

INSUFICIENCIA CARDÍACA

CAPÍTULO VIII

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Sebastián Vélez Peldez, MD

Clasificación y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca

Solón Navarrete Hurtado, MD

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca

Efraín A. Gómez López, MD

Insuficiencia cardíaca aguda

Efraín A. Gómez López, MD

Manejo de las arritmias en insuficiencia cardíaca

Juan J. Bermúdez Echeverry, MD

Terapia de resincronización cardíaca

Carlos A. Gómez Echeverri, MD; Carlos A. Restrepo Jaramillo, MD

Dispositivos de asistencia mecánica circulatoria

Édgar Hernández Leyva, MD; Javier D. Maldonado Escalante, MD

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca

Víctor M. Caicedo Ayerbe, MD; Néstor F. Sandoval Reyes, MD;

Hernando Santos Calderón, MD; Hernando Orjuela Lobo, MD

Trasplante cardíaco

Alberto Villegas Hernández, MD; Darío Fernández Vergara, MD; Juan D. Montoya Mejía, MD;
Juan C. Jaramillo González, MD; Eduardo Escorcía Ramírez, MD; Ricardo L. Fernández Ruiz, MD

Trasplante celular en insuficiencia cardíaca

Juan M. Senior Sánchez, MD





Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

SEBASTIÁN VÉLEZ PELÁEZ, MD

Introducción

En los últimos años se han obtenido grandes progresos en la comprensión de los mecanismos involucrados en la aparición y la evolución de la insuficiencia cardíaca y, con base en ello, en el desarrollo de tratamientos que logran una significativa disminución en la morbilidad asociada a ella.

Aunque la definición tradicional de falla cardíaca como el estado en el cual el corazón es incapaz de bombear la cantidad de sangre necesaria para suplir las necesidades del organismo sigue siendo válida, la diversidad de causas, síntomas y signos, y la variedad de mecanismos involucrados en su aparición y evolución hacen necesario que en la actualidad deba ser considerada de una manera más amplia y más compleja^{1, 2}, como un síndrome clínico caracterizado por disnea y fatiga, inicialmente con el ejercicio y posteriormente también en reposo, acompañado de alteraciones funcionales y estructurales del corazón. En la definición se incluye la posibilidad de que también exista dificultad en el llenado del corazón.

En presencia de disfunción ventricular, el corazón trata de mantener su función recurriendo a tres mecanismos básicos: aumento en la precarga (ley de Frank-Starling), hipertrofia ventricular y activación neurohumoral. En las etapas iniciales de la falla cardíaca, la función cardíaca puede ser normal en reposo pero no aumenta adecuadamente con el ejercicio; en estadios avanzados se vuelve anormal también en reposo.

En general se acepta que la falla cardíaca se inicia a partir de un evento índice que produce una disminución en la capacidad de bomba del corazón^{3, 4}, el cual puede ser obvio y abrupto como después de un infarto de miocardio en el cual hay pérdida de una cantidad importante de masa muscular miocárdica, o más sutil como en el caso de una mutación genética que lleva a la aparición

de una cardiomiopatía, o lento como en el daño valvular o la sobrecarga producida por la hipertensión arterial que tardan años en producir la disfunción ventricular.

Para comprender el proceso de aparición y desarrollo de la falla cardíaca es necesario entender que esta representa el punto final de un continuo iniciado a partir de un evento determinado, a través de un proceso de remodelamiento y cambios adaptativos que buscan mantener la tensión arterial y la perfusión periférica y el posterior deterioro progresivo de la función cardíaca hasta fases terminales. De importancia en este proceso, especialmente cuando el insulto inicial es el de sobrecarga de presión, se encuentra el fenómeno de la hipertrofia ventricular^{5, 6}. Los cambios estructurales están modulados principalmente por factores hemodinámicos y mecánicos, neurohumorales y de citoquinas.

Remodelamiento ventricular

Crucial en el continuo de la falla cardíaca es el fenómeno de remodelamiento ventricular, término por el que se entiende “la expresión genómica que resulta en cambios moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón luego de una injuria”⁷. Aunque el miocito es la principal célula involucrada en el proceso, también se ven comprometidos el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y la vasculatura coronaria.

La respuesta a la injuria miocárdica en forma de remodelamiento ventricular es similar independientemente de la causa, y se relaciona directamente con el deterioro de la función ventricular y una mayor morbilidad^{8, 9}. El remodelamiento puede presentarse luego de infarto de miocardio, sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión arterial)

o de volumen (regurgitación valvular), enfermedad miocárdica inflamatoria (miocarditis), o cardiomiopatía dilatada idiopática⁷. La **TABLA 69.1** muestra los factores que contribuyen al remodelamiento ventricular¹⁰.

TABLA 69.1	Factores que contribuyen al remodelamiento ventricular ¹⁰
Tamaño del infarto	
Fracción de eyección disminuida	
Estrés de pared aumentado (estiramiento mecánico)	
Activación neurohumoral regional y sistémica:	
- Angiotensina-II, norepinefrina, aldosterona, endotelinas, vasopresina	
Activación de citoquinas (FNT- α , interleucinas)	
Producción de óxido nítrico/óxido-nítrico sintasa inducible	
Estrés oxidativo aumentado	
Activación de canales iónicos mecanosensibles	
- Intercambiador Na/H – ingreso de calcio	
Isquemia	
Pérdida continuada de miocitos (necrosis), apoptosis	

(FNT- α : factor de necrosis tumoral-alfa).

El remodelamiento se acompaña de alteraciones en la forma del ventrículo izquierdo, el cual se vuelve más esférico en vez de elíptico por un crecimiento mayor en el eje transversal¹¹, y aunque los volúmenes finales aumentan es mayor el del volumen sistólico final con disminución en la fracción de eyección. Aunque la masa ventricular usualmente está aumentada, el espesor de la pared con frecuencia permanece igual o disminuye, con aumento del estrés de pared, un importante determinante del consumo de oxígeno.

Entre los cambios asociados al remodelamiento cabe destacar en relación con los miocitos: hipertrofia o crecimiento celular como mecanismo principal; deslizamiento de las células; pérdida de células, la cual puede ser debida a apoptosis (muerte celular programada), o a necrosis celular¹²; en algunos casos proliferación de las células. La necrosis celular puede presentarse de manera súbita y extensa como en el infarto de miocardio, pero también se describe pérdida continuada de las células en el curso de la falla cardíaca, inducida por la activación neurohumoral (norepinefrina, angiotensina-II [A-II], endotelina, las cuales son tóxicas para el miocito). Aunque está en discusión si la apoptosis es causa o consecuencia de la falla cardíaca, es claro que está presente en el curso de ésta, siendo provocada por los mismos factores que desempeñan un papel fisiopatológico, como la actividad neurohumoral y el estrés oxidativo, y puede representar un mecanismo de progresión de la enfermedad^{13, 14}.

Los miocitos sobrevivientes se elongan o hipertrofian tratando de mantener la función contráctil ante la pérdida de músculo. El aumento en la longitud de los miocitos parece ser el mayor determinante de los cambios en el tamaño del ventrículo izquierdo. La hipertrofia de miocitos se acompaña de la reexpresión de genes cardíacos inmaduros fetales, y de alteraciones en las proteínas estructurales, tales como una disminución en la cadena pesada de miosina- α y un aumento en la cadena pesada de miosina- β ¹⁵.

En algunos modelos de falla cardíaca se presentan, además, alteraciones en las proteínas del citoesqueleto (ejemplo: tubulina y desmina), tal vez ayudando a mantener la estabilidad de las células¹⁶.

Además de las alteraciones en las células miocárdicas, se presentan también alteraciones en la estructura de la red intersticial de sostén (red de colágeno) por aumento en la síntesis del colágeno, asociada a expresión de protooncogenes y síntesis de proteínas, cambios evidentes como proliferación de células y fibrosis. La fibrosis puede presentarse como segmentaria, de reemplazo, o intersticial (no como un fenómeno reparativo), y puede estar modulada por factores hormonales como A-II, aldosterona y, tal vez, endotelina. La reestructuración del colágeno no solo afecta a la función contráctil (mecánica) del músculo, sino que desempeña un papel importante en el remodelamiento ventricular.

Es reconocido ahora que la matriz extracelular del corazón tiene unas funciones mucho más allá que solamente el de soporte de las células, cumpliendo un papel importante en el funcionamiento de las mismas, sirviendo como fuente de señales de supervivencia, reservorio de factores de crecimiento y determinante de la mecánica de los tejidos¹⁷. Las metaloproteinasas de la matriz (MPM), un complejo sistema enzimático de la matriz extracelular, compuesto por proteínas tales como colagenasas (MPM-1 y MPM-13), estromelisin (MPM-3) y gelatinasas (MPM-2 y MPM-9), y metaloproteinasas de la membrana (proteolíticamente activas cuando se insertan en la membrana celular), desempeñan un papel fundamental en los procesos de morfogénesis tisular y cicatrización. A su vez, la actividad de las MPM está regulada por los inhibidores de estas (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, o ITMP), de los cuales se reconocen cuatro especies¹⁸. Los ITMP, además de unirse a las MPM, podrían influir sobre el crecimiento celular. Pueden presentarse cambios dinámicos en la estructura y el funcionamiento de la matriz extracelular por intermedio de moléculas de señales como A-II, endotelina, trombospondina y osteopontina¹⁹.

