



Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Madrid

<https://repositorio.uam.es>

Esta es la **versión de autor** del artículo publicado en:

This is an **author produced version** of a paper published in:

Revista Española de Cardiología 69.2 (2016): 159-166

DOI: 10.1007/j.recesp.2015.10.015

Copyright: © 2016, Elsevier España

El acceso a la versión del editor puede requerir la suscripción del recurso

Access to the published version may require subscription

Selección de temas de actualidad en cardiología clínica, cardiología geriátrica e insuficiencia cardíaca y trasplante 2015

Manuel Martínez-Sellés,, José Luis Lambert Rodríguez, Vivencio Barrios, Pablo Díez-Villanueva,

José Manuel García Pinilla, Juan Cosín, Albert Ariza Solé , Sónia Mirabet Pérez, Carlos Escobar,

Óscar Díaz-Castro, Javier Segovia Cubero y José Ángel Rodríguez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea y Universidad Complutense, Madrid, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Servicio de Cardiología, Hospital de Pontevedra, Pontevedra, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña, España

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Fibrilación auricular

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) y puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca [IC] o disfunción sistólica, hipertensión arterial, edad > 74 años, diabetes mellitus, ictus, vasculopatía, edad 65-74 años, sexo femenino) > 1 tienen una indicación clara de anticoagulación oral permanente. En cambio, para los sujetos con CHA₂DS₂-VASc 0, el riesgo de sangrados por la anticoagulación es superior al riesgo de ictus, por lo que no está indicada la anticoagulación. Las dudas se centran sobre todo en cuál es la mejor opción para los pacientes con CHA₂DS₂-VASc 1. En un registro danés, la tasa de ictus en pacientes de bajo riesgo (CHA₂DS₂-VASc 0 [varones] o 1 [mujeres]) no tratados fue 0,49/100 personas-año durante el primer año, mientras que la tasa de sangrados fue 1,08/100 personas-año. En cambio, entre los sujetos con un factor de riesgo adicional (CHA₂DS₂-VASc 1 [varones] o 2 [mujeres]), la tasa de ictus al año fue 1,55/100 personas-año¹.

Estos datos confirmarían las recomendaciones realizadas por la ictus en los pacientes con CHA₂DS₂-VASc 1 de entre el 0,6 y > 2,0%.

En consecuencia, este punto sigue estando aún sin resolver. Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa han supuesto un avance enorme en el tratamiento del paciente con FA, sobre todo de los pacientes con mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, que actualmente en España alcanza el 40% de los sujetos⁴. Aunque esto es así, todavía hay aspectos que no están definitivamente resueltos con estos fármacos (falta de antídoto, actitud ante pacientes doblemente antiagregados, etc.). La revisión realizada por Verheugt et al⁵ es muy interesante. Aunque no existe ningún ensayo clínico que compare los nuevos anticoagulantes orales entre sí y, por lo tanto, no es posible hacer comparaciones directas entre ellos, los autores describen determinadas situaciones en que unos anticoagulantes podrían ser superiores a otros. A continuación se resumen algunas de las mas relevantes. En pacientes de 80 o más años, no se debería emplear dabigatrán 150 mg (sí se puede emplear dabigatrán 110 mg, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en este grupo de edad); para pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal,

parece que el apixabán sería la mejor opción, dado que el dabigatrán 150 mg, el rivaroxabán y el edoxabán 60 mg aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales; en comparación con la warfarina, el edoxabán 30 mg disminuyó el riesgo de sangrados gastrointestinales, pero a costa de un mayor riesgo de ictus isquémicos; el dabigatrán 110 mg no aumentó el riesgo de este tipo de sangrados, pero tampoco fue superior a la warfarina en cuanto a la reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica. En cambio, el apixabán no aumentó el riesgo de sangrados gastrointestinales y sí disminuyó el riesgo de ictus o embolia sistémica en comparación con warfarina; para pacientes con alto riesgo de ictus y bajo riesgo de sangrados, los autores recomiendan dabigatrán 150 mg, ya que es el fármaco del que se ha demostrado mayor reducción del ictus isquémico; en cambio, para pacientes con alto riesgo de ictus y de sangrado, los autores recomiendan dabigatrán 110 mg, apixabán o edoxabán. Para pacientes con cardiopatía isquémica, recomiendan el empleo de guía europea de FA, que no recomienda anticoagular a los sujetos de bajo riesgo, pero sí sería aconsejable para los sujetos con un factor de riesgo adicional². Sin embargo, otros registros han mostrado tasas de ictus más bajas en pacientes con CHA₂DS₂-VASc¹³. De hecho, dependiendo de los estudios, se ha descrito riesgo de rivaroxabán. Para sujetos con insuficiencia renal, las opciones recomendadas incluyen apixabán, rivaroxabán y edoxabán, ya que tienen una eliminación renal claramente inferior a la del dabigatrán.

