

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org



Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2020 en insuficiencia cardiaca

José Manuel García-Pinilla^{a,b,*}, María Dolores García-Cosío Carmena^{b,c},
Marta Farrero-Torres^d, Alejandro Recio-Mayoral^e y José González-Costello^f

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre; Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^d Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Unidad de Insuficiencia Cardíaca Especializada e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 5 de enero de 2021

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Trasplante cardíaco

RESUMEN

Se incluyen las principales novedades científicas relacionadas con la insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco, publicadas durante el año 2020.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The best of the year 2020 in heart failure

ABSTRACT

This article describes the main scientific news related to heart failure and heart transplant published in 2020.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema de salud de alta relevancia en nuestro país. En el último año, se han

publicado trabajos que cambiarán nuestra forma de abordar su tratamiento, debido a los excelentes resultados obtenidos en términos de pronóstico.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2) habían demostrado una reducción de ingresos por

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García-Pinilla).
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.11.009>

2605-1532/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

IC en población diabética. Estos resultados prometedores han sido corroborados en ensayos clínicos específicamente diseñados en IC. En el estudio DAPA-HF¹, la dapagliflozina frente a placebo demostró una reducción significativa del 26% del riesgo relativo (RR) del objetivo combinado de ingreso y descompensación por IC, junto con mortalidad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), independientemente de si eran o no diabéticos. Varios subanálisis han evidenciado su efecto beneficioso, incluso en pacientes con tensión arterial baja, tratamiento concomitante con diuréticos a diferentes dosis o sacubitrilo-valsartán (SV)²⁻⁴. El más que probable efecto clase de los i-SGLT2 se ha visto corroborado tras la publicación del estudio EMPEROR-REDUCED⁵, con el uso de empagliflozina frente a placebo en una población similar, con una reducción del RR del 25% sobre el objetivo primario combinado de hospitalización por IC y muerte cardiovascular; si bien la reducción de eventos se asoció fundamentalmente a una disminución de hospitalizaciones. Además, se objetivó menor deterioro de la función renal en los tratados con empagliflozina⁵. Un metaanálisis que unifica los datos de DAPA-HF y EMPEROR-REDUCED, afianza el efecto de clase de este grupo terapéutico sobre el pronóstico de los pacientes con IC⁶. Por tanto, los i-SGLT2 se posicionan como pilar básico del tratamiento de la ICFeR. Además, los ensayos CREDENCE⁷ y DAPA-CKD⁸ han demostrado un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal crónica, y ofrecen datos de seguridad en la IC y fallo renal. Estos resultados posicionan a los i-SGLT2 como los primeros fármacos con efecto diurético que demuestran impacto beneficioso en el pronóstico de la IC y podrían desplazar a los diuréticos convencionales a una segunda línea de tratamiento.

El ensayo clínico VICTORIA⁹ (vericiguat vs. placebo) en pacientes con ICFeR presenta un nuevo grupo farmacológico (estimuladores de la guanilatociclasa), que podría aportar beneficio a estos pacientes. Se evidenció una reducción estadísticamente significativa del RR del objetivo primario del 10% (muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC), si bien esta no se alcanzó en el análisis por separado de cada uno de los componentes del objetivo primario. Los beneficios fueron especialmente relevantes en los pacientes más jóvenes, con peor clase funcional, peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) e insuficiencia renal moderada. Estos resultados son controvertidos y precisarán de un análisis exhaustivo; si bien las próximas guías de práctica clínica posiblemente posicionarán al vericiguat como opción terapéutica, probablemente lo harán como segunda o tercera línea de tratamiento.

En los últimos años se han explorado abordajes terapéuticos sobre nuevas dianas fisiopatológicas en IC. Una de las más prometedoras era la estimulación de los receptores A1 de la adenosina. Sin embargo, en el ensayo clínico PANTHEON¹⁰, el neladenosón bialanato (agonista parcial de estos receptores) no demostró beneficio en el tratamiento de los pacientes con ICFeR.