El remodelamiento y la disfunción ventricular están asociados con alteraciones en la estructura de la matriz extracelular. Cambios demostrables en la actividad de sistemas enzimáticos responsables de la degradación de la matriz extracelular en el miocardio contribuyen al proceso de remodelamiento. En la hipertrofia ventricular se presentan alteraciones en la matriz extracelular que alteran la función diastólica.

Tanto las MPM como los ITMP se encuentran alterados en la falla cardíaca. El aumento en los niveles de catecolaminas, A-II y endotelina pueden llevar a un aumento de las MPM en la falla cardíaca, mediada por la acción sobre la proteínkinasa C. Otros péptidos y citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleucina (IL)-1 también pueden ocasionar aumento de las MPM²⁰. En pacientes con cardiomiopatía se ha demostrado aumento en las gelatinasas (MPM-2 y MPM-9), y también de MPM-3, lo cual puede llevar a una mayor proteólisis de la matriz extracelular del corazón, y de MPM-13. Sin embargo, se presentan cambios diferenciales en la falla cardíaca, ya que la cantidad de MPM-1 es menor en pacientes con cardiomiopatía²¹. Adicionalmente, se presenta disminución en los niveles y la actividad inhibitoria de los ITMP, especialmente ITMP-1 e ITMP-3²². La disolución del colágeno puede contribuir al deslizamiento de las células y la dilatación ventricular.

En la **TABLA 69.2** se indican los cambios asociados con el proceso de remodelamiento.

TABLA 69.2 Cambios estructurales en el remodelamiento ventricular	
<i>Geometría del ventrículo izquierdo</i>	Estrés de pared aumentado
Dilatación ventricular	Fracción de eyección y contractilidad disminuidas
Forma esférica de la cavidad	Función diastólica global y regional alteradas
Aumento de la masa ventricular	Disincronía ventricular
Adelgazamiento de la pared	
Hipertrofia excéntrica	<i>Alteraciones en la función del miocito</i>
	Acoplamiento excitación-contracción
<i>Alteraciones miocárdicas</i>	Desensibilización β -adrenérgica
Pérdida de miocitos	Miocitólisis
Alteraciones en la matriz extracelular	Proteínas del citoesqueleto

Activación neurohumoral en falla cardíaca

Hace algunas décadas, la falla cardíaca se entendía como un fenómeno basado principalmente en la retención de agua y sodio ("modelo cardiorenal")²³, por lo cual el tratamiento de elección eran los diuréticos. Con la demostración posterior de la presencia de disminución del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica, se estableció un modelo cardiocirculatorio o hemodinámico²³, cuyo tratamiento se basaba en la mejoría del inotropismo. Sin embargo, a pesar de la mejoría sintomática, ninguno de estos enfoques logró impactar de manera significativa en la mortalidad de la enfermedad. Con la demostración de la activación neuroendocrina presente en la falla cardíaca²⁴, en los últimos 15 años se ha venido imponiendo un modelo neurohumoral²³, en el cual las alteraciones hemodinámicas llevan a la producción y liberación de moléculas biológicamente activas (proteínas no necesariamente neurohormonas) como A-II, aldosterona, norepinefrina, endotelina y FNT- α y otras citoquinas, entre otros (TABLA 69.3). La activación de estos sistemas es responsable no solamente de parte de los síntomas sino de su evolución, y podría ser determinante en la naturaleza progresiva de la misma, siendo estas moléculas las responsables del daño continuado de órganos del sistema cardiovascular (TABLA 69.4)²⁵.

TABLA 69.3 Activación neurohumoral en falla cardíaca	
Sistema nervioso simpático	Otras (de probable menor importancia):
-Epinefrina y norepinefrina	Neuropéptido Y
Sistema renina angiotensina aldosterona (sistémico y tisular)	Péptido intestinal vasoactivo
-Angiotensina-II y aldosterona	Insulina
Sistema arginina-vasopresina	β -endorfinas
Endotelina	Hormona del crecimiento
Neuropéptido Y	Cortisol
Prostaglandina E ₂	
Péptido auricular natriurético	
Citoquinas (FNT- α , IL-6, IL-1)	

Sistemas que se activan durante la falla cardíaca y cumplen un papel fisiopatológico. (FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleuquina).
Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 696.

Según esta concepción, ampliamente soportada por estudios básicos y la respuesta a los tratamientos basados en ella, la aparición de la disfunción ventricular, incluso en su etapa asintomática, activa sistemas de respuesta con liberación de mediadores (que, más que neurohormonas, tienen efectos paracrin y autocrinos) que buscan mantener el equilibrio cardiovascular,

con retención de sodio y agua, lo cual es logrado a corto plazo, pero que con el tiempo se convierten en un mecanismo perjudicial para el sistema cardiovascular²⁶. Las hormonas producidas serían las responsables del remodelamiento vascular y cardíaco característicos de la falla cardíaca.

TABLA 69.4 Consecuencias a largo plazo de la activación neurohumoral²⁵	
Efectos estructurales	
Hipertrofia, remodelamiento, fibrosis	
Funcionales	
Gasto cardíaco disminuido y aumento en las presiones de llenado	
Capacidad física disminuida	
Impacto fenotípico	
Síndrome de falla cardíaca	

La importancia de este modelo se confirma por el hecho de que las intervenciones terapéuticas orientadas a suprimir la acción de las neurohormonas, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (I-ECAs) y β -bloqueadores son las que han tenido un mayor impacto sobre la evolución y la mortalidad en la falla cardíaca^{27, 28}. Sin embargo, aunque es el que más se acerca, este modelo tampoco es suficiente para explicar todos los hallazgos en la falla cardíaca³. Mecanismos moleculares adicionales, sobre los cuales se trabaja intensamente en el momento, podrían estar comprometidos²⁹. Tal vez, la manera más correcta de entender la falla cardíaca sea como una combinación de los tres modelos: activación neurohumoral que lleva a vasoconstricción periférica y alteraciones hemodinámicas, con retención de sodio y agua y expansión del volumen.

Como se desprende de subestudios del Solvd (*studies of left ventricular dysfunction*), la activación neurohumoral se presenta luego de la disfunción sistólica, más no de la disfunción diastólica³⁰. En la discusión siguiente, a menos que se indique de manera diferente, se hará referencia únicamente a la disfunción sistólica.

En general, lo que sucede en la falla cardíaca es la estimulación de sistemas que llevan a retención de agua y sodio, vasoconstricción periférica y crecimiento celular, buscando sostener la presión arterial y la función de bomba del corazón, contrarrestados por otros sistemas con efectos contrarios, los cuales, sin embargo, son menos potentes que los primeros.

La disfunción sistólica ocasiona la activación de los sistemas simpático y reninaangiotensina-aldosterona principalmente³¹, y adicionalmente de los sistemas de la endotelina, arginina-vasopresina y neuropéptido, los cuales ejercen un efecto predominante de vasoconstricción. Además de ello, estas neurohormonas tienen también un efecto mitogénico (inductor del crecimiento) y antinatriurético. Como respuesta antagonista se presenta la liberación de péptidos natriuréticos y prostaglandina E₂ (PGE₂), los cuales, sin embargo, son incapaces de contrarrestar totalmente el efecto de los sistemas vasoconstrictores, produciendo como fenómeno resultante vasoconstricción con obstrucción a la eyección del ventrículo izquierdo. La activación neurohumoral puede intervenir en la vasoconstricción coronaria y los fenómenos trombóticos asociados a la misma (por ejemplo, la A-II estimula al inhibidor-1 del activador del plasminógeno en las células endoteliales). Los sistemas neurohumorales interactúan entre sí, de tal forma que la activación de uno de ellos puede llevar a la estimulación de otro o a su inhibición³².

Sistema nervioso simpático

Al iniciarse la disfunción ventricular, aun en su estadio asintomático, se presenta activación del sistema nervioso simpático, con producción de mayor cantidad de norepinefrina. Las concentraciones de norepinefrina plasmática usualmente (con algunas excepciones) están elevadas en los pacientes con disfunción ventricular y aumentan con la progresión de la falla cardíaca³³. A corto plazo, el sistema adrenérgico desempeña un papel fundamental en el sostenimiento de la contractilidad del miocardio disfuncionante y la perfusión tisular periférica, pero a la larga lleva a complicaciones como arritmias cardíacas e isquemia miocárdica pudiendo ser uno de los promotores de la progresión de la falla cardíaca.

La activación simpática produce disminución en el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, y aumento en la reabsorción tubular de sodio. Las catecolaminas ejercen un efecto arritmogénico y pueden tener un efecto tóxico directo sobre el miocardio, con necrosis y apoptosis de miocitos, fibrosis, alteraciones en el funcionamiento de los receptores beta, estrés oxidativo y alteraciones en la regulación del calcio por el retículo sarcoplásmico³⁴. Los niveles elevados de norepinefrina se producen por una mayor liberación de esta en las terminales nerviosas adrenérgicas con su consecuente “derramamiento” al plasma, y por una disminución en la captación de la hormona por las terminales nerviosas³⁵.

En su liberación podría influir también una alteración en la sensibilidad de barorreceptores atriales y arteriales (los cuales en condiciones normales regulan la actividad del sistema simpático); el origen de esta alteración en los barorreceptores no está claramente establecido, pero puede estar asociada, entre otros, a mecanismos de “estiramiento” auricular³⁶. Esta alteración en barorreceptores es reversible luego del trasplante cardíaco y puede ser modificada por algunos tratamientos farmacológicos, tales como la digoxina, y parcialmente por los I-ECAs, indicando que probablemente no hay alteraciones estructurales sino un fenómeno funcional reversible.

