

## Alternativas no farmacológicas en la insuficiencia o falla cardíaca

MSc. Dra. Ana M. Jerez Castro  

Jefa de Departamento de Docencia e Investigación del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Presidenta del Grupo Cubano de Falla Cardíaca. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de marzo de 2019  
Aceptado: 9 de mayo de 2019

#### Conflicto de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses

#### Abreviaturas

**CDAI:** cardiodesfibrilador automático implantable  
**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
**NYHA:** *New York Heart Association*  
**TMO:** tratamiento médico óptimo  
**TRC:** terapia de resincronización cardíaca

### RESUMEN

Las opciones terapéuticas son limitadas para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que se vuelven refractarios a las terapias farmacológicas convencionales. Conocer las alternativas no farmacológicas en el tratamiento de estos enfermos resulta imprescindible en su evaluación integral, y es la segunda opción terapéutica en este grupo de enfermos cada vez más prevalentes.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca avanzada, Tratamiento, alternativas no farmacológicas

### *Non-pharmacological approaches in heart failure*

#### ABSTRACT

*Therapeutic options are limited for patients with advanced heart failure who become refractory to conventional drug therapies. Knowing the non-pharmacological alternatives in the management of these patients is essential in their comprehensive evaluation, and it is the second therapeutic option in this group of increasingly prevalent patients.*

**Keywords:** *Advanced heart failure, Treatment, Non-pharmacological interventions*

### INTRODUCCIÓN

El enfermo en insuficiencia o falla cardíaca cada día resulta más complejo en su abordaje terapéutico, toda vez que el envejecimiento poblacional que acompaña al mundo, así como las altas expectativas de vida y la supervivencia a afecciones antes fatales –gracias a las alternativas terapéuticas que así lo respaldan–, han incrementado considerablemente la prevalencia de la enfermedad. Según la *American Heart Association*, entre 2012 y 2030 su prevalencia se incrementará en un 50%, lo que significa que más de ocho millones de personas mayores de 18 años padecerán de insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>; pero, además, su incidencia tampoco es despreciable, sobre todo en jóvenes, fundamentalmente con enfermedades como las miocardiopatías, cuya expresión clínica, además de la muerte súbita, es principalmente la insuficiencia cardíaca. Y no es infrecuente entonces encontrarnos con enfermos cuya clase funcional, según la NYHA (*New York Heart Association*), sea III o IV prácticamente desde el inicio de la enfermedad, en quienes el tratamiento farmacológico resulta insuficiente en su abordaje terapéutico integral.

 AM Jerez Castro  
Instituto de Cardiología y Cirugía  
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,  
Vedado, Plaza, CP 10400.  
La Habana, Cuba.  
Correo electrónico:  
anamajerez@infomed.sld.cu

Tal es así, que las diferentes sociedades científicas de referencia en EEUU y Europa enuncian, en sus respectivas guías de actuación<sup>2,3</sup>, criterios puntuales en este sentido, basados en la evidencia científica que los grandes estudios multicéntricos ofrecen en sus resultados. Pero, a su vez, expertos de las diferentes sociedades dedicadas a esta subespecialidad abren un poco el diapason de opciones no farmacológicas y abordan el tema involucrando otros elementos fisiopatológicos de la enfermedad, lo que genera alternativas no consideradas previamente en las guías, pero con basamento científico y con estudios experimentales, unos ya con resultados y otros aún en fase de ejecución, pero con una visión más abarcadora frente a una enfermedad creciente, donde la conducta terapéutica que tomemos con los pacientes debe ir en consonancia con la multifactorialidad y la muy alta comorbilidad asociada, más allá del límite del trasplante cardíaco como última opción<sup>4</sup>.

## FASES DE LA ENFERMEDAD Y PACIENTES

En la bibliografía del tema, el abordaje de esta enfermedad es muy general; sin embargo, existen clínicamente dos momentos o formas de presentación en los cuales la conducta terapéutica tiene particularidades. Es por ello que afirmamos que no solo en la insuficiencia cardíaca crónica se implementan estas alternativas terapéuticas, sino también en su fase aguda; y algunas de estas medidas se aplican y complementan en ambos estados clínicos, según el estadio de la enfermedad.

De manera general, entre las alternativas terapéuticas no farmacológicas de la insuficiencia cardíaca se encuentran:

- Terapia de resincronización cardíaca (TRC) / cardiodesfibrilador automático implantable (CAAI)
- Cirugía de afectación valvular y disfunción ventricular
- Asistencia mecánica circulatoria
- Tratamientos experimentales
- Trasplante cardíaco

Entre los enfermos con insuficiencia cardíaca, quienes más se beneficiarían con estas opciones terapéuticas serían aquellos que presentan las características que se exponen en el **recuadro**<sup>5</sup>.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

### A. Optimizar oxigenación (PO<sub>2</sub>>90%)

#### Ventilación no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva puede ser utilizada para aliviar la disnea y mejorar la saturación de oxígeno en pacientes con edema pulmonar agudo<sup>6</sup>. La evidencia muestra que no modifica la mortalidad en estos pacientes y los efectos sobre la reducción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva son discordantes. (Nivel de evidencia B); pero esta modalidad ventilatoria tiene importantes efectos en el paciente con insuficiencia cardíaca<sup>2,6,7</sup>.

Efectos sobre el sistema respiratorio<sup>6</sup>:

- Reclutamiento alveolar (evita su colapso), con mejora del intercambio de gases y de la oxigena-

**Recuadro.** Pacientes que se beneficiarían con las opciones terapéuticas no farmacológicas<sup>5</sup>.

- Insuficiencia o falla cardíaca avanzada, estadios C y D
- Ingresos frecuentes o asistencia repetidas a servicios de urgencias
- Deterioro significativo de la función renal
- Pérdida de peso sin otra causa (caquexia cardíaca)
- Intolerancia a los IECA/ARA2 por hipotensión o disfunción renal
- Intolerancia a los betabloqueadores por hipotensión o empeoramiento clínico
- Tensión arterial frecuentemente < 90 mmHg
- Clase funcional III-IV de la NYHA: Disnea a los mínimos esfuerzo (ej.: vestirse, bañarse)
- Necesidad de aumentar progresivamente dosis de diuréticos para mantener una óptima volemia
- Hiponatremia progresiva < 133 mEq/L
- Descargas frecuentes del cardiodesfibrilador automático implantado

ARA2, antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

ción

- Inducción del desplazamiento de líquidos que vuelven de los alvéolos y el espacio intersticial a la circulación pulmonar
- Reducción de la carga de los músculos respiratorios y del trabajo de la respiración

Efectos hemodinámicos<sup>7</sup>:

- Reducción del retorno venoso sistémico y disminución de la carga ventricular derecha al aumentar la presión intratorácica
- Cambios en la resistencia vascular pulmonar total, que es el principal factor determinante de la poscarga ventricular derecha.

## B. Circulación: garantizar gasto cardíaco >2,2 L/minuto

### Asistencia mecánica circulatoria<sup>8,9</sup>

La indicación de asistencia circulatoria mecánica se debe considerar en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria, que requieren inotrópicos intravenosos en forma continua, y con parámetros de deterioro hemodinámico grave: a) presión capilar pulmonar > 20 mmHg, b) índice cardíaco < 2 L/min/m<sup>2</sup> y c) presión arterial sistólica < 80 mmHg.

La asistencia circulatoria mecánica puede ser de corta duración o prolongada. Entre los dispositivos de corta duración, el balón de contrapulsación intraórtica es el de más amplia difusión. Una asistencia circulatoria mecánica compleja puede utilizarse como puente al trasplante, a la recuperación o, a largo plazo, en pacientes no susceptibles de trasplante<sup>8</sup>.

### Indicaciones del balón de contrapulsación intraórtico

Clase I

- *Shock* cardiogénico por infarto agudo de miocardio asociado con estrategia de reperfusión (Nivel de evidencia B).
- Comunicación interventricular o insuficiencia mitral grave por infarto agudo de miocardio (Nivel de evidencia B).
- *Shock* cardiogénico sin respuesta a la terapia de apoyo con fármacos vasoactivos y factibilidad de trasplante cardíaco (Nivel de evidencia C).

Clase IIa

- Insuficiencia cardíaca refractaria con causa potencialmente reversible (puente a la recuperación) en ausencia de dispositivos complejos (Ni-

vel de evidencia C).

Clase IIb

- Como puente a alternativa quirúrgica o a otra forma de asistencia mecánica circulatoria compleja y prolongada (Nivel de evidencia C).

Clase III

- Pacientes con *shock* cardiogénico refractario sin el reconocimiento de una causa potencialmente reversible (Nivel de evidencia C).
- Pacientes con insuficiencia aórtica, disección aórtica o enfermedad aorto-iliaca grave (Nivel de evidencia B).

## C. Perfusión tisular

### Ultrafiltración

Una terapia nueva en la insuficiencia cardíaca aguda es la ultrafiltración, en particular para aquellos pacientes con retención hidrosalina, refractaria a la terapia médica convencional, y deterioro de la función renal. Sin embargo, en la actualidad no hay un rol claramente establecido para este procedimiento en pacientes que responden en forma adecuada a la terapia diurética. (Nivel de evidencia B)<sup>10</sup>.

