

## Temas de actualidad en insuficiencia cardiaca

Josep Comín Colet<sup>a</sup>, Roberto Muñoz Aguilera<sup>b</sup>, José J. Cuenca Castillo<sup>c</sup> y Juan F. Delgado Jiménez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Programa de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía Cardiaca. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

En el presente artículo se presentan los avances más destacados en el campo de la insuficiencia cardiaca en el último año. Se exponen las principales novedades en el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica tanto en los aspectos más relevantes de los nuevos modelos de gestión del paciente con insuficiencia cardiaca crónica como en los avances farmacológicos y en el uso y la indicación de dispositivos en estos pacientes. También se revisan los nuevos adelantos en el abordaje de la insuficiencia cardiaca en su fase más avanzada, con especial énfasis en la fase aguda. Los nuevos enfoques del manejo quirúrgico de la insuficiencia cardiaca, incluyendo en este apartado las nuevas aportaciones en el campo de las asistencias circulatorias, merecen un papel destacado en esta actualización.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardiaca. Reducción ventricular. Asistencia circulatoria. Fármacos. Resincronización.*

### Advances in Heart Failure

This article reports on the most significant developments in the field of heart failure in the past year. Principal innovations in the management of chronic heart failure are explained, including the most important features of new management models for patients with chronic heart failure and the main advances in drug therapy and in the use of and indications for cardiac devices in these patients. In addition, recent progress in the treatment of advanced heart failure, with particular emphasis on acute heart failure, is reviewed. Novel approaches to the surgical management of patients with heart failure, including new contributions in the field of the circulatory support, are also highlighted in this update.

**Key words:** *Heart failure. Surgical ventricular restoration. Circulatory support. Drugs. Cardiac resynchronization.*

## INTRODUCCIÓN

El reto de los profesionales dedicados a la cardiología se pone especialmente de manifiesto en el abordaje del paciente que sufre insuficiencia cardiaca. A pesar de los numerosos avances en el manejo de este síndrome, los pacientes siguen experimentando el impacto negativo en su pronóstico y su calidad de vida. En esta revisión, pretendemos concentrar los elementos que suponen un avance en el manejo de esta temible afección, abarcando desde su fase más crónica en aspectos de modelos de gestión y tratamiento hasta su fase más aguda, tanto en los aspectos médicos como en los quirúrgicos más relevantes. La profusión de datos que cada año nos aportan los estudios publicados limita en esta edición el espacio dedicado al trasplante cardiaco, aspecto que ha sido ampliamente abordado por REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA con la publi-

cación del consenso sobre trasplante cardiaco, así como con el registro de tumores, y que en futuras revisiones recibirá un tratamiento más exhaustivo.

### INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: NUEVOS ENFOQUES EN EL MANEJO Y LA GESTIÓN DE LOS PACIENTES

A medida que los avances médicos y quirúrgicos dirigidos al tratamiento de la insuficiencia cardiaca han ido progresando, ha surgido la necesidad de desarrollar nuevos modelos de gestión de los pacientes en la fase crónica de la enfermedad. En este sentido, el desarrollo de programas de gestión de enfermedad crónica dirigida a la insuficiencia cardiaca ha motivado el interés en la creación de unidades o programas de insuficiencia cardiaca, avalando este modelo los resultados favorables puestos de manifiesto en diversos estudios y metanálisis. El estudio COACH<sup>1</sup> (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure), publicado este año, estaba llamado a ser el estudio definitivo al respecto. Este estudio fue un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, en el que se reclutó a 1.023 pacientes después de un ingreso

Correspondencia: Dr. J. Comín Colet.  
Programa de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital del Mar (IMAS).  
Pg. Maritim, 25-29. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jcomin@hospitaldelmar.cat

**ABREVIATURAS**

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis.

DAICC: descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca crónica.

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

ICA: insuficiencia cardiaca aguda.

ICAV: insuficiencia cardiaca avanzada.

ICC: insuficiencia cardiaca crónica.

TRC: terapia de resincronización cardiaca.

