

Temas de actualidad en cardiología 2011

Insuficiencia cardiaca y trasplante

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

^aSección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Sociedad Española de Cardiología, España

^bHospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^cHospital del Mar, Barcelona, España

^dHospital 12 de Octubre, Madrid, España

^eHospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias, España

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Asistencia ventricular

Trasplante cardiaco

RESUMEN

La Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología tiene como misión el estudio, la potenciación y la difusión de todos los temas relacionados con la disfunción miocárdica y el trasplante de corazón. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad de alta prevalencia que consume gran cantidad de recursos sanitarios. Por ello, el interés en ella es máximo y las líneas de investigación clínicas y básicas, así como los puntos de vista que intentan incrementar los conocimientos de esta enfermedad, múltiples. En este artículo se exponen las novedades más actuales relacionadas con esta enfermedad y sus tratamientos. En primer lugar, se analizan las últimas publicaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca. Posteriormente, se revisan los estudios más recientes en materia de insuficiencia cardiaca avanzada y dispositivos de asistencia ventricular. Para finalizar, se enumeran los últimos conocimientos relacionados con el trasplante cardiaco.

Current Topics in Cardiology. Heart Failure and Heart Transplantation

ABSTRACT

The mission of the Heart Failure and Heart Transplantation Section of the Spanish Society of Cardiology is to study, promote interest in, and disseminate information about all aspects of myocardial dysfunction and heart transplantation. Heart failure is a highly prevalent disorder that consumes a substantial proportion of healthcare resources. Consequently, there is a very high level of interest in the condition and a wide range of preclinical and clinical research is being carried out, including research into new ways of looking at the disease that will increase our understanding. The aim of this article was to describe current developments concerning this disease and its treatment. Firstly, the latest publications on heart failure are summarized. Then, the most recent studies on advanced heart failure and ventricular assist devices are reviewed. Finally, the latest findings on heart transplantation are reported.

Keywords:

Heart failure

Ventricular assist devices

Heart transplantation

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome plurietiológico que afecta a un porcentaje muy relevante de la población mundial. El número de sujetos que se diagnostican de IC va aumentando progresivamente debido a la mayor longevidad de la población, lo que implica más tiempo de exposición a los factores de riesgo deletéreos que pueden producir este síndrome.

Hemos asistido durante varios años a una escasez de ensayos clínicos con resultados positivos en esta área. Sin embargo, afortunada-

mente, en 2010 se publicaron varios ensayos clínicos de importante impacto, con cambios significativos en el enfoque terapéutico de estos pacientes. Por otro lado, los dispositivos de asistencia ventricular cada vez están más presentes y disponibles en el arsenal terapéutico para estos pacientes. Por ello, para casos seleccionados, actualmente son una realidad en expansión. También en el trasplante parece que existen nuevas posibilidades farmacológicas, aunque están todavía por definir.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las novedades más relevantes e impactantes que se han producido en el campo de la IC y el trasplante cardiaco (TC).

*Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avda. Bulevar Sur s/n, 46026 Valencia, España.

Correo electrónico: lualmenar@gmail.com (L. Almenar Bonet).

Abreviaturas

HR: *hazard ratio*.
 IC: insuficiencia cardiaca.
 TC: trasplante cardiaco.
 VAD: dispositivo de asistencia ventricular.
 VTD: volumen telediastólico.
 VTS: volumen telesistólico.

NOVEDADES MÁS RELEVANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Fármacos

La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas y de manejo para los pacientes con IC crónica sigue siendo muy activa en el ámbito de la investigación internacional. En el último año han aparecido diversas novedades en el panorama del manejo farmacológico de los pacientes que sufren este síndrome.

Estudio SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial)

La justificación de este estudio¹ se basa en la observación de que la frecuencia cardiaca en reposo es un factor predictivo de mala evolución clínica en pacientes con IC crónica. Diversos estudios previos parecen indicar que la frecuencia cardiaca no es un mero marcador de riesgo, sino que puede tener un papel fisiopatológico y que su tratamiento puede modificar el curso de la enfermedad. La disponibilidad de la ivabradina, un inhibidor selectivo del nódulo sinusal efectivo en pacientes en ritmo sinusal y sin efectos hemodinámicos relevantes, permitió concebir, diseñar y realizar el estudio SHIFT.

Este estudio evaluó los efectos en la morbilidad y mortalidad de la reducción selectiva de la frecuencia cardiaca en pacientes con IC crónica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), en ritmo sinusal, con frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm y que ya estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico óptimo que incluyera un bloqueador beta.

El diseño es multicéntrico, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, e incluyó a pacientes con IC crónica sintomática y una fracción de eyección del VI (FEVI) $\leq 35\%$. Además de los criterios mencionados anteriormente, se exigió para su inclusión que hubieran estado hospitalizados por IC en el año anterior a su inclusión. Las dosis objetivo de ivabradina fueron 7,5 mg cada 12 h. El objetivo principal del estudio era el evento combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. En este ensayo se incluyó a 6.558 pacientes, 3.268 aleatorizados a ivabradina y 3.290 a placebo.