### Diálisis peritoneal<sup>11,12</sup>

Indicaciones

1. Tratamiento médico óptimo (TMO)
2. Insuficiencia cardíaca avanzada refractaria al tratamiento
3. Alteración de la función renal (filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal)
4. Sobrecarga de volumen: disnea, NYHA III-IV, edema, ascitis, refractariedad al TMO.
5. Más de dos ingresos por insuficiencia cardíaca en menos de seis meses.

Contraindicaciones

6. Insuficiencia renal en tratamiento con diálisis.
7. Paciente inestable.
8. Comorbilidades extracardíacas con esperanza de vida de menos de un año.
9. Alteración de la integridad de la pared abdominal por cirugías abdominales recientes o prótesis vasculares intraabdominales recientes (menos de cuatro meses).

## D. Contractilidad.

Afectación valvular y disfunción ventricular: Al-

### alternativas quirúrgicas

La insuficiencia cardíaca como consecuencia de la enfermedad coronaria se debe a la disfunción ventricular asociada con isquemia aguda o crónica, disfunción ventricular sistólica o diastólica aguda reversible, complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio, insuficiencia mitral, rotura ventricular, comunicación interventricular, aneurisma ventricular o una combinación de estos procesos<sup>13</sup>.

Se considera el tratamiento quirúrgico, con indicación Clase IIa y nivel de evidencia C, en pacientes con insuficiencia mitral primaria (orgánica) grave y sintomática en clase funcional II-IV (NYHA), que presenten deterioro grave de la función del ventrículo izquierdo (FEVI < 0,30 o diámetro telesistólico > 55 mm, o ambos) en quienes el éxito de la plastia es altamente probable<sup>13</sup>.

### INSUFICIENCIA CARDÍACA EN FASE CRÓNICA

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016<sup>2</sup> enunciaron las indicaciones terapéuticas con un resumen sintético de las alternativas no farmacológicas; en este caso, la TRC cuando la anchura del complejo QRS es mayor de 130 mseg. Por su parte, las de la *American Heart Association*<sup>3</sup>, en su resumen terapéutico, hace consideraciones más abarcadoras en los estadios C y D, donde estas opciones tienen clara indicación. Sin embargo, se deben de hacer otras consideraciones en este sentido, abogar por la necesidad de ofrecer otras opciones a estos enfermos y considerar la etiología de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, entre otros aspectos.

### Denervación renal

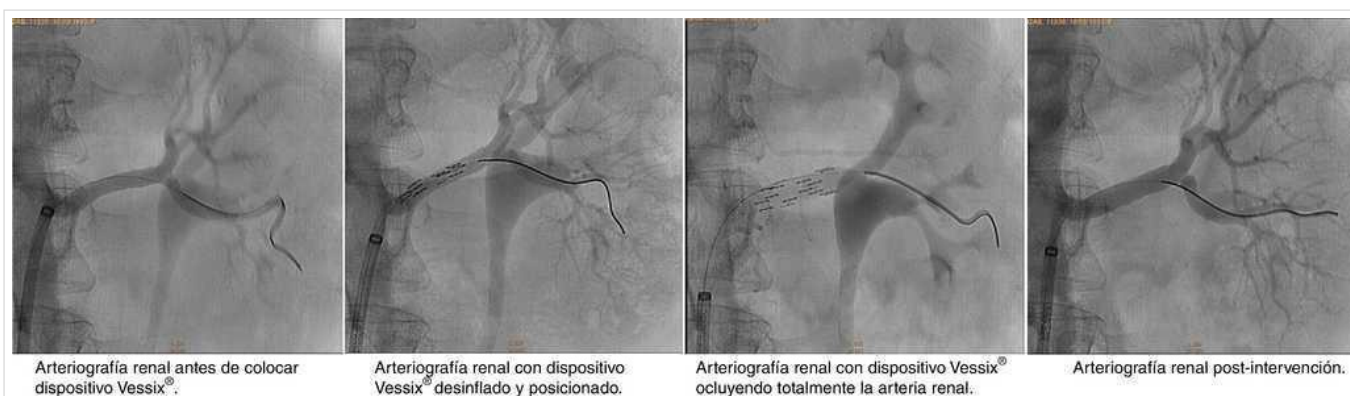
La denervación renal guiada por un catéter es un procedimiento mínimamente invasivo que se basa en la premisa fisiológica de que la interrupción de los nervios renales aferente y eferente resultará en una disminución de la señal simpática renal, que reduce la liberación de renina y la retención del sodio, e incrementa el flujo sanguíneo renal; lo que, consecuentemente, disminuye la tensión arterial (**Figura 1**)<sup>14,15</sup>. Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha, indican que en la hipertensión refractaria es un tratamiento efectivo y seguro, complementario al tratamiento farmacológico; por lo tanto, es útil en los enfermos en quienes la hipertensión arterial resistente es la causa de la insuficiencia cardíaca<sup>14</sup>.

La ultrafiltración y la hemodiálisis también son útiles en este estadio clínico.

### Terapia de resincronización cardíaca<sup>2,5,16-18</sup>

La TRC está contraindicada en pacientes con QRS < 130 ms. Sus indicaciones según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>2</sup> son las siguientes:

- Clase de recomendación I y nivel de evidencia A
  - Se recomienda para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca, en ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y morfología QRS de bloqueo de rama izquierda, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.
  - Se recomienda la TRC, en lugar de marcapasos del ventrículo derecho, para pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida, independientemente de la clase funcional de la NYHA, que tienen una indicación para marca-



**Figura 1.** Secuencia de imágenes arteriográficas durante el procedimiento de denervación renal. Tomada de Marín-Orozco et al. Rev Colomb Cardiol. 2015;22:305-1115 (Licencia CC BY-NC-ND 4.0).

pasos ventricular y bloqueo aurículo-ventricular de alto grado, a efectos de reducir la mortalidad. Esto incluye a los pacientes con fibrilación auricular.

- Clase de recomendación I y nivel de evidencia B
  - Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología QRS de bloqueo de rama izquierda, con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.
- Clase de recomendación IIa y nivel de evidencia B
  - Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca, en ritmo sinusal con QRS  $\geq$  150 ms y morfología QRS sin bloqueo de rama izquierda, con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.
  - Se debe considerar la TRC para pacientes con FEVI  $\leq$  35% y NYHA III-IV pese al TMO, a efectos

de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad si el paciente está en fibrilación auricular y tiene una duración del QRS  $\geq$  130 ms, siempre que se disponga de captura biventricular o se espera que el paciente vuelva a ritmo sinusal. Respecto a la clase funcional, se debe usar el juicio médico para los pacientes con insuficiencia cardíaca en fase terminal tratables de manera conservadora, en vez de emplear tratamientos para mejorar los síntomas o el pronóstico.

- Clase de recomendación IIb y nivel de evidencia B
  - Se puede considerar la TRC para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomáticos, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología del QRS sin bloqueo de rama izquierda, con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.
  - Se puede considerar la TRC para los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida

**Tabla.** Recomendaciones para el uso de cardiodesfibrilador automático implantable en pacientes con insuficiencia cardíaca. Modificada de Ponikowski *et al.* Eur Heart J. 2016; 37:2129-200<sup>2</sup>.

Recomendaciones	CR	NE
<b>Prevención secundaria</b>		
Se recomienda implantar un CDAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas en pacientes recuperados de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica y tengan una esperanza de vida > 1 año con buen estado funcional.	I	A
<b>Prevención primaria</b>		
Se recomienda implantar un CDAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA II-III) y FEVI $\leq$ 35%, a pesar del tratamiento médico óptimo por 3 o más meses; siempre que su esperanza de vida sea significativamente > 1 año con buen estado funcional, y que además tengan las siguientes condiciones:		
- Cardiopatía isquémica (excepto si han sufrido un infarto de miocardio en los últimos 40 días).	I	A
- Miocardiopatía dilatada.	I	B
Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por un cardiólogo con experiencia antes de la sustitución del generador, debido a que los objetivos del tratamiento y las necesidades del paciente podrían haber cambiado.	IIa	B
Se puede considerar el uso de un CDAI portátil durante un tiempo corto o como puente al implante de un dispositivo, en pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen riesgo de muerte súbita cardíaca.	IIb	C
No se recomienda la implantación de un CDAI en las siguientes condiciones:		
- Dentro de los primeros 40 días tras un infarto agudo de miocardio, debido a que su implantación en ese período no mejora el pronóstico.	III	A
- En pacientes con clase funcional IV de la NYHA con síntomas graves y refractarios al tratamiento farmacológico, excepto si son candidatos a TRC, dispositivo de apoyo ventricular o trasplante cardíaco.	III	C

CDAI, cardiodesfibrilador automático implantable; CR, clase de recomendación; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NE, nivel de evidencia; TRC, terapia de resincronización cardíaca.

que tienen un marcapasos convencional o un CDAI, y después sufren un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pese al TMO y tienen un porcentaje alto de estimulación del ventrículo derecho. Esto no es aplicable a los pacientes con insuficiencia cardíaca estable.

### Cardiodesfibrilador automático implantable

Las recomendaciones para el uso de este dispositivo se muestran en la **tabla**<sup>2,3,19-21</sup>.