por insuficiencia cardiaca y en el que se los asignó a tres estrategias: grupo control (pacientes manejados por cardiólogos), grupo intervención básico (manejo por cardiólogo y intervención educativa por enfermería) y grupo intervención intensiva (intervención como en el grupo precedente pero de mayor intensidad). Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses; el objetivo primario era un combinado de muerte o rehospitalización por insuficiencia cardiaca. Los pacientes incluidos eran mayores (71 años de media), el 50% de ellos pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa. Los resultados mostraron la ausencia de efecto de la intervención de enfermería en términos del objetivo primario combinado (el 42% en el grupo control, el 41% en el grupo básico y el 38% en el grupo intensivo; sin significación estadística). Hubo una tendencia no significativa a menor mortalidad en el grupo intervención combinado respecto del grupo control (razón de riesgo = 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,66-1,08;  $p = 0,18$ ), aunque el grupo intervención tuvo mayor número de hospitalizaciones. Estos resultados más bien decepcionantes contrastan con los obtenidos en otros estudios publicados anteriormente. La explicación de estas diferencias se fundamenta en diversos puntos. En primer lugar, el grupo control en este estudio tuvo un manejo con un estándar de cuidado de alto nivel, por lo que posiblemente se alcanzó un efecto techo en lo que respecta al manejo terapéutico, lo que hace difícil demostrar un beneficio en objetivos duros más allá de lo habitual. En segundo lugar, este estudio fue diseñado para evaluar solamente uno de los componentes de los que consta un programa de gestión de patologías, que es el componente de potenciación del autocuidado y monitorización de síntomas por enfermería, lo que se viene a denominar *self-management*. Es posible que intervenir solamente en ese aspecto no sea suficiente para reducir objetivos duros y que el beneficio de un programa de gestión de patologías se fundamente en la combinación de su componente de *self-management* y de sistematiza-

ción del cuidado médico con adherencia alta a las guías clínicas de manejo basadas en la evidencia. En cualquiera de los casos, este estudio pone de manifiesto que en el campo de los programas de gestión de patologías no hay «efecto de clase» y que cada modelo debe evaluarse en su contexto sanitario.

En contraposición a estos resultados, dos metaanálisis publicados han abierto la esperanza en la gestión de la insuficiencia cardiaca usando la telemedicina. En concreto, Chaudry et al<sup>2</sup> evaluaron en su estudio la utilidad de la telemonitorización de pacientes con insuficiencia cardiaca a partir de diversos ensayos publicados. En concreto hallaron cinco estudios que evaluaron la monitorización de síntomas por teléfono, uno que valoró la monitorización automatizada de signos y síntomas por teléfono y otro estudio que probó el uso de la monitorización fisiológica automatizada. Considerados en general, se objetivó una reducción de riesgo de muerte o ingreso, resultados favorables que fueron más evidentes en los estudios que incluyeron a pacientes con mayor riesgo. Se observó mayor coste-beneficio en las intervenciones menos sofisticadas. En esta línea, Clark et al<sup>3</sup> publicaron un metaanálisis que, además de considerar los estudios que evaluaron la telemonitorización, incluyó ensayos que implicaran alguna forma de teleintervención estructurada, fundamentalmente telefónica. Identificaron 14 ensayos con una metodología adecuada para el análisis, lo que supuso 4.262 pacientes evaluados. Esos autores observaron una reducción del 21% en riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca y una reducción del 20% del riesgo de muerte en los pacientes que fueron reclutados en las ramas de teleintervención y/o telemonitorización. En esa misma dirección, los autores observaron una mejoría en calidad de vida y reducción de costes en los pacientes que recibieron una intervención basada en la telemedicina, aspectos todos ellos que invitan a pensar en un cierto rol de las nuevas tecnologías en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

### **INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS**

Durante el último año, se han publicado observaciones interesantes para mejorar la prescripción de los bloqueadores beta (BB) en la insuficiencia cardiaca crónica (ICC).

La eficacia y seguridad de su empleo antes del alta, en enfermos con disfunción sistólica (DSVI) hospitalizados por insuficiencia cardiaca, ha sido demostrada en diversos estudios; sin embargo, la utilización de BB en este contexto es baja. Los datos del programa OPTIMIZE-HF (Organized Program To Initiate Life-Saving Treatment In Hospi-

talized Patients With Heart Failure) muestran que, en la práctica clínica habitual, el porcentaje de pacientes elegibles para el tratamiento con BB está en torno al 90%, que su utilización es segura incluso en pacientes de mayor edad y con más comorbilidad que los incluidos en los ensayos clínicos, que no incrementa el riesgo de reingreso precoz y que disminuye la mortalidad y la muerte/rehospitalización a 60-90 días. Además, la tasa de tratamiento extrahospitalario con BB es 3 veces mayor cuando éste se comienza antes del alta<sup>4</sup>. Del mismo modo, continuar el tratamiento con BB durante el ingreso por ICC descompensada respetando las contraindicaciones clásicas se asocia a una menor mortalidad y al mantenimiento del tratamiento durante el seguimiento extrahospitalario en más del 90% de los pacientes, comparado con suspenderlo<sup>5</sup>.

Un estudio observacional realizado en una población de pacientes con ICC grave y depresión, confirma que ésta es un determinante de la supervivencia de este tipo de pacientes e indica que el beneficio en el pronóstico otorgado por el tratamiento con BB sólo se obtiene en los enfermos que reciben tratamiento concomitante con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El efecto parece ser neutro cuando los BB se usan aisladamente y negativo si se asocian a antidepresivos tricíclicos o a inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina<sup>6</sup>. Los autores postulan como hipótesis que se produciría sinergia entre el efecto de los BB y la estimulación de receptores 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>2</sub> en el miocardio, que debería ser estudiada en ensayos prospectivos aleatorizados y controlados.

