valve Surgery with CorCap Implant Confirmatory Study y PEERLESS-HF [Prospective Evaluation of Elastic Restraint to LESSen the Effects of Heart Failure] Trial) que en el futuro permitirán perfilar los grupos de pacientes que más pueden beneficiarse de esta terapia.

Para definir el papel de la restauración quirúrgica de la morfología del VI (SVR) en el paciente con miocardiopatía dilatada isquémica, se diseñó en 2002 el estudio internacional STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), aleatorizado y multicéntrico. La publicación en *New England Journal of Medicine* en marzo de 2009²⁸ de los resultados de su hipótesis 2 (en pacientes con disfunción izquierda anterior, la SVR asociada a la revascularización coronaria mejora la supervivencia libre de hospitalizaciones de causa cardiaca frente a la revascularización quirúrgica aislada) supuso un inesperado mazazo para la SVR, pues se concluía que la reducción del volumen ventricular izquierdo no mejora los síntomas o la capacidad de ejercicio ni disminuye la mortalidad ni los reingresos por causa cardiaca. Esa conclusión no sólo contradice los datos de registros que muestran beneficio de la SVR en 7.000 pacientes tratados en todo el mundo, sino que cuestiona la validez de la SVR en sí misma; por ello han aparecido diversos trabajos que analizan en profundidad las limitaciones del STICH²⁹⁻³². Algunas de estas críticas al planteamiento, o «causas de perplejidad metodológica», como las han denominado Herreros et al³⁰, son:

- Características basales en los pacientes: mejor situación funcional (el 52% en NYHA I-II y angina I), pero mayor porcentaje de cirugías urgentes que en otras series.

- Aleatorización a SVR menor del 20%: al resto se lo asignó directamente a SVR por evidencia clínica de la superioridad del procedimiento.

- Diferencias significativas en la técnica quirúrgica aplicada y en la experiencia previa de cirujanos y centros participantes.

- Falta de información sobre la geometría basal del ventrículo y el tipo de asinergia.

- Mortalidad en el STICH del 28% a los 48 meses, tanto con SVR como sin ella, aunque una mayor reducción del volumen del ventrículo izquierdo en el grupo SVR (el 19 frente al 6%) no tuvo impacto en la supervivencia, contradiciendo todo lo publicado previamente.

- Escasa reducción postoperatoria del volumen telesistólico del VI en el STICH (el 19 frente al 35-40% en los registros) quedando un ventrículo final de 67 ml/m² de media, lo cual es aún demasiado grande, como ha señalado el grupo de Lorenzo Menicanti al demostrar que un volumen telesistólico ≥ 60 ml/m² tras SVR es predictor independiente de mortalidad en el seguimiento³¹.

Además, según el Informe STICH 2010¹⁴ presentado en la reunión del American College of Cardiology, sólo el 41% de los pacientes recibió una SVR aceptable según las guías del estudio, y la conclusión final se basó en el valor de la mediana de una serie que incluyó un 51% de pacientes con un procedimiento inadecuado, por lo que podríamos pensar que los esfuerzos del estudio STICH hacia una «medicina basada en la evidencia» han resultado inútiles debido a unos resultados poco acreditables.

El, por ahora, último capítulo lo protagonizan dos artículos aparecidos en agosto de 2010, en los que se defiende la aplicabilidad de los resultados del STICH a la mayoría de los pacientes. Mediante la utilización de un modelo multivariable que asigna a cada paciente en el momento de la distribución aleatoria a un grupo de riesgo de muerte a 5 años sin cirugía cardiaca, los autores defienden que el espectro de riesgo para la población de pacientes incluidos es continuo, sin diferencias respecto al país o el centro hospitalario, lo cual reforzaría las conclusiones del estudio³², mientras que Zembala et al³³ aplican ese modelo a pacientes del STICH y a pacientes «aleatorizables» de la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons, comparan los grupos en cuanto a características clínicas y concluyen que los resultados del STICH se pueden generalizar a un amplio espectro de pacientes candidatos a revascularización con disfunción izquierda grave. La controversia, pues, continúa.