No solo hay mayor cantidad de la hormona, sino que su degradación y tráfico neuronal se alteran, lo que lleva a una hiperestimulación del receptor, la cual es responsable de la aparición del fenómeno de “down-regulation”, en el que, como una forma de proteger al miocardio de las catecolaminas, los receptores adrenérgicos, especialmente del tipo beta-1, disminuyen en número introduciéndose detrás de la membrana celular, se desacoplan de su proteína G asociada (principalmente los beta-2) y se vuelven menos activos.

El desacoplamiento de los receptores se presenta por alteraciones en las proteínas ligadoras que estimulan (proteína G estimulante –Gs) o inhiben (proteína G inhibitoria –Gi) la interacción del receptor con el AMPc. También se ha observado un aumento en la expresión de la quinasa del receptor betaadrenérgico (BARK, enzima que fosforila al receptor), lo cual lleva al desacoplamiento del mismo de su proteína G^{37, 38}. Las alteraciones en los receptores betaadrenérgicos son reversibles con la administración de betabloqueadores. Los niveles de norepinefrina cardíaca se encuentran disminuidos, tal vez como un fenómeno de agotamiento secundario a la activación adrenérgica exagerada.

Las concentraciones de norepinefrina se correlacionan con el grado de disfunción ventricular, y se han asociado de manera clara con el pronóstico³⁹, estableciéndose un punto de corte por encima de los 800 pg/ml como

indicador de mortalidad aumentada a corto plazo; los pacientes con valores de norepinefrina entre 600 y 800 pg/ml tienen mortalidad significativamente mayor que aquellos con concentraciones menores⁴⁰. En pacientes con disfunción ventricular asintomática los valores aumentados de norepinefrina también se asocian con peor pronóstico⁴¹.

Se presentan también alteraciones de importancia secundaria en la función del sistema parasimpático, el cual disminuye su actividad en la falla cardíaca, alterando la respuesta cronotrópica del corazón a los estímulos, y disminuyendo la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁴². Esta disminución en la variabilidad se asocia con mal pronóstico, pero puede recuperarse parcialmente luego del trasplante cardíaco.

Neuropéptido Y

El neuropéptido Y se encuentra colocalizado con la norepinefrina en los ganglios simpáticos, y es liberada con esta luego de estímulos simpáticos intensos. Puede inhibir la liberación adicional de norepinefrina en la región presináptica o producir inhibición del AMPc a través de la proteína Gi, ocasionando vasoconstricción y depresión de la contractilidad.

Aunque se encuentran concentraciones elevadas de neuropéptido Y en pacientes con falla cardíaca, no es claro su papel en la patogénesis de esta⁴³.

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Durante la falla cardíaca también hay activación del SRAA, en parte secundario al bajo flujo característico de la falla cardíaca, en parte mediado por la activación del sistema simpático (el cual estimula la producción de A-II), el cual puede estimular la activación del SRAA por un efecto directo sobre el riñón. A diferencia del sistema simpático, el SRAA no está activo en la falla cardíaca asintomática. Su activación se presenta en etapas más avanzadas de la enfermedad, pudiendo aumentarse aún más por la administración de diuréticos durante el tratamiento. El grado de incremento en la actividad de renina plasmática tiene implicaciones pronósticas en los pacientes con falla cardíaca³³.

La A-II induce la expresión de genes para colágeno, fibronectina e integrinas, y aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno y factor de crecimiento tumoral-β en los fibroblastos⁴⁴, efectos probablemente mediados por el receptor AT1. La A-II puede también inducir vías de señales típicamente asociadas con citoquinas y puede modificar la matriz extracelular, incrementando la producción de ITMP.

La aldosterona, otro mediador final del SRAA, también cumple un importante papel en la fisiopatología y el desarrollo de la falla cardíaca⁴⁵. La aldosterona promueve la retención de sodio y la pérdida de potasio y magnesio, está implicada en los procesos de fibrosis miocárdica y remodelamiento, ayuda a la disfunción endotelial (probablemente al reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico), tiene efectos antiinflamatorios y puede inhibir la respuesta de barorreceptores⁴⁶. Los pacientes con falla cardíaca no tratada presentan valores de aldosterona 20 veces más altos que los de sujetos normales, existiendo una correlación entre los niveles de aldosterona y el pronóstico de los pacientes⁴⁰. Aún con el tratamiento prolongado con I-ECAs, los valores de aldosterona tienden a aumentar con el tiempo, independientemente de los valores de A-II⁴⁷. Este “escape de la aldosterona”

puede ser producido por la A-II misma, o por producción de A-II por mecanismos independientes, como hipovolemia, potasio, endotelina y vasopresina, y puede ser una de las causas de la disminución del efecto de los I-ECAs en el tratamiento a largo plazo de pacientes con falla cardíaca⁴⁸.

El SRAA es entonces de crucial importancia en el desarrollo y la progresión de la falla cardíaca.

La existencia de un SRAA tisular completo está claramente comprobada en diversos experimentos, siendo particularmente importante en este caso el sistema tisular cardíaco⁴⁹. Este sistema tisular tiene sus propios precursores formados en el tejido pudiendo funcionar paralela o independientemente del sistema plasmático, de tal forma que puede haber actividad en un órgano con niveles de renina y A-II plasmáticos normales. Se ha demostrado aumento en el ARN mensajero de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la actividad de la ECA y los sitios de unión en corazones humanos en falla cardíaca. El sistema circulante probablemente desempeña un papel mayor en la respuesta a cambios hemodinámicos agudos y es responsable de la vasoconstricción de la falla cardíaca avanzada. El sistema tisular cardíaco puede cumplir un papel importante en el remodelamiento asociado a la falla cardíaca⁵⁰, y en la producción de arritmias en estos pacientes. La carga hemodinámica puede inducir la activación del SRAA en el corazón, de tal forma que a mayor carga mayor será la expresión del SRAA local. En enfermos agudamente descompensados probablemente está más activo el sistema plasmático; en etapas de compensación está más activo el sistema tisular, razón por la cual, a pesar de tener niveles normales de renina plasmática y A-II, estos pacientes aún responden bien al tratamiento con I-ECAs; y en etapas terminales y muy avanzadas de la falla cardíaca probablemente existe actividad de ambos.

La ECA no es la única responsable de la formación de A-II, ya que vías alternas de formación han sido descritas, particularmente por intermedio de quimasa y catepsina G⁵¹. Estas vías podrían ser responsables del aumento progresivo y la normalización de los valores de A-II con el tratamiento prolongado con I-ECAs en pacientes con falla cardíaca⁵². La quimasa, una proteasa similar a quimotripsina, posee una propiedad catalítica de conversión de angiotensina I (A-I) a A-II 20 veces mayor que la ECA, no se ve afectada por los inhibidores de esta enzima y podría ser la principal responsable de la formación de A-II en el corazón.

De manera similar a como se ha descrito para los receptores adrenérgicos, los receptores para la A-II se modifican durante la falla cardíaca, de tal forma que se ha demostrado “*down-regulation*” de receptores AT1 en los pacientes afectados⁵³. El receptor AT1 puede aumentar en las etapas iniciales de la sobrecarga hemodinámica, pero luego del estrés hemodinámico prolongado, con o sin falla cardíaca, el receptor disminuye (“*down-regulation*”), lo cual puede ser un mecanismo que busca proteger al organismo de los efectos de la A-II, los cuales son mediados principalmente a través de este receptor. Debido a que el receptor AT2 probablemente desempeña un papel antiproliferativo, podría ser una forma de contrarrestar los efectos nocivos de la sobreestimulación por A-II.

Endotelina

Desde su descubrimiento en 1988⁵⁴, y su posterior caracterización como el más potente vasoconstrictor conocido presente en el organismo, se ha considerado que la endotelina (ET) puede cumplir un papel significativo en

el continuo de la enfermedad cardiovascular y en particular en el desarrollo de la falla cardíaca^{55, 56}. Se conocen tres isoformas de la ET, cada una codificada por un gen distinto, de las cuales la ET-1 es la más importante; no se ha demostrado ET-2 en el plasma humano, y de la ET-3 no se conoce adecuadamente ni su origen ni su función. La ET-1 se produce como un preprolipéptido, el cual es escindido en un propéptido intermedio biológicamente inactivo, la “endotelina grande”, y luego en la ET-1, el péptido biológicamente activo⁵⁷.

Además de su potente efecto vasoconstrictor, regulando el tono de los vasos sanguíneos, la ET puede ejercer un efecto inotrópico sobre el corazón. La ET se produce como respuesta a cambios en el flujo sanguíneo y en el estrés de la pared del vaso, y también secundariamente a la estimulación por la norepinefrina, la vasopresina y algunas citoquinas. A su vez, la ET puede modular la acción de otras neurohormonas que afectan el tono de los vasos sanguíneos (como por ejemplo la A-II, la adrenalina y la aldosterona). Los efectos de la ET se llevan a cabo por intermedio de la estimulación de receptores celulares específicos, ETA y ETB. El receptor ETA es más específico para la ET-1, se encuentra principalmente en las células de músculo liso vascular y su estimulación produce vasoconstricción y proliferación celular. El receptor ETB es no selectivo y se encuentra en el cerebro, el endotelio, y algunas células de músculo liso vascular, desempeñando algún papel en la relajación vascular mediada por el endotelio⁵⁸.