## Anemia e ICC

El último año, los datos publicados contribuyen a reactivar la controversia y la incertidumbre acerca del papel de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y del hierro en el tratamiento de la anemia en la ICC.

El estudio STAMINA-HeFT<sup>7</sup> (Study In Anemia Heart Failure trial), doble ciego, es el mayor realizado hasta la fecha con AEE<sup>8,9</sup>. Se incluyó a 319 enfermos con ICC secundaria a DSVI sintomática y hemoglobina entre 9 y 12,5 g/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o darbopoyetina alfa subcutánea cada 2 semanas durante 1 año. El tratamiento con darbopoyetina alfa fue muy bien tolerado, similar al placebo, y consiguió elevar y mantener las concentraciones de hemoglobina en el rango prefijado ( $14 \pm 1$  g/dl). Sin embargo, y a diferencia de lo referido en pequeños estudios no controlados previos<sup>10,11</sup>, no se alcanzó el objetivo primario (mejoría en la capacidad funcional medida mediante prueba de esfuerzo) ni los secundarios (cambio en

la clase funcional de la New York Heart Association [NYHA] y mejoría en los tests de calidad de vida) evaluados a las 27 semanas. El estudio no fue diseñado para evaluar objetivos clínicos mayores prospectivamente, pero el análisis de eficacia preestablecido mostró una tendencia a un menor riesgo del grupo tratado con darbopoyetina en el objetivo compuesto de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por ICC. En la actualidad, no contamos con datos concluyentes sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo del empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes con ICC y anemia. Son necesarios estudios a gran escala para definir el beneficio real de la corrección de la anemia, el umbral de hemoglobina a alcanzar y el que justifique el comienzo del tratamiento. El estudio RED-HF (Reduction Of Events With Darbepoetin Alfa In Heart Failure), actualmente en marcha, aportará información relevante al respecto.

Se han publicado dos estudios sobre los efectos del tratamiento intravenoso con hierro solo<sup>12,13</sup>. En el primero, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, la administración de 200 mg semanales durante 5 semanas produjo a los 6 meses un incremento de la hemoglobina de 1,4 g/dl, con mejoría del aclaramiento de creatinina, calidad de vida y test de 6 min, disminución de los valores de NT-proBNP y proteína C reactiva y mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En el segundo, el estudio FERRIC-HF (Ferric Iron Sucrose In Heart Failure trial), se evaluó la capacidad funcional en sujetos con déficit de hierro con o sin anemia. Se obtuvo incremento en la ferritina y mejoría en la clase funcional de la NYHA, sin elevación de la hemoglobina. Los pacientes anémicos mejoraron su máximo consumo de O<sub>2</sub>. En conjunto estos estudios y el de Bolger et al<sup>14</sup> indican beneficios clínicos del tratamiento con hierro. Sin embargo, hace falta definir el papel del tratamiento con hierro en los enfermos anémicos con ICC en ensayos aleatorizados, controlados con placebo y de tamaño adecuado. Los estudios en marcha, como IRON-HF (Iron Supplementation In Heart Failure Patients With Anemia) con hierro sacarato intravenoso y el estudio FAIR-HF (Ferinject Assessment In Patients With Iron Deficiency And Chronic Heart Failure) con hierro carboximaltosa intravenoso, contribuirán a ello.

## Estatinas en ICC

La indicación de estatinas para el tratamiento de la ICC no está establecida, aunque existen múltiples argumentos favorables basados en sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiarrítmicos y en la función endotelial, la angiogénesis, el remodelado cardíaco o la activación neurohumoral.

Se ha publicado el estudio CORONA<sup>15</sup> (Controlled Rosuvastatin Multinational Study In Heart Failure), en el que más de 5.000 enfermos con DSVI de origen isquémico, ICC sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) bien tratada, edad avanzada (más del 40% eran mayores de 75 años) y comorbilidad importante fueron aleatorizados a recibir 10 mg de rosuvastatina o placebo y seguidos durante una media de 32,8 meses. No se alcanzó el objetivo primario de reducir la combinación de muerte cardiovascular o infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebrovascular. Tampoco se afectaron las tasas de muerte por ICC y por muerte súbita. No obstante, se redujo el número total de hospitalizaciones por cualquier causa, por causas cardiovasculares, y concretamente por ICC, y no se evidenció ningún efecto deletéreo en el músculo cardiaco o el esquelético, ni relacionado con la reducción de la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en pacientes sin hipercolesterolemia. Por lo tanto, no parece que se refuerce la hipótesis de que el uso de estatinas pudiera condicionar un empeoramiento de la ICC. Los resultados negativos del CORONA podrían explicarse por las características de la población seleccionada, pero es una argumentación especulativa.