### Tratamiento quirúrgico de la afectación valvular y la disfunción ventricular

Está indicado en pacientes con: a) infarto de miocardio anterior extenso previo (con gran escara aneurismática), b) disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, c) insuficiencia cardíaca grave y c) área de acinesia  $\geq 35\%$  del perímetro del ventrículo.

La plastia circular endoventricular o cirugía de Dor (**Figura 2**)<sup>22</sup>, es una técnica quirúrgica consistente en reducir el volumen ventricular izquierdo y recuperar su forma elipsoide normal, a través de la exclusión del segmento miocárdico necrótico y acinético, aunque hay situaciones no favorables para la realización de una cirugía de restauración ventricular (que incluye cirugía valvular mitral, si insuficiencia mitral concomitante; y revascularización aortocoronaria, si la anatomía es favorable):

- Disfunción grave de ventrículo derecho con necrosis inferior asociada.
- Hipertensión pulmonar no asociada a insuficiencia cardíaca.
- Acinesia marcada sin dilatación ventricular.
- Patrón restrictivo de llenado ventricular izquierdo con mala clase funcional e insuficiencia mitral.

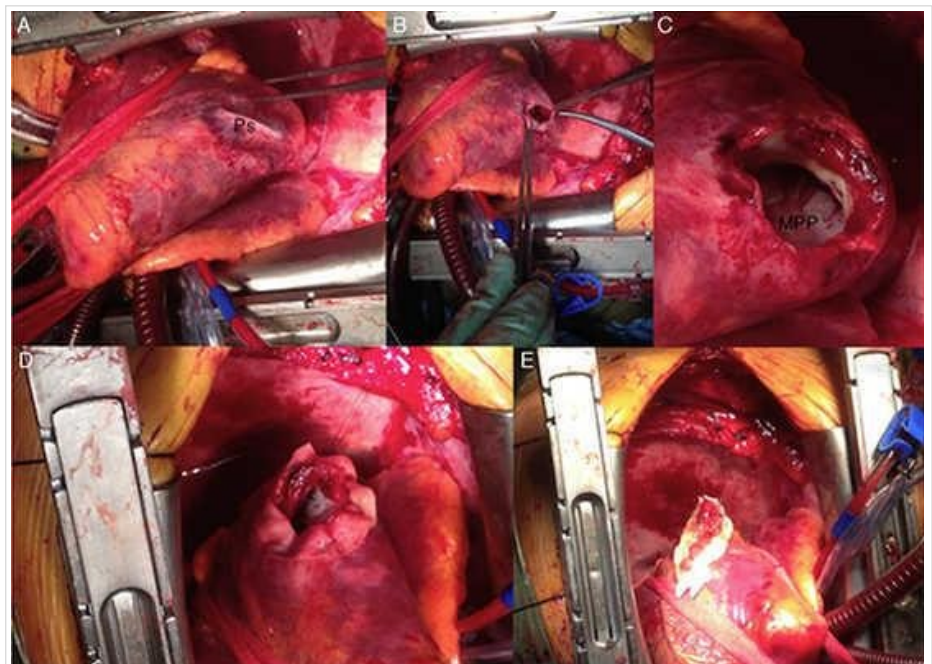
### Asistencia mecánica circulatoria izquierda<sup>9</sup>

Uno de los principales avan-

ces con esta técnica ha sido el reconocimiento de que el soporte con equipos de asistencia ventricular izquierda es suficiente para la gran mayoría de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, aun con falla biventricular. La indicación más frecuente de este complejo tipo de asistencia, que representa el 80% de los implantes, es el puente al trasplante cardíaco en pacientes con falla cardiocirculatoria grave<sup>9,23</sup>.

Entre las indicaciones precisas se encuentra la presencia de síntomas graves de más de 2 meses de duración, a pesar de TMO con fármacos y dispositivos, ausencia de disfunción ventricular derecha e insuficiencia tricuspídea graves, y más de uno de los siguientes factores<sup>2,9,23</sup>:

- FEVI  $< 25\%$  y  $VO_2$  pico  $< 12$  ml/kg/min (si se ha medido).
- Al menos 3 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses sin una causa precipitante obvia.



**Figura 2.** Anatomía quirúrgica y técnica de Dor modificada para reparación del pseudoaneurisma ventricular izquierdo. A, B y C: apréciase la correspondencia con las pruebas de imagen\*, quedando el defecto de rotura transmural de la pared ventricular con músculo “fresco” (C) tan solo contenido por una capa de epicardio que se invagina con la presión negativa intraventricular ya en circulación extracorpórea (A). D y E: técnica de Dor modificada con una primera ventriculorrafia circular apoyada en parche de pericardio bovino y posterior cierre hemostático con una segunda capa de sutura continua también apoyada en pericardio bovino. Tomada de Martín Gutiérrez *et al.* *Cir Cardiov.* 2016;23(4):212<sup>22</sup> (Licencia CC BY-NC-ND 4.0).

MPP: músculo papilar posterior. Ps: pseudoaneurisma de ventrículo izquierdo.

\* Se mantiene el texto del pie de figura de la publicación original<sup>22</sup>, razón por la que no se corresponde con las pruebas de imagen.

- Dependencia de tratamiento inotrópico endovenoso.
- Disfunción progresiva de órganos vitales (deterioro de la función renal o hepática) debido a perfusión reducida y no a presiones inadecuadas de llenado ventricular ( $PEP \geq 20$  mmHg y  $PAS \leq 80-90$  mmHg o índice cardíaco  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>).

Las indicaciones como terapia de destino o puente a la recuperación son menos frecuentes<sup>23</sup>. El alto costo actual de estos dispositivos limita su utilización en nuestro medio, por lo cual las recomendaciones para su indicación sólo se refieren para su aplicación en centros de alta complejidad que dispongan de estos equipos y de personal entrenado para su uso<sup>24</sup>.



**Figura 3.** El Dr. José R. Hidalgo Díaz (Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba) implanta células madre de forma directa (por vía quirúrgica) al corazón de un paciente que había sufrido un infarto de miocardio. Tomada, con permiso de CorSalud, de Hidalgo Díaz *et al.* CorSalud. 2018;10:47-51<sup>25</sup>.

## TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

En este sentido son tres los estudios, uno de ellos iniciado alrededor de 2001.

### Terapia de células madre o miocardioplastia celular

Técnica que consiste en el implante de células madre (**Figura 3**)<sup>25</sup>, con el fin de inducir el crecimiento de nuevas fibras musculares (miogénesis) y el desarrollo de angiogénesis en el miocardio dañado, que podría contribuir a mejorar la función ventricular y revertir el proceso de remodelado postisquémico de las cámaras ventriculares<sup>26,27</sup>. Por tanto, el objetivo final de esta tecnología es que las células trasplantadas se diferencien en miocardiocitos, regeneren el tejido cardíaco y contribuyan, finalmente, a mejorar la función cardíaca del paciente<sup>28</sup>.

Los mecanismos de acción de la miocardioplastia celular, según Chachques *et al*<sup>29</sup>, se muestran en la **figura 4**; sin embargo, la eficacia de esta alternativa ha sido parcialmente cuestionada por estudios que no encontraron cambios en la FEVI, variable dependiente de cambios de la precarga, la poscarga, la contractilidad miocárdica y la activación neurohumoral, entre otras.

La terapia celular representa un avance promisorio para la Cardiología, aunque aún quedan muchas dudas por resolver, que incluyen: los criterios de selección de pacientes proclives a esta modalidad de tratamiento, las fuentes celulares a utilizar, su vía de implantación, la cantidad de células a implantar y el momento de su aplicación, entre otros.

### Marcapasos en el nervio vago

El incremento de la estimulación del sistema simpático en la insuficiencia cardíaca responde al desequilibrio de un complejo sistema de señales inhibitorias y estimuladoras aferentes (especialmente por una depresión de los reflejos simpático-inhibidores) procedentes de barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, quimiorreceptores arteriales, receptores metabólicos musculares y pulmonares<sup>30,31</sup>. El resultado neto es un incremento del tono simpático eferente (con la atenuación del tono parasimpático) cuya consecuencia es el incremento de los niveles de noradrenalina circulante, fruto tanto del aumento de su secreción como de la reducción de su recaptación<sup>32</sup>. En contra de las hipótesis iniciales que consideraban que el sistema nervioso central era un simple integrador de la información aferente y un transmisor pasivo de las señales eferentes, los mo-



delos actuales establecen que los mecanismos reflejos vegetativos pueden modularse en el SNC por la acción de otras moléculas, como la angiotensina II<sup>30</sup>.

La nueva terapia, que se comenzó a evaluar hace varios años con el ensayo clínico multicéntrico europeo NECTAR-HF<sup>31</sup>, consiste en la estimulación del nervio vago (responsable en parte de la inervación cardíaca); pues estudios previos habían demostrado que la estimulación de este nervio es capaz de mejorar la función sistólica y, por tanto, de mejorar la sintomatología. Para el implante del neuroestimulador, el neurocirujano realizará dos incisiones de unos 5 cm: una en el lado derecho del cuello, por encima de la clavícula, donde se sitúa el nervio vago, y otra debajo, para alojar –a nivel subcutáneo– un dispositivo de tamaño similar a un marcapasos, que se conecta a un electrodo helicoidal que se enrolla alrededor del nervio vago, tras haber sido expuesto en unos 4 cm de longitud, entre la arteria carótida y la vena yugular interna. Sin embargo, según Zannad *et al*<sup>31</sup>, el mencionado ensayo clínico NECTAR-HF no pudo demostrar que la estimulación vagal tuviera un efecto significativo sobre el remodelado cardíaco y la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, pero sí lo tuvo sobre la calidad de vida.