Finalmente, para pacientes programados para cardioversión, el rivaroxabán parece la mejor opción, dado que es el único de los nuevos anticoagulantes que tiene un ensayo clínico específicamente diseñado en este contexto⁵.

Diagnóstico de dolor torácico

El manejo diagnóstico del dolor torácico estable sigue en controversia. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre enfermedad coronaria (EC) establece⁶ aconseja una aproximación mediante el cálculo de la probabilidad pretest de EC empleando 3 variables: las características del dolor, el sexo y la edad (tabla 1). La prueba diagnóstica que se emplee dependerá de la probabilidad pretest resultante, pero mayoritariamente se aconsejan pruebas funcionales (PF) que intentan demostrar isquemia, si bien con un rendimiento diagnóstico variable (tabla 2). Asimismo, por

primera vez se acepta la posibilidad de emplear la tomografía computarizada (TC) coronaria como herramienta diagnóstica inicial (IIA, nivel C) en el paciente de riesgo intermedio-bajo (probabilidad pretest del 15- 50%) o en caso de PF no concluyentes (IIA, nivel C), siempre y cuando sea un candidato apto y la experiencia local lo permita^{6,7}. La TC multicorte mostró una sensibilidad del 95-99%, una especificidad del 64-83% (tabla 2) y un valor predictivo negativo del 97-99% para identificar lesiones coronarias significativas.

Carentes hasta ahora de información aleatorizada y prospectiva sobre emplear TC coronaria como herramienta diagnóstica añadida o alternativa a las PF, el estudio SCOT-HEART⁸ viene a aportar las primeras luces en este sentido. Se trata de un gran estudio multicéntrico, abierto y prospectivo cuyo objetivo principal era evaluar a pacientes con dolor torácico de probable origen coronario aleatorizados al estudio habitual con PF o al estudio habitual al que se añadió TC coronaria para determinar si aporta ventajas diagnósticas y terapéuticas. Se incluyó a 4.146 pacientes (57,1 años; el 56% varones). El 47% tenía diagnóstico clínico de EC, y a las 6 semanas la TC reclasificó el diagnóstico de 558 pacientes (27%) frente a solo el 1% del estudio habitual. Así, la certeza diagnóstica y la frecuencia de EC aumentaron al añadir la TC. Esto modificó los estudios planificados (el 15 frente al 1%) y llevó a la cancelación de 121 PF y 29 coronariografías en relación con el hallazgo de coronarias normales (52%) o lesiones no obstructivas (31%) y se indicaron nuevas coronariografías a 94 pacientes (el 88% con EC obstructiva), sin que esto incrementase significativamente las revascularizaciones totales en comparación con el manejo habitual (el 11,2 frente al 9,7%). La TC consiguió información diagnóstica en el 99% de las pruebas, un diagnóstico más preciso de EC al reclasificar a 1 de cada 4 pacientes, redujo la necesidad de PF adicionales, aumentó las indicaciones de coronariografía pero en pacientes apropiados, facilitó un tratamiento más preciso, reclasificó el riesgo al detectar ateromatosis coronaria no obstructiva no identificable con PF y redujo un 38% las muertes y los infartos en menos de 2 años, todo ello con una dosis de radiación media de solo 4,1 mSv. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y enfermedad cardiovascular

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es una comorbilidad frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular. En los últimos meses se han publicado varios artículos sobre el tema, de interés para el cardiólogo clínico⁹. Se conoce como SAHS el curso de apneas (cese completo del flujo aéreo > 10 s) o hipopneas (cese parcial del flujo aéreo) durante el sueño asociadas a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas¹⁰. La gravedad de estos trastornos se determina con el índice de apneas-hipopneas, que representa el número de apneas-hipopneas por hora de sueño.

Un índice de apneas-hipopneas < 5/h se considera normal; entre 5 y 15/h, leve; entre 15 y 30/h, moderado y > 30/h, grave.

Aunque el método de referencia para el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía convencional, en el campo de la cardiología están disponibles herramientas diagnósticas para pacientes portadores de marcapasos. Utilizando el sensor de impedancia transtorácica, se puede llegar al diagnóstico y el posterior seguimiento del SAHS. El pasado año se publicó el estudio DREAM¹¹, que comparó en 40 pacientes portadores de marcapasos el índice de apneas-hipopneas evaluado por polisomnografía con el índice de alteración respiratoria evaluado por el algoritmo Sleep Apnea Monitoring. Cuando este índice era > 20, el marcapasos identificaba a pacientes con SAHS grave con sensibilidad de 89%, especificidad del 85% y valor predictivo positivo del 89%.