Se demuestra elevación de los niveles de “endotelina grande” y de ET-1 en los pacientes con falla cardíaca⁵⁹⁻⁶¹. Se ha encontrado correlación entre los niveles de ET y la presión pulmonar de los pacientes con falla cardíaca, sugiriendo que puede tener un papel activo en la fisiopatología de la misma^{62, 63}. En falla cardíaca, se ha demostrado variación en la respuesta de los receptores de la ET, con aumento en la densidad de receptores ETA⁶⁴. El grado de elevación plasmática de la ET se ha correlacionado con la magnitud de las alteraciones en la clase funcional y la severidad de la falla y los parámetros hemodinámicos, y tiene implicaciones pronósticas, de tal forma que, a mayor concentración en el plasma, peor el pronóstico (empeoramiento de la falla cardíaca, más hospitalizaciones y mayor mortalidad)^{65, 66}. Las concentraciones locales de ET en diferentes órganos o tejidos pueden ser mayores que en el plasma. A diferencia de otras alteraciones neurohormonales, las concentraciones plasmáticas de ET no retornan a lo normal luego del trasplante cardíaco, tal vez por efecto de la ciclosporina o de la hipertensión arterial del paciente trasplantado⁶⁷.

Citoquinas

A partir del hallazgo de niveles elevados de factor de necrosis tumoral en pacientes con falla cardíaca en 1990 y su confirmación en estudios posteriores, el interés por las citoquinas proinflamatorias en la enfermedad ha sido constante⁶⁸⁻⁷⁰. El FNT- α y otras citoquinas pueden producir efectos sobre el corazón similares a los encontrados en el síndrome de falla cardíaca: disfunción ventricular progresiva, remodelamiento ventricular, expresión de genes fetales, apoptosis. La IL-1 induce una regulación hacia abajo de la expresión de la Ca-ATPasa del retículo sarcoplásmico, mientras que el FNT- α produce desacoplamiento del receptor β -adrenérgico de la adenilciclase, activa las MPM, inhibe la expresión de los ITMP, y promueve el crecimiento hipertrófico^{71, 72}. Las citoquinas pueden inducir la formación de isoformas de la sintasa del óxido nítrico en las células de músculo liso vascular.

La síntesis de citoquinas proinflamatorias se correlaciona con la severidad de la falla cardíaca, y los niveles tienen implicaciones pronósticas⁷³. En los pacientes con falla cardíaca se encuentra aumento no solo del FNT- α (tanto en plasma como en el miocardio) sino también de los receptores solubles para el FNT- α , encargados de neutralizar la citoquina circulante. En condiciones de falla cardíaca, las citoquinas proinflamatorias pueden ser producidas por las células nucleadas del corazón, incluyendo el miocito, sin que exista activación del sistema inmune como tal; el corazón normal no tiene la capacidad de expresar FNT- α ⁷⁴. Así, el corazón puede ser la fuente de producción del FNT- α presente en la falla cardíaca.

Los efectos de los mediadores inflamatorios en la falla cardíaca se expresan en la **TABLA 69.5**⁷⁵.

TABLA 69.5	Efectos deletéreos de los mediadores inflamatorios en falla cardíaca⁷⁵
Disfunción ventricular izquierda Edema pulmonar en humanos Cardiomiopatía en humanos Disminución del flujo sanguíneo al músculo esquelético Disfunción endotelial Anorexia y caquexia Desacoplamiento del receptor y la adenilato ciclasa experimentalmente Activación del programa genético fetal experimentalmente Apoptosis de miocitos cardíacos experimentalmente	

La caquexia cardíaca, el cuadro de desgaste y pérdida de peso asociados a la falla cardíaca⁷⁶, puede estar ocasionada, entre otros factores, por las citoquinas pro inflamatorias, especialmente FNT- α , IL-1, IL-6, e interferón γ , las cuales son determinantes en el proceso de catabolismo.

En general, se considera que las citoquinas proinflamatorias asociadas a la falla cardíaca no son la causa, sino más bien consecuencia de la misma, pero sí contribuyen a la progresión de la falla cardíaca, la llamada "hipótesis de las citoquinas"^{77, 78}.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son un grupo de péptidos de estructura similar con acciones renales y cardiovasculares importantes para mantener la homeostasis hídrica y cardiorrenal. Hasta el momento se han descrito cuatro miembros diferentes de este grupo: el péptido auricular natriurético (ANP), el péptido cerebral natriurético (BNP), el péptido natriurético tipo C (CNP), y el péptido natriurético dendroaspis (DNP), más recientemente descrito, derivado del veneno de la serpiente mamba verde⁷⁹. Los péptidos natriuréticos tienen estructura química similar con un anillo básico de 17 aminoácidos y colas terminales amino y carboxil diferentes, pero se originan a partir de genes diferentes; el ANP y el BNP se originan en la célula miocárdica, el CNP se origina en la célula endotelial⁷⁹.

Aunque el DNP se ha detectado en el plasma y el miocardio humanos, y produce profunda natriuresis, su rol fisiopatológico aun no se ha clarificado, y el gen que lo codifica no ha sido clonado^{80, 81}. Se han descrito tres receptores de la superficie celular que median los efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos (receptores de los péptidos natriuréticos -NPR): NPR-A, NPR-B y NPR-C. El receptor NPR-A liga tanto el ANP como el BNP, mientras que el NPR-B es relativamente específico para el CNP. El NPR-A, por medio del 3', 5'-guanosi-na monofosfato cíclico (GMP cíclico) media las acciones de natriuresis, vaso-

dilatación, inhibición de renina, antimitogénesis y propiedades lusitrópicas de los péptidos natriuréticos. El NPR-C funciona como un receptor de degradación para los tres péptidos principales⁸². Adicionalmente, los péptidos natriuréticos son degradados por la endopeptidasa neutra, enzima expresada en el riñón, el pulmón y la pared vascular, con frecuencia colocalizada con la ECA.

Los péptidos natriuréticos biológicamente activos son producidos a partir de precursores (propéptidos) más grandes que son clivados después de la síntesis inicial de las prohormonas. ANP y BNP se originan predominantemente en el corazón, mientras que CNP se origina en las células del endotelio vascular y parece ser un factor autocrino y paracrino importante en la regulación de tono vascular, con efectos antiproliferativos; no tiene acción natriurética. Además de sus efectos renales (natriuréticos y diuréticos), ANP y BNP inhiben la activación del SRAA y la liberación de endotelina (CNP también puede producir este último efecto).

Aunque, tanto ANP como BNP se producen en las aurículas en condiciones normales, ANP es guardado en forma de gránulos como el precursor pro-ANP, mientras que BNP, también se sintetiza en los ventrículos y no es almacenado, por lo cual debe ser sintetizado cuando se necesita. Ambos se producen principalmente como respuesta a un estímulo de estiramiento (desencadenado por un aumento en el volumen cardíaco y sobrecarga de presión), aunque otras neurohormonas (ET, arginina-vasopresina, epinefrina) también pueden inducir su producción.

Tanto ANP como BNP se encuentran elevados en pacientes con falla cardíaca. En condiciones normales, la mayor producción se realiza en las aurículas, mientras que en la falla cardíaca se aumenta la síntesis de BNP en los ventrículos. BNP se encuentra en el plasma separado de la fracción N-terminal de la prohormona, el llamado Nt-proBNP⁸³. Ambos pueden ser medidos y sus niveles se correlacionan con el estado funcional del paciente, y tienen utilidad en el diagnóstico de la falla cardíaca. Como sucede con otras neurohormonas, la determinación del BNP (o su fracción Nt) tiene implicaciones pronósticas⁸⁴, con una correlación incluso mejor que la que se encuentra con algunas de las otras neurohormonas cuya elevación se acompaña de peor pronóstico⁸⁵.

Una forma recombinante del BNP, el nesiritide, se ha empleado como tratamiento de la sobrecarga de volumen de los pacientes con falla cardíaca⁸⁶.

Arginina-vasopresina

La arginina-vasopresina (AVP), llamada también hormona antidiurética, es un péptido producido en la hipófisis posterior cuando aumenta la osmolaridad sérica. El sensor central controla la liberación de AVP, estimulando la retención de agua y la respuesta de la sed. En la falla cardíaca, la liberación de AVP puede deberse a un mecanismo no osmótico secundario a la activación de barorreceptores carotídeos debido al bajo gasto cardíaco.

Los efectos de la AVP están mediados por dos receptores: V1a localizado principalmente en las células de músculo liso vascular y que responden a la estimulación con vasoconstricción, y V2 localizados en los ductos colectores del riñón y que responden aumentando la reabsorción de agua. El receptor V1a puede desempeñar un papel en la hipertrofia cardíaca y el remodelamiento^{26, 87}. Los niveles de AVP se encuentran aumentados en los pacientes con falla cardíaca, aun en estados asintomáticos^{87, 88}, y ya que los valores elevados de AVP se asocian con mayor mortalidad cardiovascular

a 1 año, se postula que la AVP puede cumplir algún papel en la progresión de la falla cardíaca. En la actualidad se investiga con medicamentos antagonistas de los receptores de la AVP como opción terapéutica en falla cardíaca^{87, 88}.