Tras una mediana de seguimiento de cerca de 23 meses, el objetivo principal ocurrió en un total de 793 (24%) pacientes del grupo de ivabradina y 937 (29%) de los tratados con placebo; la reducción del objetivo primario combinado fue significativa a favor de la ivabradina (*hazard ratio* [HR] = 0,82; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,75-0,90; $p < 0,0001$). De los componentes del objetivo primario, se observó que el efecto fundamental del fármaco fue en las hospitalizaciones por IC —672 (21%) en el grupo placebo frente a 514 (16%) en el grupo ivabradina (HR = 0,74; IC95%, 0,66-0,83; $p < 0,0001$)—. También se observó una reducción significativa de las muertes causadas por IC —151 (5%) frente a 113 (3%); HR = 0,74; IC95%, 0,58-0,94; $p = 0,014$ —. Hubo menos efectos adversos graves en el grupo ivabradina en comparación con placebo (3.388 y 3.847 eventos respectivamente; $p = 0,025$). La bradicardia sintomática fue más frecuente en el grupo ivabradina respecto al grupo placebo (el 5 frente al 1%; $p < 0,0001$).

En opinión de los autores, se demuestra que la frecuencia cardiaca es en sí un objetivo terapéutico y que su reducción en el subgrupo de pacientes tratados con ivabradina añadida al tratamiento estándar mejora la evolución clínica¹. Cabe esperar que las próximas actualizaciones de las guías clínicas incorporen este tratamiento en el arsenal terapéutico para los pacientes con IC crónica que cumplan el perfil de inclusión en este ensayo.

Estudio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure)

La hipótesis neurohormonal ha servido de sustento a importantes avances en el tratamiento farmacológico de la IC crónica. A pesar de ello, diversos estudios negativos en la última década habían llevado a pensar a muchos investigadores que el bloqueo neurohormonal como opción terapéutica había tocado techo². En contra de esta creencia, diversos investigadores llevaron a cabo el estudio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure), con la intención de profundizar en los efectos del bloqueo selectivo del receptor de la aldosterona en pacientes con IC crónica³. Ya había evidencia de que el bloqueo de la aldosterona con espironolactona en pacientes con IC grave o mediante eplerenona en pacientes con IC postinfarto es beneficioso⁴⁻⁶. Los resultados del estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)⁴ determinaron la adopción sistemática de esta terapéutica. No obstante, aspectos como la seguridad del fármaco, la población estudiada (con IC avanzada en clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] III-IV) y la pobre representación de pacientes tratados con bloqueadores beta en ese estudio han limitado la aplicabilidad clínica de los resultados a poblaciones de pacientes menos sintomáticos o con un tratamiento concomitante moderno que incluyera bloqueadores beta. Partiendo del beneficio del bloqueo del efecto mineral-corticoideo de la eplerenona (antagonista selectivo de la aldosterona) observado en otros estudios^{5,6}, los autores del estudio EMPHASIS-HF se propusieron evaluar el efecto de este fármaco en pacientes con disfunción sistólica del VI y clase funcional II de la NYHA sobre la evolución clínica de los pacientes.

Para ello, llevaron a cabo un estudio internacional, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en 2.737 pacientes con IC crónica en clase funcional II de la NYHA y FEVI $\leq 35\%$, a los que asignaron de forma aleatoria a recibir hasta 50 mg al día de eplerenona o placebo añadidos a la terapia estándar³. Es digno de mención que más del 90% de los pacientes estaban en tratamiento con bloqueadores beta.

El objetivo principal del estudio era un combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC. Los pacientes incluidos habían sufrido en su mayoría un ingreso previo por IC y tenían una edad alrededor de los 69 años. En línea con los grandes estudios con bloqueadores beta, el ensayo se interrumpió prematuramente tras una mediana de seguimiento de 21 meses debido a los beneficios observados en la rama activa del ensayo.

El objetivo primario del estudio se produjo en el 18,3% de los pacientes del grupo de eplerenona, en comparación con el 25,9% del grupo placebo (HR = 0,63; IC95%, 0,54-0,74; $p < 0,001$). La mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo eplerenona comparado con el grupo placebo (el 12,5 y el 15,5% respectivamente) con una reducción significativa del riesgo a favor de la eplerenona (HR = 0,76; IC95%, 0,62-0,93; $p = 0,008$). También se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular (el 10,8% con eplerenona frente al 13,5% en el grupo placebo; HR = 0,76; IC95%, 0,61-0,94; $p = 0,01$). Es de destacar que las hospitalizaciones por IC y por cualquier causa también se redujeron con eplerenona. La hiperpotasemia, definida como potasio sérico $> 5,5$ mmol/l, se produjo en el 11,8% de los pacientes del grupo de eplerenona y el 7,2% de los pacientes del grupo placebo ($p < 0,001$). A pesar de ello, la proporción de pacientes que sufrieron hiperpotasemia que obligara a retirar el fármaco o la aparición de insuficiencia renal no fue diferente entre eplerenona y placebo.

