

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (VIII)

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria o avanzada

María G. Crespo Leiro y María J. Paniagua Martín

Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

La insuficiencia cardíaca avanzada, definida también como el estadio D de la insuficiencia cardíaca, se caracteriza por la presencia de una cardiopatía estructural avanzada y síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo a pesar de un correcto tratamiento dietético, restricción de sal y tratamiento médico máximo con la inclusión de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, digital y bloqueadores beta. Estos pacientes requieren hospitalizaciones frecuentes y son subsidiarios de intervenciones especiales, como trasplante cardíaco, asistencia mecánica circulatoria, tratamiento inotrópico intravenoso continuo para paliar los síntomas y/o necesidad de cuidados de atención continuada cuando se encuentran en la fase terminal.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca avanzada. Trasplante cardíaco. Tratamiento inotrópico. Asistencia ventricular.*

Management of Advanced or Refractory Heart Failure

Advanced heart failure, also be defined as stage D heart failure, characterized by advanced structural heart disease and marked symptoms of heart failure at rest despite dietary modification, salt restriction and maximal medical therapy including ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, digitalics, diuretics and beta blockers. These patients require frequent hospitalizations and specialized interventions such as heart transplantation, implantation of mechanical assistance devices, continuous intravenous inotropic therapy to palliate symptoms, or continued terminal care.

Key words: *Advanced heart failure. Heart transplantation. Inotropic therapy. Ventricular mechanical devices.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que constituye la vía final común a muchas de las enfermedades que afectan al corazón. Se inicia por alteraciones en el funcionamiento del corazón y en la regulación neurohormonal, y ocasiona disminución de la capacidad funcional, retención de líquidos y reducción de la supervivencia¹. Es una enfermedad de gravedad progresiva y letal si se deja a su libre evolución. Una vez instaurada la lesión cardíaca, se pone en marcha una serie de mecanismos compensadores que inicialmente tratan de mantener el gasto cardíaco pero, de igual forma y a más largo plazo, aceleran el deterioro del músculo cardíaco y provocan signos y síntomas de

congestión circulatoria y bajo gasto. En los últimos años, la IC se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública en los países desarrollados, tanto por el incremento progresivo en su incidencia como por las grandes repercusiones de tipo personal, social y económico que supondrá en un futuro cercano. La prevalencia de la IC en los países desarrollados se sitúa en torno al 1-2% de la población adulta² y aumenta con la edad, estimándose así que un 6-10% de los pacientes mayores de 65 años tiene IC³. En España, la IC es la causa principal de hospitalización en pacientes de más de 65 años⁴. Cuando se analiza a los pacientes que requieren ingreso hospitalario por IC se observa en alguna serie⁵ que la edad media está en torno a 75 años y que en alrededor del 30% coexisten otras enfermedades, como diabetes o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además de una elevada morbilidad, la IC tiene un mal pronóstico, con una cifra elevada de fallecimientos, tanto por muerte súbita como por progresión de la IC. La reducción de la supervivencia se correlaciona directamente con el grado de deterioro de la función cardíaca. Así, una vez establecido el diagnóstico de IC, la supervi-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. M.G. Crespo Leiro.
Servicio de Cardiología. Área del Corazón. Hospital Juan Canalejo.
Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: MCreLei@canalejo.org

ABREVIATURAS

AMC: asistencia mecánica circulatoria.
 ARA-II: inhibidores de los receptores de la angiotensina II.
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 CsA: ciclosporina.
 EVI: enfermedad vascular del injerto.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 ICN: inhibidores de la calcineurina.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 MMF: micofenato mofetil.
 TC: trasplante cardíaco.

vencia a los 5 años es menor del 60%, pero en situación de IC grave refractaria, la supervivencia anual es inferior al 25%⁶.

En los últimos años, las evidencias científicas han demostrado que es posible retrasar la evolución de la enfermedad mediante enfoques terapéuticos basados en la fisiopatología de la IC⁷. Diversas sociedades científicas de ámbito nacional e internacional han elaborado guías de consenso^{3,8,9} con el fin de mantener la mayor uniformidad y el rigor científico en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con este síndrome (tabla 1).

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA O REFRACTARIA

La IC avanzada o refractaria se puede definir como la persistencia de síntomas que limitan la vida diaria (clase funcional III o IV de la New York Heart Association [NYHA]) a pesar de un tratamiento previo óptimo con los fármacos de eficacia probada en la IC, esto es, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, digoxina y bloqueadores beta¹⁰. Corresponde al estadio D de la IC, según la última clasificación propuesta por la ACC/AHA³, y se trata de pacientes con cardiopatía estructural avanzada y signos severos de IC en reposo que serían candidatos –en ausencia de contraindicaciones– a otras alternativas terapéuticas especializadas, como el trasplante cardíaco (TC), la cirugía de restauración ventricular, la asistencia mecánica circulatoria o la administración de fármacos inotrópicos intravenosos. Dentro de la IC avanzada, y en el último escalón, se encuentra la IC terminal, que es la situación en la que hay una mala respuesta a todo tipo de tratamiento (por definición, ya no está indicado el TC), con un deterioro importante de la calidad de vida –tanto física como emocional–, hospitalizaciones frecuentes y una esperanza de vida inferior a 6 meses.

Evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca refractaria

La evaluación del paciente con IC refractaria tiene como objetivos: *a)* la búsqueda de factores potencialmente tratables y reversibles; *b)* una correcta caracterización de los síntomas, y *c)* la definición del perfil hemodinámico con vistas a guiar el tratamiento.

Búsqueda de factores potencialmente tratables

Son causas habituales de descompensación la anemia, la tromboembolia pulmonar o las infecciones. Las infecciones virales comunes con frecuencia causan la persistencia de los síntomas de descompensación de IC durante varias semanas tras la resolución del cuadro viral. La disfunción tiroidea es una causa de descompensación y se debe descartarla, especialmente en pacientes en tratamiento con amiodarona. El consumo excesivo de alcohol puede causar una miocardiopatía y/o agravar la situación de IC, si bien la ingesta de alcohol en pequeñas cantidades se ha asociado con una menor incidencia de IC en algún estudio epidemiológico¹¹. El 25-50% de los pacientes con IC refractaria está en fibrilación auricular. Una respuesta ventricular rápida puede ser tanto causa como consecuencia de la descompensación de la IC, por lo que habrá que tener en cuenta ambos aspectos. Una

TABLA 1. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria terminal (estadio D), según la ACC/AHA Practice Guidelines, 2001

Clase I	
Identificación y control meticuloso de la retención de fluidos (nivel de evidencia B)	
Enviar para trasplante cardíaco a pacientes susceptibles (nivel de evidencia B)	
Enviar a un programa de IC con experiencia en el manejo de IC refractaria (nivel de evidencia A)	
Medidas listadas como recomendaciones clase I en pacientes en estadios A, B y C (nivel de evidencia A, B y C)	
Clase IIb	
Colocación de catéter en la arteria pulmonar para guiar el tratamiento en pacientes con síntomas severos y persistentes (nivel de evidencia C)	
Reparación o reemplazo valvular mitral si hay insuficiencia mitral severa secundaria (nivel de evidencia C)	
Infusión intravenosa continua de fármacos inotrópicos positivos para paliar los síntomas (nivel de evidencia C)	
Clase III	
Ventriculectomía izquierda parcial (nivel de evidencia C)	
Infusiones sistemáticas intermitentes de fármacos inotrópicos positivos (nivel de evidencia B)	

IC: insuficiencia cardíaca.

vez estabilizada la situación clínica, todavía es motivo de debate la decisión de si es preferible restaurar el ritmo sinusal que mantener un control estricto de la frecuencia cardíaca. Si bien la digoxina es eficaz para el control de la frecuencia cardíaca en reposo, el control de ésta durante el ejercicio generalmente requiere la utilización de bloqueadores beta o amiodarona. La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar IC^{12,13} y de descompensar la situación de IC previa. Además, hay una forma de miocardiopatía asociada a la obesidad que puede revertirse tras una pérdida de peso de suficiente cuantía. De ahí la importancia de que el paciente evite el sobrepeso¹⁰. La presencia de cardiopatía isquémica subyacente es un factor etiológico potencialmente tratable. El 50-70% de los pacientes con IC avanzada tiene alguna enfermedad coronaria¹⁰, aunque en estos casos, la búsqueda de una isquemia reversible no siempre es fácil. Según los datos de estudios controlados y/o de registros, la revascularización está indicada cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se sitúa entre el 35 y el 50% o cuando es inferior al 35% pero con síntomas de isquemia¹⁴. Aunque con frecuencia se realizan estudios no invasivos para comprobar si hay regiones isquémicas susceptibles de revascularización, no hay una clara evidencia proveniente de estudios controlados que apoye la utilidad una intervención en ausencia de angina^{15,16}.