Disfunción endotelial en falla cardíaca

Los vasos periféricos de los pacientes presentan alteraciones estructurales y funcionales que modifican la forma como se comportan ante un estímulo. Los cambios estructurales pueden estar determinados por la acción local de hormonas mitógenas como ET y angiotensina-II. La evaluación de los pacientes con falla cardíaca muestra que hay una respuesta vasodilatadora disminuida a la acetilcolina (la cual actúa a través del endotelio –óxido nítrico), mas no a vasodilatadores directos, lo cual es indicativo de alteración en la función endotelial⁸⁹. Debido a ello y a la acción de los vasoconstrictores neurohumorales, la vasculatura periférica de los pacientes con falla cardíaca presenta vasoconstricción sistémica. La liberación basal de óxido nítrico puede estar aumentada en los pacientes con falla cardíaca severa, lo cual se confirma con el hallazgo de disminución en el flujo sanguíneo luego de la administración de L-NMMA (NG-monomethyl-L-arginina, un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico), aunque en pacientes compensados o con poca actividad de citoquinas puede ser normal. La falla cardíaca en sí parece ser la responsable de la disfunción endotelial, independientemente de la causa de la misma.

En los enfermos, el flujo sanguíneo periférico en reposo se encuentra disminuido de manera proporcional a la reducción en el gasto cardíaco. La función endotelial anormal puede estar relacionada con alteraciones en la relajación dependiente del endotelio, tal vez por disminución en la expresión genética y la acción de la sintasa del óxido nítrico (eNOS)⁹⁰. Otros mecanismos que podrían ser responsables de la disfunción endotelial presente en la falla cardíaca son la activación del SRAA y la inactivación del óxido nítrico por aniones superóxido⁹¹. El trasplante cardíaco se asocia con una mejoría significativa en la respuesta a la metacolina del flujo en el antebrazo, indicando la reversibilidad del fenómeno.

La disfunción endotelial desempeña un papel importante en la redistribución del flujo sanguíneo durante el ejercicio y afecta de manera adversa la capacidad de ejercicio. La disfunción endotelial en la falla cardíaca puede mejorarse mediante la administración de vitamina C⁹². La administración de L-arginina (precursor del óxido nítrico) puede mejorar la función endotelial y producir un moderado incremento en la capacidad de ejercicio en algunos pacientes con falla cardíaca⁹³. Las alteraciones vasculares periféricas no mejoran inmediatamente con el aumento de flujo inducido por el tratamiento, sino que pueden tardar varios meses en hacerlo.

Adicionalmente a las alteraciones endoteliales se encuentran anomalías intrínsecas del músculo esquelético, con disminución en la capacidad oxidativa de las mitocondrias. Los músculos presentan disminución en la captación de oxígeno y en las enzimas comprometidas en el metabolismo aeróbico. Estas alteraciones del músculo esquelético mejoran con el entrenamiento físico, con el cual aumenta la extracción de oxígeno.

Alteraciones en la función celular en la falla cardíaca

Estudios de los mecanismos celulares en modelos animales de falla cardíaca demuestran alteraciones en el manejo citosólico del calcio, la cual se correlaciona con anomalías en el acortamiento de los sarcómeros y los miocitos. Estas alteraciones en el manejo intracelular del calcio están presentes, aunque de forma diferente, tanto en la disfunción sistólica como en la diastólica. Además, y de manera importante, se presenta un desbalance entre la producción y la utilización de la energía (mayor demanda de energía por las miofibrillas con menor número de mitocondrias), con menor cantidad de ATP disponible.

Los niveles de mioglobina miocárdica disminuyen de manera importante en la falla cardíaca, lo cual merma la entrega de oxígeno intracelular. Sin embargo, el miocardio en falla no presenta depleción mayor de los depósitos de energía, pero la transferencia de energía intracelular puede ser deficiente. Con la progresión de la enfermedad, se observan aumento en el consumo de oxígeno, disminución en la eficiencia energética y desorganización estructural y funcional de las mitocondrias. La disminución en la función bioenergética del corazón se debe en gran parte a alteraciones en el sistema de creatin kinasa, con disminución en la actividad catalítica total de esta. Además de la creatin kinasa, en la falla cardíaca se presenta disminución en la actividad de la adenilato kinasa, y de enzimas glicolíticas y la anhidrasa carbónica. El déficit acumulativo de estas podría propiciar una alteración en la contracción-relajación por insuficiencia bioenergética⁹⁴.

Progresión de la falla cardíaca

Una vez aparece la falla cardíaca, avanza hasta la muerte del paciente, la cual puede ocurrir por deterioro hemodinámico progresivo o de manera súbita. Indudablemente, en la progresión de la enfermedad desempeñan un papel preponderante los factores que hemos descrito hasta el momento, mecánicos, neurohumorales y citoquinas. La vasoconstricción, la inducción del crecimiento celular y la toxicidad directa sobre las células hacen que el daño sea cada vez mayor y finalmente irreversible. En los casos en los cuales está involucrada la hipertrofia en las etapas iniciales, durante la etapa de compensación, el proceso es reversible mediante intervención farmacológica específica, como con I-ECAs. Una vez se produce la descompensación del mecanismo de hipertrofia, el proceso se va volviendo progresivo e irreversible, hasta llegar a estadios terminales y la muerte.

La importancia de la activación neurohumoral en la aparición y progresión de la falla cardíaca está confirmada por el hecho de que los tratamientos orientados a contrarrestarla son los únicos que han logrado mejorar la sobrevivencia, además de tener algún efecto sobre los síntomas de los pacientes. La respuesta al bloqueo del SRAA y el sistema nervioso simpático han tenido un gran impacto en la evolución de la enfermedad^{27, 28}, pero no todos los tratamientos basados en el modelo neurohormonal han sido efectivos. Los medicamentos que antagonizan el sistema de la ET han llevado a mejoría hemodinámica y en ocasiones sintomática, pero no han disminuido la mortalidad^{95, 96}. Así mismo, el antagonismo de las citoquinas, en particular del FNT- α , tampoco ha mostrado resultados satisfactorios⁷¹. Es probable que el momento en el cual se intervengan estos sistemas durante el continuo de la

falla cardíaca sea crítico en lograr unos beneficios determinados. La intervención en etapas más tempranas, incluso cuando la actividad de los sistemas aun no es aparente, podría ser determinante para obtener un beneficio.

Referencias

- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, cols. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. Sitio web de American College of Cardiology. Disponible en: http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm
- Packer M, Cohn JN, Abraham WT. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A): 1A-38A.
- Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
- Francis GS, Tang WHW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl 2): S14-S20.
- Aronow WS, Ahn C. Association of electrocardiographic left ventricular hypertrophy with the incidence of new congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1280-1281.
- Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992; 69: 3G-6G.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
- Florea VG, Mareyev VY, Samko AN, Orlova IA, Coats AJ, Belenkov YN. Left ventricular remodelling: common process in patients with different primary myocardial disorders. *Int J Cardiol* 1999; 68: 281-287.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- Chatterjee K. Remodeling in systolic heart failure: therapeutic implications. *Indian Heart J* 2004; 56: 99-109.
- Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1136-1144.
- Anversa P, Kajstura J, Olivetti G. Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 245-251.
- Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-1189.
- Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
- Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeier TJ, Quaipe RA, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100: 2315-2324.
- Heling A, Zimmermann R, Kostin S, Maeno Y, Hein S, Devaux B, et al. Increased expression of cytoskeletal, linkage, and extracellular proteins in failing human myocardium. *Circ Res* 2000; 86: 846-853.
- Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000; 102: 1874-1876.
- Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 520-530.
- Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 211-216.
- Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 1998; 98: 1699-1702.
- Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1944-1949.
- Li YY, Feldman AM, Sun Y, McTiernan CF. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation* 1998; 98: 1728-1734.
- Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3C-11C.
- Francis GS. Neuroendocrine activity in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 33D-39D.
- Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229-233.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1350-1355.
- MacLellan WR. Advances in the molecular mechanisms of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 128-135.
- Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 146A-153A.
- Adams KF. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61 (Suppl 2): S4-S13.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-2296.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
- Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-621.
- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 72A-84A.
- Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000; 101: 1634-1637.
- Liggett AB. β -adrenergic receptors in the failing heart: the good, the bad, and the unknown. *J Clin Invest* 2001; 107: 947-948.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-824.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Consensus trial study group. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
- Benedict CR, Sheldon B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690-697.
- Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 464-472.
- Ganguly PK. Neuropeptide Y receptors: future therapeutic target in congestive heart failure. *J Health Sci* 2000; 46: 430-433.
- Kawano H, Do YS, Kawano W, Starnes V, Barr M, Law RE, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000; 101: 30-37.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-1697.
- Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 539-545.
- Jorde UP, Vittorio T, Katz SD, Colombo PC, Latif F, Le Jemtel TH. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1055-1057.
- Pitt B. Escape of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149.
- De Mello WC, Danser AH. Angiotensin II and the heart: On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1183-1188.
- Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890.
- Dell'Italia LJ, Husain A. Dissecting the role of chymase in angiotensin II formation and heart and blood vessel diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Jul; 17(4):374-9.
- Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, Suryadevara V, Infeld J, Kukon S, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 844-846.
- Asano K, Dutcher DL, Port JD, Minobe WA, Tremmel KD, Roden RL, et al. Selective downregulation of the angiotensin II AT1-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1997; 95: 1193-1200.

54. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
55. Clavell, A, Stingo A, Margulies K, Lerman A, Underwood D, Burnett JC, Jr. Physiological significance of endothelin: Its role in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl V): V-45-V-50.
56. Kaddoura S, Poole-Wilson PA. Endothelin-1 in heart failure: a new therapeutic target? *Lancet* 1996; 348: 418-419.
57. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins WD. Endothelins. *Biochemistry and pathophysiological actions*. *Anesthesiology* 1994; 80: 892-905.
58. Remuzzi G, Benigni A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. *Lancet* 1993; 342: 589-593.
59. Margulies KB, Hildebrand FL, Lerman A, et al. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990; 82: 2226-2230.
60. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1293-1299.
61. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-1586.
62. Cody, RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, and Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-509.
63. Tsutomoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-1433.
64. Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, Schrader T, Nickenig G, Schnabel P, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2118-2123.
65. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-641.
66. Pousset F, Isnard R, Lechat P, D Thomas, M Komajda. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254-258.
67. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JC. Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 849-853.
68. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 223: 236-241.
69. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 66: 356-358.
70. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-544.
71. Feldman AM, Kadokami T, Higuichi Y, Ramani R, McTiernan CF. The role of anticytokine therapy in heart failure: recent lessons from preclinical and clinical trials? *Med Clin N Am* 2003; 87: 419-440.
72. Wilson EM, Gunsinghe H, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profile in patients with heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 390-398.
73. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict CR, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-1206.
74. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93: 704-711.
75. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, Kalra D, Seta Y, Wang F, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998; 16: 645-656.
76. Anker SD, Ponikowski P, Varney S. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.
77. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 243-249.
78. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (suppl): i90-i93.
79. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
80. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? *Lancet* 2002; 359: 5-6.
81. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH. Presence of dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 126-130.
82. Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide: its function and diagnostic application. *Clin Biochem Rev* 2002; 23: 3-21.
83. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260.
84. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
85. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299.
86. Burger AJ. A review of the renal and neurohormonal effects of B-type natriuretic peptide. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 30-38.
87. Kamath SA, Laskar SR, Yancy CW. Novel therapies for heart failure: vasopressin and selective aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 21-29.
88. Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 538-543.
89. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596.
90. Smith CJ, Sun D, Hoegler C, Roth BS, Zhang X, Zhao G, et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res* 1996; 78: 58-64.
91. López-Farré A, Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 1400-1405.
92. Horning B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 97: 363-368.
93. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2135-2141.
94. Dzeja PP, Redfield MM, Burnett JC, Terzic A. Failing energetics in failing hearts. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 212-217.
95. Spieker LE, Lüscher TF. Will endothelin receptor antagonists have a role in heart failure? *Med Clin N Am* 2003; 87: 459-474.
96. Cowburn PJ, Cleland JG. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J* 2001; 22: 1772-1784.



Clasificación y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca

SOLÓN NAVARRETE HURTADO, MD

Generalidades

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que ha tenido múltiples definiciones y múltiples aproximaciones diagnósticas que han evolucionado con los avances del conocimiento de su fisiopatología y su etiología. De esta forma se definen los síndromes de insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida (disfunción sistólica) y el síndrome de insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (disfunción diastólica).

Su comportamiento epidemiológico dista de correlacionarse con los adelantos médicos de las últimas décadas, por el contrario su incidencia y prevalencia ha aumentado¹. Sus clásicas manifestaciones clínicas en ocasiones con baja sensibilidad y especificidad, no se correlacionan con la fisiopatología de la congestión pulmonar, edemas periféricos, hepatomegalia, datos estos que no se presentan en todos los pacientes como ocurre en los pacientes con disfunción ventricular asintomática.

En el grupo de trabajo del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) se definió a la insuficiencia cardíaca de la siguiente forma: "La falla cardíaca es un síndrome clínico complejo que puede resultar de cualquier alteración funcional o estructural que dañe la capacidad del ventrículo a llenarse y eyectar sangre"², concepto que incluye no solo la falta de tener una adecuada contractilidad sino también, la capacidad de una correcta relajación y, por lo tanto, abarca la función sistólica y diastólica.

También es importante señalar que en los últimos años se han hecho importantes avances en la prevención, el diagnóstico, y por supuesto en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

La calidad de la información epidemiológica en insuficiencia cardíaca hace que los datos sean vistos con cautela: muchos datos se obtienen con criterios de diagnóstico y de definición distintos, se realizan en poblaciones pequeñas con sesgos de selección y de información. En nuestros países la calidad y el déficit de información es aún más acentuado.

Los datos epidemiológicos de insuficiencia cardíaca disponibles de los Estados Unidos y Europa señalan que esta es la causa más frecuente de muerte cardiovascular y de hospitalizaciones en mayores de 65 años.

Es conocido que la insuficiencia cardíaca es uno de los principales problemas de salud pública, junto con la diabetes y la obesidad como enfermedades con un futuro impacto epidemiológico de gran trascendencia para los costos en salud. La prevalencia del síndrome de insuficiencia cardíaca es del 1 al 2% en la población general, también es conocido que la predominancia aumenta con la edad llegando a ser del 80% en los ancianos, además se conoce que es la primera causa de hospitalización y que el 78% de estas hospitalizaciones se presenta en pacientes ancianos. Es posible que este aumento se deba al impacto de la sobrevida que se obtiene con los nuevos tratamientos para la enfermedad coronaria^{3,4}. También se puede considerar que influye a esta mayor prevalencia una exposición a las cargas de la hipertensión arterial en el curso de los años, cambios estructurales y funcionales del envejecimiento cardiovascular como por ejemplo la fibrosis y la disminución de la complacencia ventricular.

Los datos en Europa indican que la prevalencia de pacientes sintomáticos es del 0,4% al 2%, pero esta predominancia aumenta rápidamente con la

edad⁵. Existe un grupo de pacientes que tienen disfunción ventricular que permanecen asintomáticos. En la población general esta prevalencia es del 30%⁶. Esta condición larvada de la insuficiencia cardíaca se llamó en su momento insuficiencia cardíaca subclínica⁷.

El pronóstico de la insuficiencia cardíaca también es muy nefasto. Se conoce que la mitad de los pacientes han fallecido a los 4 años después de diagnosticados, pero si la condición clínica es de severo compromiso, su mortalidad es mayor al 50% dentro del primer año⁸, tanto que se considera su condición muy letal, siendo esta mayor que la comparada con algunas neoplasias⁹. Se ha considerado por lo tanto a la insuficiencia cardíaca como el “cáncer” cardiovascular por su gran mortalidad.

Las causas de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca son principalmente: la muerte súbita, insuficiencia cardíaca progresiva, tromboembolismo pulmonar o sistémico, pero hay un porcentaje muy bajo de causas no cardíacas¹⁰.

No obstante su comportamiento es diferente en los grupos de género y étnicos. Es así como las mujeres con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica tienen un mejor pronóstico que los hombres¹¹ y cuando la causa es la diabetes la mortalidad es mayor entre las mujeres. Cuando se contempla la variante de la raza se encuentra que hay un 40% de mayor mortalidad entre los pacientes de raza negra que entre los blancos¹² y en promedio, los pacientes en este grupo étnico son 10 años más jóvenes¹³. También se han detectado diferencias en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca siendo mayor en los pacientes de raza negra¹⁴.

Independiente de la raza y el género se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, siendo los más importantes: la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio y angina de pecho), la diabetes mellitus, la hipertrofia ventricular izquierda y la enfermedad valvular¹⁵.

Se conoce que un número muy importante de pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca pero interesantemente tienen función sistólica normal. Los datos epidemiológicos son disímiles pero esta discrepancia se relaciona con el criterio diagnóstico empleado. Se estima que entre el 30% y el 50% de los pacientes con signos de insuficiencia cardíaca su función sistólica está preservada¹⁶. La mortalidad anual de los pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica se encuentra entre el 5% y 8%¹⁷⁻¹⁸.

Se puede concluir que la prevalencia de la insuficiencia cardíaca aumenta con la edad, fundamentalmente debido a la mayor sobrevivencia y expectativa de vida de la población, así como a los mejores resultados terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad coronaria, de la hipertensión arterial y de la enfermedad valvular. Pero existen algunas diferencias en su comportamiento epidemiológico relacionadas con el género y la raza, y que es una condición clínica de alta letalidad y con gran impacto de los costos en salud.

Clasificación

Existen varios criterios para clasificar a la insuficiencia cardíaca. Se considera un término anatómico y topográfico al hablar de insuficiencia cardíaca derecha e izquierda, donde predominan, en el primero, la congestión venosa sistémica y, en el segundo, la congestión venosa pulmonar. Desafortuna-

damente en su evolución se compromete la función de las dos cavidades, de manera que en etapas avanzadas se encuentra una insuficiencia cardíaca llamada global, ya que retrógradamente se congestionan los sistemas venosos sistémicos y pulmonares dando lugar a los signos y síntomas del síndrome¹⁹.

Otro criterio de clasificación se relaciona con el gasto cardíaco y se tiene insuficiencia cardíaca con bajo gasto, las más frecuentes, e insuficiencia cardíaca con alto gasto de menor frecuencia, donde el corazón falla porque es incapaz de suplir las demandas desproporcionadas de requerimientos de sangre para los tejidos. Ejemplo de esta condición se presentan en el hipertiroidismo, las fístulas arteriovenosas y en ocasiones durante la gestación. Recuérdese que en esta condición el gasto cardíaco aumenta entre un 30 y un 50% sumado a que se encuentra con una anemia relativa.