Los beneficios observados sobre la morbilidad fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, lo que implica que los resultados de este estudio son sólidos en un espectro amplio de pacientes. A modo de conclusión, este estudio demuestra que la eplerenona, añadida al tratamiento estándar contemporáneo de los pacientes con IC crónica por disfunción sistólica y síntomas leves, tiene un impacto muy positivo en las variables clínicas duras³. Sin duda alguna, los resultados del estudio se reflejarán en las recomendaciones clínicas de las principales sociedades científicas cardiológicas para su incorporación en la práctica clínica diaria.

Telemedicina/telemonitorización

La gestión del paciente con IC crónica sigue siendo un reto para los clínicos. Las nuevas tecnologías han irrumpido con fuerza como herramienta para la gestión de estos pacientes. Más allá de los programas de IC, el deseo de evaluar la utilidad de la telemedicina y, en concreto, de la telemonitorización ha suscitado el interés de muchos investigadores en este campo. Hipotéticamente, la telemonitorización de signos y síntomas permitiría a los profesionales de la salud la detección precoz de los primeros signos de deterioro en pacientes con IC, lo que facilitaría una intervención temprana que debería revertir en menores tasas de mortalidad y hospitalizaciones⁷.

En contraposición a estudios preliminares alentadores⁷, dos trabajos con resultados neutros que han visto la luz en los últimos meses han comportado que se moderen las expectativas depositadas en esta modalidad de seguimiento en los pacientes con IC crónica.

Estudio Tele-HF (Telemonitoring to improve heart failure outcomes trial)

El primero de los estudios, el Tele-HF^{8,9}, pretendía evaluar el beneficio de la telemonitorización de signos y síntomas en variables de morbilidad en pacientes con IC crónica utilizando sistemas interactivos de respuesta a la voz basados en el teléfono, tecnología comúnmente usada con finalidades comerciales o de atención al cliente.

En este estudio se asignó aleatoriamente a 1.653 pacientes que habían sido hospitalizados recientemente por IC aguda a someterse a seguimiento a distancia (826 pacientes) o a atención habitual (827 pacientes). La telemonitorización se llevó a cabo por medio de un sistema interactivo de voz-respuesta basado en el teléfono, mediante preguntas clave que recogían la información diaria sobre los síntomas y el peso de los pacientes para que los revisara a distancia el equipo médico. El objetivo principal del estudio era un objetivo combinado de muerte por cualquier causa o reingreso por cualquier causa dentro de los 180 días después de la inclusión en el estudio. Otros objetivos secundarios eran los componentes del objetivo primario y otros como el número de hospitalizaciones y el número de días en el hospital. Los pacientes incluidos tenían una edad cercana a los 61 años.

No hubo diferencias significativas en el objetivo primario entre los dos grupos (el 52,3% en el grupo telemonitorización frente al 51,5% en el grupo de seguimiento habitual; $p > 0,05$). El reingreso por cualquier causa ocurrió en el 49,3% de los pacientes del grupo de seguimiento a distancia y el 47,4% de los pacientes del grupo de seguimiento habitual ($p = 0,45$), mientras que la mortalidad por cualquier causa ocurrió en el 11,1% del grupo de seguimiento a distancia y el 11,4% del grupo de atención habitual ($p = 0,88$).

En resumen, la telemonitorización de signos y síntomas usando un sistema telefónico interactivo como el de este estudio no mejora la evolución de los pacientes con IC tras un ingreso^{9,10}.

Estudio TIM-HF (Telemedicine to Improve Mortality in Heart Failure study)

En esta misma línea, se presentó en el último congreso de la American Heart Association el estudio TIM-HF^{10,11}.

El objetivo de TIM-HF era evaluar el impacto de seguimiento a distancia para la mortalidad de los pacientes ambulatorios con IC crónica. Se asignó aleatoriamente a telemonitorización ($n = 354$) de signos vitales o seguimiento convencional ($n = 356$) a pacientes en clase funcional II-III de la NYHA, con FEVI $\leq 35\%$ y una descompensación previa de su IC (con o sin hospitalización previa). La intervención con telemonitorización incluyó el seguimiento diario de la presión arterial, el peso corporal y un electrocardiograma^{10,11}. Los pacientes también tenían acceso a soporte telefónico. El objetivo final era mortalidad por cualquier causa. Los pacientes incluidos tenían alrededor de 67 años y el seguimiento fue de una media de 21 meses. Durante ese periodo de seguimiento, no hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa (HR = 0,97; IC95%, 0,67-1,41; $p = 0,87$) o el compuesto de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (HR = 0,98; IC95%, 0,67-1,19; $p = 0,44$) entre los grupos^{10,11}.