Las técnicas de cirugía ventricular han suscitado gran interés. En pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, la realización de una ventriculectomía izquierda (cirugía de Batista) junto con una cirugía de la válvula mitral fue una técnica muy popular hace unos años y con una base teórica razonable, en cuanto a que el remodelado estructural del corazón permitiría reducir el estrés de la pared ventricular. Sin embargo, en la actualidad está en desuso debido a los malos resultados clínicos obtenidos, sobre todo en estudios realizados en la Cleveland Clinic¹⁷. De hecho, en las últimas guías de la AHA/ACC³, la cirugía de Batista figura como una indicación de tipo III. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica y grandes regiones discinéticas, la realización de una aneurismectomía y una plastia con parche circular endoventricular (procedimiento de Dor) parece ser una técnica muy prometedora, ya que detiene y/o evita el remodelado ventricular y puede retrasar y/o evitar la realización de TC. Aunque esta técnica se utiliza desde 1984¹⁸, su aplicación se encuentra limitada todavía a centros muy seleccionados. No obstante, hay ya numerosas series^{19,20}, algunas con más de 1.000 casos realizados¹⁸ y con buenos resultados.

Caracterización de los síntomas

Es importante identificar correctamente los síntomas del paciente para conocer los que producen una

mayor limitación en su vida diaria. A la hora de valorar la limitación funcional, en ocasiones la clasificación de la NYHA es poco precisa (p. ej., a veces es difícil de discernir entre los grados II y III), por lo que puede ser de utilidad revisar de forma regular las modificaciones en la capacidad del paciente para la realización de sus actividades habituales, como vestirse, caminar una manzana, subir escaleras, empujar el carro de la compra, etc. Los síntomas de la IC avanzada o refractaria son consecuencia de 2 mecanismos fisiopatológicos, la congestión y el bajo gasto, y en cada paciente puede predominar uno u otro. Los síntomas de la IC en relación con la congestión pulmonar o sistémica se deben a la elevación de las presiones de llenado izquierdas o derechas, respectivamente. La congestión izquierda produce disnea de esfuerzo, ortopnea, tos con el decúbito o disnea con mínimos esfuerzos o en reposo. La congestión derecha ocasiona edema, ascitis, anorexia, saciedad fácil, desnutrición e incomodidad cuando el paciente intenta agacharse o flexionar la columna. Los síntomas atribuibles al bajo gasto cardíaco son a veces más inespecíficos, como astenia, ausencia de energía, fatigabilidad fácil y depresión y/o irritabilidad relacionada con la imposibilidad de realizar la actividad habitual. Además, y como consecuencia de una baja perfusión cerebral, puede haber alteración del sueño nocturno, somnolencia diurna o dificultad de concentración.

Definición del perfil hemodinámico

El abordaje terapéutico de la situación de IC será diferente según predominen los síntomas de congestión o de bajo gasto^{10,21}. La forma de establecer con precisión la severidad de la congestión (pulmonar o sistémica) y el gasto cardíaco exige la determinación directa de las presiones de llenado y del gasto cardíaco mediante un cateterismo derecho^{22,23}. Sin embargo, se ha propuesto otra forma práctica, sencilla y rápida de realizar esta valoración de forma no invasiva mediante una evaluación clínica a pie de cama que puede realizarse en unos minutos (*2-minute bedside assessment*). Dicho examen permite diferenciar 4 categorías de perfiles hemodinámicos, teniendo en cuenta la presencia o no de congestión y bajo gasto, definidos por parámetros clínicos (fig. 1). En la gran mayoría de los casos, esta valoración clínica tiene utilidad como valor pronóstico²⁴ y parece ser suficiente para guiar el tratamiento¹⁰, manteniendo como objetivos generales: una presión venosa normal, la desaparición del edema y la ortopnea, una presión sistólica por encima de 80 mmHg, una función renal estable y la capacidad de caminar en llano sin fatiga. El estudio hemodinámico, es decir, el cateterismo derecho, quedaría reservado para casos especiales, para la valoración de la hipertensión pulmonar o cuando otra enfermedad, como por ejemplo una sepsis, com-

plica la evolución de la IC y dificulta la caracterización precisa de la situación.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA

El primer objetivo de la terapia de la IC es aliviar los síntomas, seguido de evitar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia. A medida que progresa la enfermedad, las probabilidades de conseguir con éxito estos dos últimos objetivos va disminuyendo progresivamente, hasta que en los estadios más avanzados sólo es posible alcanzar el control sintomático. Se asume que los pacientes en situación de IC refractaria han recibido ya previamente tratamiento con diuréticos, IECA, digoxina, espironolactona y bloqueadores beta.

En el pasado, la IC fue interpretada como una alteración de bajo gasto cardíaco y el tratamiento se dirigía a intentar mejorarlo con fármacos inotrópicos; sin embargo, se comprobó que éste era un tratamiento deletéreo, ya que se acompañaba de un au-

mento de la mortalidad²⁵⁻²⁷. Posteriormente, el tratamiento se basó en intentar reducir las presiones de llenado, tanto si se acompañaban de hipoperfusión tisular como si no²², y se comprobó que esto mejoraba el funcionamiento cardíaco. En la actualidad, los beneficios de la reducción de la congestión son indiscutibles y van más allá del alivio sintomático. Con la reducción de las presiones de llenado disminuye la severidad de la insuficiencia mitral y el consumo miocárdico de oxígeno, y mejora la perfusión miocárdica, contribuyendo así a reducir la isquemia en pacientes en los que la IC se debe a una enfermedad coronaria. Además, con la reducción de las presiones de llenado disminuye la activación neurohumoral²⁸. En los estadios finales de la IC, la causa más frecuente que dificulta el manejo es el denominado síndrome cardiorenal. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una disfunción renal previa, presentan un deterioro de la función renal a medida que la diuresis alivia la congestión. Esto es particularmente frecuente en casos de sobrecarga de volumen crónica, insuficiencia de ventrículo derecho y requerimientos basales de dosis elevadas de diuréticos. Inicialmente se atribuía a una situación de insuficiencia renal prerrenal, pero esta explicación es en la actualidad insuficiente, ya que se sabe que en ocasiones se produce con presiones de llenado que exceden los niveles óptimos de gasto cardíaco. Son muchos los factores que se han propuesto, como la interacción de hormonas vasodilatadoras y vasoconstrictoras y mecanismos desencadenantes no bien conocidos. Esto a menudo dificulta la decisión entre tratar la función renal o mejorar los síntomas. Los síntomas pueden mejorar a expensas de un empeoramiento de la función renal pero, por otra parte, el incremento progresivo de las cifras de urea y creatinina se correlaciona con una mayor probabilidad de hospitalizaciones y muerte. La solución no es sencilla y requiere un mejor conocimiento del mecanismo que produce este síndrome.

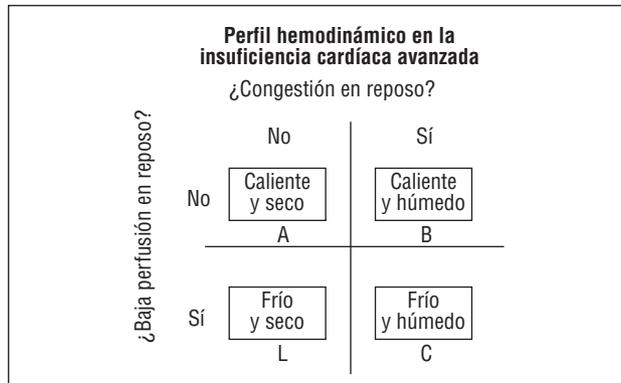
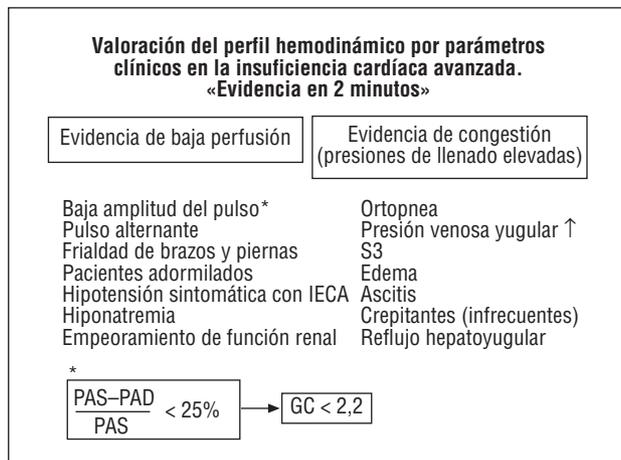


Fig. 1. Se puede clasificar a la mayoría de los pacientes, mediante una valoración clínica a pie de cama, en 4 tipos de perfiles hemodinámicos que son de gran ayuda para guiar el tratamiento y establecer el pronóstico. Modificada de Nohria et al¹⁰. GC: gasto cardíaco; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

TRATAMIENTO SEGÚN LOS DIFERENTES PERFILES HEMODINÁMICOS

Mediante la historia clínica y la exploración física se puede clasificar de forma rápida a los pacientes con IC en uno de cuatro perfiles hemodinámicos (fig. 2):

- A: caliente y seco.
- B: caliente y húmedo.
- C: frío y húmedo.
- L: frío y seco.