Para el cardiólogo clínico, el SAHS se relaciona fundamentalmente con distintos factores de riesgo cardiovascular, la FA y la IC, aunque esta se trata en el apartado de IC.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y factores de riesgo

La obesidad y el SAHS obstructivo son 2 afecciones que frecuentemente coinciden en los mismos pacientes e inciden negativamente en otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, dislipemia, resistencia insulínica o inflamación¹². Para el tratamiento de estos pacientes, se podría recomendar el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), la pérdida de peso o el uso de oxígeno. Dos artículos publicados el pasado año estudiaron el efecto de estos tratamientos en el control de

esos factores de riesgo en pacientes con SAHS obstructiva. Gottlieb et al¹³ aleatorizaron a CPAP, oxígeno suplementario o control a 318 pacientes con múltiples factores de riesgo (no necesariamente hipertensos) o enfermedad cardiovascular sin diagnóstico previo de SAHS obstructivo (se les diagnosticó en la primera fase del estudio). A las 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo CPAP mostraron una reducción significativa en la presión arterial de 2,4 mmHg comparado con controles y 2,8 mmHg comparado con el grupo de oxígeno, efecto que era mayor durante la noche. El grupo de O₂ no mostró ningún efecto beneficioso. En el segundo estudio, Chirinos et al¹⁴ valoraron el efecto combinado de la pérdida de peso y el tratamiento con CPAP durante 6 meses en varios factores de riesgo de 146 pacientes con SAHS obstructiva y obesidad. Se dividió a los pacientes en 3 grupos: los que solo se pusieron a dieta, con una pérdida de 7 kg, los que llevaron CPAP y el grupo de tratamiento combinado, que también perdió 7 kg y llevó CPAP. El hallazgo fundamental es que ambos tratamientos mostraron un efecto aditivo en el mejor control de la presión arterial sistólica (reducción de 14 mmHg en el grupo combinado, 7 mmHg en el grupo a dieta y 3 mmHg en el de CPAP) y media. Por el contrario, la pérdida de peso sola o en combinación con CPAP mostró un efecto favorable y superior al del grupo de CPAP sola en la reducción de la concentración de proteína C reactiva como marcador de inflamación, las concentraciones lipídicas (especialmente de triglicéridos) y mejoría de la resistencia a la insulina.

De ambos ensayos, se puede concluir que la CPAP en pacientes con SAHS obstructivo ayuda al control de la presión arterial, pero no hay que olvidar la pérdida de peso.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y fibrilación auricular Múltiples trabajos han demostrado la asociación existente entre ambas enfermedades, pero el SAHS es un factor de riesgo de FA⁹. De hecho, recientemente Iwasaki et al¹⁵ han demostrado en un modelo animal que las obstrucciones respiratorias repetidas causan un enlentecimiento de la conducción auricular que favorece la inducibilidad de FA. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con FA y SAHS obstructivo están más sintomáticos y tienen mayor riesgo de hospitalización que aquellos sin SAHS¹⁶. Pero, además, sufrir un SAHS obstructivo se convierte en un factor de riesgo cardioembólico adicional y hay mayor o menor riesgo de ictus en función de la gravedad del SAHS¹⁷.

Por último, en cuanto al tratamiento de la FA, la ablación es una técnica altamente eficaz, pero en presencia de SAHS obstructivo el riesgo de recidiva es un 31% mayor que en pacientes sin SAHS. La buena noticia es que el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de recidiva en estos pacientes y lo iguala al de los pacientes no diagnosticados de SAHS¹⁸.

CARDIOLOGÍA GERIÁTRICA

Epidemiología del envejecimiento

El número de muertes por enfermedad cardiovascular está aumentando en el mundo, como muestran datos del estudio Global Burden of Disease¹⁹. En 2013 se situó en 17,3 millones, más de un 40% de incremento respecto a 1990. Si bien existen diferentes determinantes de esta situación, como el aumento de la población mundial, su envejecimiento progresivo o la variación en las tasas de enfermedad, el envejecimiento es el principal condicionante y causa el 55% de este incremento. Por ello es importante entender cómo el envejecimiento influye en la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular. En este sentido, se ha publicado que incluso estadios de prefragilidad (definidos como 1 o 2 de los criterios de Fried) se asocian a un aumento claro de la probabilidad (el 25% 1 factor y el 79% 2 factores) de sufrir enfermedad cardiovascular de modo independiente de los factores de riesgo clásicos, marcadores inflamatorios o analíticos²⁰. De todos los factores de fragilidad, el mejor determinante de enfermedad cardiovascular es la velocidad de la marcha enlentecida, mientras que la pérdida de peso no intencionada no es un predictor. El hecho de que los factores relacionados con la fragilidad sean potencialmente reversibles debe implicar a los clínicos en su medición y corrección en la medida de lo posible. Este año se han publicado datos del registro 4C^{21,22} coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica, que analizó a 118 centenarios con evaluación geriátrica integral, estudio electrocardiográfico, ecocardiográfico y analítico.