Los resultados poco alentadores de estos dos estudios abren el debate sobre su utilidad en el manejo diario de los pacientes y muy especialmente sobre si los resultados obtenidos habrían sido distintos si, además de la telemonitorización, se hubiera incluido algún tipo de intervención sistematizada en la línea de los programas de gestión de la IC. Futuros estudios nos ayudarán a aclarar el papel exacto de la telemedicina en la gestión del paciente crónico con IC.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

El tratamiento quirúrgico de la IC refractaria puede orientarse a la conservación y reparación de las estructuras cardíacas (cirugía mitral, dispositivos externos de contención y revascularización miocárdica acompañada o no de técnicas de restauración ventricular) o dirigirse directamente a la sustitución del corazón (TC, dispositivos definitivos de asistencia ventricular y corazón artificial total).

TÉCNICAS DE CONSERVACIÓN Y/O REPARACIÓN

Insuficiencia mitral funcional

El papel de la cirugía reparadora de la insuficiencia mitral funcional es bien conocido después de que Bolling introdujera la anuloplastia correctora o restrictiva y el paralelo desarrollo de anillos mitrales específicamente diseñados para pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, con la idea teórica de disminuir el desplazamiento de los músculos papilares mediante la elevación y el movimiento hacia dentro de la pared posterior del VI. Los resultados precoces son excelentes y el mecanismo por el que se producen esa mejoría y el remodelado inverso parece ser la disminución significativa del estrés parietal telesistólico, que se refleja en el descenso de la poscarga consecutivo a la reducción de volumen (o precarga) obtenido tras la anuloplastia¹², aunque también se produce cierto empeoramiento en la función diastólica, como demuestran Ten Brinke et al¹³.

Pese a todo, la recurrencia de la insuficiencia no es infrecuente, como tampoco lo es la reaparición de síntomas tras una discreta mejoría; por ello, se ha tratado de conocer los factores y mecanismos implicados en esos problemas para orientar la correcta selección de los pacientes que realmente se benefician de la técnica. Recientemente, en un grupo de 109 enfermos seguidos durante 3 años, Ciarka et al encuentran en los pacientes en que la regurgitación reaparece una mayor altura de *tenting* anterior y posterior, mayor área de *tenting* y un índice de esfericidad del VI aumentado, e identifican como predictores independientes de recurrencia de la insuficiencia el ángulo distal del velo anterior y el ángulo del velo posterior, es decir, el *tethering* distal y posterior¹⁴.

Sistemas de contención externa

Los sistemas de contención externa que de forma activa modifican la forma y el tamaño del corazón y permiten su remodelado inverso se han mostrado eficaces y efectivos a corto-medio plazo en mejorar el grado funcional, la calidad de vida y los datos del tamaño y la función cardíaca¹⁵, y muy posiblemente serán el objetivo de la investigación clínica futura en este campo. El dispositivo más empleado y del que más experiencia hay es el CorCap™ Acorn; este año Acker et al¹⁶ han publicado el seguimiento a 5 años del brazo con cirugía mitral del estudio aleatorizado Acorn, con 193 pacientes asignados aleatoriamente a cirugía mitral sola o cirugía mitral + CorCap™. Los efectos de la cirugía mitral condujeron a una progresiva disminución de los volúmenes telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) de forma significativa en todos los puntos intermedios del seguimiento. Al final de los 5 años, la reducción del VTD fue de 75 ml, lo que supone una disminución del 28% respecto al volumen inicial. La adición del CorCap™ condujo a disminuciones aún mayores en el VTD (diferencia media, 16,5 ml; $p = 0,05$), lo que indica que el dispositivo de contención tiene un efecto beneficioso propio y adicional al de la cirugía mitral.

El mismo dispositivo en pacientes con miocardiopatía dilatada (diámetro telediastólico ≥ 60 mm, FE $\leq 30\%$ y $> 10\%$) y sin enfermedad mitral concomitante ha mostrado buenos resultados a 1 año en la serie de Speziale et al¹⁷ con 39 pacientes: el VTD medio ha pasado de 202 a 138 ml y la FE media, del 26 al 36%, además de mejorar diversos scores funcionales, lo que corrobora no sólo un remodelado inverso del VI, sino la disminución de síntomas y el beneficio en calidad de vida.

El otro dispositivo disponible, el HeartNet™ Paracor, se encontraba inmerso en el estudio aleatorizado prospectivo y multicéntrico PEERLESS-HF (Prospective Evaluation of Elastic Restraint to LESSen the Effects of Heart Failure), pero la fase inicial se ha detenido antes de tiempo por no cumplirse los objetivos finales predeterminados.

Las novedades de las que seguro hablaremos en próximos años son el nuevo modelo de Acorn, el Gen2 CorCap™, que es autoajutable y se implanta de modo poco invasivo por toracotomía y del que ya se han colocado unos 20 dispositivos en Estados Unidos, y un «dispositivo» aún en fase experimental o preclínica, el Algisyl-LVR (Symphony Medical). Se trata de un hidrogel de alginato, absorbible y biocompatible, que se inyecta directamente en el miocardio; consigue reducir el tamaño y restaurar la geometría del VI, así como prevenir su progresiva dilatación.