Perfil A: seco y caliente

Son los pacientes sin evidencia de elevación de presiones de llenado ni bajo gasto. El tratamiento estará

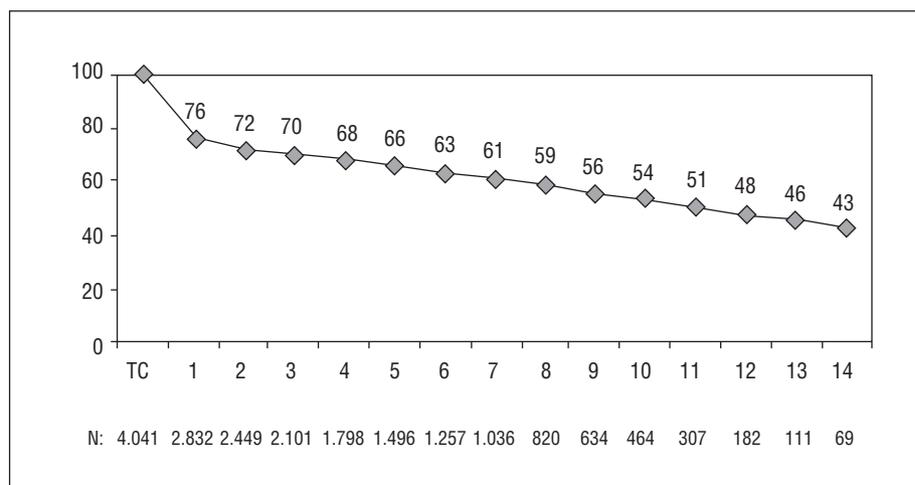


Fig. 2. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Supervivencia actuarial. Tomada de Almenar Bonet⁴⁵.

encaminado para mantener un estado de volumen adecuado y prevenir la progresión de la enfermedad. En pacientes con síntomas de reposo que presentan este perfil cabe preguntarse si los síntomas se deben realmente a una IC.

Perfil B: húmedo y caliente

Son los pacientes que presentan congestión sin bajo gasto. El objetivo primario es aumentar el tratamiento diurético. Con frecuencia pueden ser tratados con diuréticos orales de forma ambulatoria, sobre todo si la descompensación es de reciente comienzo. En ausencia de mejoría se requiere hospitalización para tratamiento con diuréticos de asa por vía intravenosa (en bolo o infusión continua) y en ocasiones es necesario recurrir a diuréticos potentes como la metolazona; la administración de este fármaco requiere una vigilancia estrecha de las cifras de potasio²⁹. El alivio de la congestión puede aumentarse con vasodilatadores, como la nitroglicerina intravenosa o el nesiritide.

El nesiritide es una forma recombinante del péptido natriurético tipo B endógeno que ha sido recientemente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la IC descompensada y que parece ser eficaz para reducir con rapidez los síntomas de congestión^{30,31}. Se une a receptores en los vasos, el riñón, la glándula adrenal y el cerebro, y revierte la resistencia al BNP endógeno presente en pacientes con IC avanzada. Actúa como vasodilatador arterial y venoso, aumenta la natriuresis y suprime la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y adrenérgico. Se ha observado que puede potenciar el efecto de los diuréticos en algunos pacientes. El mayor riesgo es la hipotensión, que es un poco más prolongada que con la nitroglicerina, ya que la vida media del nesiritide es de unas 18 h.

Aunque el tratamiento diurético es imprescindible para aliviar la congestión, tiene efectos adversos que li-

mitan su uso, como hipotensión, las alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia) y/o el empeoramiento de la función renal. En este sentido, podrían ser de utilidad otros fármacos, como los antagonistas de la hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP), que en la actualidad están en estudio. La hormona AVP, con una potente acción vasoconstrictora y moduladora del transporte de agua libre en el riñón, tiene un importante papel en la regulación normal de la fisiología cardiovascular. Los valores de AVP están elevados en la IC y su aumento se asocia con progresión de la enfermedad. Se conoce al menos 2 tipos de receptores para la AVP: los V_{1A} , causantes del efecto de vasoconstricción y mitogénesis en la célula vascular lisa, y los V_2 , que ocasionan la reducción de la excreción de agua libre y modifican la reabsorción de sodio y urea en el riñón. Un tercer grupo de receptores, los V_3 (V_{1B}), participan en la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, pero con escaso papel en la IC. El tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor V_2 de la AVP³² y, por su capacidad «acurética», es decir, de eliminar agua libre, se cree que puede ser de utilidad en el manejo de la congestión en la IC. El estudio ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure), un ensayo clínico aleatorizado de tolvaptán frente a placebo, ha mostrado que ese fármaco, añadido al tratamiento estándar en pacientes con descompensación aguda de IC, parece ser útil en la reducción de la congestión, sin modificar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la concentración de potasio o la función renal³³. La utilidad a largo plazo de este fármaco se conocerá mejor con los datos del estudio EVEREST (Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan), estudio en fase III, actualmente en marcha, en el que se compara la eficacia de tolvaptán frente a placebo en adultos con IC descompensada. Algunos autores han expresado su preocupación por la posibilidad teórica de que este fár-

maco –dada su acción antagonista selectiva de los receptores V_2 – incrementa la interacción de la AVP sobre los receptores V_{1A} no bloqueados, originando así vasoconstricción, aumento de la poscarga y un empeoramiento de la función ventricular. En este sentido, se especula si un antagonista dual de receptores V_{1A} y V_2 como el conivaptán podría mejorar los resultados³⁴. Sin embargo, serán necesarios todavía más estudios para conocer mejor la utilidad de estos fármacos.

En estos pacientes con un perfil B no es necesario el tratamiento inotrópico. Si estaban recibiendo de forma crónica ambulatoria tratamiento con bloqueadores beta, no hay por qué suspenderlo. Sin embargo, si la descompensación coincide con un aumento de la dosis del bloqueador beta, lo aconsejable es reducir la dosis de éste hasta la que recibía con anterioridad a la inestabilización.

Perfil C: húmedo y frío

Son los pacientes que presentan congestión y bajo gasto. En estos pacientes, que están fríos y húmedos, es necesario «primero calentar y luego secar», es decir, mejorar la perfusión para después aliviar la congestión. Se deberán suspender los bloqueadores beta y los IECA hasta que se consiga estabilizar al paciente. Es necesario optimizar el gasto cardíaco mediante tratamiento inotrópico, y cuando éste mejore, será el momento de «secar» al paciente utilizando diuréticos. Hay controversia en cuanto al beneficio relativo del efecto inotrópico y vasodilatador de diversos fármacos, como la dopamina a dosis bajas, la dobutamina o la milrinona. El nesiritide también puede ser de utilidad en este grupo de pacientes. En un estudio aleatorizado de 261 pacientes con IC descompensada de forma aguda, se comparó nesiritide a dobutamina y, con un seguimiento a corto plazo, aquél fue más eficaz que ésta en reducir la mortalidad y los costes³⁵. Otro fármaco recientemente introducido en clínica es el levosimendan, que sensibiliza la proteína C al calcio de una forma dependiente de la concentración de éste, por lo que no afecta a la diástole, y con efectos inotrópicos y vasodilatadores que mejoran el gasto cardíaco sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno. En un estudio aleatorizado de 203 pacientes con IC y bajo gasto severo, el levosimendan mostró ser más eficaz que la dobutamina en mejorar los parámetros hemodinámicos³⁶.

Cuando la hipotensión impide la retirada de los fármacos inotrópicos intravenosos, es necesaria la supresión de los IECA. En algunos pacientes, para la retirada de los inotrópicos intravenosos puede ser de utilidad la hidralazina sola o en combinación con nitratos.

Aunque los beneficios del tratamiento inotrópico a veces no justifican los riesgos de arritmias (a veces fatales), en ocasiones es el único tratamiento que permite mantener con vida a pacientes con inestabilidad he-

modinámica severa. Al mismo tiempo, cuando la situación hemodinámica es inicialmente un poco confusa, una infusión intravenosa puede proporcionar estabilidad hemodinámica en espera de dilucidar con más exactitud el perfil hemodinámico. El tratamiento inotrópico también es útil cuando, en pacientes con descompensación crónica, hay un empeoramiento de la función renal, con elevación de las cifras de urea y creatinina, y no se consigue suficiente diuresis a pesar de la combinación de diuréticos de asa a altas dosis y tiacidas. En general, se podría puntualizar que la utilización de inotrópicos en la IC deberá ser considerada como una terapia temporal, de «puente» hasta conseguir diuresis, hasta la resolución de enfermedades concomitantes transitorias, como una neumonía, o hasta el trasplante. Con el fin de resolver la congestión sin empeorar el gasto cardíaco, recientemente se han descrito nuevas estrategias –que ponen en duda conceptos hasta ahora considerados como dogma en el manejo de la IC avanzada–, como la utilización de suero salino hipertónico en combinación con diuréticos a altas dosis y una dieta con una reducción moderada de sodio (no tan restrictiva en sodio como lo que clásicamente se aconseja en la IC) para conseguir una diuresis eficaz^{37,38}. Aunque se trata de estudios con un reducido número de pacientes, la estrategia parece ser beneficiosa, sin que se conozca con exactitud cuál de los componentes (el suero hipertónico o la dieta moderadamente hiposódica) influye más en los resultados.