Un metaanálisis reciente<sup>16</sup>, realizado para evaluar los efectos de las estatinas en la supervivencia en ICC, indica que confieren una reducción significativa del riesgo relativo de muerte de un 26% y que el efecto protector afecta por igual a los pacientes isquémicos y a los no isquémicos. Teniendo en cuenta las limitaciones de los metaanálisis y las diferencias en los resultados de los distintos estudios, en la actualidad no se puede recomendar la utilización sistemática de estatinas como tratamiento de la ICC. El estudio GISSI-HF<sup>17</sup> (Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico-Insufficienza Cardiaca) será una pieza clave para definir el papel de las estatinas en la ICC de cualquier etiología.

## Fármacos emergentes en el tratamiento de la ICC

### *Sildenafil*

Dos estudios sobre los efectos de la administración de sildenafil en pacientes con ICC secundaria a DSVI ofrecen resultados positivos con mejoría de la capacidad de ejercicio, calidad de vida, eficiencia ventilatoria, máximo consumo de O<sub>2</sub> y reducción de la presión pulmonar<sup>18,19</sup>. La probabilidad de un efecto inotrópico positivo, ligado a la inhibición de la fosfodiesterasa, debería estudiarse antes de proceder a realizar grandes ensayos clínicos, por su conocido potencial deletéreo<sup>20</sup>.

### *Oxipurinol*

El estudio OPT-CHF<sup>21</sup> (Oxypurinol Compared With Placebo for Class III-IV NYHA Congestive Heart Failure) valoró la capacidad del inhibidor de la xantina oxidasa oxipurinol (600 mg/día) para producir mejoría del objetivo clínico combinado que incluyó mortalidad, morbilidad y calidad de vida por ICC en pacientes con DSVI, en clase funcional III-IV NYHA y en tratamiento médico óptimo. Los resultados fueron negativos.

## RESINCRONIZACIÓN

La actualidad en terapia de resincronización cardiaca (TRC) puede centrarse en los hallazgos respecto al papel de la ecocardiografía en la selección de candidatos y la expansión de las indicaciones.

Se ha publicado el estudio multicéntrico PROSPECT<sup>22</sup> (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy), diseñado para definir si los parámetros ecocardiográficos de asincronía tienen utilidad para predecir la respuesta a la TRC. Se analizaron, de forma centralizada y enmascarada, 12 parámetros ecocardiográficos de asincronía en 426 enfermos con indicación clásica de TRC. Se consideró respuesta positiva a la TRC la mejoría en el Clinical Composite Score (que comprendía variables como ausencia de ingresos por insuficiencia cardiaca, mejoría de la clase funcional de la NYHA y mejoría de la puntuación en el Patient Global Assessment) y una reducción en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo  $\geq 15\%$  a los 6 meses. La conclusión final fue que, debido a sus limitadas sensibilidad y especificidad, ningún parámetro aislado podría recomendarse para mejorar la selección de los candidatos a TRC, ya que no discriminaron entre respondedores y no respondedores a la terapia. La alta variabilidad entre observadores y del observador en el análisis de los parámetros probablemente sea uno de los aspectos clave en estos resultados, y hace pensar que la complejidad tecnológica no permite el uso generalizado de los métodos utilizados. Por lo tanto, se debe seguir efectuando la indicación de TRC en función de los criterios clínicos y electrocardiográficos clásicos. Habrá que tener en cuenta, para la predicción de la respuesta, otros factores como la existencia y localización de escaras extensas y limitaciones de la anatomía venosa para una adecuada colocación del electrodo.

El estudio RethinQ (Resynchronization Therapy in Patients with Narrow QRS) es un ensayo a doble ciego para evaluar la eficacia de la TRC que se realizó en 172 pacientes con criterios estándar de indicación pero con QRS estrecho ( $< 130$  ms) y criterios ecocardiográficos de asincronía mecánica<sup>23</sup>. No se encontraron diferencias en la consecución del

objetivo primario (máximo consumo de O<sub>2</sub>) ni en los secundarios (calidad de vida, test de los 6 min o indicadores ecocardiográficos de remodelado inverso), por lo que actualmente no hay evidencia de beneficio de la TRC en pacientes con QRS estrecho.

Los datos iniciales del seguimiento de 12 meses del estudio REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) fueron presentados en el congreso ACC 2008. El estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego pretende evaluar el papel de la TRC en la progresión de la ICC en enfermos asintomáticos o ligeramente sintomáticos con QRS > 120 ms y DSVI. No se encontraron diferencias significativas en el objetivo primario definido como empeoramiento de un objetivo clínico compuesto (mortalidad total, hospitalización por ICC, activación de la TRC por empeoramiento, empeoramiento clase de la NYHA y baremo de valoración general del paciente). Sin embargo, se demostraron mejoras significativas en los parámetros que definen el remodelado ventricular izquierdo (volúmenes del ventrículo izquierdo y fracción de eyección) y disminución del riesgo de hospitalización por ICC en el grupo TRC. Cuando se evaluó en un análisis post-hoc, la mejoría con respecto al objetivo clínico compuesto se objetivó una diferencia significativa a favor del grupo TRC. Estos hallazgos indican que la TRC puede retrasar la progresión de la ICC a través de sus efectos en el remodelado ventricular.

## INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es uno de los problemas de salud pública más relevantes en Europa y Estados Unidos. A pesar de que en la última década se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento de la ICA, continúan aumentando la incidencia y la mortalidad, mientras se reducen en otras enfermedades cardiovasculares<sup>24</sup>.

### Fisiopatología

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) propuso una clasificación de los síndromes de ICA, basada en la forma de presentación<sup>25</sup>. Aunque es una clasificación útil, sobre todo por sus implicaciones pronósticas, hay superposiciones entre los cuadros clínicos y carece de implicaciones terapéuticas.

Así, surgen propuestas que apoyan la visión simplista que considera una ICA equivalente a una sobrecarga de líquidos. La ICA es un conjunto de síndromes clínicos con diferentes mecanismos fisiopatológicos. Distinguimos dos fundamentales: una descompensación aguda de una ICC (DAICC),

cuyo inicio puede ser un deterioro en la función contráctil y que conlleva, en este caso sí, una progresiva retención de fluidos; por otro lado, el denominado fallo vascular agudo, cuyo inicio es un incremento de la resistencia vascular periférica, sobreimpuesta o no (puede estar conservada) al deterioro de la contractilidad y que genera una redistribución (más que una acumulación) desde la circulación periférica hacia la pulmonar. Según registros como el ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), esta forma podría ser el tipo más común de ICA en población no seleccionada<sup>26,27</sup>. Este hecho tiene importancia, pues obliga a centrar el tratamiento en el perfil fisiopatológico dominante, lejos del uso generalizado e indiscriminado de diuréticos.

### Factores de riesgo

Un análisis de mortalidad y factores de riesgo sobre los datos de la encuesta europea de insuficiencia cardiaca (EuroHeart Survey on Heart Failure) se presentó en el Congreso de la ESC (Viena, Septiembre de 2007). Excluyendo el shock cardiogénico, la mortalidad hospitalaria de la DAICC fue del 5,3%. El riesgo de muerte se relacionó con sencillas variables clínicas: edad, presión arterial sistólica, insuficiencia renal, signos de hipoperfusión periférica y un síndrome coronario agudo como factor precipitante. Estas simples variables clínicas serán de ayuda para estratificar el riesgo y para diseñar estrategias de manejo.

En relación a la insuficiencia renal, hay nuevos datos del estudio ESCAPE<sup>28</sup> (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness). Los valores basales de función renal (y no el empeoramiento durante el ingreso) son los que se relacionan con reingreso y mortalidad. No encuentran correlación entre los valores hemodinámicos y la función renal basal. Tampoco la optimización de precargas y gasto cardiaco guiada por catéter reduce la incidencia de insuficiencia renal ni la mejora si está presente. Y es que, probablemente, la compleja fisiopatología de la insuficiencia renal en la ICA esté más relacionada con el deterioro neurohormonal que con los parámetros hemodinámicos de precarga y gasto cardiaco.

Al lado de estas variables clínicas convencionales, adquieren valor pronóstico los biomarcadores cardiacos de estrés (el péptido natriurético tipo B [BNP], el propéptido proBNP y su fracción NT-proBNP)<sup>29,30</sup> y de daño miocitario (troponina T y troponina I)<sup>31</sup>. Este último dato resulta especialmente interesante, pues un valor positivo de troponina I o T, en ausencia de cardiopatía isquémica, es una variable independiente de mortalidad hospitalaria.

## Tratamiento

En el último año se han producido escasas evidencias. Podemos distinguir nuevos datos sobre viejos fármacos y nuevas opciones terapéuticas. Dentro del primer grupo, es importante reseñar, como se ha comentado anteriormente, nuevos datos sobre el manejo de BB en la fase aguda de la descompensación a partir de los datos aportados por el programa OPTIMIZE<sup>5</sup>, según los cuales mantener el tratamiento con BB durante el ingreso se asociaría a una menor mortalidad en el seguimiento.

Los vasodilatadores son los fármacos de elección para el manejo de la ICA que cursa con presión arterial sistólica normal o elevada. Recientemente se ha impulsado un replanteamiento sobre el uso de vasodilatadores, probablemente por el escaso beneficio aportado por los inotrópicos. Así se han aportado datos modestos pero positivos sobre el empleo de nitroprusiato como opción válida en el tratamiento de la ICA<sup>32</sup>.

El empleo de nesiritida se ha visto rodeado de dudas sobre su eficacia y seguridad. Los resultados del estudio FUSION II (Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide in Advanced Heart Failure), que en pacientes con ICA compara nesiritida con placebo en cuanto a mortalidad y rehospitalización a 3 meses, se han mostrado neutros<sup>33</sup>. Actualmente hay ensayos clínicos en marcha que clarificarán la posición de este fármaco en el tratamiento de la ICA.