Finalmente, destaca la publicación del ensayo clínico ETI-FIC, en el que por primera vez se demuestra que la estrategia de ajuste y regulación de la posología de fármacos en ICFeR, por parte del personal de enfermería especializado, consigue la

misma o mayor optimización, en comparación con los cardiólogos, lo cual refuerza el papel de la enfermería especializada en IC¹¹.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

Se habían depositado grandes esperanzas en el posible beneficio del SV en los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEC). Sin embargo, los resultados del ensayo PARAGON (SV vs. placebo) no fueron los esperados¹². A pesar de algunas limitaciones metodológicas (tamaño muestral y la exclusión de las descompensaciones agudas que no requerían ingreso), el SV demostró una mejoría pronóstica que rozó, pero no alcanzó, la significación estadística. Aunque es posible que una población específica (mujeres y FEVI menor de 57%) podría beneficiarse, estos hallazgos proceden de un análisis *post hoc* y precisarían de nuevos diseños para considerar su uso en estos grupos específicos. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo PARALLAX¹³ (SV vs. placebo/valsartán/enalapril en pacientes con ICFEC y comorbilidad controlada), con resultados confusos en términos pronósticos: si bien se alcanzó uno de los objetivos primarios (reducción de los niveles de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B [NT-proBNP]), no ocurrió lo mismo con el otro (distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos). Cuando se analizaron los objetivos secundarios, se observó una reducción significativa de hospitalizaciones por IC. De nuevo, un diseño mejorable del estudio puede haber impedido demostrar un efecto beneficioso del SV en esta población.

En la misma línea, el neladenosón bialanato tampoco demostró beneficio en el ensayo clínico de fase II PANACHE¹⁴.

En definitiva, tras el fracaso de diferentes estrategias terapéuticas, la impresión general es que la ICFeC engloba a un grupo heterogéneo de pacientes con diferente sustrato fisiopatológico. Es necesaria una definición de grupos específicos sobre los que una estrategia terapéutica puede ser mejor que otra y se deberían realizar estudios que analicen el efecto del tratamiento sobre la población que mejor se adapte a cada uno de ellos.

Insuficiencia cardíaca aguda

La IC aguda continúa siendo uno de los motivos de ingreso más frecuentes, con una elevada morbimortalidad. El agravamiento de la IC constituye la principal causa de hospitalizaciones no planificadas.

Las técnicas de imagen han adquirido mayor relevancia en la evaluación de estos pacientes. La ultrasonografía pulmonar con análisis de líneas B ha mostrado ser una herramienta sencilla y accesible en la detección de la congestión pulmonar. Realizada a pie de cama, permite el diagnóstico y la evaluación de la respuesta terapéutica, que se relaciona con los niveles de NT-proBNP y con el pronóstico a corto plazo y al alta¹⁵.

El tratamiento de la sobrecarga de volumen es clave en el tratamiento de la IC aguda. El inicio precoz del tratamiento diurético se relaciona con menor mortalidad intrahospitalaria. El uso apropiado de diuréticos sigue siendo un desafío. Destaca el documento de posicionamiento de la *Heart Failure Association*

de la Sociedad Europea de Cardiología, donde se abordan cuestiones como la respuesta y resistencia a diuréticos, estrategias diuréticas escalonadas, el deterioro de la función renal y el tratamiento de las alteraciones electrolíticas¹⁶. Como guía para la intensificación del tratamiento diurético, se propone la evaluación precoz de la respuesta diurética, monitorizando el volumen urinario o la concentración de sodio urinario. Recientemente se ha sugerido el potencial valor pronóstico de esta última, dado que una menor respuesta natriurética se correlaciona con menor diuresis, lo que permite identificar a pacientes en alto riesgo de presentar eventos adversos durante el seguimiento¹⁷.

En caso de resistencia a diuréticos, la infusión continua de furosemina o el bloqueo secuencial de la nefrona, mediante la adición progresiva de diuréticos con diferente mecanismo de acción han mostrado resultados esperanzadores¹⁸⁻²⁰.

Los resultados en el tratamiento de la IC aguda con vasodilatadores son nuevamente desalentadores. Dos grandes ensayos clínicos con serelaxina han enfriado las expectativas iniciales. En los ensayos RELAX-AHF-EU²¹ y RELAX-AHF-2²², añadir serelaxina no aportó beneficio en términos de mortalidad, duración del ingreso o reingresos por IC. La hipotensión conllevó la retirada del tratamiento en casi el 20% de pacientes. Por otro lado, los malos resultados del ensayo GALACTIC²³ (tratamiento temprano intensivo y sostenido con nitratos e hidralazina) cuestionan el uso de vasodilatadores para el tratamiento de la IC aguda.