Perfil L: frío y seco

Son los pacientes con bajo gasto y sin congestión. Muchos de los enfermos clasificados con este perfil tienen congestión, aunque sea inapreciable clínicamente. Los pacientes con bajo gasto y sin evidencia clínica de elevación de las presiones de llenado pueden estar, de forma sorprendente, clínicamente estables durante mucho tiempo y en general no presentan sintomatología urgente. En los casos en los que las presiones de llenado están por debajo de lo normal, se debe poner el volumen, y cuando haya una vasodilatación excesiva, se deberá suspender y/o reducir el tratamiento vasodilatador. Si no está presente ninguna de estas dos condiciones, el manejo de estos pacientes es mucho más limitado. Los inotrópicos intravenosos pueden favorecer la dependencia y la taquifilaxia. Una introducción gradual de bloqueadores beta, si son bien tolerados, puede ser beneficiosa³⁹, especialmente si la frecuencia cardíaca se encuentra elevada. Sin embargo, no hay ensayos clínicos con este grupo de pacientes.

MANEJO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA EN SITUACIÓN TERMINAL

La situación terminal es la circunstancia en la que una enfermedad incurable (bien por ausencia de res-

puesta al tratamiento, bien porque no hay un tratamiento curativo), amenaza la vida del paciente en un plazo corto, en general inferior a 6 meses, y produce síntomas progresivos que afectan gravemente a su capacidad funcional y al estado emocional del enfermo y su familia. Aunque muchos de los aspectos relacionados con el manejo de las situaciones terminales son comunes a cualquier enfermedad crónica progresiva en su fase final, en el caso de la IC hay aspectos particulares que merece la pena comentar.

La llegada a la fase terminal de la IC, como en el caso de otras enfermedades crónicas, está mal delimitada, lo que dificulta la elección del momento de tomar decisiones tan trascendentales como la de suministrar tan solo cuidados puramente paliativos.

Los factores pronósticos que pueden orientar a la hora de predecir el tiempo de supervivencia del paciente con IC avanzada son:

- Clínicos: cardiopatía isquémica como etiología, hipotensión arterial mantenida, clases III y IV de la NYHA, ausencia de factores desencadenantes susceptibles de tratamiento y la presencia de otras enfermedades concomitantes que limiten la supervivencia.

- Hemodinámicos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 20%, bajo gasto cardíaco, hipotensión arterial, taquicardia sinusal e insuficiencia renal.

- Bioquímicos: valores elevados de noradrenalina y de péptidos natriuréticos e hiponatremia.

- Electrofisiológicos: presencia de arritmias potencialmente graves.

De todos estos factores, los que parecen ser mejores predictores de la evolución son la fracción de eyección, la clase funcional, la hiponatremia y el tipo de cardiopatía.

En la práctica, un paciente con IC avanzada descompensada en muchas ocasiones puede ser estabilizado de sus reagudizaciones y, a veces, puede estar estable durante períodos de duración impredecible, pero que pueden ser prolongados. Ante las exacerbaciones continuas de la enfermedad, es necesario comprobar que haya un buen cumplimiento dietético y farmacológico, realizar los ajustes necesarios en el tratamiento, valorar la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria o de hospitalización y mantener adecuadamente informados a la familia y al paciente sobre la situación real.

El perfil habitual es un paciente en clase funcional IV de la NYHA, con mala respuesta al tratamiento convencional, en el que no está indicado el TC, con deterioro importante de la calidad de vida, gran malestar y continuas hospitalizaciones en los meses previos. La disnea (80%) y el dolor (40%) son los síntomas más frecuentes en estos pacientes, junto con la inquietud, la anorexia y las molestias digestivas. Varios estudios han mostrado que el malestar y el estrés de estos pacientes incluso pueden llegar a ser peores que en los pacientes con cáncer.

Es deseable proporcionar educación sanitaria al paciente y a su familia en cuanto a las expectativas de la enfermedad y las posibles opciones finales de tratamiento. Y esto debería hacerse antes de que el paciente esté demasiado enfermo para participar en la toma de decisiones. En estas discusiones sobre las preferencias de tratamiento se deberá tener en cuenta posibles circunstancias (que requieren un manejo diferente) que con frecuencia ocurren en el contexto de la IC terminal, como una exacerbación reversible de la situación de IC, una parada cardíaca, un evento súbito grave (p. ej., un accidente cerebrovascular) o el empeoramiento de una enfermedad no cardíaca concomitante (p. ej., insuficiencia renal). Una correcta revisión de estas posibles enfermedades con la familia les ayudará a entender las diferencias (y, por tanto, el grado de pertinencia) entre los posibles tratamientos. Así, por ejemplo, estaría justificada una intervención rápida para corregir una situación reversible, pero probablemente no lo estaría tanto mantener de forma indefinida un soporte vital encaminado a prolongar la vida sin una expectativa razonable de retorno a una buena capacidad funcional.

Con respecto a la actitud a tomar ante una parada cardíaca, hay estudios que sugieren que, a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades crónicas, la mayoría de los pacientes hospitalizados por IC avanzada prefieren que se les realicen maniobras de reanimación. En un estudio⁴⁰ de 936 pacientes hospitalizados por IC avanzada, en el que se analizaron las preferencias de los pacientes ante una parada cardíaca, así como la estabilidad de estas decisiones, tan sólo el 23% manifestaba deseos de no ser reanimados en el caso de que ese evento sucediese. Las circunstancias que se asociaban a esa decisión eran la edad avanzada, la percepción por el paciente de mal pronóstico, la peor clase funcional y el ingreso prolongado. Además, cuando se repitió la pregunta a 600 de ellos a los 2 meses de la primera respuesta, se apreció que un 19% había cambiado sus preferencias, que eran, respectivamente, del 14% en los que inicialmente deseaban la reanimación y del 40% de los que no la deseaban. Este mayoritario deseo de ser reanimados contrasta con las preferencias de los pacientes en situación terminal por otras enfermedades crónicas⁴¹, quizá porque los pacientes con IC con frecuencia tienen la oportunidad de haber experimentado períodos largos de estabilidad clínica en los cuales gozan de una buena calidad de vida, tras haber sufrido hospitalizaciones en cuidados intensivos por agravamientos severos. En el estudio antes citado, las decisiones tomadas por el paciente rara vez podían ser modificadas tras su discusión con el equipo médico.

Sin embargo, cuando las limitaciones condicionadas por la IC, sola o en combinación con otras enfermedades concomitantes, se convierten en intolerables para el paciente, es frecuente que éste no desee la reanimación. En esta situación es importante conocer los deseos del

paciente sobre cómo encaminar el manejo clínico, desde la no reanimación hasta, por ejemplo, la no hospitalización. En caso de que el paciente sea portador de un desfibrilador automático implantable, probablemente estaría indicada su desactivación con el fin de proporcionar al paciente la posibilidad de una muerte súbita en vez de que el fallecimiento sea consecuencia de la progresión de la IC congestiva. En cualquier caso, es muy aconsejable que el manejo del paciente, tanto ambulatorio en unidades de hospitalización a domicilio como en hospitalización convencional, sea llevado o coordinado por el mismo equipo con el fin de que tanto el paciente como la familia perciban una uniformidad de criterios sobre el plan de cuidados.

Muchos de estos pacientes con síntomas como disnea, dolor o inquietud fallecen, de forma innecesaria, en los hospitales de agudos, que están dirigidos a suministrar medidas más curativas que paliativas, como las encaminadas a aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida en esta última etapa de la enfermedad⁴².

Los servicios de hospitalización a domicilio son de gran ayuda para la atención del paciente con IC terminal. En un principio fueron diseñados específicamente para el alivio de pacientes oncológicos en situación terminal, pero en la actualidad sus funciones se amplían a otro tipo de enfermedades que requieren alivio de otros síntomas diferentes del dolor como en el caso de la IC, la disnea. Los pacientes con IC terminal presentan con frecuencia disnea relacionada con la congestión, y para aliviar los síntomas pueden ser más eficaces los diuréticos intravenosos y, en algunos casos, la infusión intravenosa de agentes inotrópicos positivos que el simple uso de analgésicos potentes. Además, es muy frecuente que estos pacientes refieran dolor, sin una localización clara, como una de sus molestias más preocupantes. En los últimos días, a menudo el manejo requerirá la utilización de ansiolíticos y narcóticos.