Técnicas de sustitución: asistencia circulatoria

En cuanto a la tecnología, quizá sea destacable la progresiva disminución del tamaño de los dispositivos de asistencia ventricular (VAD), que ha conducido al desarrollo de modelos como el Synergy[®] de Circulite, microbomba que se implanta por cirugía mínimamente invasiva y permite soporte circulatorio parcial a largo plazo, lo cual puede suponer un gran cambio en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

La controversia flujo pulsátil/flujo no pulsátil parece decantarse hacia los VAD de flujo continuo, ya sea axial o centrífugo, tecnológicamente más modernos, pequeños y duraderos. En este sentido, es importante la publicación del Estudio HEARTMATE II³⁴, que muestra un ensayo aleatorizado que incluyó a 200 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada no candidatos a trasplante cardiaco (TxC) y los asignó a implantación de un dispositivo de flujo continuo HeartMate II (134 pacientes) o dispositivo de flujo pulsátil HeartMate XVE (66 pacientes). El ensayo concluyó que el tratamiento con VAD izquierdo de flujo continuo mejoró significativamente la probabilidad de supervivencia libre de ictus y fallo de los dispositivos a los 2 años (que era el objetivo principal compuesto) en comparación con los dispositivos de flujo pulsátil (el 46 frente al 11%; $p < 0,001$; HR = 0,38; IC del 95%, 0,27-0,54; $p < 0,001$). Además, los pacientes con dispositivos de flujo continuo tuvieron tasas superiores de supervivencia actuarial a los 2 años (el 58 frente al 24%; $p = 0,008$) y ambos VAD mejoraron significativamente la calidad de vida y la capacidad funcional³⁵, objetivos secundarios todos ellos.

Con el mismo dispositivo HeartMate II se ha demostrado una clara mejoría en la capacidad funcional y la calidad de vida referida a insu-

ficiencia cardiaca en pacientes tanto en espera de TxC como en terapia de destino³⁶ y también una supervivencia post-TxC similar a la de pacientes no asistidos previamente.

En enero de 2010 se publicó el 2.º Informe de INTERMACS (Intera-gency Registry for Mechanical Circulatory Support), que recoge a casi 1.100 pacientes asistidos de forma primaria con VAD. Destacan la mala situación de los pacientes en el momento del implante (el 85% de ellos en niveles 1 a 3), la buena supervivencia en el pretrasplante y el papel preponderante que el HeartMate II ha adquirido tras su acreditación por la FDA en abril de 2008 como puente al TxC, desbancando progresivamente a las bombas pulsátiles en número y resulta-dos³⁷.

TRASPLANTE CARDIACO

En los últimos años, el número de TxC realizados en nuestro país está estabilizado, con tendencia decreciente con respecto al principio de la década³⁸. Este cambio en el número de TxC nos lleva a valorar distintos aspectos como la selección de candidatos, los inmunosupresores y los resultados de esta terapia, en particular las causas de mortalidad. Estos cambios se evidencian claramente en el Registro Español de Trasplante Cardiaco y en el Registro de Tumores Postrasplante Cardiaco.

Selección de pacientes candidatos a trasplante cardiaco

Aunque las recomendaciones elaboradas y publicadas por la International Society for Heart and Lung Transplantation para la selección y el cuidado de los pacientes candidatos a TxC no han cambiado desde 2006^{39,40}, desde entonces se han ido consolidando modificaciones en las características tanto de los receptores como de los donantes. Factores limitantes como la HP grave, la insuficiencia renal, la edad superior a los 65 años o ciertas enfermedades como la amiloidosis⁴¹ han dejado de considerarse en la práctica habitual como contraindicaciones para el TxC.

Hipertensión pulmonar: la insuficiencia cardiaca derecha es una de las principales causas tanto de morbilidad como de mortalidad tras el TxC (algunas series estiman que puede ser causa de muerte en aproximadamente el 20% de los casos) y obliga a realizar una cuidadosa estimación tanto de las presiones como de las resistencias pulmonares en el receptor. Las posibilidades de insuficiencia cardiaca derecha postrasplante aumentan gradualmente según aumentan las resistencias pulmonares y, aunque no existe un valor de corte definitivo, se reconoce que por encima de 5 UW la posibilidad de insuficiencia cardiaca derecha refractaria es muy elevada. Sin embargo, en los últimos años los vasodilatadores en uso único^{42,43} o en combinación^{44,45} han permitido seleccionar a un subgrupo de pacientes que tradicionalmente se habría desestimado y realizar TxC con buenos resultados de supervivencia.