Tolvaptán, antagonista selectivo del receptor V2 de vasopresina, facilita la eliminación renal de agua libre (acurético). El estudio EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan), ha permitido evaluar el efecto de tolvaptan versus placebo en pacientes con DAICC y congestión. En el día 7 de tratamiento o al alta, tolvaptán fue superior para reducir peso y mejorar los síntomas, aunque no el estado clínico general. Tolvaptán puede ser una opción terapéutica atractiva en pacientes con congestión, sobre todo en caso de hiponatremia<sup>34</sup>.

Un mecanismo interesante en el tratamiento de la DAICC, sobre todo en caso de insuficiencia renal, es el antagonismo del receptor A1 de la adenosina<sup>35</sup>. Rolofyline, un antagonista selectivo del receptor A1 de Adenosina, ha sido evaluado en un estudio de escala de dosis y control con placebo<sup>36</sup>. Una dosis de 30 mg de *rolofyline*, vía intravenosa durante 4 h en 3 días consecutivos, en DAICC y ligero-moderado deterioro de la función renal, fue la dosis más efectiva. Aunque el estudio no estaba diseñado para ello, *rolofyline* tuvo menor mortalidad y rehospitalización durante los 2 meses de seguimiento. En el momento actual está iniciándose un estudio pronóstico comparando placebo con 30 mg de *rolofyline*.

El tratamiento inotrópico es un elemento tradicional del tratamiento de la ICA. Aunque su seguridad ha sido cuestionada debido a una mayor mortalidad, el empleo de inotrópicos es necesario en el shock cardiogénico o en presencia de bajo gasto cardiaco. Dobutamina, milrinona o levosimendán permiten estabilizar hemodinámicamente al paciente de riesgo y servir como puente a otras terapias. Levosimendán es un fármaco inotrópico y vasodilatador que ha mostrado beneficios clínicos y hemodinámicos en pacientes con ICA. Desde la publicación del estudio SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support), no se han aportado nuevos datos de relevancia, salvo subanálisis procedentes del estudio y que señalan que levosimendán parece superior a dobutamina respecto a la supervivencia precoz en pacientes que recibían BB<sup>37</sup>.

Un nuevo inotrópico intravenoso, con propiedades lusitropicas, ha sido evaluado en un ensayo fase II (HORIZON-HF: Hemodynamic Effects of Istaroxime in Patients With Worsening Heart Failure and Reduced Left Ventricular Systolic Function) para conocer los beneficios hemodinámicos de la infusión intravenosa de istaroxima (0,5, 1 y 1,5 µg/kg/min) frente a placebo. Todas las dosis redujeron la precarga ventricular izquierda, y la más alta redujo también la presión de la aurícula derecha y aumentó el gasto cardiaco. Se produjeron 2 muertes en el grupo tratado frente a ninguna en el grupo placebo<sup>36,38</sup>.

El único tratamiento del que hasta el momento se había probado de forma consistente que es beneficioso y reduce morbilidad y mortalidad era la ventilación no invasiva. Unos 23 ensayos clínicos y tres metaanálisis comparando CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) o tratamiento convencional respaldan el uso precoz de la ventilación no invasiva en pacientes con ICA. Sin embargo, los resultados del estudio 3CPO (A Randomised Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure Versus Non-Invasive Ventilation Versus Standard Therapy for Acute Cardiogenic Pulmonary Oedema) muestran que la ventilación no invasiva, comparada con tratamiento convencional, produce una discreta mejoría clínica pero no en la supervivencia hospitalaria ni a 30 días<sup>39</sup>.

La ultrafiltración es una nueva opción no farmacológica en el tratamiento de la ICA que cursa con congestión, eliminando líquido isotónico a través de un filtro extracorpóreo. El estudio UNLOAD (Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) indica que el empleo precoz de ultrafiltración es superior a los diuréticos de asa administrados por vía intravenosa para aliviar

la congestión, y además redujo el reingreso durante un seguimiento a 3 meses<sup>40</sup>.

## CIRUGÍA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (ICAV) pueden clasificarse en procedimientos dirigidos a la «reparación o restauración ventricular» y procedimientos de «sustitución ventricular». Entre los primeros, realizados de forma aislada o preferentemente combinada, se encuentran la revascularización coronaria, la reparación o sustitución mitral, técnicas de restauración de la morfología ventricular (ventriculectomía parcial o técnica de Batista, plastia circular endoventricular o técnica de Dor, etc.)<sup>41,42</sup>, dispositivos de asistencia ventricular como «puente a la recuperación», dispositivos mecánicos de «contención o restricción externa» (Acorn CorCap™, Paracor HeartNet™), e incluso combinado con alguno de los anteriores, dispositivos electrónicos para la resincronización ventricular. Los procedimientos sustitutivos para el tratamiento quirúrgico de la ICAV incluyen el trasplante cardíaco, los dispositivos de asistencia ventricular como «terapia de destino» y el corazón artificial total.