En esta fase terminal se mantendrá el tratamiento propio de la IC terminal y, además, deberá añadirse, como tratamiento paliativo:

- Morfina a dosis de 3-5 mg/4 h por vía subcutánea o morfina oral de liberación rápida a dosis de 10-20 mg/4 h. La dosis se aumentará hasta obtener la respuesta deseada y, una vez alcanzada ésta, se podrá pautar morfina de liberación retardada. La morfina es un fármaco muy útil por su efecto vasodilatador, así como ansiolítico y reductor del trabajo respiratorio. También es muy eficaz para el dolor secundario a la isquemia miocárdica.

- Diazepam, comenzando con dosis 5-10 mg/8-12 h, según la respuesta del paciente. El diazepam disminuye el grado de ansiedad, la cual, por otra parte, perpetúa la disnea.

- Oxigenoterapia, que se prescribe con frecuencia como una ayuda más para sobrellevar la disnea, pues

ejerce su beneficio por un efecto fundamentalmente psicológico.

TRASPLANTE CARDÍACO

Los avances en el tratamiento médico de la IC, así como en el trasplante, han mostrado que el beneficio del TC se obtiene sobre todo en la población de pacientes con alto riesgo de muerte por IC avanzada terminal^{43,44}. Las limitaciones al TC son, por una parte, el insuficiente número de donantes y, por otra, la presencia de contraindicaciones al TC. En la actualidad, con el avance en muchos aspectos del TC no se suele hablar de contraindicaciones absolutas ni relativas, sino de condiciones que aumentan el riesgo de morbilidad post-TC, como la edad avanzada, las enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes con afectación visceral, insuficiencia renal o hepática, EPOC, antecedentes de neoplasias o enfermedades con mal pronóstico a corto plazo) y condiciones psicosociales que conlleven una mala adhesión al tratamiento. Estas dos limitaciones hacen que el TC sea «epidemiológicamente» irrelevante, si se tiene en cuenta que el número de TC realizados en nuestro país es de unos 300/año⁴⁵ (aun con la tasa de donantes por millón de habitantes mayor del mundo) frente a la incidencia creciente de IC, que se estima en bastantes miles de casos al año.

De acuerdo con la últimas guías de la ACC/AHA³ (tabla 2), las indicaciones absolutas para TC en pacientes con IC incluyen las siguientes situaciones: a) shock cardiogénico refractario; b) dependencia de inotrópicos intravenosos, y c) síntomas persistentes en clase IV de la NYHA con un consumo de oxígeno inferior a 10 ml/kg/min. El beneficio esperado para este grupo de pacientes es una supervivencia del 50% al año sin TC, frente a una supervivencia en torno al 80% a un año y al 50% a los 10 años con TC^{45,46}. La mayor parte de los pacientes que se encuentran en tratamiento oral ambulatorio tiene una indicación relativa para el TC, es decir, el TC está indicado aunque el margen de beneficio no sea tan grande como en el grupo anterior. Este grupo de pacientes se puede identificar como el que presenta una limitación funcional estimada por un consumo de oxígeno entre 11 y 14 ml/kg/min y los pacientes en los que, una vez comprobada su correcta adhesión al tratamiento, es difícil conseguir un equilibrio entre la ausencia de congestión y de bajo gasto. Lo que ya no supone una indicación para TC es la presencia de una fracción de eyección baja o el antecedente de haber estado en clase funcional IV de la NYHA, en ausencia de otras indicaciones. El beneficio del TC en pacientes con IC estable –a la luz de los avances en el tratamiento médico de la IC– no está tan claro; en este sentido, algunos autores incluso proponen que este aspecto debería ser mejor estudiado mediante un ensayo clínico aleatorizado⁴⁷.

TABLA 2. Indicaciones de trasplante cardíaco según la ACC/AHA Practice Guidelines, 2001

Indicaciones absolutas

- Por afectación hemodinámica debida a insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico refractario
- Dependencia documentada de soporte inotrópico intravenoso para mantener una adecuada perfusión de órganos
- VO₂ pico < 10 ml/kg/min habiendo alcanzado metabolismo anaeróbico
- Síntomas severos de isquemia que limitan de forma consistente la actividad habitual y que no son susceptibles de intervención quirúrgica, revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea
- Arritmias ventriculares recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas

Indicaciones relativas

- VO₂ pico de 11-14 ml/kg/min (o 55% del predicho) y limitación importante de la actividad diaria del paciente
- Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención
- Inestabilidad recurrente del balance de fluidos/función renal no debida a un mal cumplimiento del tratamiento médico por parte del paciente

Indicaciones insuficientes

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- Historia de síntomas de IC en clase funcional III o IV de la NYHA
- VO₂ pico > 15 ml/kg/min (y mayor del 55% del predicho) sin otras indicaciones

Los resultados del TC han mejorado de manera espectacular en los últimos 20 años, como resultado fundamentalmente de la mejoría en la técnica quirúrgica, los avances del tratamiento inmunodepresor y el manejo de las infecciones. Según los datos del Registro de la ISHLT⁴⁶ y los del Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC)⁴⁵, la supervivencia al año se sitúa en torno al 80% y a los 10 años, cerca del 50-60% (figs. 2

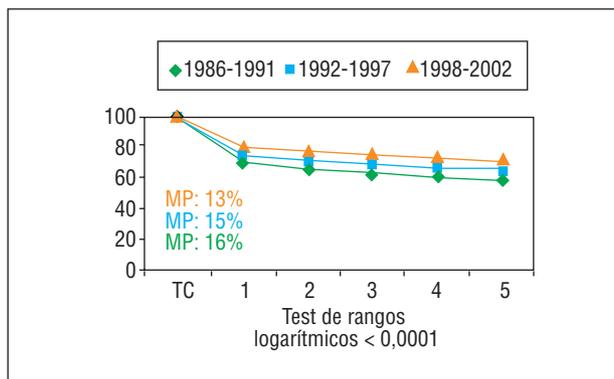


Fig. 3. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Supervivencia por períodos. MP: mortalidad precoz. Tomada de Almenar Bonet⁴⁵.

y 3). La morbimortalidad tras el TC está relacionada sobre todo con la cirugía, el rechazo (en sus diferentes presentaciones agudas y crónicas) y la toxicidad de la inmunodepresión, en especial las infecciones y las neoplasias. Según el RETC, las causas de muerte más frecuentes en el primer año son el fracaso primario del injerto y el fallo multiorgánico, seguidas del rechazo y la infección. A largo plazo, las causas individuales de muerte más frecuentes son la enfermedad vascular del injerto y las neoplasias (fig. 4).

La inmunodepresión basal utiliza por lo general una triple terapia, consistente en un inhibidor de la calcineurina (ICN) –ciclosporina A (CsA) o tacrolimus–, un antiproliferativo –micofenolato mofetil (MMF) o azatioprina– y esteroides. El tratamiento de inducción puede ser de utilidad en el postoperatorio inmediato, sobre todo porque permite retrasar el tratamiento con ICN y previene la nefrotoxicidad asociada a estos fármacos. Los anticuerpos antilinfocitarios utilizados en el pasado como tratamiento de

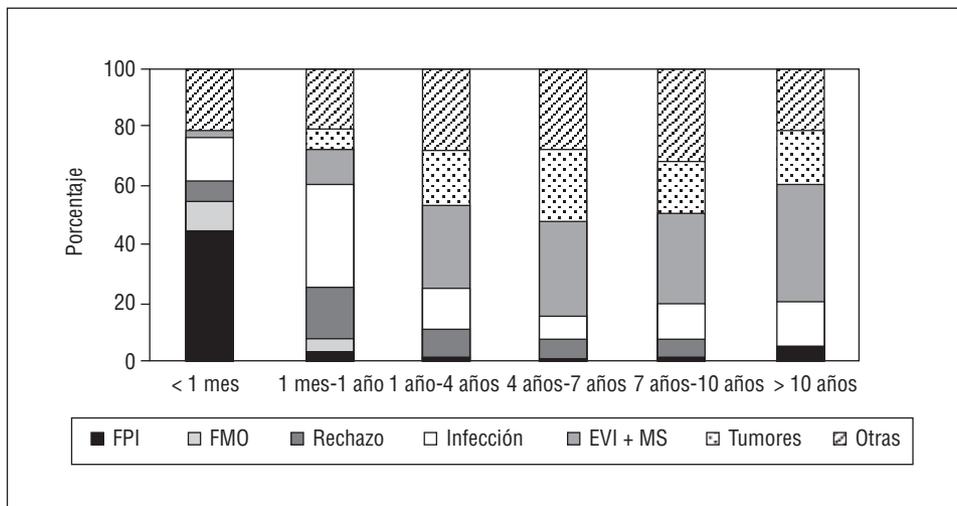


Fig. 4. Registro Español de Trasplante Cardíaco. Causas de mortalidad por períodos. FPI: fracaso primario del injerto; FMO: fracaso multiorgánico; EVI: enfermedad vascular del injerto; MS: muerte súbita. Tomada de Almenar Bonet⁴⁵.

inducción, bien monoclonales anti-CD3 (OKT3) o policlonales (p. ej., ATG), están en la actualidad siendo sustituidos por los nuevos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2, ya que parecen ofrecer una menor toxicidad y una eficacia similar^{48,49}. Como tratamiento de los episodios de rechazo agudo, se utilizan altas dosis de corticoides, por vía intravenosa (de 250 mg a 1 g/día, 3 dosis) o vía oral, en pauta descendente. Si no se controla el rechazo, se utilizan anticuerpos antilinfocitarios (OKT3, ATG) y modificación de la inmunodepresión basal. En situaciones de rechazo humoral, son útiles sesiones de plasmaféresis.