#### Reducción del estrés de la pared del ventrículo izquierdo y la mejoría de la función: uso de Algisyl

La reducción de la tensión de la pared ventricular se considera piedra angular en el tratamiento de la falla cardíaca, en su forma más simple –basada en la ley de Laplace– la tensión de la pared ventricular es directamente proporcional al diámetro y la presión ventriculares, e inversamente proporcional al espesor de su pared. La opinión generalizada es que el aumento de tensión de la pared ventricular es responsable del proceso de remodelado adverso en el que los ventrículos se vuelven progresivamente más

dilatados y, finalmente, llevan a la insuficiencia cardíaca. Los estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado que el aumento de tensión de la pared induce cambios en las proteínas, la síntesis de elemento contráctil y la expresión génica que apoyan el proceso de remodelación<sup>33</sup>. Según Hung *et al*<sup>34</sup>, el aumento del estrés de la pared ha demostrado ser un predictor independiente de la posterior remodelación del ventrículo izquierdo.

Recientemente, la inyección Algisyl (hidrogel de alginato, absorbible y biocompatible) en el ventrículo izquierdo, como tratamiento para la miocardiopatía dilatada, ha ganado la atención en la comunidad médica<sup>35</sup>. Este tratamiento ha demostrado ser eficaz para prevenir o incluso revertir la progresión de la insuficiencia cardíaca en los estudios en animales y, más recientemente, en un ensayo clínico en humanos<sup>35,36</sup>. Contrariamente a otros dispositivos, este tratamiento busca reducir la tensión de la pared ventricular al aumentar su espesor mediante la inyección del mencionado material en la pared libre del ventrículo izquierdo, que se engruesa y continúa reduciendo el tamaño del ventrículo izquierdo con el tiempo<sup>35-37</sup>. Lee *et al*<sup>36</sup> demostraron, mediante resonancia magnética cardíaca, el engrosamiento de la pared del VI y la reducción significativa de su tamaño, en un paciente 6 meses después de recibir Algisyl-LVR (LoneStar Heart Inc., Laguna Hills, CA, EEUU).

Se ha demostrado que la inyección de biomateriales en el miocardio enfermo reduce el estrés de la miofibrilla y de la pared, restaura la geometría del ventrículo izquierdo y mejora su función; por lo que este tratamiento representa una promesa en los estudios preclínicos y clínicos<sup>35</sup>. Anker *et al*<sup>37</sup> y Mann *et al*<sup>38</sup> encontraron, en el estudio AUGMENT-HF, que el uso de Algisyl, unido al tratamiento médico estándar, proporcionó beneficios sostenidos a los 6 meses y al año en la capacidad de ejercicio, los sín-



tomas y el estado clínico, en pacientes con IC avanzada; aunque no aportó resultados significativos en cuanto a mortalidad.

## TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco es un tratamiento aceptado para la insuficiencia cardíaca en fase terminal<sup>39,40</sup>. Aunque nunca se han realizado estudios aleatorizados, hay consenso en que el trasplante, siempre que se apliquen criterios de selección adecuados, mejora significativamente: la supervivencia, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la posibilidad de reincorporación laboral.

Aparte de la escasez de donantes de corazón, los problemas principales del trasplante son consecuencia de la poca eficacia y las complicaciones del tratamiento inmunosupresor a largo plazo: rechazo mediado por anticuerpos, infección, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad maligna y vasculopatía coronaria. Los pacientes a considerar para trasplante cardíaco son aquellos con insuficiencia cardíaca terminal, síntomas graves y pronóstico desfavorable, sin otras alternativas de tratamiento; que estén motivados, bien informados y emocionalmente estables, y con capacidad para cumplir el tratamiento intensivo requerido durante el postoperatorio<sup>4,39,40</sup>.

### Contraindicaciones<sup>2,4,39,40</sup>

- Infección activa.
- Enfermedad arterial periférica o cerebrovascular grave.
- Hipertensión pulmonar irreversible con tratamiento farmacológico (se valorará implantar un dispositivo de asistencia ventricular izquierda y reevaluar al paciente).
- Cáncer (en colaboración con los oncólogos se evaluará a cada paciente según el riesgo de recurrencia del tumor).
- Insuficiencia renal irreversible (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Enfermedad sistémica multiorgánica.
- Otras comorbilidades con mal pronóstico.
- Índice de masa corporal antes del trasplante > 35 kg/m<sup>2</sup> (se puede reevaluar tras la pérdida de peso corporal).
- Abuso actual de alcohol o drogas.
- Cualquier paciente cuyo apoyo social se considere insuficiente para alcanzar los requisitos del tratamiento en atención ambulatoria.

## CONSIDERACIONES FINALES

Finalmente, más allá de todas las alternativas terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, el tratamiento más efectivo en la insuficiencia cardíaca y en todas las enfermedades crónicas no transmisibles cumplen un principio general, más sustentable que cualquier otro, basado en la evidencia científica de su efecto positivo sobre la salud, y es el protocolo de intervención para modificar estilos de vida.

Desde la atención primaria de salud, los programas de intervención para modificar los estilos de vida, a partir de los factores de riesgo modificables, así como la estabilidad clínica y humoral de las enfermedades que degeneran en insuficiencia o falla cardíaca, no solo prevén las consecuencias nefastas para la salud, sino que también abaratan los costos sanitarios insostenibles de no existir un sistema de salud con los niveles de atención que escalonen la asistencia médica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Ambulatory Health Care Data: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation [Internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics [citado 17 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd\\_questionnaires.htm](https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd_questionnaires.htm)
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
4. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart.* 2019;105(3):252-60.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cle-

- land JGF, Coats AJS, *et al.* Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 [citado 17 Feb 2019];69(12):1167.e1-e85. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893216305541>
6. Plácido R, Mebazaa A. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda. Rev Esp Cardiol. 2015;68(9):794-802.
  7. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 19 Feb 2019];4(4):CD005351. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005351.pub4>
  8. Comité Organizador Comisión de Normatizaciones y Consensos (SAC). Consenso de asistencia circulatoria mecánica. Rev Argent Cardiol. 2004;72(1):37-51.
  9. Feldmann C, Chatterjee A, Haverich A, Schmitto JD. Left ventricular assist devices - A state of the art review. En: Islam S, ed. Heart Failure: From Research to Clinical Practice. Cham (Suiza): Springer International Publishing; 2018. p. 287-294.
  10. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(6):675-83.
  11. Portolés Pérez J, Cuevas Bou X. Síndrome cardiorenal. Nefrología. 2008;28(Supl. 3):29-32.
  12. François K, Ronco C, Bargman JM. Peritoneal dialysis for chronic congestive heart failure. Blood Purif. 2015;40(1):45-52.
  13. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2005;45(3):381-7.
  14. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, *et al.* Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. EuroIntervention. 2015;10(10):1213-20.
  15. Marín-Orozco IC, Cardona-Vélez J, Jaramillo-Restrepo V, Echeverri-Isaza S, Jaramillo-Gómez NI. Denervación renal percutánea mediante el uso de catéter con balón en pacientes con hipertensión arterial resistente. Rev Colomb Cardiol. 2015;22(6):305-11.
  16. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, *et al.* Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368(17):1585-93.
  17. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, *et al.* Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart. 2015;101(22):1800-6.
  18. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. Interv Cardiol Clin. 2017;6(3):417-26.
  19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346(12):877-83.
  20. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004;292(23):2874-9.
  21. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, *et al.* The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? Eur Heart J. 2015;36(26):1676-88.
  22. Martín Gutiérrez E, Martínez Comendador JM, Martínez Paz E. Reparación quirúrgica de rotura ventricular izquierda postinfarto mediante técnica de Dor modificada. Cir Cardiovasc. 2016;23(4):212.
  23. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. Circulation. 2012;125(10):1304-15.
  24. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, *et al.* Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. Eur Heart J. 2015;36(33):2246-56.
  25. Hidalgo Díaz JR, Hernández Cañero A, Chachques JC, Paredes Cordero A. Células madre mesenquimales de médula ósea y de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. CorSalud [Internet] 2018 [citado 22 Feb 2019];10(1):47-51. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/294/628>
  26. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, *et al.* Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement

- in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1690-9.
27. Planat-Bénard V, Menard C, André M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM, *et al*. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*. 2004;94(2):223-9.
28. Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, *et al*. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1222-32.
29. Chachques JC, Herreros Gonzalez J, Trainini JC. Cardiomioplastia celular. *Rev Argent Cardiol*. 2003;71(2):138-45.
30. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):375-85.
31. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, *et al*. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac Therapy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(7):425-33.
32. Lopshire JC, Zipes DP. Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):593-600.
33. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev*. 1986;66(3):710-71.
34. Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, *et al*. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23;56(22):1812-22.
35. Lee RJ, Hinson A, Helgerson S, Bauernschmitt R, Sabbah HN. Polymer-based restoration of left ventricular mechanics. *Cell Transplant*. 2013;22(3):529-33.
36. Lee LC, Zhihong Z, Hinson A, Guccione JM. Reduction in left ventricular wall stress and improvement in function in failing hearts using Algisyl-LVR. *J Vis Exp [Internet]*. 2013 [citado 27 Feb 2019];(74):50096. Disponible en: <https://www.jove.com/pdf/50096>
37. Anker SD, Coats AJ, Cristian G, Dragomir D, Pusineri E, Piredda M, *et al*. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J*. 2015;36(34):2297-309.
38. Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, Neagoe G, Dragomir D, Pusineri E, *et al*. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):314-25.
39. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, *et al*. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011;97(18):1520-7.
40. 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(9):1024-42.