Restauración quirúrgica de la morfología del ventrículo izquierdo

Continúa la polémica creada tras la publicación en 2009 de los resultados de la hipótesis 2 del estudio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). La restauración del VI asociada a la revascularización quirúrgica coronaria no mejora los síntomas o la capacidad de ejercicio y tampoco disminuye la mortalidad ni los reingresos por causa cardíaca¹⁸. Diversos trabajos posteriores analizaron en profundidad las limitaciones del STICH que cuestionan la validez real de sus conclusiones; también aparecieron algunos subanálisis del propio estudio en los que se defendía la aplicabilidad de los resultados a la mayoría de los pacientes¹⁹, pero no se ha llegado a un punto de acuerdo y las dos posturas permanecen por ahora inalteradas.

En un demoleador editorial titulado «*The STICH trial unravelled*», Buckberg et al²⁰ revisan diversos aspectos del planteamiento teórico del estudio (criterios de inclusión y factibilidad, métodos de medición de volúmenes, demostración de acinesia/discinesia, criterios quirúrgicos de reducción de volumen y mejoría de la FE) y los comparan con los datos reales recogidos en los pacientes reclutados, y observan una discrepancia que demuestra, a su entender, que el STICH fracasó a la hora de alcanzar los objetivos propuestos, por lo que debería plantearse otro ensayo clínico que se realice de forma precisa y con una

metodología basada en la evidencia para definir las indicaciones de la restauración quirúrgica en subgrupos de pacientes con IC.

De su análisis se desprende también algo que parece evidente a la luz de diversas publicaciones que siguen apareciendo: los pacientes del STICH no son los pacientes sobre los que se había informado previamente en las grandes series de restauración quirúrgica, tanto en centros que acumulan gran experiencia como en el registro RESTORE. Isomura et al²¹, en una serie que incluye 8 años de experiencia, demuestran que la restauración ventricular es inefectiva a largo plazo si no se logran reducciones de volumen $> 33\%$ o si se deja un VTS indexado > 90 ml/m², lo que corrobora la relevancia que tiene el volumen residual como factor predictor de éxito tras la cirugía de restauración²².

Sin intención de avivar la polémica, lo cierto es que la referida a la restauración ventricular no ha sido la única conclusión sorprendente derivada del STICH pues, según demuestran Velázquez et al, no hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa entre los pacientes con tratamiento médico solo y aquellos con tratamiento médico y revascularización quirúrgica asociada²³, así que quizá debamos tomar con cautela las conclusiones de los diferentes brazos del ensayo a pesar de la insistencia del comité ejecutivo en presentarlas como claras, ajustadas a la buena práctica y, sobre todo, basadas en la evidencia²⁴. Incluso V. Dor, uno de los cirujanos con mayor experiencia en este tipo de cirugía y creador de una técnica de restauración quirúrgica del VI, ha demostrado que la reconstrucción ventricular es beneficiosa y tiene efectos favorables también en pacientes que habrían sido excluidos del STICH por falta de vasos revascularizables, situación clínica inestable (infarto agudo de menos de 1 mes, necesidad de inotrópicos o balón de contrapulsación) o escaras múltiples. En 117 pacientes se logró una mejoría de FE del 26 al 40% y una reducción de volúmenes de 180 a 81 ml/m² (VTD indexado) y de 96 a 50 ml/m² (VTS indexado), con una mortalidad hospitalaria de tan sólo 2 pacientes y una pérdida de otros 2 al año²⁵.

TÉCNICAS DE SUSTITUCIÓN: ASISTENCIA CIRCULATORIA

La experiencia con soporte mecánico crónico ha demostrado de forma consistente que la mayoría de muertes ocurren antes del alta hospitalaria y se relacionan con complicaciones postoperatorias. Es fundamental definir protocolos más precisos para la estratificación de riesgo tras el implante de un dispositivo de asistencia ventricular (VAD) para seleccionar candidatos con resultados óptimos. Son especialmente interesantes las escalas de riesgo específicas, derivadas de series de pacientes con VAD como puente a trasplante o como indicación definitiva.

El año pasado se publicó un score nuevo, simple y de diseño sólido, desarrollado en la Universidad de Münster²⁶, que viene a complementar los que ya se estaban utilizando (Seattle Heart Failure Model, Columbia Risk Scale, Destination Therapy Risk Score). Está diseñado para predecir la mortalidad en la UVI tras el implante de un VAD y lo integran 13 factores de riesgo demográficos, clínicos y de laboratorio; puede alcanzar un total de 50 puntos y define tres estratos de riesgo: bajo (< 15 puntos), con mortalidad del 16%; medio (16-30 puntos), el 48%, y alto (> 30 puntos), con mortalidad del 65%.