En los últimos años a tomado mucha importancia por las implicaciones terapéuticas, el concepto de insuficiencia cardíaca diastólica. De allí se desprende una clasificación relacionada con la parte del ciclo cardíaco afectado. Si se encuentra que la condición de disfunción ventricular se debe a disminución de la función contráctil del corazón se llamará falla cardíaca sistólica y si los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca se encuentran en pacientes con función sistólica preservada se llamará, entonces, insuficiencia cardíaca diastólica. No obstante en la mayoría de los pacientes se presenta una combinación funcional mixta con alteraciones de la función contráctil y de la relajación ventricular²⁰.

También se clasifica a la insuficiencia cardíaca por su tiempo de evolución. Se usan los términos de insuficiencia cardíaca aguda y de insuficiencia cardíaca crónica. En la actualidad se utiliza el término de insuficiencia cardíaca aguda para hacer referencia a lo súbito y agudo de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o a la descompensación de una insuficiencia cardíaca crónica. Se caracteriza por signos de congestión pulmonar o periférica, incluyendo el edema pulmonar, edema periférico con o sin signos de hipoperfusión periférica²¹. La insuficiencia cardíaca crónica hace referencia a los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, usualmente disnea o fatiga, ya sea en reposo o durante o el ejercicio, edemas maleolares y evidencia objetiva de disfunción cardíaca en reposo.

En los últimos años el trabajo conjunto de la American College of Cardiology y la American Heart Association propusieron una clasificación con un fundamento fisiológico, epidemiológico y terapéutico²². La insuficiencia cardíaca crónica se clasifica por estadios, cada estadio tiene una connotación clínica, pronóstica y de tratamiento.

Estadio A

En este estadio se encuentran los pacientes con alto riesgo para insuficiencia cardíaca, entre los cuales están los pacientes con enfermedad coronaria, pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus o una combinación de ellas.

Estadio B

Engloba a los pacientes que son asintomáticos pero con enfermedad cardíaca estructural. Son los individuos que tienen disfunción ventricular asintomática en un estadio preclínico.

Estadio C

Pacientes que han tenido o tienen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca crónica, es decir, una insuficiencia cardíaca clínicamente evidente que han respondido a la terapia convencional y, además, poseen un daño cardíaco estructural.

Estadio D

Son los pacientes en estado terminal de insuficiencia cardíaca crónica, son refractarios al tratamiento médico, además, requieren reiteradas y prolongadas hospitalizaciones y/o estrategias de soporte especializado.

Causas

Cualquier enfermedad que afecte al corazón o que cause sobrecarga hemodinámica potencialmente puede tener como desenlace insuficiencia cardíaca. La cardiopatía hipertensiva es la causa más frecuente de la ICC. Se estima que la hipertensión arterial es responsable del 39% de la ICC de los hombres y 59% de las mujeres que tienen ICC. Son varios los mecanismos que pueden explicar la progresión de la hipertensión arterial hacia insuficiencia cardíaca por ejemplo la sobrecarga de presión para el corazón, obligándolo a trabajar contra una poscarga elevada y que se asocia con el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda que inicialmente puede ser un mecanismo compensador adecuado al mejorar la tensión de pared, de acuerdo con la ley de Laplace, pero con el tiempo se debe considerar como una patología asociada ya que el ventrículo hipertrófico tiene desorganización de sus fibras, tiene más cantidad de tejido fibroso y progresivamente pierde su contractilidad, además de las alteraciones de la relajación y de la complacencia ventricular que la acompañan.

La enfermedad coronaria es la segunda causa de insuficiencia cardíaca. La isquemia afecta la capacidad de relajación y de contracción del corazón y lleva a insuficiencia cardíaca como consecuencia de la disfunción sistólica o diastólica o debido a la pérdida de miocitos como consecuencia del infarto de miocardio. También son causas de insuficiencia cardíaca las cardiomiopatías idiopáticas, secundarias a infecciones, enfermedad de colágeno, tóxicos, enfermedades metabólicas y enfermedades infiltrativas, entre otras. En la **TABLA 70.1** se encuentran resumidas las principales causas.

Pensando en el mecanismo fisiopatológico que lleva a la falla cardíaca las causas se pueden clasificar en:

Causas fundamentales

Son las alteraciones primarias de los miocitos, las cuales pierden su capacidad de contracción normal debido a cambios bioquímicos, como en las cardiomiopatías idiopáticas o debido a la alteración de los mecanismos fisiológicos que disminuyen la liberación de oxígeno para el miocardio, alterando el funcionamiento celular, como en la enfermedad coronaria.

Causas subyacentes

Son anomalías estructurales del corazón o de los grandes vasos, que producen una sobrecarga hemodinámica, como las enfermedades valvulares o los cortocircuitos. La sobrecarga hemodinámica puede ser de volumen o de presión y por lo general es bien tolerada por el corazón durante muchos años, gracias a los mecanismos de compensación, pero con el avance del tiempo el corazón se vuelve incapaz de mantener el gasto adecuado.

TABLA 70.1

Causas de la insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedad coronaria	Isquemia
Hipertensión arterial	Infarto de miocardio
Cardiomiopatía dilatada idiopática	
Enfermedades valvulares	
Cardiopatías congénitas	
Agentes infecciosos	Virus, bacterias, hongos
Fiebre reumática aguda	
Enfermedades infiltrativas	Amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis
Enfermedades del sistema endocrino	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, feocromocitoma, acromelagia.
Tóxicos	Alcohol, heroína, cocaína, adriamicina, anfetaminas, ciclofosfamida, cobalto, sulfonamidas, plomo, arsénico, etilén glicol.
Deficiencias nutricionales	Tiamina, proteína, selenio
Desórdenes electrolíticos	Hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia.
Enfermedades del colágeno	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, vasculitis, síndrome de Reiter.
Inducida por taquicardia	Taquiarritmia supraventricular incesante, fibrilación o flutter auricular con frecuencias elevadas.
Misceláneos	Síndrome hipereosinofílico, cardiomiopatía periparto, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de apnea del sueño, síndrome Whipple, deficiencia de L carnitina.

Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 703.

Causas precipitantes

Son todos aquellos factores que desencadenan la insuficiencia cardíaca en un corazón con disfunción sistólica o diastólica que lograba mantener un gasto cardíaco adecuado gracias a los mecanismos compensadores. En la **TABLA 70.2** están relacionados los principales factores precipitantes. Cualquier tipo de exceso, por ejemplo de ejercicio físico, estrés emocional, exceso de calor o frío y el sobrepeso pueden desencadenar la falla cardíaca.

TABLA 70.2

Principales factores precipitantes de insuficiencia cardíaca

Cardíacos	Infarto de miocardio
No cardíacos	Arritmia
	Hipertensión no controlada
	Anemia
	Tromboembolismo pulmonar
	Neumonía
	Otras infecciones
	Insuficiencia renal
Excesos	Peso
	Ejercicio
	Estrés emocional
	Temperatura
Incumplimiento	Dieta
	Medicamentos
Medicamentos	Betabloqueadores, antagonistas de calcio, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, corticosteroides

Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 703.

Una de las causas de descompensación más frecuente es el incumplimiento por parte del paciente en las recomendaciones de medicamentos o de dieta o se puede precipitar por una reducción inadecuada de la terapia. Otros factores incluyen hipertensión arterial no controlada, las arritmias, el embolismo pulmonar, infecciones sistémicas, enfermedades como miocarditis o endocarditis, la aparición de una segunda forma de enfermedad cardíaca (por ejemplo cuando un hipertenso sufre un infarto de miocardio), desarrollo de enfermedades no cardíacas, como la insuficiencia renal o hepática o tirotoxicosis. También se deben tener en cuenta los medicamentos que pueden deprimir el inotropismo como los betabloqueadores, los antagonistas de calcio o agentes antiarrítmicos y los fármacos que retienen sodio y agua como los esteroides y los antiinflamatorios no esteroides, hormonas como los estrógenos y progestágenos. Otros medicamentos pueden causar arritmia como los antidepresivos tricíclicos.

Durante muchos años se desconoció la importancia de la diástole en el funcionamiento del corazón como bomba pero se debe tener en cuenta que si no hay un llenado apropiado el corazón no puede tener un desempeño adecuado. Hace poco más de una década se reconoció la presencia de insuficiencia cardíaca con función sistólica normal y hoy se sabe que corresponde con el 30% de los casos. Esta ocurre por alteraciones de la relajación ventricular, por disminución de la complacencia ventricular o la mezcla de estos procesos. En la **TABLA 70.3** se enuncian las principales causas de insuficiencia cardíaca discriminadas de acuerdo con el tipo de disfunción ventricular. Las causas más frecuentes son: hipertensión arterial, enfermedad coronaria con isquemia o infarto de miocardio, hipertrofia ventricular y fibrosis, diabetes mellitus, estenosis aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrofica, cardiomiopatía restrictiva, cardiomiopatías infiltrativas, fibroelastosis, envejecimiento, pericarditis.

La insuficiencia cardíaca de alto gasto se puede presentar como consecuencia de tirotoxicosis, anemia severa, fístulas arteriovenosas grandes que aumentan el retorno venoso, en la enfermedad de Paget del hueso y el Beriberi y se han descrito casos relacionados con en mieloma múltiple.