Insuficiencia renal: algo similar ocurre con la estimación de la función renal en pacientes valorados para TxC, ya que no existe un valor de creatinina sérica o filtrado glomerular que lo contraindique de forma absoluta, pues una alternativa podría ser realizar un trasplante combinado de corazón y riñón. Pero lo que ha revolucionado el abordaje del paciente candidato a TxC con insuficiencia renal pretrasplante son las innovaciones en la terapia inmunosupresora. Así, gracias a la aparición de los inhibidores de la señal de proliferación (ISP), podemos realizar estrategias de minimización o supresión completa de los fármacos neurotóxicos, como los anticalcineurínicos^{46,47}.

La escasez de órganos ha motivado que el TxC sólo se considerara como alternativa terapéutica para las personas con insuficiencia cardiaca avanzada menores de 65 años. Posibles soluciones a este problema de salud podrían ser el uso de la asistencia ventricular como terapia definitiva o el empleo de órganos procedentes de donantes no considerados hasta la actualidad, lo que se ha denominado «lista de

espera alternativa»⁴⁸. Un estudio de la Universidad de Duke⁴⁹, que compara las dos opciones, encuentra que la supervivencia al año es similar con ambas terapias, pero al tercer año es superior en el grupo de pacientes que reciben un TxC. Hay que tener en cuenta que la opción del trasplante para pacientes en riesgo se asocia a mayores morbilidad y utilización de recursos en comparación con la lista de espera estándar, pero consigue una supervivencia media de 5,2 años en pacientes cuya expectativa de vida es inferior a 1 año⁵⁰.

Otro cambio que se está produciendo en la selección de pacientes es el papel de la asistencia ventricular como puente al TxC. Cada vez se emplea con más frecuencia³⁸ para evitar la progresión de *shock* cardiogénico a fallo multiorgánico y para valorar la reversibilidad de condiciones clínicas que podrían implicar desestimar el TxC^{51,52}. Este aumento está motivado por la mayor incidencia de estas situaciones, la progresiva simplificación técnica de los dispositivos y, sobre todo, la mejora de la supervivencia postrasplante, con resultados similares a los de los pacientes que no han precisado el implante de dispositivos de asistencia ventricular pretrasplante⁵³.

Inmunosupresores en el trasplante cardiaco

Cómo adelantábamos, el cambio en la inmunosupresión en el TxC en los últimos años lo protagoniza la generalización del empleo de los ISP. No sólo por el mero hecho de añadir un nuevo grupo de inmunosupresores con unas características concretas (antiproliferativo no nefrotóxico), sino también porque han permitido ir «diseñando» distintas combinaciones de fármacos inmunosupresores según las necesidades del paciente trasplantado⁵⁴.

Otra cuestión emergente en relación con la individualización del tratamiento inmunosupresor es el intento de estimar el estado inmunitario del paciente mediante la determinación en sangre periférica de adenosintrifosfato (ATP) procedente de los linfocitos activados. Recientemente Kobashigawa et al⁵⁵ han publicado un estudio en 296 pacientes con TxC en los que, durante los episodios infecciosos, los valores de ATP circulantes son inferiores a los de la situación basal (187 y 280 ng/ml; $p < 0,001$), lo que pone de relieve la utilidad clínica de su determinación como marcador de la inmunodepresión del paciente.

Resultados. Causas de mortalidad por periodos

Según los datos del Registro Español de Trasplante Cardiaco³⁸, la mortalidad precoz (primeros 30 días tras el trasplante) ha ido aumentando en los últimos años, llegando al 18% en el 2009. Sin embargo, si analizamos la supervivencia actuarial por periodos, encontramos que en las últimas etapas los resultados son mejores (probabilidad de supervivencia al 1 y 5 años del 85 y el 73%, respectivamente) (fig. 1).

Lo que no ha variado sustancialmente es el motivo de fallecimiento. Durante el primer mes la causa más frecuente es el fallo primario del injerto; del primer mes al primer año, las infecciones y el rechazo agudo, y después, los eventos derivados de la enfermedad vascular del injerto y los tumores. El Registro Español de Tumores Postrasplante Cardiaco⁵⁶ muestra que el 50% de las neoplasias que presentan los pacientes con TxC son cutáneas (el 10%, linfomas) y que la supervivencia a los 5 años es del 74% en tumores cutáneos, el 20% para los linfomas y el 32% para los demás tumores.