Para finalizar, cabe destacar que en pacientes ingresados por IC aguda es relevante la optimización del tratamiento oral previo al alta, previamente demostrado con SV. Los resultados del estudio EMPA-RESPONSE-AHF sugieren que introducir empagliflozina durante el ingreso hospitalario podría tener un impacto favorable en la reducción de eventos tras hospitalización por IC²⁴.

Trasplante cardiaco

En los últimos meses, el tema que ha generado más publicaciones es el impacto de la pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Se ha producido un decremento internacional significativo en el número de trasplantes. En España, la declaración del estado de alarma supuso la práctica paralización de los programas de trasplante, motivada por la falta de disponibilidad de camas de cuidados intensivos, pero también por la ausencia de información y experiencia sobre el potencial riesgo biológico de los donantes. Esta situación generó preocupaciones éticas sobre la gestión de recursos sanitarios para el trasplante. Varias sociedades internacionales publicaron documentos de consenso para dar soporte institucional a estas cuestiones^{25,26}.

Por otra parte, se publicaron los primeros datos que comparan la gravedad de la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), en el paciente trasplantado con la población general²⁷. En una serie unicéntrica inicial, la mortalidad fue del 25%, superior a la observada en la población general²⁸. Sin embargo, las medidas generales de precaución muestran similar eficacia en la prevención de la infección en trasplantados²⁹. Quedan muchas dudas por resolver: cuándo reactivar en lista a un paciente con

antecedente de COVID-19, indicaciones de trasplante urgente en miocarditis por COVID-19, estrategias de inmunosupresión en el trasplantado infectado o criterios de aceptación para donantes con infección previa por SARS-CoV-2^{30,31}. La *International Society for Heart and Lung Transplantation* ofrece un documento de recomendaciones que se actualiza periódicamente.

La estabilización o descenso en el número de donantes es un tema de preocupación internacional. Se han puesto en marcha dos tipos de estrategias: a) ampliación del número y tipo de donante potencial, y b) optimización de los sistemas de distribución de órganos. La primera se ha basado en usar donantes positivos para el virus de la hepatitis C y donantes en asistolia controlada. Esta técnica se utiliza ampliamente en Australia con resultados equivalentes a la donación en muerte encefálica³². En EE. UU. también se detecta un incremento en la donación con este método³³. En España, este año por primera se ha realizado un trasplante en asistolia controlada, con éxito.

Hay diferencias evidentes en la aceptación de donantes entre regiones geográficas y centros trasplantadores. Un artículo mostró la variabilidad existente entre centros e identificó algunos factores relacionados con la negativa a aceptar órganos que no se relacionaban con una mayor mortalidad postrasplante³⁴. La ausencia de criterios de aceptación universales y unificados probablemente conlleva un déficit de utilización de donantes. La optimización del donante es una posible vía para incrementar la disponibilidad de órganos. Un estudio aleatorizado, la administración de estatinas demostró reducir el daño isquémico sobre el corazón y los episodios de rechazo celular postrasplante³⁵.

En cuanto a los sistemas de distribución de órganos, en varios países se ha producido una adaptación constante a las nuevas circunstancias. Lo más llamativo fue el cambio de política de EE. UU., en 2018, que priorizaba en lista a los pacientes más graves, en soporte circulatorio de corta duración, asimilando el sistema estadounidense al definido por España en años previos. Durante 2020 se han publicado los resultados iniciales en Estados Unidos tras aplicar los criterios de distribución de 2018: hubo un incremento en el número total de trasplantes, asociado con mayores tiempos de isquemia y criterios de riesgo en donante y receptor. Un artículo inicial sugiere una reducción de la mortalidad en lista y un ligero incremento de la mortalidad postrasplante³⁶, aunque un estudio posterior con más pacientes no detectó diferencias en mortalidad pre o postrasplante respecto al cambio de criterios de distribución³⁷.