## Non-pharmacological approaches in heart failure

Ana M. Jerez Castro  , MD, MSc

Chief of the Department of Teaching and Research, *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. President of the Cuban Group of Heart Failure. Havana, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: March 1<sup>st</sup>, 2019  
Accepted: May 9, 2019

#### Competing interests

The author declares no competing interests

#### Abbreviations

**CRT:** cardiac resynchronization therapy  
**ICD:** implantable cardioverter-defibrillator  
**LVEF:** left ventricle ejection fraction  
**NYHA:** new York Heart Association  
**OMT:** optimal medical treatment

### ABSTRACT

*Therapeutic options are limited for patients with advanced heart failure who become refractory to conventional drug therapies. Knowing the non-pharmacological alternatives in the management of these patients is essential in their comprehensive evaluation, and it is the second therapeutic option in this group of increasingly prevalent patients.*

**Keywords:** Advanced heart failure, Treatment, Non-pharmacological interventions

### *Alternativas no farmacológicas en la insuficiencia o falla cardíaca*

### RESUMEN


Las opciones terapéuticas son limitadas para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que se vuelven refractarios a las terapias farmacológicas convencionales. Conocer las alternativas no farmacológicas en el tratamiento de estos enfermos resulta imprescindible en su evaluación integral, y es la segunda opción terapéutica en este grupo de enfermos cada vez más prevalentes.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca avanzada, Tratamiento, alternativas no farmacológicas

### INTRODUCTION

The therapeutic approach of patients suffering from heart failure becomes more and more complex every day, because the world's population ageing, as well as the high life expectancy and survival to previously fatal conditions –thanks to the therapeutic approaches that support it– have considerably increased the prevalence of the disease. According to the American Heart Association, between 2012 and 2030, its prevalence will increase by 50%, what means that, more than eight million people over the age of 18 years old will suffer from heart failure<sup>1</sup>; but, in addition, its incidence is not negligible either, especially in young people suffering from diseases such as cardiomyopathies, whose clinical expression, in addition to sudden death, is mainly heart failure. Then, it is not uncommon to find patients whose functional class, according to the New York Heart Association (NYHA), is III or IV practically from the beginning of the disease, in whom the pharmacological treatment is insufficient in its comprehensive therapeutic approach.

Such is the case that, different scientific societies of reference in the USA

 AM Jerez Castro  
*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 N° 702, Vedado, Plaza, CP 10400. La Habana, Cuba.*  
E-mail address:  
anamarjerez@infomed.sld.cu

and Europe set out, in their respective action guidelines<sup>2,3</sup>, specific criteria in this sense, based on the scientific evidence that the large multicenter studies offer in their results. At the same time, experts from the different societies, dedicated to this subspecialty, open a little bit the diapason of non-pharmacological options and address the topic involving other pathophysiological elements of the disease, what generates alternatives not previously considered in the guidelines, but with scientific basis and experimental studies, some with results already and others still in the execution phase, nevertheless, with a more comprehensive vision facing a growing disease, where the therapeutic management we follow with the patients must be in line with the multifactoriality and the very high associated comorbidity, beyond the limit of the heart transplantation as the last option<sup>4</sup>.

## STAGES OF THE DISEASE AND PATIENTS

In the bibliography on the subject, the approach to this disease is very general; however, there are clinically two moments or forms of presentation in which the therapeutic management has particularities. That is why we affirm that, not only in chronic heart failure these therapeutic approaches are implemented, but also in its acute phase; and some of these measures are applied and complemented in both clinical states, according to the stage of the disease.

Generally speaking, non-pharmacological thera-

peutic approaches for heart failure include:

- Cardiac resynchronization therapy (CRT) / Implantable cardioverter-defibrillator (ICD)
- Surgery for heart valve disease and ventricular dysfunction
- Mechanical circulatory support
- Experimental treatments
- Heart transplantation

Among patients with heart failure, who would benefit the most from these therapeutic options would be those with the characteristics outlined in the **box**<sup>5</sup>.

## ACUTE HEART FAILURE

### A. Optimizing oxygenation (PO<sub>2</sub> > 90%)

#### Non-Invasive ventilation

Non-invasive mechanical ventilation can be used to relieve dyspnea and to improve oxygen saturation in patients with acute pulmonary edema<sup>6</sup>. Evidence shows that it does not change mortality in these patients, and the effects on reducing the need for invasive mechanical ventilation are discordant (Level of evidence B); but this ventilatory modality has important effects on patients with heart failure<sup>2,6,7</sup>.

Effects on the respiratory system<sup>6</sup>:

- Alveolar recruitment (prevents its collapse), with improved gas exchange and oxygenation

#### **Box.** Patients who would benefit from non-pharmacological therapeutic options<sup>5</sup>.

- Advanced heart failure, stages C and D
- Frequent admissions or repeated attendance to emergency services
- Significant deterioration of the kidney function
- Weight loss without any other cause (cardiac cachexia)
- ACE/ARB intolerance due to hypotension or kidney dysfunction
- Intolerance to beta-blockers due to low blood pressure or clinical worsening
- Blood pressure frequently < 90 mmHg
- III-IV NYHA Functional Class: Dyspnea at minimum exertion (e.g., dressing, bathing)
- Need to progressively increase doses of diuretics to maintain optimal blood volume
- Progressive hyponatremia < 133 mEq/L
- Frequent shocks of the implantable cardioverter-defibrillator

ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin-II receptor blockers

- Induction of the displacement of liquids returning from the alveoli and interstitial space to the pulmonary circulation
- Reduction of the load on the respiratory muscles and the breathing effort

Hemodynamic effects<sup>7</sup>:

- Reduced systemic venous return and decreased right ventricular load due to the increase of the intrathoracic pressure
- Changes in total pulmonary vascular resistance, which is the main determinant factor of the right ventricular afterload.

## B. Circulation: ensuring cardiac output >2.2 L/minute

### Mechanical circulatory support<sup>8,9</sup>

The indication for mechanical circulatory support should be considered in patients with refractory heart failure, requiring continuous intravenous inotropes and with parameters of severe hemodynamic impairment: a) pulmonary capillary pressure > 20 mmHg, b) cardiac index < 2 L/min/m<sup>2</sup> and c) systolic blood pressure < 80 mmHg.

Mechanical circulatory support may be of short or prolonged duration. Among the devices of short duration, the intra-aortic balloon pump is the most widely used. A complex mechanical circulatory support can be used as a bridge to the transplantation, to the recovery or, in the long term, in patients not susceptible to transplantation<sup>8</sup>.

### Indications for the intra-aortic balloon pump

Class I

- Cardiogenic shock from acute myocardial infarction associated with reperfusion strategy (Level of evidence B).
- Interventricular communication or severe mitral regurgitation due to acute myocardial infarction (Level of evidence B).
- Cardiogenic shock without response to supportive therapy with vasoactive drugs and feasibility of heart transplantation (Level of evidence C).

Class IIa

- Refractory heart failure with potentially reversible cause (bridge to the recovery) in absence of complex devices (Level of evidence C).

Class IIb

- As a bridge to surgical alternative or other form of complex and prolonged mechanical circulatory

support (Level of evidence C).

Class III

- Patients with refractory cardiogenic shock without recognizing any potentially reversible cause (Level of evidence C).
- Patients with aortic regurgitation, aortic dissection, or severe aorto-iliac disease (Level of evidence B).

## C. Tissue Perfusion

### Ultrafiltration

A new therapy in acute heart failure is ultrafiltration, particularly for those patients with hydrosaline retention, refractory to conventional medical therapy, and impaired renal function. However, at present, there is no a clearly established role for this procedure in patients who adequately respond to diuretic therapy (Level of evidence B)<sup>10</sup>.

### Peritoneal dialysis<sup>11,12</sup>

Indications

1. Optimal medical treatment (OMT).
2. Advanced heart failure refractory to treatment.
3. Renal dysfunction (glomerular filtration rate < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> of body surface).
4. Volume overload: dyspnea, NYHA III-IV, edema, ascites, refractoriness to OMT.
5. More than two admissions due to heart failure in less than six months.

Contraindications

1. Renal failure in dialysis treatment.
2. Unstable patient.
3. Extra-cardiac comorbidities with life expectancy of less than one year.
4. Abdominal wall integrity alteration due to recent abdominal surgery or recent intra-abdominal vascular prosthesis (less than four months).

## D. Contractility

### Heart valve disease and ventricular dysfunction: surgical alternatives

Heart failure, as a consequence of coronary disease, is a result of ventricular dysfunction associated with acute or chronic ischemia, acute reversible systolic or diastolic ventricular dysfunction, mechanical complications of acute myocardial infarction, mitral regurgitation, ventricular rupture, interventricular

communication, ventricular aneurysm or a combination of these processes<sup>13</sup>.