Hay que destacar que la mayoría (> 70%) presentaba alteraciones en el ECG y el hallazgo más frecuente fue FA o flutter auricular (23%). El 16% presentó estenosis aórtica moderada o grave, y la presencia de alteraciones significativas en el eco, junto con la edad y los índices de Katz y Charlson, fueron las únicas variables relacionadas

con la mortalidad a 6 meses²¹. Se detectaron diferencias entre varones y mujeres: mejor estado de salud (cognitivo y motor) en los varones y menor probabilidad de alteraciones en el ECG en las mujeres²².

Fibrilación auricular

Se ha publicado un metanálisis específico en población mayor de 75 años de los ensayos clínicos con los nuevos anticoagulantes frente a dicumarínicos en FA y trombosis venosa²³. Se ha demostrado la no inferioridad o la superioridad de estos fármacos en reducción de eventos trombóticos y especialmente en reducción de hemorragia intracraneal en esta población, si bien con dabigatrán se observó aumento significativo de las hemorragias digestivas. De especial interés es el registro poblacional danés sobre el tipo de tratamiento antitrombótico que realizar en 1.752 pacientes que sufrieron hemorragia intracraneal durante tratamiento anticoagulante²⁴. En este estudio se demuestra que la estrategia más eficaz (reducción de nuevas embolias o mortalidad del 45%) fue la reinstauración del tratamiento anticoagulante (frente a no tratar o dar antiagregantes), sin aumento significativo de la tasa de recurrencias de hemorragia intracraneal (figura 1). En FA asociada a IC, se ha analizado a 18.254 pacientes de ensayos clínicos de bloqueadores beta en comparación con placebo, en los que se observa que el efecto de mejora pronóstica con reducción de mortalidad o reingreso solo se observa en los pacientes en ritmo sinusal y no en los que estaban en FA²⁵.

Insuficiencia cardiaca del anciano

En 2 trabajos recientes se ha estudiado la asociación entre edad y características clínicas, hallazgos de laboratorio y evolución tras un ingreso por IC^{26,27}, y muestran que los ancianos presentan más comorbilidad, reciben menos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antialdosterónicos. Además, en uno de estos estudios²⁷, los pacientes de edad avanzada también recibieron menos bloqueadores beta y presentaron más eventos y mayor mortalidad. Como dato novedoso, en los 2 estudios la hipoalbuminemia en el grupo de pacientes de más edad tuvo importancia pronóstica.

En lo que respecta a la adherencia al tratamiento, una revisión demostró que la edad se relaciona con una adecuada adherencia al tratamiento médico de los pacientes con IC28. Respecto a la optimización del tratamiento médico para ancianos con disfunción ventricular izquierda, un trabajo reciente ha estudiado de manera retrospectiva la evolución de 185 pacientes de 80 o más años con IC sistólica según el tratamiento y la dosis recibidos29. Lo más llamativo es que los que recibieron la dosis objetivo de inhibidores/ antagonistas de la angiotensina tuvieron menor mortalidad que los que recibieron < 50% de la dosis objetivo. Los eventos clínicos fueron independientes de la dosis de bloqueadores beta siempre que se alcanzara la frecuencia cardiaca.

Estenosis aórtica grave

Recientemente se ha publicado un subestudio30 del registro PEGASO31 que correlaciona la comorbilidad con el pronóstico.

Aproximadamente un sexto tenía muy elevada comorbilidad (índice de Charlson \geq 5) y en ese grupo el pronóstico fue malo e independiente del tratamiento recibido. Por el contrario, los octogenarios con menos comorbilidad se beneficiaron claramente de una intervención. En lo que respecta a las causas de mortalidad tras el implante percutáneo de válvula aórtica, Urena et al32 han mostrado que dos tercios de la mortalidad cardiaca se debieron a IC (46%) y muerte súbita (17%). Fueron predictores independientes de mortalidad por IC ciertas comorbilidades, así como el abordaje transapical y la insuficiencia aórtica significativa tras el implante.

Por otro lado, una función ventricular \leq 40% y la aparición de bloqueo de rama izquierda persistente se asociaron con un aumento del riesgo de muerte súbita. Un artículo reciente describe la incidencia y las características clínicas que asocian el diagnóstico de endocarditis infecciosa tras el implante percutáneo de válvula aórtica en 26 centros españoles33. Esta entidad supuso el 1% de todas las endocarditis infecciosas diagnosticadas durante el estudio, afecta al 1% del total de implantes y aparece sobre todo durante el primer año.

Síndrome coronario agudo del anciano

El ensayo Italian Elderly ACS34 (estrategia invasiva precoz frente a conservadora en ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST) no había

mostrado diferencias en muerte, reinfarto, ictus o rehospitalización al año, aunque la tasa de cruce entre grupos podría justificar dichos resultados. En el análisis por tratamiento recibido, se apreció menor incidencia del objetivo principal en pacientes sometidos a estrategia invasiva (el 24,7 frente al 40,5%; $p = 0,003$). La razón principal para realizar una coronariografía ($n = 46$) en la rama conservadora fue isquemia recurrente. Aun reconociendo como limitación el análisis utilizado (sometiendo a estrategia invasiva a pacientes con mayor probabilidad de beneficio por alto riesgo), se señala que estos datos respaldan la realización precoz de coronariografías a los ancianos. Un score de mortalidad al año del mismo ensayo³⁵ (formado por hemoglobina, aclaramiento de creatinina, evento vascular previo, cambios electrocardiográficos y elevación de troponina) obtuvo buena capacidad predictiva y se validó correctamente en un registro paralelo de ancianos excluidos del estudio ($n = 332$).