Soporte mecánico circulatorio

Se han publicado dos documentos de consenso de obligada lectura. El primero³⁸ detalla la evidencia y el grado de recomendación para el tratamiento de pacientes con soporte mecánico circulatorio (SMC) de larga duración, desde la selección del paciente al final de vida (1). El segundo³⁹ se centra en la selección del paciente y el tratamiento de complicaciones del SMC de larga duración, pero también aborda el uso del SMC en el shock cardiogénico y el soporte biventricular.

Soporte mecánico circulatorio de corta duración

Se han publicado dos artículos relevantes respecto al uso del SMC con Impella (2.5 y CP; Impella CP [Aviomed, EE. UU.]), en pacientes con shock cardiogénico postinfarto agudo de miocardio^{40,41}, que se comentan en el capítulo de cardiopatía isquémica. En este contexto de incertidumbre sobre el uso del SMC en pacientes con shock cardiogénico, destacamos tres artículos que demuestran que la creación de equipos multidisciplinarios para la atención de pacientes en shock cardiogénico y la coordinación en red con los hospitales del área permite mejorar la supervivencia hospitalaria de estos pacientes, de un 47 a un 60%⁴²⁻⁴⁴. Los objetivos fundamentales de estos equipos de código shock son: a) rápida identificación del paciente con shock y traslado a un centro experimentado; b) abordaje hemodinámico invasivo con catéter Swan-Ganz; c) minimizar el uso de inótrópos y vasoconstrictores; d) SMC precoz, izquierdo y derecho; y e) promover la recuperación cardiaca. Por lo tanto, el problema no parece ser tanto el SMC como la indicación, el tipo de soporte necesario y su abordaje posterior, que es lo que permitirá mejorar la supervivencia de los pacientes en shock.

Soporte mecánico circulatorio de larga duración

El último informe del registro internacional de SMC (IMACS) demuestra la superioridad de las asistencias ventriculares izquierdas de larga duración centrífugas, respecto de las axiales, y cómo la supervivencia con esta modalidad de SMC se sitúa en el 60% a cuatro años⁴⁵. En un subanálisis del estudio MOMENTUM 3 se evidenció que el HeartMate 3^{TMD} (Thoratec Corp., EE. UU.) reduce el grado de destrucción de los macroagregados de factor von Willebrand comparado con el Heartmate II, lo cual podría incidir en la reducción de eventos adversos relacionados con la hemocompatibilidad observados en el estudio MOMENTUM 3⁴⁶. Sin embargo, los eventos adversos siguen lastrando este tipo de tratamiento y limitan su generalización. Un ejemplo son las complicaciones infecciosas que no se han reducido con los nuevos dispositivos⁴⁷ y se asocian con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular⁴⁸. Paradójicamente, son las infecciones relacionadas y no relacionadas con el SMC las que se asocian con mayor mortalidad, comparadas con las infecciones específicas del SMC, lo cual puede influir en la valoración del riesgo al realizar un trasplante cardiaco en pacientes puente al trasplante⁴⁸.

Otro aspecto muy importante para obtener buenos resultados con el SMC de larga duración es la adecuada valoración del riesgo preimplante. En ese sentido, destaca un análisis del registro EUROMACS, que presentó un modelo de 12 variables para predecir mortalidad precoz tras el implante de una asistencia ventricular izquierda de larga duración⁴⁹.

Nuevos dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

La modulación de la contractilidad cardiaca (CCM) libera energía en el periodo refractario absoluto, mediante estimulación

en el septo interventricular. Esto produce un efecto inotrópico positivo y una modificación de la expresión de proteínas. La CCM, aprobada en 2019 por la FDA, produce una mejoría en el consumo de oxígeno, la clase funcional (CF) y la calidad de vida en los pacientes con CF III-IV y FEVI 25-45%⁵⁰. Se han publicado las primeras experiencias en la vida real con resultado positivo para este perfil de pacientes en España y en el registro europeo^{51,52}. Está en marcha un ensayo de fase II de CCM para IC y FEVI conservada (NCT03240237).