Surgical treatment, with Class IIa indication and level of evidence C, is considered in patients with severe and symptomatic primary (organic) mitral regurgitation in functional Class II-IV (NYHA), who present severe deterioration of the left ventricular ejection fraction (LVEF < 0.30 or telesystolic diameter > 55 mm, or both) in whom plasty success is highly probable<sup>13</sup>.

## HEART FAILURE IN CHRONIC PHASE

The 2016<sup>2</sup> Guidelines of the European Society of Cardiology listed the therapeutic indications with a synthetic summary of the non-pharmacological interventions; in this case, the CRT when the width of the QRS complex is greater than 130 msec. On the other hand, those of the American Heart Association<sup>3</sup>, in their therapeutic summary, make more comprehensive considerations in stages C and D, where these options have a clear indication. However, other considerations should be made in this regard, advocating the need to offer other options to these patients and considering the etiology of the disease and associated comorbidities, among other aspects.

### Renal denervation

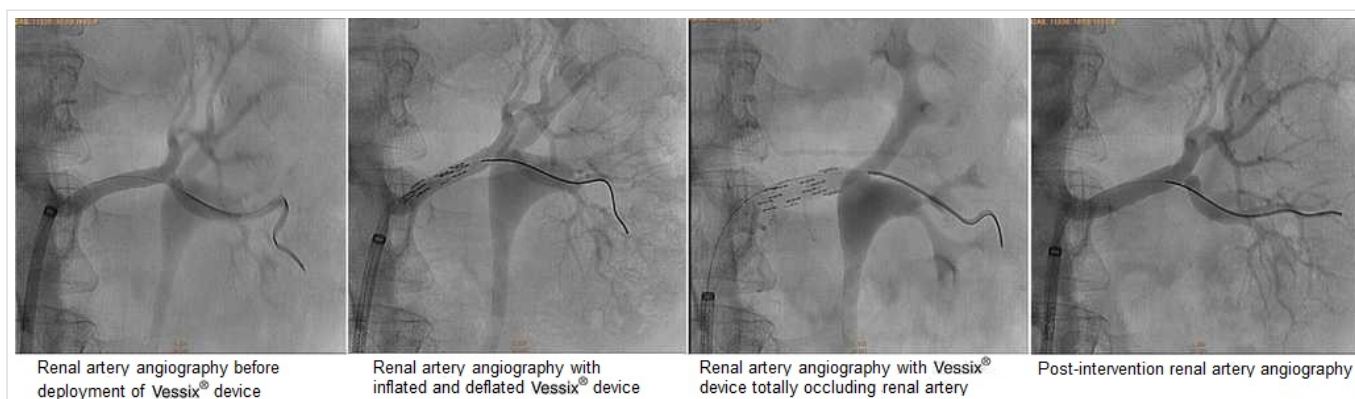
Catheter-guided renal denervation is a minimally invasive procedure that is based on the physiological premise that disruption of the afferent and efferent renal nerves will result in a decrease in renal sympathetic signal, which reduces renin release and

sodium retention, and increases renal blood flow; which, consequently, lowers blood pressure (**Figure 1**)<sup>14,15</sup>. The results of the studies carried out up to date indicate that, in refractory high blood pressure, it is an effective and safe treatment, complementary to pharmacological treatment; therefore, it is useful in patients in whom resistant high blood pressure is the cause of heart failure<sup>14</sup>. Ultrafiltration and hemodialysis are also useful at this clinical stage.

### Cardiac resynchronization therapy<sup>2,5,16-18</sup>

The CRT is contraindicated in patients with QRS < 130 ms. Its indications according to the Guidelines<sup>2</sup> of the European Society of Cardiology are the following:

- Recommendation Class I and level of evidence A
  - Recommended for symptomatic patients with heart failure, in sinus rhythm with QRS ≥ 150 ms and left bundle branch block QRS morphology, with LVEF ≤ 35% despite receiving OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.
  - CRT, instead of right ventricular pacemakers, is recommended for patients with heart failure and reduced LVEF, regardless of the NYHA functional class, who have an indication for ventricular pacemakers and high-grade atrioventricular block, in order to reduce mortality. This includes patients with atrial fibrillation.
- Recommendation Class I and level of evidence B
  - CRT is recommended for symptomatic patients with heart failure, in sinus rhythm with QRS of 130-149 ms and left bundle branch block QRS morphology, with LVEF ≤ 35% de-



**Figure 1.** Sequence of arteriographic images during the renal denervation procedure. Taken from Marín-Orozco *et al.* Rev Colomb Cardiol. 2015;22:305-11<sup>15</sup> (License CC BY-NC-ND 4.0).

- spite receiving OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.
- Recommendation Class IIa and level of evidence B
  - CRT must be considered for symptomatic patients with heart failure, in sinus rhythm with QRS  $\geq$  150 ms and left bundle branch block QRS morphology, with LVEF  $\leq$  35% despite receiving OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.
  - CRT must be considered for patients with LVEF  $\leq$  35% and NYHA III-IV, on spite of the OMT, in order to improve symptoms and reduce the morbidity and mortality if the patient is in atrial fibrillation and has a QRS duration  $\geq$  130 ms, provided that biventricular capture is available or the patient is expected to return to sinus rhythm. Regarding the functional class, medical judgment should be used for patients in conservatively treatable end-stage heart failure, rather than using treat-

- ments to improve the symptoms or the prognosis.
- Recommendation Class IIb and level of evidence B
  - CRT may be considered for symptomatic patients with heart failure, in sinus rhythm with QRS 130 -149 ms and left bundle branch block QRS morphology, with LVEF  $\leq$  35% despite receiving OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.
  - CRT may be considered for patients with heart failure and reduced LVEF who have a conventional pacemaker or an ICD, and then experiencing a worsening in the heart failure despite the OMT, having a high percentage of right ventricular stimulation. This does not apply for patients with stable heart failure.

**Implantable cardioverter-defibrillator**

Recommendations for the use of this device are shown in **table**<sup>2,3,19-21</sup>.

**Tabla.** Recommendations for the use of an implantable cardioverter defibrillator in patients with heart failure. Modified from Ponikowski *et al.* Eur Heart J. 2016; 37:2129-200<sup>2</sup>.

Recommendations	RC	LE
<b>Secondary prevention</b>		
To implant an ICD is recommended for reducing the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing hemodynamic instability and having a life expectancy > 1 year with a good functional status.	I	A
<b>Primary prevention</b>		
To implant an ICD is recommended for reducing the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic heart failure (NYHA II-III) and LVEF $\leq$ 35%, despite the optimal medical treatment during three or more months provided that their life expectancy is significantly > 1 year with a good functional status, and having also the following conditions:		
- Ischemic heart disease (except if they have suffered a myocardial infarction in the last 40 days).	I	A
- Dilated cardiomyopathy.	I	B
Patients should be carefully assessed by an experienced cardiologist prior to the generator's replacement because the treatment goals and the patient needs may have changed.	IIa	B
The use of a portable ICD for a short time or as a bridge to the implantation of a device may be considered for patients with heart failure who are at risk of sudden cardiac death.	IIb	C
The implantation of an ICD is not recommended under the following conditions:		
- Within the first 40 days after an acute myocardial infarction, because its implantation in that period does not improve the prognosis.	III	A
- In NYHA functional Class IV patients with severe and refractory symptoms to pharmacological treatment, except if they are candidates for CRT, ventricular assist device or heart transplantation.	III	C

CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LE, level of evidence; LVEF, left ventricular ejection fraction; RC, recommendation class.



### Surgical treatment for heart valve disease and ventricular dysfunction

It is indicated in patients with: a) previous extensive anterior myocardial infarction (with great aneurysmal eschar), b) severe systolic dysfunction of the left ventricle, c) severe heart failure and c) akinesia area  $\geq 35\%$  of the ventricle perimeter.

The endoventricular circular patch plasty or Dor procedure (**Figure 2**)<sup>22</sup>, is a surgical technique consisting of reducing the left ventricular volume and recovering its normal ellipsoid shape, through the exclusion of the necrotic and akinetic myocardial segment; although there are situations considered to be not favorable to carry out a ventricular restoration surgery (which includes mitral valve surgery, if concomitant mitral regurgitation and aortocoronary revascularization, if the anatomy is favorable):

- Severe right ventricular dysfunction with associated inferior necrosis.
- Pulmonary hypertension not associated to heart failure.
- Marked akinesia without ventricular dilatation.
- Restrictive pattern of left ventricular filling with poor functional class and mitral regurgitation.