Los ICN actúan específicamente sobre el sistema inmunitario sin afectar a otras células con proliferación rápida. Su principal mecanismo de acción se efectúa a través de la unión a proteínas específicas, formando complejos que bloquean la acción de la calcineurina-clave en la activación de la célula T- y, así, bloquean la señal de transducción que causa la activación de las células T y B. La CsA fue el primer ICN y el más ampliamente utilizado en el TC, y en la actualidad, en algunos países como España, es el único ICN con indicación aprobada en la inmunodepresión primaria. La formulación oleosa inicial de la CsA tenía una farmacocinética bastante impredecible, que fue mejorada a principios de los años noventa con la nueva formulación en microemulsión, Neoral[®]. En algunos estudios, la formulación Neoral mostró, en comparación con la estándar, una reducción de los episodios de rechazo y de la incidencia de infecciones⁵⁰, y hoy día es la formulación de CsA de elección. Varios estudios prospectivos han confirmado que la CsA en la formulación estándar y el tacrolimus, en regímenes asociados a azatioprina y esteroides, tienen una eficacia similar para la prevención del rechazo agudo y en la supervivencia, con seguimientos hasta de 5 años⁵¹. La eficacia de la CsA Neoral frente a tacrolimus en regímenes asociados a MMF y esteroides se conocerá mejor con los resultados del estudio PANEUHTX (Pan-European Heart Transplantation), estudio multicéntrico europeo actualmente en marcha. Todos estos estudios utilizaron como medida de la exposición a la CsA, la determinación tradicional de los valores valle de CsA (C_0). Sin embargo, ahora se sabe que la concentración de la CsA a las 2 h de la administración de la dosis (C_2) parece ser un mejor predictor de la exposición a la CsA, aunque está por demostrar si la eficacia a corto o largo plazo de la CsA en la prevención del rechazo o en la mejoría en la supervivencia es mejor mediante el control con C_2 . Aunque se dispone de algunos trabajos preliminares sobre control con C_2 en el TC a largo plazo^{52,53}, no hay un consenso sobre el nivel de C_2 a alcanzar. El estudio MOTOWN (Monitoring of Sandimmun Neoral Two hours absorption With simulect in heart transplantation), actualmente en curso, añadirá información a este respecto. Una limitación del control con

C_2 es la necesidad de un cambio en la logística de los hospitales, ya que es esencial que la determinación se efectúe a las 2 h (± 15 min) tras la dosis, lo que a veces es difícil de cumplir en la práctica clínica diaria. Dado que hay similar eficacia entre la CsA y el tacrolimus, serán los efectos secundarios de ambos los determinantes a la hora de elegir uno de ellos. El efecto adverso más importante es la nefrotoxicidad y sucede con una frecuencia similar entre ambos ICN. Según los datos de la bibliografía, puede haber 2 factores de riesgo cardiovascular, hipertensión e hiperlipidemia, que tienen incidencia menor con el tacrolimus; por otro lado, la diabetes tiene una menor incidencia con la CsA. Esto puede ayudar a decidir cuál de los ICN puede ser más apropiado según el perfil de cada paciente.

La azatioprina, un inhibidor de la biosíntesis de las purinas, fue inicialmente el antiproliferativo de elección, y su hemotoxicidad su mayor efecto secundario. El MMF, con una acción similar (inhibidor de la síntesis *de novo* de las purinas) pero más selectivo para los linfocitos, demostró en un ensayo clínico⁵⁴ a doble ciego frente a azatioprina y en asociación a CsA y prednisona una reducción en la mortalidad a un año y en la severidad de los rechazos. Este beneficio en la supervivencia se observó también a los 3 años gracias a los datos de los registros⁵⁵. Por ello, en la actualidad es el fármaco de elección como antiproliferativo.

La enfermedad vascular del injerto (EVI) o rechazo crónico es una de las causas más frecuentes de muerte



Fig. 5. Enfermedad vascular del injerto. Microfotografía de una coronaria epicárdica en la que se observa la oclusión del lumen secundaria a una proliferación de la íntima (trícromico de Masson, $\times 2,5$).

a largo plazo. Se manifiesta por una obliteración difusa, concéntrica y progresiva de los vasos del injerto (fig. 5) de etiología multifactorial en la que intervienen mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Los tratamientos convencionales de revascularización coronaria (quirúrgicos y/o percutáneos) únicamente son paliativos y la inmunodepresión clásica ha mostrado ser ineficaz, tanto para prevenir como para tratar esta complicación. Los nuevos fármacos antiproliferativos, inhibidores de la mTOR (mammalian Target Of Rapamicine), everolimus y sirolimus, parecen ser prometedores para la prevención de la EVI. En un ensayo clínico internacional se ha demostrado que el everolimus asociado a CsA y a esteroides disminuye la progresión de la EVI respecto a la azatioprina, además de reducir la tasa de rechazo agudo⁵⁶. Sin embargo, en ese estudio, el everolimus se asoció con un empeoramiento de la función renal atribuible a un aumento de la exposición de CsA. Es posible que la utilización de dosis bajas de CsA permita atenuar este efecto secundario, aunque serán necesarios más estudios para conocer la dosis y el nivel óptimo de CsA que debe utilizarse.

TRATAMIENTO INOTRÓPICO

El incremento de la fuerza contráctil del corazón es un importante mecanismo para aumentar el gasto cardíaco en la IC avanzada. Sin embargo, la experiencia con inotrópicos orales fue negativa ya que, aunque los parámetros hemodinámicos mejoraban a corto plazo, los datos clínicos mostraron que el uso oral prolongado de inotrópicos positivos aumentaba la mortalidad^{26,27}.

La disminución del gasto cardíaco en reposo reduce el flujo sanguíneo a los órganos vitales, en especial al riñón. En esta situación, únicamente los fármacos inotrópicos positivos, tanto los clásicos (dobutamina, dopamina, milrinona, adrenalina, noradrenalina) como los recientemente introducidos, los sensibilizadores al calcio, como el levosimendan³⁶, en combinación o no con vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato), son capaces de aumentar el volumen sistólico.

La decisión de utilizar un tratamiento inotrópico y la selección del agente inotrópico deberían reflejar los diferentes objetivos de terapia para cada paciente determinado:

- Soporte crítico hasta el tratamiento definitivo (shock cardiogénico).
- Soporte hasta la resolución de otras condiciones que hayan descompensado al paciente, cardíacas (p. ej., recuperación tras una taquicardia ventricular sostenida o un infarto) o no cardíacas (p. ej., neumonía o hemorragia digestiva).
- Resolución de una situación de congestión con empeoramiento de la función renal.
 - Puente al TC y/o asistencia mecánica circulatoria.
 - Puente al final de la vida.

Los pacientes con IC refractaria suelen ser hospitalizados por deterioro clínico que, por lo general, consiste en congestión y/o bajo gasto. En presencia de bajo gasto y una vez que se descarta la hipovolemia, es decir, el perfil hemodinámico «frío y húmedo», se hace imprescindible el tratamiento inotrópico para mejorar la contractilidad, facilitar la diuresis y estabilizar clínicamente al paciente⁵⁷.

Los pacientes en los que fracasa el intento de retirada del tratamiento inotrópico pueden requerir la colocación de un catéter central permanente para permitir el uso prolongado de inotrópicos (generalmente, dobutamina o milrinona). Este tratamiento es frecuente en pacientes en espera de TC, pero también puede ser considerado en los que no son candidatos a trasplante y en los que se encuentran en situación terminal, así como en los que están en situación de dependencia de inotrópicos y, por tanto, no podrían ser dados de alta del hospital. Esta decisión de administrar tratamiento inotrópico en el domicilio no debería ofrecerse hasta que todas las demás alternativas posibles se hayan intentado, ya que la infusión de inotrópicos en el domicilio supone un incremento del trabajo de la familia y del consumo de recursos sanitarios y, en definitiva –lo que es más alarmante–, aumenta el riesgo de muerte de probable causa arrítmica. Sin embargo, el soporte inotrópico continuo puede conseguir una mejoría sintomática y evita la hospitalización. Éste es uno de los objetivos de un plan global para permitir al paciente que fallezca con bienestar y en su domicilio⁵⁷.