El beneficio de la revascularización en el anciano con infarto y shock es controvertido. Lim et al³⁶ analizaron 421 casos sometidos a intervención percutánea, comparando la evolución de los mayores de 75 años respecto a los más jóvenes. Observaron mayor mortalidad en los ancianos, fundamentalmente intrahospitalaria (el 48 frente al 36%). El análisis de los supervivientes al ingreso mostró una estabilización en la mortalidad de los ancianos, con tendencia a aproximarse a los pacientes jóvenes. Se concluyó que las adecuadas selección y revascularización precoz podrían facilitar resultados aceptables en ancianos supervivientes a la fase aguda.

Finalmente, el impacto de los síndromes geriátricos en el síndrome coronario agudo está recibiendo atención creciente.

White et al³⁷ analizaron el impacto pronóstico de la fragilidad en más de 5.000 pacientes de 65 o más años del ensayo TRILOGY con los criterios de fragilidad de Fried, que valoran pérdida de peso, fatigabilidad, fuerza de presión dactilar, velocidad de la marcha y actividad física, por los que se considera frágil al paciente con 3 o más criterios y prefrágil el paciente con 1 o 2. El 23% de los pacientes eran prefrágiles y el 5%, frágiles. La fragilidad se asoció a muerte cardiovascular, infarto o ictus a los 30 días y a la mortalidad total (figura 2).

INSUFICIENCIA CARDIACA

Insuficiencia cardiaca crónica

El año 2015 está siendo menos positivo que el anterior en lo que respecta al tratamiento de la IC crónica. Dos subestudios del PARADIGM han mostrado que el LCZ696 reduce significativamente los tipos de muerte (total, cardiovascular súbita o por progresión de IC) respecto a enalapril³⁸ y que es eficaz en todos los grupos de edad³⁹. Sobre epidemiología, en el artículo sobre adecuación en España de las recomendaciones de las guías⁴⁰, se aprecia que la prescripción de los medicamentos es adecuada, pero no así su dosificación. Respecto al tratamiento con hierro endovenoso en la IC crónica, el estudio CONFIRM-HF⁴¹ muestra el beneficio del tratamiento con Fe-carboximaltosa en pacientes con IC sintomática y déficit de hierro en cuanto a calidad de vida, reducción de hospitalizaciones y aumento de la distancia recorrida en el test de los 6 min de marcha. Causó controversia el metanálisis de Kotecha⁴² sobre la ausencia de reducción en la mortalidad de los pacientes con IC crónica y FA tratados con bloqueadores beta.

Antes de tomar medidas drásticas, se debe destacar que su uso no aumenta el riesgo y que hay muchos otros factores que pueden influir: son enfermos de más edad, peor situación y uso concomitante con digoxina y amiodarona⁴³. El estudio OPTILINK-HF⁴⁴ no consiguió demostrar que el manejo de los pacientes con IC guiados por la medición de la impedancia intratorácica disminuya la mortalidad y el número de hospitalizaciones de estos pacientes. Se sabe que la apnea central es frecuente en pacientes con IC y que además es un marcador de mal pronóstico. Sin embargo, su corrección mediante sistemas de servoventilación no solo no mejora la supervivencia, sino que supone un aumento significativo de la mortalidad total (28%) y cardiovascular (34%)⁴⁵.

Aunque el tratamiento antitriptanosómico con benznidazol en pacientes con miocardiopatía chagásica reduce significativamente la detección del parásito en suero del paciente, no mejora la evolución clínica de estos pacientes en los 5 años de seguimiento del estudio BENEFIT⁴⁶.

El intento de contrarrestar el déficit de SERC2a en el miocardiocito mediante terapéutica parece una aproximación novedosa y atractiva en el tratamiento de la IC. Sin embargo, el estudio CULPID247 fue incapaz de demostrar mejoría en ningún objetivo principal ni secundario. Mención especial merece el estudio LIONHF48, ensayo multicéntrico español que compara la eficacia y la seguridad de la administración intermitente de levosimendán intravenoso a pacientes ambulatorios con IC crónica avanzada.

Los resultados preliminares son positivos, con buena tolerancia y una reducción significativa de las concentraciones de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) al final de las 12 semanas de seguimiento, así como reducción en el número de hospitalizaciones y del objetivo combinado de mortalidad total/hospitalización.