En enero de 2010, el HeartMate II® (Thoratec Corporation, Pleasanton, California, Estados Unidos) obtuvo la acreditación de la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) como asistencia definitiva, y es el único modelo que actualmente la tiene. Sin duda, este logro ha ampliado las posibilidades de tratamiento; quizá por ello, el 3.º Informe INTERMACS²⁷ se dedica de forma monográfica a la evolución de la asistencia definitiva en Estados Unidos (385 pacientes de los 2.506 adultos implantados hasta septiembre de 2010). El 80% de los pacientes se encontraba en niveles INTERMACS 2 a 4. Las indicaciones principales para terapia de destino fueron edad avanzada, disfunción renal y alto índice de masa corporal, aunque resultaban potencialmente modificables en el 50% de casos. De hecho, se tras-

plantó o se retiró el dispositivo por recuperación ventricular al 10%. La supervivencia total a 1 año fue del 67%, y a los 2 años, el 46%, pero si el dispositivo empleado es de flujo continuo, la supervivencia mejora hasta el 75%, lo que confirma el buen resultado de estos modelos como terapia de destino.

Se han publicado los datos del estudio multicéntrico europeo con 25 pacientes y un soporte acumulado de 6,7 pacientes-año con el Synergy® de CircuLite, microbomba que se implanta por cirugía mínimamente invasiva, con la que se ha demostrado mejoría hemodinámica y clínica desde el primer día, con un incremento significativo en la presión arterial y en el índice cardiaco y un marcado descenso en las presiones pulmonares y capilar pulmonar²⁸. Si los datos se confirman en posteriores estudios, grupos de pacientes no tan graves (clase funcional NYHA IIIB o inicios de IV) podrían beneficiarse de este soporte circulatorio parcial a medio-largo plazo.

La asistencia mecánica en la IC crónica en España comienza a abrirse camino de manera firme. Existen ya varios casos de implante de dispositivos de flujo continuo como terapia definitiva y también se ha iniciado el soporte circulatorio ambulatorio a medio plazo en espera de trasplante cardiaco (TC). La experiencia es todavía corta, pero posiblemente en los próximos años puedan darse ya datos sobre series concretas.

AVANCES MÁS RECIENTES EN EL ÁREA DEL TRASPLANTE CARDIACO

Nuevos fármacos

Desde la aparición de los inhibidores de los receptores de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*), no ha habido novedades notables en la farmacoterapia del TC que se hayan trasladado a la práctica clínica diaria. Sin embargo, en la actualidad asistimos a una serie de productos que podrían suponer una nueva era en las pautas de inmunosupresión. Son los llamados productos biológicos, entre ellos, el belatacept. Este fármaco actúa bloqueando la interacción CD28-B7, que es una molécula coestimuladora esencial para la activación de las células T.

El belatacept ha sido aprobado por la FDA para la prevención del rechazo agudo en el trasplante renal en combinación con basiliximab, corticoides y micofenolato, después de ser evaluado en dos ensayos de fase 3, abiertos, aleatorizados, multicéntricos y controlados: BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) y BENEFIT-EXT (EXTended criteria donors), que incluyeron respectivamente a 666 y 543 pacientes trasplantados renales^{29,30}. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a tres grupos de tratamiento: terapia con belatacept más intensa o menos intensa o terapia estándar de ciclosporina. El objetivo primario era un combinado de supervivencia del paciente/injerto, grado de deterioro de la función renal y la incidencia de rechazo agudo. A los 12 meses los regímenes con belatacept se asociaron a una función renal superior, un mejor perfil cardiovascular y metabólico y similar supervivencia del paciente/injerto, a pesar de una mayor tasa de rechazo agudo. También se observó que el riesgo de sufrir un trastorno linfoproliferativo postrasplante era mayor para los pacientes que no han estado expuestos al virus de Epstein-Barr, por lo que su uso debe restringirse a pacientes con exposición previa a ese virus.

Otros fármacos biológicos que podrían ser útiles en el TC son los antagonistas de la integrina. Las integrinas son receptores que se encuentran en la superficie de las células y que han sido identificados en linfocitos T, linfocitos B, neutrófilos y macrófagos³¹. Su función es facilitar la adhesión entre dichas células y las células presentadoras de antígenos, y tienen un papel vital en la activación de los leucocitos y su movilización a los focos de inflamación; por ello se perfilan como posibles dianas terapéuticas para la inmunosupresión. Algunos antagonistas de las integrinas se han probado en modelos murinos de TC,

y se ha demostrado su eficacia para evitar el rechazo agudo y también que disminuye la enfermedad vascular del injerto.

Los ensayos clínicos iniciales se han realizado con anticuerpos contra la integrina LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen*) como el odulimomab y el efalizumab. En un estudio piloto, el odulimomab se demostró tan efectivo como la globulina antitimocítica en la prevención del rechazo agudo³². El efalizumab se empleó en un ensayo multicéntrico en que se aleatorizó a los pacientes a dosis altas de efalizumab o a dosis bajas, en pacientes trasplantados renales *de novo* tratados bien con mitad de dosis de ciclosporina/sirolimus/prednisona, bien con dosis habituales de ciclosporina/micofenolato/prednisona. En este ensayo se encontró que, pese a utilizarse la mitad de dosis de ciclosporina y sirolimus, la tasa de rechazo en los regímenes que empleaban efalizumab era similar a la tasa de rechazo de controles históricos tratados con dosis plenas de inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, cuando se empleaban dosis altas de efalizumab y dosis plenas de ciclosporina/micofenolato/prednisona, en cerca de un 30% de los pacientes se desarrollaba enfermedad linfoproliferativa³³.