La estimulación de los barorreceptores carotídeos consiste en aplicar una descarga eléctrica mediante un electrodo implantado sobre la carótida izquierda y conectado a un generador subcutáneo, que produce un aumento del tono parasimpático y una reducción de la respuesta simpática. En pacientes con FEVI < 35% y CF III produce una mejoría en la calidad de vida y de CF y una reducción de péptidos natriuréticos respecto al tratamiento médico óptimo y una posible reducción de hospitalizaciones por IC. Se ha publicado el estudio BeAT-HF, que aleatorizó a 408 pacientes con FEVI < 35% y CF II-III con tratamiento médico óptimo a estimulación de los barorreceptores carotídeos o a tratamiento médico óptimo⁵³. En una primera fase, se probó su eficacia en 239 pacientes (mejoría del test de seis minutos de marcha y calidad de vida, pero sin cambio en NT-proBNP) y seguridad (eventos neurológicos, cardiovasculares o relacionados con el implante), lo que llevó a su aprobación por la FDA. En el análisis preespecificado de los 162 pacientes con NT-proBNP < 1.600 pg/mL, se observó, además, una reducción del 18% del NT-proBNP. Se incluyó a 102 pacientes más (total de 264) con este criterio y se comprobaron los resultados positivos a los seis meses de seguimiento.

El tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral funcional con clip es un tema de actualidad. Se han publicado los resultados a dos años de seguimiento del estudio MITRA-FR⁵⁴, en el que el tratamiento de la insuficiencia mitral funcional con MitraClip no tuvo beneficio en morbilidad respecto al tratamiento médico. Un subanálisis del estudio COAPT muestra que los pacientes con insuficiencia tricuspídea concomitante al menos moderada tienen peor pronóstico, pero se benefician de igual manera con el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral funcional⁵⁵. Es muy interesante el desarrollo en los últimos meses del término «insuficiencia mitral desproporcionada», como herramienta útil en la selección de pacientes para implante con éxito de MitraClip^{56,57}.

El tratamiento de IC con *shunt* interatrial podría mejorar la CF y la calidad de vida de pacientes con IC y FEVI conservada. En esta línea hay ensayos clínicos en marcha con los dispositivos Corvia IASD (Corvia Medical Inc., EE. UU.) (NCT03088033) y V-Wave (V-Wave, Israel) (NCT03499236).

El uso de un sistema de monitorización de presión en la arteria pulmonar con el sistema CardioMems (Abbott, EE. UU.) demostró hace años una reducción en los episodios de descompensación de IC en pacientes en tratamiento guiado por monitorización de presiones, respecto al tratamiento estándar. Hay en marcha un ensayo clínico que incluirá a 3.600 pacientes con CF III-IV y elevación de péptidos natriuréticos o ingresos previos por IC, que explorará la eficacia de este dispositivo (NCT03387813).

El desarrollo de estos nuevos dispositivos es una oportunidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes con IC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020;41:3402-3418.
- Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8:811-818.
- Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142:1040-1054.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-829.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.
- Heerspink H. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *ESC Congress 2020. The Digital Experience*. 2020. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31326?_ga=2.139847219.1662462310.1599898815-455957445.1587803649. Consultado 12 Sep 2020.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.
- Voors AA, Bax JJ, Hernández AF, et al. Safety and efficacy of the partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction: a phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1426-1433.
- Oyanguren J, Garcia-Garrido L, Nebot-Margalef M, et al. Noninferiority of heart failure nurse titration versus heart failure cardiologist titration. ETIFIC multicenter randomized trial. *Rev Esp Cardiol*. 2020., <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.016>.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.
- Pieske B. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with individualized medical therapy for comorbidities in patients with heart failure and preserved ejection fraction - the PARALLAX trial. *ESC Congress 2020. The Digital Experience*. 2020. Disponible en: https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31198?_ga=2.235840001.1662462310.1599898815-455957445.1587803649. Consultado 12 Sep 2020.
- Shah SJ, Voors AA, McMurray JJV, et al. Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:2101-2112.
- Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019;7:849-858.
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-155.
- Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1438-1447.
- Frea S, Pidello S, Volpe A, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure-bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:417-425.
- Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1415-1422.
- Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, et al. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8:157-168.
- Maggioni AP, Lopez-Sendon J, Nielsen OW, et al. Efficacy and safety of serelaxin when added to standard of care in patients with acute heart failure: results from a PROBE study RELAX-AHFEU. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:322-333.
- Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. RELAX-AHF-2 Committees Investigators, Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381:716-726.
- Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: The GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:2292-2302.
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effect of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:713-722.
- Holm AM, Mehra MR, Courtwright A, et al. Ethical considerations regarding heart and lung transplantation and mechanical circulatory support during the COVID-19 pandemic: an ISHLT COVID-19 Task Force statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:619-626.
- Wall AE, Pruett T, Stock P, et al. Coronavirus disease 2019: Utilizing an ethical framework for rationing absolutely scarce health-care resources in transplant allocation decisions. *Am J Transplant*. 2020;20:2332-2336.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20:1800-1808.
- Latif F, Farr MA, Clerkin KF, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol*. 2020., <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>.
- Ren ZL, Hu R, Wang ZW, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:412-417.
- DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation*. 2020;141:2048-2051.
- Kumar D, Oriol M, Natori Y, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020;20:1773-1779.