Esta utilización de inotrópicos a domicilio es totalmente diferente de las infusiones intermitentes de inotrópicos intravenosos en pacientes en los que previamente se había podido retirar con éxito el tratamiento inotrópico, ya que los resultados de los estudios realizados no apoyan esta terapia. El OPTIME-CHF⁵⁸ (Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure) es un ensayo aleatorizado en el que se comparó milrinona intravenosa frente a placebo en 951 pacientes hospitalizados por descompensación de IC. En estos pacientes, el tratamiento inotrópico estaba indicado, pero no era imprescindible⁵⁹. De hecho, se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal, hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica inferior a 80 mmHg) y fibrilación auricular con una frecuencia ventricular superior a 100 lat/min. El objetivo primario era determinar si la milrinona podía reducir los días de hospitalización por causa cardiovascular en los 60 días posteriores al ingreso. No hubo diferencias entre la hospitalización y el grupo con milrinona presentó una mayor incidencia de arritmias y de mortalidad, tanto intrahospitalaria como en los 60 días siguientes. Por tanto, las infusiones intermitentes de inotrópicos intravenosos en pacientes estables no parecen ser una terapia eficaz⁶⁰.

La situación de shock cardiogénico requiere el trata-

miento inmediato con inotrópicos hasta que se determine la causa del shock y se establezca el tratamiento definitivo. La estimulación aguda de la contractilidad aumenta el gasto cardíaco y la presión sanguínea. El agente de elección inicial suele ser dopamina a dosis medias-altas (5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), seguido de dobutamina y milrinona, ya que estos dos, por su efecto vasodilatador periférico, suelen ser menos útiles. En situación de vasodilatación severa son de utilidad agonistas alfa y beta como la adrenalina y, si la vasodilatación persiste, noradrenalina. Entre las limitaciones del tratamiento inotrópico debe tenerse en cuenta que puede desencadenar arritmias auriculares y ventriculares y que el aumento de la contractilidad y la frecuencia cardíaca puede incrementar la demanda de oxígeno, aunque en ocasiones esto se compensa con la reducción de los volúmenes ventriculares y el estrés de la pared. La utilización de adrenalina y noradrenalina se limita a situaciones de inminente riesgo vital, debido al elevado riesgo de arritmias, isquemia miocárdica y compromiso de la circulación periférica. La siguiente estrategia es la instauración de soporte mecánico circulatorio en los candidatos apropiados.

ASISTENCIA VENTRICULAR

Los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (AMC) fueron inicialmente utilizados como soporte temporal de los pacientes con IC severa en situación crítica. Estos pacientes eran los que se encontraban en

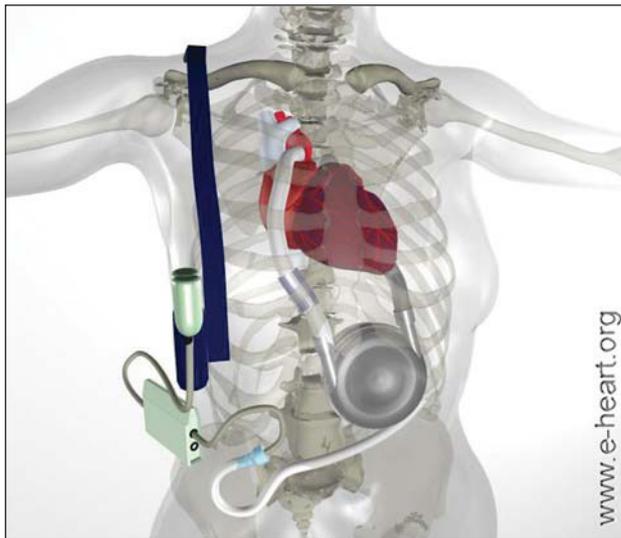


Fig. 6. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda utilizado en el estudio REMATCH. La cánula de entrada está insertada en el ápex del ventrículo izquierdo y la de salida se anastomosa a la aorta ascendente. La sangre retorna de los pulmones al lado izquierdo del corazón, sale por la cánula y, a través de una válvula de entrada, pasa al ventrículo izquierdo protésico, que está alojado en la pared abdominal o en la cavidad peritoneal. Entonces la sangre es bombeada activamente a través de una válvula de salida a la aorta ascendente. Un cable percutáneo conecta con la batería y el control electrónico.

la lista de TC, en situación de shock cardiogénico y en espera de un donante disponible («puente al trasplante») o en situaciones de una disfunción cardíaca grave pero reversible, como una miocarditis aguda o poscirugía cardíaca («puente a la recuperación»). Posteriormente, y tras haber conseguido supervivencias largas con estos dispositivos con la indicación anterior, se consideró que un segundo objetivo de la AMC era el soporte definitivo de los pacientes con IC terminal. El soporte definitivo tendría como ventajas, frente al TC, que eliminaría la limitación impuesta por el insuficiente número de donantes, obviaría la necesidad de inmunodepresión crónica y permitiría decidir el momento de implantación de acuerdo con la situación clínica del paciente.

El ensayo clínico que fue el punto de referencia clave para valorar la utilidad de los dispositivos de asistencia ventricular como tratamiento de la IC refractaria es el estudio REMATCH (The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure)⁶. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y realizado en Estados Unidos para determinar si la asistencia ventricular izquierda (LVAD) con el dispositivo Thoratec HeartMate (Thoratec, Pleasanton, CA) era superior al tratamiento médico óptimo en pacientes con IC avanzada terminal y no elegibles para TC por la presencia de contraindicaciones (fig. 6). Se incluyó a 129 pacientes, el objetivo primario era la supervivencia global y el seguimiento de 2 años. El criterio de inclusión era: IC en grado IV de la NYHA al menos durante 90 días a pesar de tratamiento con IECA, diuréticos y digoxina. Todos los datos objetivos referentes a los criterios de selección de estos pacientes indican que este ensayo clínico incluyó a los pacientes con un grado de IC más avanzada, con mucho, que cualquier otro ensayo clínico de IC terminal, tanto médico como quirúrgico, realizado hasta el momento (el 75% de mortalidad a un año en el grupo control). El grupo con el dispositivo de asistencia ventricular izquierda mostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia a un año (el 52 frente al 25%; $p = 0,002$) y a 2 años (el 23 frente al 8%; $p = 0,09$). La utilización del LVAD supuso una reducción del 48% del riesgo de muerte en comparación con el tratamiento médico, con una supervivencia media de 408 días en el grupo con LVAD frente a 150 días en grupo de tratamiento médico. Las determinaciones objetivas de parámetros físicos y emocionales fueron también significativamente superiores en los pacientes con el LVAD, lo que muestra que este dispositivo era capaz de mejorar tanto la cantidad como la calidad de vida. La calidad de vida fue mejor en los pacientes con LVAD según algunos índices, pero no así en otros, como el valorado por el MLWHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire).

Sin embargo, en este ensayo hay varios aspectos menos positivos que deben comentarse^{61,62}. La super-

vivencia global, aun con el LVAD, fue escasa a los 2 años (23%). Los pacientes con LVAD sufrieron 2,35 veces más efectos adversos que los pacientes con tratamiento médico, relacionados sobre todo con complicaciones infecciosas, hemorrágicas, neurológicas y/o mal funcionamiento del aparato (un 35% de fallo del dispositivo a los 2 años). Un subanálisis demostró que el beneficio en la supervivencia afectaba únicamente a los pacientes que se encontraban en el momento de la aleatorización en clase funcional IV de la NYHA con tratamiento inotrópico. En estos pacientes, la mortalidad a un año con LVAD disminuía del 76 al 51%⁴⁴. En los pacientes que se encontraban hemodinámicamente estables con tratamiento oral, no había beneficio en la supervivencia.

En la actualidad está en marcha un estudio iniciado en marzo de 2000 sobre la factibilidad de LVAD como tratamiento definitivo denominado INTrEPID (Investigation of Non-Transplant Eligible Patients who are Inotrope Dependent), en el que se utiliza como LVAD el WorldHeart's Novacor. Los pacientes incluidos son aquellos con IC terminal no elegibles para TC y que están en tratamiento con inotrópicos intravenosos. Este estudio investiga la eficacia del LVAD de Novacor como soporte a largo plazo de estos pacientes, mientras compara la tasa de supervivencia y calidad de vida con la de pacientes en tratamiento farmacológico. Ambos dispositivos (Thoratec-HeartMate y Novacor) se implantan al lado del corazón para asistir al ventrículo izquierdo y utilizan una batería externa para suministrar la energía al LVAD. La diferencia más significativa entre los 2 dispositivos es que los pacientes que llevan el HeartMate no necesitan anticoagulación.