Insuficiencia cardíaca aguda

Pocas novedades a la espera de la finalización de los estudios aleatorizados con serelaxina recombinante humana (RELAX-AHF 2, NCT0187077) y uratilida⁴⁹. Se ha destacado la importancia de un tratamiento adecuado y precoz de la IC aguda pues, cuanto más precoz sea la introducción de medidas terapéuticas apropiadas, incluidos los nuevos fármacos vasoactivos, mejores serán la evolución y el pronóstico⁵⁰.

Miocardiopatías

Lo más relevante es la aplicación sistemática de la nueva guía europea de manejo de la miocardiopatía hipertrófica⁵¹, que además motivó una revisión crítica del Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología⁵², en la que destaca el nuevo score de riesgo (HCM risk-score) para recomendar el implante profiláctico de desfibrilador automático implantable. Destaca también la publicación de los datos del registro internacional sobre historia natural, manejo y pronóstico a largo plazo de la miocardiopatía de tako-tsubo, en el que se incide en las características diferenciales con los pacientes con síndrome coronario agudo⁵³. En el estudio multicéntrico de Guzzo et al⁵⁴, se analiza la historia natural y el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía enólica, y se identifican como predictores independientes de riesgo de eventos la ausencia de tratamiento con bloqueadores

beta, la FA y la presencia de QRS > 120 ms. El estudio INHERITANCE55 es un trabajo multicéntrico con 639 pacientes con miocardiopatía dilatada familiar y esporádica que analiza la presencia de mutaciones genéticas mediante ultrasecuenciación de 84 genes. Se encontraron importantes fenómenos de superposición genética entre la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía hipertrófica y las canalopatías, y la presencia de dobles y triples mutaciones fue frecuente.

Dispositivos

La implantación de asistencias mecánicas ventriculares con bombas de flujo continuo sigue aumentando. Hasta ahora no se disponía de datos sobre la utilidad de los dispositivos de asistencia mecánica en pacientes con IC avanzada de menor gravedad. El estudio ROADMAP56,57 compara la efectividad del implante de una asistencia ventricular de larga duración (HeartMate II) respecto al tratamiento médico óptimo. A los 12 meses de seguimiento, hubo una mejoría clínica significativa en el grupo tratado con dispositivo. La incidencia de eventos adversos en el grupo de soporte mecánico fue significativamente superior a la de los pacientes con tratamiento médico, y el sangrado fue la principal complicación en el seguimiento.

La terapia de resincronización cardíaca es uno de los tratamientos más efectivos en la IC. Además de disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida, en un subgrupo de pacientes se acompaña de remodelado inverso. Esta reducción del volumen ventricular se asocia a mejor pronóstico, con una reducción de la mortalidad del 68% en los pacientes que disminuyen más del 15% el índice de volumen telesistólico en el ecocardiograma a los 6 meses, como muestran los resultados de un subanálisis del estudio REVERSE58. También se ha publicado un subanálisis del estudio MADIT-CRT59; en el 7,3% de los pacientes se normalizó la función ventricular (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] > 50%) al año de seguimiento. Solo el 5% de los pacientes que normalizaron la función ventricular presentaron arritmias ventriculares en comparación con el 30% de los pacientes que persistieron con FEVI < 35%, y ninguno de ellos precisó terapia de descarga, que ocurrió en el 16% de los pacientes que persistían con FEVI < 35%. El pronóstico de los pacientes cuya función ventricular se normalizó fue excelente. Los factores asociados con la normalización de la función ventricular fueron: FEVI basal 30-35%, etiología no isquémica, sexo femenino, volumen

de aurícula izquierda < 45 ml/m² y ausencia de arritmias ventriculares previas al implante. Los investigadores concluyen que en el momento del recambio se puede considerar a los pacientes con desfibrilador automático implantable con resincronizador (CRT-DAI) con función ventricular normalizada al año del generador solo para terapia de resincronización cardiaca si no se han documentado arritmias ventriculares en el seguimiento.

Asimismo, los autores señalan que, en el momento del primoimplante, los pacientes con alta probabilidad de que se normalice su función ventricular podrían recibir solo terapia de resincronización cardiaca sin función de desfibrilador automático implantable, aunque hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio, en especial el seguimiento limitado a 2 años.

Trasplante cardiaco

Una revisión de los registros internacional⁶⁰ y nacional⁶¹ de trasplante cardiaco muestra que esta modalidad parece haber tocado techo desde hace más de una década, tanto en número de procedimientos como en resultados. Y no es que falten investigadores activos en este campo: sirva como muestra la revisión publicada recientemente sobre rechazo humoral⁶², una forma grave y poco frecuente de rechazo en la que han tenido lugar notables avances gracias al esfuerzo colaborativo internacional.

El escaso número de donantes disponibles será siempre el cuello de botella que impide un mayor impacto del trasplante en el conjunto de la IC. En la búsqueda de ampliar los donantes potenciales, destaca el estudio publicado por los grupos españoles, que muestra que la utilización juiciosa de donantes mayores de 50 años, antes considerados inapropiados, ofrece resultados muy aceptables⁶³.