32. Chew HC, Iyer A, Connellan M, et al. Outcomes of donation after circulatory death heart transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1447–1459.
33. Farr M, Truby LK, Lindower J, et al. Potential for donation after circulatory death heart transplantation in the United States: Retrospective analysis of a limited UNOS dataset. *Am J Transplant*. 2020;20:525–529.
34. Khush KK, Ball R. Great variability in donor heart acceptance practices across the United States. *Am J Transplant*. 2020;20:1582–1596.
35. Nykänen AI, Holmström EJ, Tuuminen R, et al. Donor Simvastatin Treatment in Heart Transplantation A Randomized and Blinded Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140:627–640.
36. Kilic A, Hickey G, Mathier MA, et al. Outcomes of the First 1300 Adult Heart Transplants in the United States After the Allocation Policy Change. *Circulation*. 2020;141:1662–1664.
37. Goff RR, Uccellini K, Lindblad K, et al. A change of heart: Preliminary results of the US 2018 adult heart allocation revision. *Am J Transplant*. 2020;20:2781–2790.
38. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56:230–270.
39. Kirklin JK, Pagani FD, Goldstein DJ, et al. American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:187–219.
40. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation*. 2019;139:1249–1258.
41. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, et al. The Evolving Landscape of Impella Use in the United States Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Mechanical Circulatory Support. *Circulation*. 2020;141:273–284.
42. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1659–1669.
43. Taleb I, Koliopoulou AG, Tandar A, et al. Shock Team Approach in Refractory Cardiogenic Shock Requiring Short-Term Mechanical Circulatory Support: A Proof of Concept. *Circulation*. 2019;140:98–100.
44. Hernández-Pérez FJ, Álvarez-Avelló JM, Forteza A, et al. Initial outcomes of a multidisciplinary network for the care of patients with cardiogenic shock. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020., <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.03.010>.
45. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, et al. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:352–363.
46. Bansal A, Uriel N, Colombo PC, et al. Effects of a fully magnetically levitated centrifugal-flow or axial-flow left ventricular assist device on von Willebrand factor: A prospective multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:806–816.
47. Patel CB, Blue L, Cagliostro B, et al. Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: A comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:774–781.
48. Shah P, Birk SE, Cooper LB, et al. Stroke and death risk in ventricular assist device patients varies by ISHLT infection category: An INTERMACS analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:721–730.
49. Akin S, Soliman O, de By TMMH, et al. Causes and predictors of early mortality in patients treated with left ventricular assist device implantation in the European Registry of Mechanical Circulatory Support (EUROMACS). *Intensive Care Med*. 2020;46:1349–1360.
50. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Hear Fail*. 2018;6:874–883.
51. de Juan Bagudá J, Fontenla A, García-Cosío Carmena MD, et al. First experience in Spain of cardiac contractility modulation. A new alternative for patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:855–857.
52. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1103–1113.
53. Zile MR, Lindenfeld JA, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1–13.
54. Lung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1619–1627.
55. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, et al. Impact of Tricuspid Regurgitation on Clinical Outcomes: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1305–1314.
56. Packer M, Grayburn PA. New Evidence Supporting a Novel Conceptual Framework for Distinguishing Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5:469–475.
57. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:353–362.