En octubre de 2007, Blom et al<sup>42</sup>, del Departamento de Cirugía del University of Pennsylvania Medical Center en Filadelfia (Estados Unidos), publicaron en *Current Problems in Cardiology* una extensa revisión sobre estas distintas opciones quirúrgicas para el tratamiento de la ICAV. Tiene el importante valor de dar una visión general y actual del problema, resaltando la incorrección de algunos mitos quirúrgicos. Contiene puntualizaciones y comentarios críticos de Barry Greenburg, especialista en insuficiencia cardíaca en el San Diego Medical Center de California y de Patrick McCarthy, cirujano cardíaco del Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital de Chicago.

La información más novedosa y reciente en el campo de las técnicas de «reparación o restauración ventricular» son los resultados a medio plazo del dispositivo de contención o restricción ventricular externa Acorn CorCap™ en pacientes con miocardiopatía dilatada con o sin insuficiencia mitral severa. Los resultados de publicaciones previas indicaban un claro beneficio clínico con la eliminación de la regurgitación mitral en los pacientes que la presentan. En este estudio<sup>43</sup> se encontraba más beneficio, por mayor reducción en los volúmenes ventriculares, con el uso adicional del dispositivo Acorn CorCap™.

El estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado Acorn Clinical Trial ha evaluado la seguridad y la eficacia del dispositivo Acorn CorCap™ en 300

pacientes con ICAV. Los pacientes que tenían indicación de cirugía mitral (n = 193) fueron aleatorizados a reparación o sustitución mitral aislada o a cirugía mitral más implante del dispositivo. Los pacientes sin indicación de cirugía mitral (n = 107) fueron aleatorizados a tratamiento médico o a tratamiento médico más implante del dispositivo. El objetivo primario del estudio fue el evento combinado necesidad de procedimiento cardíaco mayor por empeoramiento clínico más mejoría del grado funcional NYHA más mejoría en la calidad de vida del paciente. La *odds ratio* (OR) proporcional para el evento primario favoreció al tratamiento con el dispositivo (OR = 1,73; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-2,79; p = 0,024). El grupo de pacientes tratados con el dispositivo sufrieron significativamente menos procedimientos cardíacos mayores, indicio de empeoramiento de su ICAV, y obtuvieron significativa mejoría en su clase funcional de la NYHA (p = 0,049). No hubo diferencias significativas en la supervivencia ni en eventos adversos tras el tratamiento de ambos grupos. Los resultados de este estudio respaldan la hipótesis de que prevenir el remodelado del ventrículo izquierdo con un dispositivo de contención externa altera favorablemente la historia natural de la ICAV<sup>44</sup>.

Estos beneficios precoces en la estructura y la función cardíaca parecen mantenerse a medio plazo según los datos del seguimiento a 3 años del Acorn Clinical Trial. De los pacientes incluidos en el estudio, se practicaron ecocardiogramas semestrales y anuales con mediciones estándar de volúmenes ventriculares, fracción de eyección e índice de esfericidad, en un laboratorio central ciego al tratamiento. Los pacientes tratados con el dispositivo tenían una significativa reducción en los volúmenes ventriculares y mejoría en el índice de esfericidad. Estos resultados se mantenían a los largo de los 3 años de seguimiento, tanto en los pacientes en que se sólo se implantó el dispositivo como en los que se combinó con la cirugía mitral<sup>45</sup>.

## ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA

Al clásico estudio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure), publicado en *New England Journal of Medicine* en 2001<sup>46</sup>, que demostró un significativo beneficio clínico en pacientes con ICAV no candidatos a trasplante si recibían una asistencia ventricular izquierda tipo HeartMate™, se ha unido la reciente publicación del estudio INTREPID (Investigation of Nontransplant-eligible Patients Who Are Inotropic-Dependent). Evaluó la efectividad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda Novacor™, como soporte a largo plazo en pacientes con ICAV

no candidatos a trasplante cardiaco, frente a tratamiento médico. Los pacientes que recibieron asistencia mecánica tuvieron una mayor supervivencia a los 6 meses (el 46 frente al 22%) y a los 12 meses (el 27 frente al 11%)<sup>47</sup>.

Los voluminosos dispositivos de asistencia ventricular izquierda pulsátil (neumáticos o eléctricos) han sido la terapia mecánica disponible como «puente al trasplante» en los últimos 20 años. Actualmente se están desarrollando y evaluando un importante número de nuevos dispositivos de asistencia ventricular izquierda basados en pequeñas bombas de flujo axial continuo totalmente implantables como los Berlin Heart Incor Left Ventricular Assist Device (Berlin Heart), HeartMate II (Thoratec), Micromed DeBakey (MicroMed) y Jarvik 2000 (Jarvik Heart), entre otros. Además de su menor tamaño, ofrecen la ventaja potencial de una mayor resistencia a la infección y más facilidad de uso como «puente a la recuperación». Sin embargo, comparados con HeartMate™ XVE, tienen una mayor tendencia a la formación de trombos y más altos requerimientos de anticoagulación. El registro INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Circulatory Support), auspiciado por los National Institutes of Health de Estados Unidos, evaluará los eventos clínicos y la efectividad de estas nuevas tecnologías<sup>48</sup>.