Por otra parte, desde que en 2003 se comercializó el efalizumab para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, se ha observado que el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva aumenta según aumenta el número de dosis recibidas, por lo que se ha propuesto que los antagonistas de la integrina podrían tener un papel como terapia de inducción³⁴.

PROBLEMA DE LOS PACIENTES SENSIBILIZADOS

Hablamos de pacientes sensibilizados cuando presentan anticuerpos contra antígenos HLA (*human leukocyte antigens*) determinados por PRA (*panel-reactive antibody*) en cantidad $\geq 10\%$. Según el registro del 2010 de la ISHLT, el porcentaje de pacientes que reciben un TC sensibilizados ha aumentado en la última década (el 7,8% en pacientes trasplantados antes de 2001 y el 9% después; $p < 0,0063$)³⁵. Entre las posibles explicaciones del citado incremento, está el uso cada vez más frecuente de la asistencia ventricular como puente al TC³⁶.

Este hecho tiene especial relevancia si pensamos la implicación pronóstica que puede suponer. En el análisis multivariable de mortalidad al año del trasplante, la presencia de un PRA $> 10\%$ está en el límite de la significación estadística (riesgo relativo [RR] = 1,17; IC95%, 0,99-1,40; $p = 0,07$), pero cuando se analiza en el grupo de edad entre los 31 y los 60 años, es RR = 1,41 ($p < 0,01$) y entre los 61 y los 75, RR = 1,74 ($p = 0,0078$)³⁵.

Por ello se han utilizado diferentes abordajes para tratar a pacientes sensibilizados, que incluyen combinaciones de fármacos empleados en la inmunosupresión de manera habitual con otras estrategias como la retirada directa de anticuerpos circulantes con la plasmáferesis, inactivación de los anticuerpos con la administración de inmunoglobulinas intravenosas y depleción de linfocitos B con rituximab. Hasta la fecha no hay datos concluyentes que avalen una determinada estrategia sobre otra³⁷.

Entre los últimos fármacos probados en la desensibilización está el bortezomib, un inhibidor selectivo de la proteasoma 26S, ampliamente empleado en el tratamiento del mieloma múltiple, pero con una eficacia dudosa por su efecto rebote tras suspenderlo y con efectos secundarios graves³⁸.

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS

Uno de los hechos más notables respecto al rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es que su definición ha cambiado. Hasta la Conferencia de Consenso de la *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT)³⁹, que se celebró en abril de 2010, para hablar de RMA era precisa la presencia de disfunción del injerto y/o anticuerpos circulantes específicos antidonante.

Según publicaciones recientes, el RMA probado por biopsia asintomático (sin disfunción cardiaca) se asocia a mayor mortalidad y pro-

bilidad de presentar enfermedad vascular del injerto⁴⁰. Por otro lado, no siempre se encuentran anticuerpos circulantes específicos antidonante en presencia de RMA.

La idea es que podemos considerar el RMA como un espectro clínico-patológico que comienza con una respuesta latente humoral con anticuerpos circulantes y que progresa a una fase silente de depósito de C4d, un estado subclínico con cambios histológicos hasta la aparición de síntomas.

En esta conferencia se acordó que el diagnóstico de RMA debe realizarse según criterios que combinen aspectos histopatológicos e inmunopatológicos. También se describió la periodicidad con la que deben realizarse las biopsias endomiocárdicas y la determinación de anticuerpos circulantes y cuáles son las actitudes terapéuticas recomendadas para el tratamiento del RMA.

CONCLUSIONES

Los buenos resultados en morbilidad alcanzados por la eplerenona y la ivabradina en los ensayos SHIFT y EMPHASIS-HF hacen pensar que ambos fármacos se reflejarán en las recomendaciones clínicas de las principales sociedades científicas cardiológicas para su incorporación a la práctica clínica diaria.

Los últimos ensayos sobre telemonitorización en pacientes con IC crónica han resultado poco alentadores. Por ello, hay debate abierto sobre su utilidad en el manejo diario de estos pacientes. Hacen falta más estudios o nuevos planteamientos que nos ayuden a aclarar el papel exacto de la telemedicina en la gestión de estos pacientes.

Las técnicas quirúrgicas de reparación ventricular aún no han hallado su lugar exacto. Parece evidente que los estudios muestran que hay subgrupos concretos en los que podrían ser efectivas, aunque aún no se han perfilado completamente. Los próximos años son esperanzadores para conocer la expansión de estas técnicas.