### Left mechanical circulatory support<sup>9</sup>

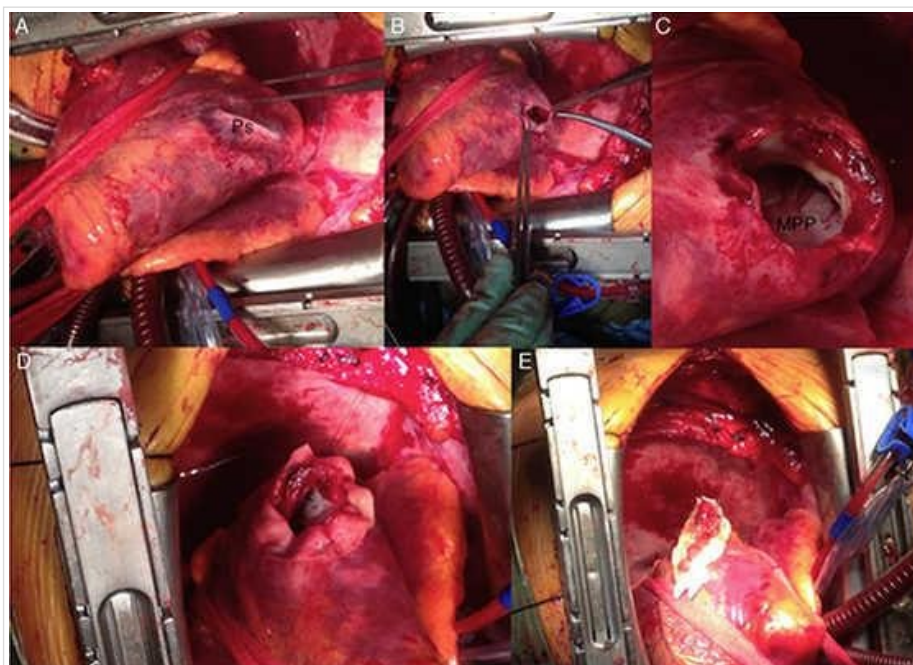
One of the main achievements of this technique has been the recognition that the support with left ventricular-assist devices is sufficient for the great majority of patients with advanced heart failure, even with biventricular failure. The most frequent indication for this complex type of assistance, which represents 80% of the implantations, is the bridge to heart transplantation in patients with severe cardiocirculatory failure<sup>9,23</sup>.

Among the precise indications are the presence of severe symptoms lasting more than two months, despite the OMT with drugs and devic-

es, absence of severe right ventricular dysfunction and severe tricuspid failure, and more than one of the following factors<sup>2,9,23</sup>:

- LVEF  $< 25\%$  and peak  $VO_2 < 12$  mL/kg/min (if measured).
- At least three hospitalizations due to heart failure in the last 12 months without an obvious precipitating cause.
- Dependence on intravenous inotropic treatment.
- Progressive dysfunction of vital organs (deterioration of kidney or liver function) due to reduced perfusion rather than inadequate ventricular filling pressures (pulmonary capillary wedge pressure  $\geq 20$  mmHg and systolic blood pressure  $\leq 80-90$  mmHg or cardiac index  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>).

Indications such as target therapy or bridge to recovery are less frequent<sup>23</sup>. The current high cost of



**Figure 2.** Surgical anatomy and modified Dor technique for left ventricular pseudoaneurysm repair. A, B, and C: let's observe the correspondence with the imaging tests\*, leaving the transmural rupture defect of the ventricular wall with "fresh" muscle (C) only contained by a layer of epicardium that invaginates with the negative interventricular pressure already in cardiopulmonary bypass (A). D and E: modified Dor technique with a first circular ventriculography supported by a patch of bovine pericardium and later hemostatic closure with a second layer of continuous suture also supported by bovine pericardium. Taken from Martín Gutiérrez *et al.* *Cir Cardio.* 2016;23(4):212<sup>22</sup> (License CC BY-NC-ND 4.0).

MPP: posterior papillary muscle. Ps: left ventricular pseudoaneurysm (Acronyms in Spanish).

\* The caption figure text of the original publication<sup>22</sup> is maintained, which is why it does not correspond to the imaging tests.

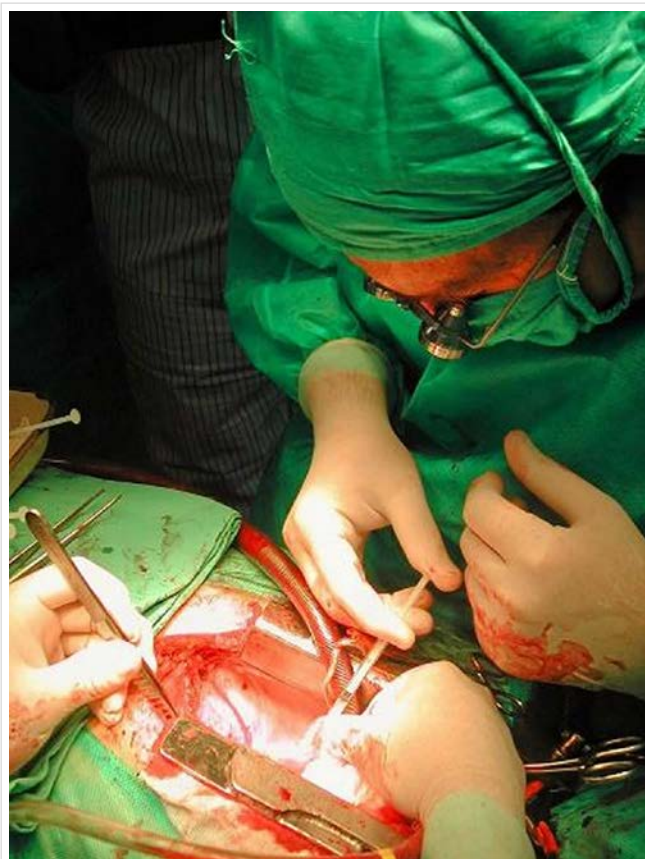
these devices limits their use in our field, which is why the recommendations for their indication only refer to their application in highly complex centers that have this equipment and trained personnel for its use<sup>24</sup>.

## EXPERIMENTAL TREATMENTS

There are three studies, one of which began around 2001.

### Stem cell therapy or cellular cardiomyoplasty

A technique that consists in implanting stem cells (**Figure 3**), in order to induce the growth of new muscle fibers (myogenesis) and the development of angiogenesis in the damaged myocardium, which



**Figure 3.** Dr. José R. Hidalgo Díaz (*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, Havana, Cuba) implants stem cells directly (surgically) into the heart of a patient who had suffered a myocardial infarction. Taken, with the consent of CorSalud, from Hidalgo Díaz *et al.* *CorSalud*. 2018;10:47-51<sup>25</sup>.

could contribute to improve the ventricular function and to reverse the process of postischemic remodeling of the ventricular chambers<sup>26,27</sup>. Therefore, the ultimate goal of this technology is that the transplanted cells differentiate into myocytes, regenerate the heart tissue and ultimately contribute to improve the patient's cardiac function<sup>28</sup>.

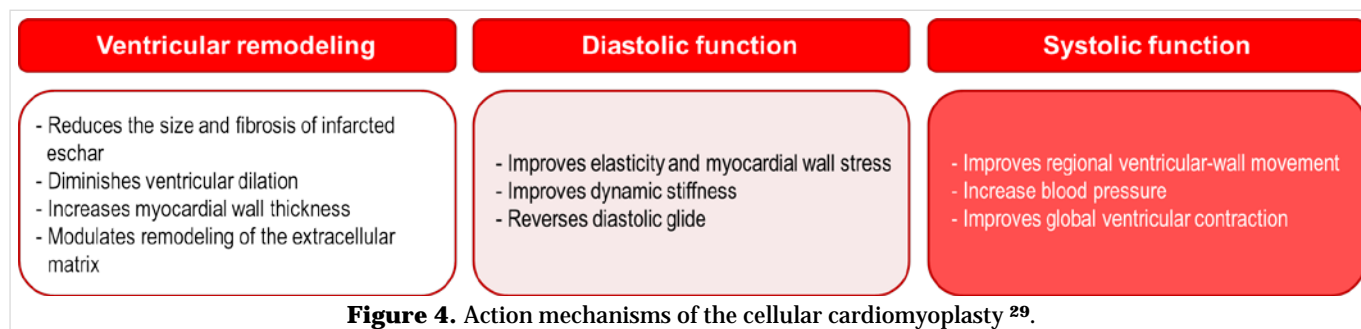
The action mechanisms of the cellular cardiomyoplasty, according to Chachques *et al*<sup>29</sup>, are shown in **figure 4**; however, the efficacy of this alternative has been partially questioned by studies that found no changes in LVEF, a variable dependent on changes in preload, post-load, myocardial contractility and neuro-humoral activation, among others.

The cell therapy represents a promising advance for Cardiology, although there are still many doubts to be clarified, including: the selection criteria of patients prone to this treatment modality, the cell sources to be used, their implantation route, the amount of cells to be implanted and the time of application, among others.

### Pacemakers in the vagus nerve

The increased stimulation of the sympathetic system in heart failure responds to the imbalance of a complex system of afferent inhibitory and stimulating signals (especially due to a depression of the sympathetic inhibitors reflexes) coming from the arterial and cardiopulmonary baroreceptors, arterial chemoreceptors, and muscular and pulmonary metabolic receptors<sup>30,31</sup>. The net result is an increase in the efferent sympathetic tone (with the attenuation of the parasympathetic tone) which consequence is the increase in circulating noradrenaline levels, which at the same time is a result of both, the increase in its secretion and the reduction on its reuptake<sup>32</sup>. Contrary to the initial hypotheses that considered the central nervous system (CNS) as a simple integrator of afferent information and a passive transmitter of the efferent signals, current models establish that vegetative reflex mechanisms can be modulated in the CNS by the action of other molecules, such as angiotensin II<sup>30</sup>.