AGRADECIMIENTOS

Se agradecen las aportaciones realizadas por los responsables de los Grupos de Trabajo de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco:

Dra. Pilar Escribano, responsable del Grupo de Trabajo de Hipertensión Pulmonar, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

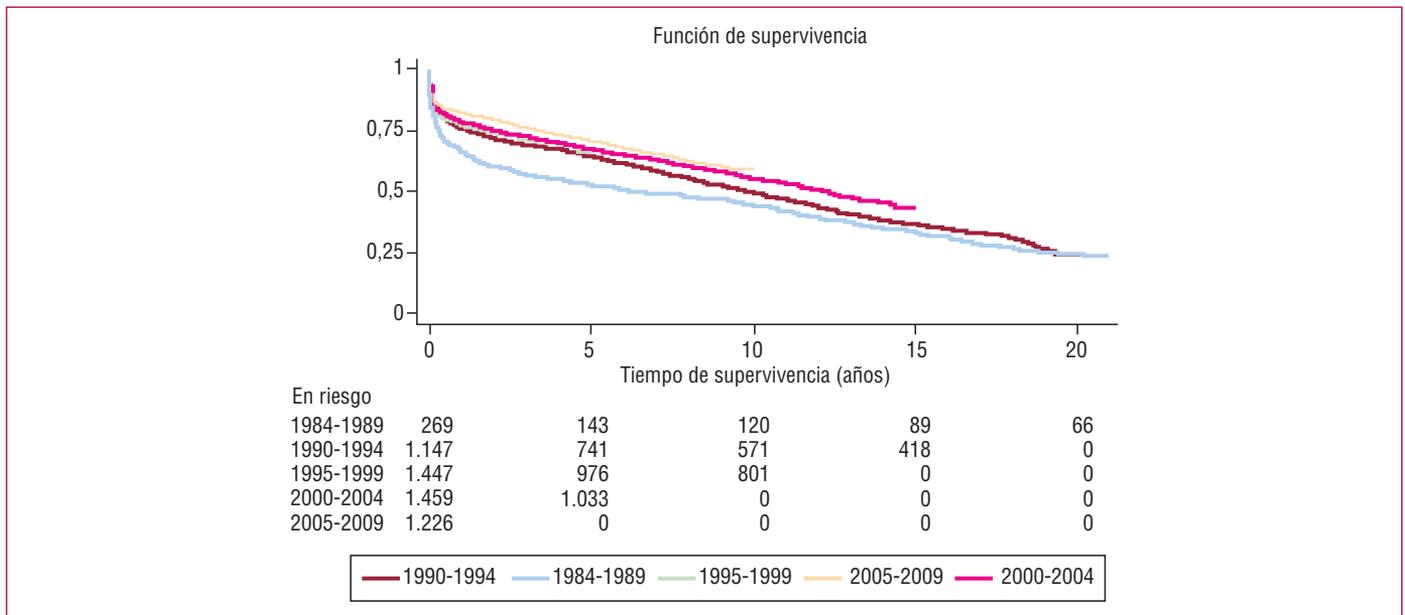


Figura 1. Registro Español de Trasplante Cardiaco 1984-2009. Curvas de supervivencia por periodos.

Dr. Antonio Hernández-Madrid, responsable del Grupo de Trabajo de Resincronización, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Dr. Josep Masip, responsable del grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca Aguda, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840-8.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439-50.
- Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009;30:2450-60.
- Sutton J, Ghio S, Plappert T, Tavazzi L, Scelsi L, Daubert C, et al. Resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) Study group. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with NYHA class I/II heart failure. *Circulation*. 2009;120:1858-65.
- Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. REVERSE study group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837-46.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
- Sitges M, Vidal B, Delgado V, Mont L, García-Álvarez A, Tolosana JM, et al. Long-term effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral valve regurgitation. *Am J Cardiol*. 2009;104:383-8.
- Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, Verhaert A, Manne M, Sraow D, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010;7:885-9.
- Tamborero D, Mont L, Sitges M, Silva E, Berrueto A, Vidal B, et al. Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width. *Am J Cardiol*. 2009;104:1407-12.
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-31.
- Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos G, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, et al; for the HORIZON-HF Investigators. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2276-85.
- Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet*. 2009;373:1429-39.
- Cleland JG, Coletta AP, Yassin A, Buga L, Torabi A, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1214-9.
- Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-51.
- Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
- Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
- Jiménez C, Escribano P, Barberá JA, Román A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). Congreso SEC 2009. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:Supl 3:58.
- Comín J, Muñoz R, Cuenca JJ, Delgado JF. Temas de actualidad en insuficiencia cardiaca (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Supl 1:92-100.
- Klodell CT, Aranda JM, McGiffin DC, Rayburn BK, Sun B, Abraham WT, et al. Worldwide surgical experience with the Paracor HeartNet cardiac restraint device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:188-95.
- Bredin F, Franco-Cereceda A. Midterm results of passive containment surgery using the Acorn CorCap Cardiac Support Device in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2010;25:107-12.
- Rubino AS, Onorati F, Santarpino G, Pasceri E, Santarpia G, Cristodoro L, et al. Neurohormonal and echocardiographic results after CorCap and mitral annuloplasty for dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:719-25.

28. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360:1705-17.
29. Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: Misguided conclusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1060-4.
30. Herreros J, Trainini JC, Menicanti L, Stolf N, Cabo J, Buffolo E. Cirugía de restauración ventricular después del estudio STICH. *Cir Cardiov*. 2010;17:25-35.
31. Di Donato M, Castelvecchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:375-81.
32. Jones RH, White H, Velazquez EJ, Shaw LK, Pietrobon R, Panza JA, et al. STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial enrolment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:490-8.
33. Zembala M, Michler RE, Rynkiewicz A, Huynh T, She L, Lubiszewska B, et al. Clinical characteristics of patients undergoing surgical ventricular reconstruction by choice and by randomization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:499-507.
34. Pérez de Isla L, Bayes-Genis A, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales de la American Heart Association. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:190-9.
35. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
36. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1826-34.
37. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1-10.
38. Almenar A, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vílchez F, et al; en representación de los Equipos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2009). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1317-28.
39. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
40. Crespo M, Almenar L, Pulpón L, Camprecios M, Cuenca J, De la Fuente L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:B4-54.
41. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, Rábago G, Delgado J, Gómez-Bueno M, et al; Spanish Register for Heart Transplantation. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:1414-9.
42. Pérez-Villa F, Cuppoletti A, Rossel V, Vallejos I, Roig E. Initial experience with bosentan therapy in patients considered ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *Clin Transplant*. 2006;20:239-44.
43. Sansone F, Rinaldi M. Oral sildenafil: potential role in heart transplantation. Review of the literature and personal experience. *J Cardiol*. 2010;55:291-5.
44. Dandel M, Lehmkühl HB, Mulahasanovic S, Weng Y, Kemper D, Grauhan O, et al. Survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after listing for transplantation: impact of iloprost and bosentan treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:898-906.
45. Pérez-Villa F, Ferrero M, Sionis A, Castel A, Roig E. Therapy with sildenafil or bosentan decreases pulmonary vascular resistance in patients ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:817-8.
46. González-Vílchez F, De Prada JA, Expósito V, García-Camarero T, Fernández-Friera L, Llano M, et al. Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in de novo heart transplantation with renal failure. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1135-41.
47. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*. 2010;89:864-72.
48. Felker GM, Milano CA, Yager JE, Hernández AF, Blue L, Higginbotham MB, et al. Outcomes with an alternate list strategy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1781-6.
49. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1205-9.
50. Russo MJ, Davies RR, Hong KN, Chen JM, Argenziano M, Moskowitz A, et al. Matching high-risk recipients with marginal donor hearts is a clinically effective strategy. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1066-70.
51. Forni A, Faggian G, Chiominto B, Innocente F, Ferrara A, Iafrancesco M, et al. Emergency use of wearable left ventricular assist devices in patients not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:1993-5.
52. Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, et al. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jul 8 [Epub ahead of print].
53. John R, Pagani FD, Naka Y, Boyle A, Conte JV, Russell SD, et al. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:174-81.
54. Dandel M, Lehmkühl HB, Knosalla C, Hetzer R. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transpl Immunol*. 2010;23:93-103.
55. Kobashigawa JA, Kiyosaki KK, Patel JK, Kittleson MM, Kubak BM, Davis SN, et al. Benefit of immune monitoring in heart transplant patients using ATP production in activated lymphocytes. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:504-8.
56. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8:1031-9.