A pesar de los comentarios anteriores, es indiscutible que el estudio REMATCH proporcionó información muy valiosa. Incluso con dispositivos de primera generación, pacientes con un promedio de edad de 68 años y todas las complicaciones relacionadas con el dispositivo, los pacientes con LVAD mostraron una mejoría, al menos a corto-medio plazo, con respecto a los pacientes en tratamiento médico únicamente. Sin duda, con una mejor selección de pacientes y progresos en la tecnología de estos dispositivos mecánicos, la supervivencia global de esta cohorte de pacientes con un altísimo riesgo de muerte podrá ser mejorada. En noviembre de 2002, la FDA estadounidense aprobó el dispositivo HeartMate como tratamiento definitivo para pacientes no elegibles para TC. Con el fin de perfeccionar la implementación de los dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria como terapia definitiva, se han elaborado documentos de consenso con los requerimientos que deberían tener los centros en los que se utilicen estas terapias tan complejas⁶³.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la IC avanzada está cambiando rápidamente, aunque muchas de las decisiones están basadas más en opiniones de consenso que en ensayos clínicos controlados. El beneficio conseguido con los IECA, los bloqueadores beta, la resincronización y los desfibriladores implantables en la prolongación de la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes con IC leve-moderada ha creado, por otra parte, una nueva población de pacientes con IC terminal en la que predominan la insuficiencia renal y el fracaso del ventrículo derecho. Los dispositivos de asistencia mecánica ofrecen una clara ventaja frente al tratamiento farmacológico, pero están aún muy lejos de mejorar las expectativas a largo plazo. El TC sigue siendo la única terapia que cambia de modo radical la evolución natural de estos pacientes, con una supervivencia al año en torno al 80% y a los 10 años, del 50%, pero es una posibilidad sólo para un reducidísimo número de pacientes.

El tratamiento farmacológico permite que la IC avanzada en situación terminal se mueva en un amplio escenario de comportamientos. Se caracteriza por una gran variedad de estadios clínicos, con intervalos de estabilidad/inestabilidad de duración difícilmente predecible y con la incertidumbre sobre el modo de muerte (súbita o progresión del bajo gasto y congestión), que excede al de cualquier otra enfermedad terminal. Es necesario individualizar el tratamiento en cada paciente, propiciando que éste conozca su enfermedad y que, en situaciones terminales, el médico pueda identificar las preferencias del paciente en cuanto a cantidad y calidad de vida, y que esto le ayude en la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
2. McMurray J, Petrie M, Murdoch D. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P):9-16.
3. Hunt S, Backer D, Chin M, Cinquegrani M, Feldman A, Francis G, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
4. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas J, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
5. García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A. Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 49-56.
6. Rose E, Gelinjns A, Moskowitz A. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) study group. Long-term mechanical left ventricular

- assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
7. Betkowski A, Hauptman P. Update on recent clinical trials in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:293-303.
 8. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón J, Castro-Beiras A. Guía 7. Tratamiento invasivo de la insuficiencia cardíaca inestable. Indicaciones del trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(Supl 1):44-6.
 9. Remme W, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
 10. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;287:628-40.
 11. Abramson J, Williams S, Krumholz H, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-7.
 12. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson M, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
 13. Massie B. Obesity and heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:358-9.
 14. Alderman E, Fisher L, Litwin P, Kaiser G, Myers W, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-95.
 15. Elefteriades J, Kron I. CABG in advanced left ventricular dysfunction. *Cardiol Clin* 1995;13:35-42.
 16. Louie H, Laks H, Milgalter E, Drinkwater D, Hamilton M, Brunken R, et al. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III290-5.
 17. Starling R, McCarthy P, Buda T, Wong J, Goormastic M, Smedira N, et al. Results of partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: hemodynamic, clinical and echocardiographic observations. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2098-103.
 18. Dor V. Left ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. *J Card Surg* 2002;17:180-7.
 19. Calafiore A, Gallina S, Di Mauro M, Pano M, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Left ventricular aneurysmectomy: endoventricular circular patch plasty or septoexclusion. *J Card Surg* 2003;18:93-100.
 20. Kokaji K, Okamoto M, Hotoda K, Maehara T, Kumamaru H, Koizumi K. Efficacy of endoventricular circular patch plasty: will this procedure improve the prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy? *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:1-10.
 21. Grady K, Dracup K, Kennedy G, Moser D, Piano M, Stevenson L, et al. Team management of patients with heart failure: a statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2443-56.
 22. Stevenson L. Tailored therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:468-76.
 23. Stevenson L. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-50.
 24. Nohria A, Tsang S, Fang J, Lewis E, Jarcho J, Mudge G, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1791-804.
 25. Hampton J, Van Veldhuisen D, Kleber F, Cowley A, Ardia A, Block P, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997;349:971-7.
 26. Packer M, Carver J, Rodeheffer R, for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
 27. Cohn J, Goldstein S, Greenberg B, Lorell B, Bourge R, Jaski B, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1810-6.
 28. Azevedo E, Newton G, Floras J, Parker JD. Reducing cardiac filling pressure lowers norepinephrine spillover in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:2053-9.
 29. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail* 2002;8:307-12.
 30. Vichiendilokkul A, Tran A, Racine E. Nesiritide: a novel approach for acute heart failure. *Ann Pharmacother* 2003;37:247-58.
 31. Elkayam U, Akhter M, Khan S, Singh H. Nesiritide: a new drug for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:181-94.
 32. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:2690-6.
 33. Gheorghide M, Gattis W, O'Connor C, Adams K, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;16:1963-71.
 34. Francis GS, Tang WH. Vasopressin receptors antagonists. Will the «valptans» fulfill their promise? *JAMA* 2004;291:2017-8.
 35. Silver M, Horton D, Ghali J, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803.
 36. Follath F, Cleland J, Just H, Papp J, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
 37. Drazner M, Palmer B. Hypertonic saline: a novel therapy for advanced heart failure. *Am Heart J* 2003;145:377-9.
 38. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandura A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459-66.
 39. Packer M, Coats A, Fowler M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
 40. Krumholz H, Phillips R, Hamel M, Teno J, Bellamy P, Broste S, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Circulation* 1998;98:648-55.
 41. Wachter R, Luce J, Hearst N, Lo B. Decisions about resuscitation: inequities among patients with different diseases but similar prognoses. *Ann Intern Med* 1989;111:525-32.
 42. Fried T, Van Doom C, O'Leary J. Older persons preferences for site terminal care. *Ann Intern Med* 1999;131:109-12.
 43. Deng M, Smits J, De-Meester J, Hummel M, Schoendube F, Scheld H. Heart transplantation indicated only in the most severely ill patient: perspectives from the German heart transplant experience. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:97-104.
 44. Stevenson L, Rose E. Left ventricular assist device. Bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation* 2003;108:3059-63.
 45. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2002). *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 1210-7.
 46. Taylor D, Edwards L, Mohacsi P, Boucek M, Trulock E, Keck B, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Heart Transplant Report-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:616-24.
 47. Deng M, Smits J, Young J. Proposition: the benefit of cardiac transplantation in stable outpatients with heart should be tested in a randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:113-7.
 48. Denton M, Magee C, Sayegh M. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353:1083-91.
 49. Benjaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke E, Groff B, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by bloc-

- kade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000;342:613-9.
50. Eisen H, Hobbs R, Davis S, Carrier M, Mancini D, Smith A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine—results at 24 months after transplantation. *Transplantation* 2001;71:70-8.
 51. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S202-6.
 52. Cantarovich M, Elstein E, De Varennes B, Barkun J. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation* 1999;68:1839-42.
 53. Eisen H, Ross H. Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S207-13.
 54. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:507-15.
 55. Hosenpud J, Bennet L. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the joint UNOS/ISHLT thoracic registry. *Transplantation* 2001;72:1662-5.
 56. Eisen H, Tuzcu E, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplants recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
 57. Stevenson L. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-72.
 58. Cuffe M, Califf R, Adams K, Benza R, Bourge R, Colucci W, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-7.
 59. Poole-Wilson P. Treatment of acute heart failure, out with the old in with the new. *JAMA* 2002;287:1578-81.
 60. Stevenson L. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: Chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003;108:492-7.
 61. Hunt S. Comment: the REMATCH trial: long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *J Card Fail* 2002;8:59-60.
 62. Jessup M. Mechanical cardiac support devices: dreams and devilish details. *N Engl J Med* 2001;345:1490-92.
 63. Deng M, Young J, Stevenson L, Oz M, Rose E, Hunt S, et al. Destination mechanical circulatory support: proposal for clinical standards. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:365-4.