Recientes publicaciones que han comparado los dispositivos de flujo pulsátil con otros de flujo continuo no han encontrado diferencias en su efectividad en porcentaje de pacientes trasplantados y en complicaciones precoces tras el trasplante<sup>49</sup>.

Los dispositivos de asistencia ventricular mecánica se han demostrado eficaces como terapia a corto y largo plazo, temporal o definitiva, en pacientes con ICAV resistente al tratamiento médico. El diseño de los dispositivos y su funcionamiento seguirán mejorando y sin duda serán más fiables, de menor complejidad para el paciente y menos costosos. La tecnología y los recursos económicos y humanos que se requieren para poner en marcha programas de este tipo son importantes, pero deberán ser entendidos y asumidos por nuestros gestores sanitarios<sup>50</sup>.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jaarsma T, Van der Wal MH, Lesman-Leege I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of

- Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med.* 2008;168:316-24.
2. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, Riegel B, Mattern JA, Jerant AF, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail.* 2007;13:56-62.
3. 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;334:942.
4. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Prospective evaluation of beta-blocker use at the time of hospital discharge as a heart failure performance measure: results from OPTIMIZE-HF. *J Card Fail.* 2007;13:722-31.
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:190-9.
6. Tousoulis D, Antoniadou C, Drolia A, Stefanadi E, Marinou K, Vasiliadou C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors modify the effect of beta-blockers on long-term survival of patients with end-stage heart failure and major depression. *J Card Fail.* 2008;14:456-64.
7. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al; on behalf of the Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients With Symptomatic Heart Failure and Anemia. *Circulation.* 2008;117:526-35.
8. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymalski R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:753-62.
9. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2007;28:2208-16.
10. Mancini DM, Kunavarapu C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. *Kidney Int.* 2003;64:S48-52.
11. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
12. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:103-12.
13. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Germano F. Intravenous iron reduces NT-Pro-Brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1657-65.
14. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1225-7.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
16. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:415-26.
17. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3

- polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:635-41.
18. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2136-44.
  19. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;116:1555-62.
  20. Goldsmith SR. Type 5 phosphodiesterase inhibition in heart failure: the next step. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2145-7.
  21. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Freudenberger R, Colucci WS, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2301-9.
  22. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117:2608-16.
  23. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007;357:2461-71.
  24. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:428-34.
  25. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:389-429.
  26. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure —is it all about fluid accumulation? *Am Heart J.* 2008;155:9-18.
  27. Metra M, Dei CL, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure —it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J.* 2008;155:1-5.
  28. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1268-74.
  29. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2148-59.
  30. Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1874-82.
  31. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26.
  32. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:200-7.
  33. Yancy CW. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: Results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) Trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1:9-16.
  34. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA.* 2007;297:1332-43.
  35. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1551-60.
  36. Cleland JG, Coletta AP, Yassin A, Hado H, Cullington D, Abdellah AT, et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2008: CARISMA, TRENDS, meta-analysis of Cox-2 studies, HAT, ON-TARGET, HYVET, ACCOMPLISH, MOMENTUM, PROTECT, HORIZON-HF and REVERSE. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:614-20.
  37. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883-91.
  38. Gheorghide M, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzylo W, Korewicki J, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2276-85.
  39. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359:142-51.
  40. 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;49:675-83.
  41. Cuenca J. Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca. Restauración ventricular y cirugía de la válvula mitral. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:F71-81.
  42. Blom A, Acker MA. The surgical treatment of end-stage heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:553-99.
  43. Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, et al. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:568-77.
  44. Mann DL, Acker MA, Jessup M, Sabbah HN, Starling RC, Kubo SH. Clinical evaluation of the CorCap Cardiac Support Device in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1226-35.
  45. Starling RC, Jessup M, Oh JK, Sabbah HN, Acker MA, Mann DL, et al. Sustained benefits of the CorCap Cardiac Support Device on left ventricular remodeling: three year follow-up results from the Acorn clinical trial. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1236-42.
  46. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-43.
  47. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrePID Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:741-7.
  48. Kirklin JK, Holman WL. Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances). *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:120-6.
  49. Garatti A, Bruschi G, Colombo T, Russo C, Lanfranconi M, Milazzo F, et al. Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:275-80.
  50. Delgado MS, Bernabeo G, Delgado DH. Avances en asistencias circulatorias mecánicas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61 Supl. 2:25-32.