La asistencia mecánica ha entrado en España de manera lenta pero progresiva. Existen varios casos de implante de dispositivos de flujo continuo como terapia definitiva y se ha iniciado el soporte circulatorio ambulatorio a medio plazo en espera de TC. La experiencia es todavía corta, pero se incrementa rápidamente, por lo que en los próximos años conoceremos datos sobre su evolución y su capacidad terapéutica real.

Existen nuevos grupos farmacológicos para los trasplantados cardíacos que quizá tengan una traducción clínica a medio plazo. Son los denominados inmunosupresores «biológicos». De entre ellos, el belatacept podría ser útil en determinados subgrupos de pacientes (virus de Epstein-Barr positivo).

El porcentaje de pacientes con anticuerpos preformados contra antígenos del HLA está aumentando de forma importante. Se cree que es debido a la utilización cada vez mayor de dispositivos de asistencia ventricular. La repercusión en la morbilidad y la estrategia que hay que adoptar ante ello (fármacos/técnicas) tendrán que definirse en los próximos años.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
- Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1606-10.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;63:364-11-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EMPHASIS patients with baseline left ventricular ejection fraction <or=30%. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:295-301.
- Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:910-1.
- Chaudhry SI, Barton B, Mattera J, Spertus J, Krumholz HM. Randomized trial of Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes (Tele-HF): study design. *J Card Fail*. 2007;13:709-14.
- Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2301-9.
- Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Antony R, Pellicori P, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:460-5.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M et al. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1354-62.
- Takeda K, Taniguchi K, Shudo Y, Kainuma S, Hamada S, Matsue H, et al. Mechanism of beneficial effects of restrictive mitral annuloplasty in patients with dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;122:S3-9.
- Ten Brinke EA, Klautz RJ, Tulner SA, Verwey HF, Bax JJ, Delgado V, et al. Clinical and functional effects of restrictive mitral annuloplasty at midterm follow-up in heart failure patients. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1913-20.
- Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, et al. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *Am J Cardiol*. 2011;106:395-401.
- Bredin F, Franco-Cereceda A. Midterm results of passive containment surgery using the Acorn CorCap Cardiac Support Device in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2010;25:107-12.
- Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, et al. Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011, January 26 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.10.051.
- Speziale G, Nasso G, Piancone F, Generali K, Paterno C, Miccoli A, et al. One-year results after implantation of the CorCap for dilated cardiomyopathy and heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1356-62.
- Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360:1705-17.
- Almenar L, Díaz Molina B, Comín Colet J, Pérez de la Sota E. Temas de actualidad en cardiología 2010: Insuficiencia cardiaca y trasplante. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64 Supl 1:42-9.
- Buckberg G, Athanasuleas CL, Wechsler AS, Beyersdorf F, Conte JV, Strobeck JE. The STICH trial unravelled. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1024-7.
- Isomura T, Hoshino J, Fukada Y, Kitamura A, Katahira S, Kondo T, et al. Volume reduction rate by surgical ventricular restoration determines late outcome in ischemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:423-31.
- Witkowski TG, Ten Brinke EA, Delgado V, Ng AC, Bertini M, Marsan NA, et al. Surgical ventricular restoration for patients with ischemic heart failure: determinants of two-year survival. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:491-8.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
- Rouleau JL, Michler RE, Velazquez EJ, Oh JK, O'Connor CM, Desvigne-Nickens P, et al. The STICH trial: evidence-based conclusions. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1028-30.
- Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favourable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:905-16.
- Klotz S, Vahlhaus C, Riehl C, Reitz C, Sindermann JR, Scheld HH. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:45-52.
- Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:115-23.
- Klotz S, Meyns B, Simon A, Wittwer T, Rahmanian P, Schlensak C, et al. Partial mechanical long-term support with the CircuLite Synergy pump as bridge-to-transplant in congestive heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58 Suppl 2: S173-8.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010;10:535-46.
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010;10:547-57.
- Evans R, Patzak I, Svensson L, De Filippo K, Jones K, McDowall A, Hogg N. Integrins in immunity. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt2):215-25.
- Hourmant M, Bedrossian J, Durand D, Lebranchu Y, Renoult E, Caudrelier P, et al. A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1

- monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation*. 1996;62:1565-70.
33. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K, et al. A Phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD 11, anti-LFA.1 in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;1770-7.
 34. Kitchens WH, Larsen CP, Ford ML. Integrin antagonists for transplant immunosuppression: panacea or peril? *Immunotherapy*. 2011;3:305-7.
 35. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1089-103.
 36. Drakos SG, Kfoury AG, Kotter JR, Reid BB, Clayson SE, Selzman CH, et al. Prior human leukocyte antigen-allosensitization and left ventricular assist device type affect degree of post-implantation human leukocyte antigen-allosensitization. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:838-42.
 37. Velez M, Johnson MR. Management of allosensitized cardiac transplant candidates. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009;23:235-47.
 38. Weston M, Rolfe M, Haddad T, Lopez-Cepero M. Desensitization protocol using bortezomib for highly sensitized patients awaiting heart or lung transplants. *Clin Transpl*. 2009;393-9.
 39. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252-69.
 40. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleston MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:417-22.