The new therapy, which began to be assessed several years ago with the European multicenter clinical trial NECTAR-HF<sup>31</sup>, consists in the stimulation of the vagus nerve (partly responsible for the cardiac innervation); since previous studies had shown that the stimulation of this nerve is capable of improving the systolic function and, therefore, of improving symptoms. For the implantation of the neurostimulator, the neurosurgeon will make two



incisions of about 5 cm: one on the right side of the neck, above the clavicle, where the vagus nerve is located, and another below, to house –at a subcutaneous level– a device of a size similar to a pacemaker, which is connected to a helical electrode that is wound around the vagus nerve, after being exposed for about 4 cm in length, between the carotid artery and the internal jugular vein. However, according to Zannad *et al*<sup>31</sup>, the aforementioned NECTAR-HF clinical trial could not demonstrate that vagal stimulation had a significant effect on cardiac remodeling and functional capacity in patients with symptomatic heart failure, but it did have a significant effect on the life quality.

#### Reduction on the left ventricular wall stress and improvement of function: use of Algisyl

Ventricular wall stress reduction is considered a cornerstone in heart failure treatment, in its simplest form –based on Laplace's law–, the ventricular wall stress is directly proportional to ventricular diameter and pressure, and inversely proportional to wall thickness. The general opinion is that the increase in ventricular wall stress is responsible for the adverse remodeling process in which the ventricles become progressively more dilated and, eventually, lead to heart failure. Clinical and experimental studies in animals have shown that increased wall stress induces changes in proteins, contractile element synthesis and gene expression that support the remodeling process<sup>33</sup>. According to Hung *et al*<sup>34</sup>, increased wall stress has shown to be an independent predictor of subsequent left ventricular remodeling.

Recently, the Algisyl (alginate hydrogel, absorbable and biocompatible) injection into the left ventricle, as a treatment for dilated cardiomyopathy, has gained attention in the medical community<sup>35</sup>. This treatment has been shown to be effective in preventing or even reversing the progression of heart failure

in studies with animals and, most recently, in a clinical trial in humans<sup>35,36</sup>. Unlike other devices, this treatment aims to reduce the ventricular wall stress by increasing its thickness, by injecting the previously mentioned substance in the free wall of the left ventricle, which thickens and continues to reduce the size of the left ventricle over time<sup>35-37</sup>. Lee *et al*<sup>36</sup> demonstrated, using cardiac magnetic resonance, the thickening of the LV wall, and the significant reduction in its size, in a patient six months after receiving Algisyl-LVR (LoneStar Heart Inc., Laguna Hills, CA, USA).

The injection of biomaterials into the sick myocardium has proven to reduce both, myofibrillary and wall stress, to restore the left ventricular geometry, and to improve its function; therefore, this treatment represents a promise in preclinical and clinical studies<sup>35</sup>. Anker *et al*<sup>37</sup> and Mann *et al*<sup>38</sup> found, in the AUGMENT-HF study, that the use of Algisyl, together with standard medical treatment, provided sustained benefits at six months and one year in exercise capacity, symptoms and clinical status, in patients with advanced heart failure; although it did not provide significant results in terms of mortality.

#### HEART TRANSPLANTATION

Heart transplantation is an accepted treatment for end-stage heart failure<sup>39,40</sup>. Although randomized studies have never been carried out, there is consensus that transplantation, provided adequate selection criteria are applied, significantly improves: survival, exercise capacity, quality of life and the possibility of returning to work.

Apart from the shortage of heart donors, the main problems of transplantation are a consequence of

the low efficacy and complications of immunosuppressive treatment in the long term: antibody-mediated rejection, infection, high blood pressure, renal failure, malignant disease and coronary vasculopathy. Patients to be considered for heart transplantation are those with end-stage heart failure, severe symptoms and unfavorable prognosis, with no other treatment alternatives; who are motivated, well informed and emotionally stable, and able to comply with the intensive treatment required during the postoperative period<sup>4,39,40</sup>.

#### Contraindications<sup>2,4,39,40</sup>

- Active infection.
- Severe peripheral arterial or cerebrovascular disease.
- Irreversible pulmonary hypertension with pharmacological treatment (implanting a left ventricular assist device and re-evaluating the patient will be assessed).
- Cancer (in collaboration with oncologists, each patient will be evaluated according to the risk of the tumor's recurrence).
- Irreversible chronic kidney disease (creatinine clearance < 30 ml/min).
- Multiorgan systemic disease.
- Other comorbidities with poor prognosis.
- Body mass index before transplantation > 35 kg/m<sup>2</sup> (it can be re-evaluated after the body weight loss).
- Current alcohol or drug abuse.
- Any patient whose social support is considered insufficient to meet the requirements for the treatment in outpatient care.

#### FINAL CONSIDERATIONS

Finally, beyond all therapeutic alternatives, pharmacological and non-pharmacological, the most effective treatment in heart failure and all chronic non-communicable diseases comply with a general principle, more sustainable than any other, based on the scientific evidence of its positive effect on health, and it is the intervention protocol for modifying lifestyles.

From primary health care, intervention programs to modify lifestyles, based on modifiable risk factors, as well as the clinical and humoral stability of diseases that degenerate into heart failure or insufficiency, not only prevent the harmful consequences

for health, but also reduce the unsustainable health costs of the absence of a health system with levels of care that scale up medical assistance.

#### REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Ambulatory Health Care Data: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation [Internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics [cited 17 Feb 2019]. Available at: [https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd\\_questionnaires.htm](https://www.cdc.gov/nchs/ahcd/ahcd_questionnaires.htm)
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
4. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart.* 2019;105(3):252-60.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 17 Feb 2019];69(12):1167.e1-e85. Available at: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893216305541>
6. Plácido R, Mebazaa A. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):794-802.
7. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 19 Feb 2019];4(4):CD005351. Available at: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005351.pub4>

8. Comité Organizador Comisión de Normatizaciones y Consensos (SAC). Consenso de asistencia circulatoria mecánica. *Rev Argent Cardiol.* 2004; 72(1):37-51.
9. Feldmann C, Chatterjee A, Haverich A, Schmitto JD. Left ventricular assist devices - A state of the art review. En: Islam S, ed. *Heart Failure: From Research to Clinical Practice.* Cham (Suiza): Springer International Publishing; 2018. p. 287-294.
10. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83.
11. Portolés Pérez J, Cuevas Bou X. Síndrome cardiorenal. *Nefrología.* 2008;28(Supl. 3):29-32.
12. François K, Ronco C, Bargman JM. Peritoneal dialysis for chronic congestive heart failure. *Blood Purif.* 2015;40(1):45-52.
13. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve anuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):381-7.
14. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, *et al.* Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention.* 2015;10(10):1213-20.
15. Marín-Orozco IC, Cardona-Vélez J, Jaramillo-Resrepo V, Echeverri-Isaza S, Jaramillo-Gómez NI. Denervación renal percutánea mediante el uso de catéter con balón en pacientes con hipertensión arterial resistente. *Rev Colomb Cardiol.* 2015; 22(6):305-11.
16. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, *et al.* Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1585-93.
17. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, *et al.* Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101(22): 1800-6.
18. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(3):417-26.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
20. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004;292(23):2874-9.
21. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, *et al.* The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J.* 2015;36(26):1676-88.
22. Martín Gutiérrez E, Martínez Comendador JM, Martínez Paz E. Reparación quirúrgica de rotura ventricular izquierda postinfarto mediante técnica de Dor modificada. *Cir Cardiovasc.* 2016;23(4):212.
23. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation.* 2012;125(10): 1304-15.
24. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, *et al.* Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2246-56.
25. Hidalgo Díaz JR, Hernández Cañero A, Chachques JC, Paredes Cordero A. Células madre mesenquimales de médula ósea y de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *CorSalud [Internet]* 2018 [cited 22 Feb 2019];10(1):47-51. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/294/628>
26. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, *et al.* Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1690-9.
27. Planat-Bénard V, Menard C, André M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM, *et al.* Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res.* 2004;94(2):223-9.
28. Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, *et al.* Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12): 1222-32.
29. Chachques JC, Herreros Gonzalez J, Trainini JC. Cardiomioplastia celular. *Rev Argent Cardiol.* 2003;71(2):138-45.
30. Floras JS. Sympathetic nervous system activation

- in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):375-85.
31. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, *et al*. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac Therapy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(7):425-33.
  32. Lopshire JC, Zipes DP. Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):593-600.
  33. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev*. 1986;66(3):710-71.
  34. Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, *et al*. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23;56(22):1812-22.
  35. Lee RJ, Hinson A, Helgerson S, Bauernschmitt R, Sabbah HN. Polymer-based restoration of left ventricular mechanics. *Cell Transplant*. 2013; 22(3):529-33.
  36. Lee LC, Zhihong Z, Hinson A, Guccione JM. Reduction in left ventricular wall stress and improvement in function in failing hearts using Algisyl-LVR. *J Vis Exp* [Internet]. 2013 [cited 27 Feb 2019];(74):50096. Available at: <https://www.jove.com/pdf/50096>
  37. Anker SD, Coats AJ, Cristian G, Dragomir D, Pusineri E, Piredda M, *et al*. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J*. 2015;36(34):2297-309.
  38. Mann DL, Lee RJ, Coats AJ, Neogoe G, Dragomir D, Pusineri E, *et al*. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3): 314-25.
  39. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, *et al*. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011;97(18):1520-7.
  40. 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(9):1024-42.