Sin embargo, la verdadera novedad es la irrupción de los dispositivos de asistencia ventricular como alternativa real para el tratamiento definitivo de cardiopatías terminales. Aunque los resultados de las asistencias en cuanto a calidad y prolongación de la vida todavía no son comparables a los aportados por el trasplante, es muy probable que en unos años los logros de las asistencias ventriculares vayan acercándoseles, con la ventaja de una total disponibilidad en número y tiempo⁶⁴.

Hipertensión pulmonar

Recientemente se han incorporado nuevos fármacos cuyas ventajas se han evidenciado en ensayos clínicos con excelente diseño. Entre ellos figuran el macitentan (antagonista del receptor de endotelina), el riociguato (estimulador de la producción de guanosinmonofosfato cíclico [GMPc] que ha mostrado beneficio en la hipertensión pulmonar tromboembólica no susceptible de trombendarterectomía quirúrgica) y el selexipag⁶⁵, agonista del receptor de prostaciclina activo por vía oral. En el estudio GRIPHON (NCT01106014), pendiente de publicación extensa, las comunicaciones en congresos han mostrado un 40% de reducción de eventos clínicos frente a placebo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y ello independientemente del tratamiento previo que los pacientes estuvieran recibiendo.

Otra aportación notable en este campo se refiere a la estrategia de administración de estos fármacos (utilización secuencial y aditiva de los distintos fármacos frente a terapia combinada de inicio). El estudio AMBITION⁶⁶ aleatorizó a 500 pacientes en proporción 2:1:1 a recibir tratamiento combinado con ambrisentan (10 mg/día) más tadalafilo (40 mg/día), ambrisentan más placebo o tadalafilo más placebo. Con un seguimiento algo inferior a 2 años, los pacientes con terapia combinada mostraron una menor incidencia a eventos adversos (muerte, hospitalización y otros parámetros de deterioro de la enfermedad). Como refleja la guía europea de práctica clínica sobre hipertensión pulmonar⁶⁷ recientemente publicada, el estudio supone un fuerte impulso para la terapia combinada de inicio. No obstante, la cuestión no está completamente zanjada, pues solo un seguimiento más largo podrá evidenciar si los beneficios clínicos de la estrategia combinada compensan el lógico aumento de los efectos adversos y el coste económico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1385–94.
2. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an

update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33:2719–47.

3. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. J Am Coll Cardiol. 2015;65:225–32.

4. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. Rev Esp Cardiol. 2015 Jul 11 [Epub ahead of print].

5. Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. Lancet. 2015;386:303–10.

6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.

7. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Esp Cardiol. 2014;67. 135.e1-e81.

8. The SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. Lancet. 2015;385:2383–91.

9. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Bo¨hm M, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. Clin Res Cardiol. 2015;104:705–18.

10. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño o. Arch Bronconeumol. 2011;47:143–56.

11. Defaye P, de la Cruz I, Martí Almor J, Villuendas R, Bru P, Sénechal J, et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe: The DREAM European study. *Heart Rhythm*. 2014;842–8.
12. Basner RC. Cardiovascular morbidity and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2339–41.
13. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276–85.
14. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2265–75.
15. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2013–23.
16. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al; ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169:647–54.
17. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:461–5.
18. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309–14.
19. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–41.

20. Sergi G, Veronese N, Fontana L, de Rui M, Bolzetta F, Zambon S, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:976–83.
21. Martínez-Sellé s M, García de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidán MT, Gil P, Cornide L, et al. Centenarians and their hearts: A prospective registry with comprehensive geriatric assessment, electrocardiogram, echocardiography, and follow-up. *Am Heart J*. 2015;169. 798-805.e2.
22. Martínez-Sellé s M, García de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidán MT, Ramos Corté s M, González Guerrero JL, et al. Sex-related differences in centenarians and their hearts. *J Am Geriatr Soc*. 2015 [en prensa].
23. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015 May 20 [Epub ahead of print].
24. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LA, Lip GYH. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015 June 9 [Epub ahead of print].
25. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individualpatient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–43.
26. Metra M, Cotter G, El-Khorazaty J, Davison BA, Milo O, Carubelli V, et al. Acute heart failure in the elderly: differences in clinical characteristics, outcomes, and prognostic factors in the VERITAS Study. *J Card Fail*. 2015;21:179–88.
27. Metra M, Mentz RJ, Chiswell K, Bloomfield DM, Cleland JG, Cotter G, et al. Acute heart failure in elderly patients: worse outcomes and differential utility of standard prognostic variables. Insights from the PROTECT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:109–18.

28. Krueger K, Botermann L, Schorr SG, Griesse-Mammen N, Laufs U, Schulz M. Agerelated medication adherence in patients with chronic heart failure: A systematic literature review. *Int J Cardiol.* 2015;184:728–35.
29. Barywani SB, Ergatoudes C, Schaufelberger M, Petzold M, Fu ML. Does the target dose of neurohormonal blockade matter for outcome in systolic heart failure in octogenarians? *Int J Cardiol.* 2015;187:666–72.
30. Martínez-Sellé s M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblas JJ, García de la Villa B, et al. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2015;189:61–6.
31. Martínez-Sellé s M, Gómez Doblas JJ, Carro Hevia A, García de la Villa B, Ferreira-González I, Alonso Tello A, et al; PEGASO Registry Group. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med.* 2014;275:608–20.
32. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:437–48.
33. Martínez-Sellé s M, Bouza E, Díez-Villanueva P, Valerio M, Fariñas MC, Muñoz-García AJ, et al. Incidence and clinical impact of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2015 Feb 12. http://dx.doi.org/10.4244/EIJY15M02_05. 10 [Epub ahead of print]. pii: 20140826-07..
34. Galasso G, de Servi S, Savonitto S, Strisciuglio T, Piccolo R, Morici N, et al. Effect of an invasive strategy on outcome in patients >75 years of age with non-STelevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2015;115:576–80.
35. Angeli F, Cavallini C, Verdecchia P, Morici N, del Pinto M, Petronio AS, et al. A risk score for predicting 1-year mortality in patients 75 years of age presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2015;116:208–13.

36. Lim HS, Andrianopoulos N, Sugumar H, Stub D, Brennan AL, Lim CC, et al. Longterm survival of elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2015;195:259–64.
37. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, et al; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the OptimalstrateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015 Apr 20 [Epub ahead of print]. pii: 2048872615581502.
38. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015 Jul 31. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv330> [Epub ahead of print].
39. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990–7.
40. Crespo Leiro M, Segovia Cubero J, Gonzalez Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adecuación en España de las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardiaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:785–93.
41. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657–68.
42. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data metaanalysis. *Lancet.* 2014;384:2235–43.

43. Mc Murray JJV, Van Velhuisen DJ. b blockers, atrial fibrillation, and heart failure. *Lancet*. 2014;384:2181–3.
44. Böhm M. Effect of implanted device-based impedance monitoring with telemedicine alerts on mortality in heart failure (OPTILINK-HF). En: ESC Congress 2015. HF-Hot line presentation; September 2015. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vnextkeyword=C365PRESENTATION124551#.VgpBntLtIHw>
45. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095–105. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>.
46. Morillo CA, Martin Nieto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi Jr A, Rosas F, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Sep 1. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507574> [Epub ahead of print].
47. Greenberg B. CUPID 2: A phase 2 b trial investigating the efficacy and safety of the intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure. En: ESC Congress 2015. HF-Hot line presentation; September 2015. Disponible en: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Pressmedia/Press%20releases/2015/Congress/CUPID_Greenberg.pdf
48. Comín-Colet J. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of intermittent levosimendan in outpatients with advanced chronic heart failure: the LION Heart Study. En: Late Breaking Trials II: Heart Failure Management/Heart FAILURE 2015 Congress of the ESC/HFA; 24 de mayo de 2015. Disponible en: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1077&sessId=14858#.VWatraM3ups>
49. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V, Peacock WF, Filippatos G. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *Eur Heart J*. 2015;36:715–23.

50. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine — short version. *Eur Heart J*. 2015;36:1958–66.
51. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–79.
52. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Una vision crítica desde la cardiología española. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68: 4–9.
53. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–38.
54. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78–86.
55. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123–35.
56. Rogers J, Boyles A, O’Connell J, Horstmanshof D, Haas D, Slaughter M, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: Design and rationale of the ROADMAP clinical trial. *Am Heart J*. 2015;169:205–10.
57. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Rogers JG, Selzman CH, Shah KB, et al. Assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical

management in ambulatory heart failure patients (ROADMAP). ISHLT 2015. Scientific Sessions. April 17, 2015. Disponible en: [http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(15\)00238-7/Abstract](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(15)00238-7/Abstract).

58. Gold M, Daubert C, Abraham W, Ghio S, Sutton MJ, Hudnall JH, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Results of the REVERSE study. *Heart Rhythm*. 2015;12:524–30.

59. Ruwald M, Slomon S, Foster E, Kutiyfa V, Ruwals AC, Sherazi S, et al. Left Ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes. Results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation*. 2014;130:2278–86.

60. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report- 2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34: 1264–77.

61. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Villa A. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.012> [Epub ahead of print].

62. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1608–39.

63. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:790–6.

64. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:555–64.
65. Lang I, Gaine S, Galié N, Ghofrani HA, Le Brun FO, McLaughlin V, et al. Effect of selexipag on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: results from the GRIPHON study. *Eur Heart J*. 2015;36(Abst Suppl):381–2.
66. Galié N, Barbera` JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–44.
67. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29 [Epub ahead of print]. pii: ehv317.