TABLA 70.3		
Causas de insuficiencia cardíaca discriminadas de acuerdo con la fisiopatología		
Disfunción sistólica	Disfunción diastólica	Disfunción sistólica y diastólica
Cardiopatía isquémica Cardiomiopatía dilatada Miocarditis Cardiomiopatía hipertrofica Carditis reumática aguda	Cardiomiopatía restrictiva Amiloidosis Hemocromatosis Enfermedad eosinofílica Estenosis mitral Estenosis tricuspídea Pericarditis constrictiva Fibroelastosis	Hipertensión arterial Estenosis aórtica Diabetes mellitus

Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 703.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca se basa en un pilar fundamentalmente clínico, soportado en algunos hallazgos paraclínicos. No se debe considerar a la disfunción ventricular como sinónimo de insuficiencia cardíaca. Se sabe que puede encontrarse alteraciones de la contractilidad y de la relajación ventricular en pacientes totalmente asintomáticos. Otro término que lleva a confusión es el de insuficiencia circulatoria que implica una mala perfusión tisular. Esta situación se puede observar en

los pacientes que cursan un choque hipovolémico, donde el corazón es normal pero se tiene una mala circulación y perfusión tisular que puede llegar a ser crítica.

Signos y síntomas

El cortejo sintomático de la insuficiencia cardíaca es amplio y variable, se tienen síntomas que son poco específicos y otros más específicos.

Los síntomas de mayor orientación son la respiración corta y la fatiga que pueden presentarse en reposo o con el esfuerzo que erróneamente algunos pacientes lo atribuyen a la edad.

Disnea

La dificultad respiratoria es el síntoma más frecuente en el paciente con insuficiencia cardíaca. Es una sensación consciente de incomodidad a la respiración es un síntoma poco específico ya que se puede presentar en otras condiciones cardiovasculares, extracárdicas o pulmonares. La explicación fisiopatología en la insuficiencia cardíaca se presenta como consecuencia de un aumento de la presión venocapilar pulmonar. La presión venocapilar puede estar normal o encontrarse en la parte alta de la curva de Frank-Starling de manera que cualquier aumento del trabajo del corazón produce un aumento importante de la presión de fin de diástole. Esto hace que la disnea se manifieste inicialmente en el esfuerzo. Si bien se ha encontrado una escasa correlación entre el grado de presión venocapilar y la disnea al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca, (a menos que se encuentra en franco edema pulmonar), los mecanismos íntimos que explican la disnea no son totalmente conocidos.

Se ha postulado que la disnea desarrollada en la insuficiencia cardíaca es un complejo sindrómico que incluye alteraciones hemodinámicas como la hipertensión pulmonar y disminución de la perfusión pulmonar, alteraciones de la mecánica respiratoria con un patrón restrictivo pulmonar y reducción de la función de los músculos respiratorios, que finalmente desarrolla hiperventilación en reposo y al esfuerzo y alteraciones del patrón y del ritmo respiratorio²³.

Se debe tratar de encontrar siempre el umbral de la disnea en cada paciente y cómo y cuándo aparece la disnea. Una vez que la disnea ha sido identificada esta permitirá conocer el estado funcional del paciente, esto se debe a la condición dinámica de su presentación, lo que permite hacer un seguimiento de la evolución y condición clínica del paciente. Si bien la clasificación para la evaluación de las cardiopatías utilizada por la Asociación del Corazón de Nueva York es muy subjetiva se sigue usando ampliamente en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁴. De esta forma se tiene:

Clase funcional I: cardiopatía sin limitación funcional.

Clase funcional II: limitación funcional a la actividad ordinaria y asintomático en reposo.

Clase funcional III: asintomático en reposo pero los síntomas se presentan con actividad física menor a la normal.

Clase funcional IV: incapaz de realizar alguna actividad sin síntomas, los que se presentan incluso en reposo.

En la actualidad se cree que la causa de la disnea es múltiple en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Se presentan cambios pulmonares con incremento de la ventilación, hay hiperventilación, y se presenta un aumento del espacio muerto por hipoperfusión de los ápices pulmonares. Los cambios en los músculos respiratorios se presentan por debilidad que es evaluada con la presión en la máxima inspiración y espiración. También se han descrito cambios en la musculatura esquelética²⁵.

Ortopnea

Es la disnea que ocurre en posición decúbite e implica un grado mayor de congestión pulmonar. Como ocurre una redistribución de sangre al disminuir la cantidad de sangre en el reservorio venoso de los miembros inferiores, el volumen sanguíneo intratorácico aumenta. Si el ventrículo se encuentra en la parte plana de la curva de Starling no tolera aumento de volumen. En estos casos la disnea mejora rápidamente en la posición erigida. Para sentirse mejor es frecuente que los pacientes con insuficiencia cardíaca acostumbren a usar un mayor número de almohadas, de manera que este dato debe investigarse siempre en la anamnesis; no se debe confundir el uso de almohada elevada por gusto del paciente. En algunos casos el edema pulmonar en fase intersticial produce irritación bronquial y tos; la tos irritativa que aparece en decúbite y mejora al sentarse o ponerse de pie se debe considerar como equivalente de ortopnea.

Disnea paroxística nocturna

Es otra forma de disnea que ocurre en posición decúbite pero por lo general no ocurre en forma inmediata al acostarse el paciente sino que transcurre algún tiempo hasta su aparición. Se produce porque la congestión de la mucosa bronquial y el edema pulmonar intersticial pueden ocasionar broncoespasmo que comprime a los bronquios pequeños, síntoma que ha sido denominado por algunos autores como asma cardíaca.

Como lo describe el nombre la disnea se inicia en forma intempestiva y a diferencia de ortopnea demora alrededor de 30 minutos en desaparecer, tiempo que puede tomar para que se reabsorba el líquido intersticial y se redistribuya el aumento de volumen de sangre en el tórax. Otra posible explicación para este proceso es que, además del exceso de volumen sanguíneo en el tórax y del cambio de posición del diafragma, los cambios neurovegetativos hacen que disminuya el soporte adrenérgico durante el sueño, de manera que disminuye adicionalmente el inotropismo cardíaco. Además, el centro respiratorio se puede deprimir.

Fatiga

Es otro de los síntomas importantes de la insuficiencia cardíaca. El cansancio fácil y la debilidad muscular ocurren como consecuencia de la disminución anterógrada del gasto cardíaco lo que disminuye la perfusión para los músculos. A medida que avanza la enfermedad el paciente se vuelve asténico, adinámico y la somnolencia es frecuente.

Oliguria

La disminución de la perfusión renal ocasiona oliguria que es más severa en horas de actividad ya que el gasto cardíaco se redistribuye para mantener un mejor aporte en los órganos más activos. Esta redistribución cambia

durante las horas de reposo de manera que la producción de orina aumenta mientras el paciente duerme, causando nicturia. En casos severos se puede llegar a algún grado de insuficiencia renal prerrenal.

Edemas

Los signos y síntomas de la retención de líquido incluye los edemas bimaolares, nocturnos, oliguria, hepatomegalia, distensión abdominal, anorexia, flatulencia y sensación de estómago lleno. Se ha descrito a la disnea como el principal signo de la insuficiencia cardíaca izquierda, en este caso la retención de líquidos indica aumento de la presión venosa central por disfunción del ventrículo derecho. Como la presión hidrostática facilita su aparición, la localización más frecuente es en los miembros inferiores, pero cuando el paciente enfermo permanece en posición decúbite, el líquido tiende a acumularse en la región sacra. En los estados avanzados de disfunción cardíaca severa el edema alcanza toda la extensión de los miembros inferiores, el testículo y la pared abdominal, llegando incluso a la parte inferior del tórax, lo que se conocía anteriormente como la hidropesía que finalmente es un edema macroscópico relacionado con la insuficiencia cardíaca²⁶. Existen varios factores relacionados con la aparición de los edemas, como son la inactividad física, alteraciones de la perfusión renal, y la activación de la respuesta neurohumoral con resultados de retención de agua y sodio.

Pérdida de peso

Es otro de los síntomas que ocurre en la insuficiencia cardíaca crónica y que indica severidad de la enfermedad. Su explicación se relaciona con disminución de la ingesta calórica y proteínica, mala absorción de los nutrientes por edema de la membrana mucosa intestinal, lo que dificulta la absorción de vitaminas y minerales.

La inactividad física en los pacientes con insuficiencia cardíaca lleva a la atrofia muscular. Las características descritas que se prolongan en el tiempo llevan a la caquexia cardíaca que no es más que la presencia de la severa atrofia muscular, anorexia, cambios hematológicos (anemia, leucopenia, etc.), como resultado final de la interacción de los diferentes factores arriba mencionados²⁷. Esta condición se presenta en el 16% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y predice una alta mortalidad²⁸. En los estados de caquexia se han encontrado elevación de la citoquinas proinflamatorias, tales como la interleucina 1, interleucina 2 e interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa, que aumentan la producción de los radicales libres por las células del músculo liso vascular, lo que inhibe la producción del óxido nítrico e incrementa su eliminación. Todo lo cual lleva a un aumento de la disfunción endotelial, aumento de la apoptosis celular, más aún cuando la reserva antioxidante se encuentra disminuida como ocurre en la insuficiencia cardíaca²⁹.

Examen físico

La utilidad del examen físico es muy importante en la aproximación diagnóstica en la práctica médica general, pero en los pacientes con insuficiencia cardíaca permite hacer una elucidación etiológica del síndrome, una evaluación hemodinámica y evaluar posteriormente la respuesta terapéutica del tratamiento instaurado.

Aspecto general

La sobreestimulación adrenérgica, con aumento de los niveles de nora-drenalina circulante es uno de los mecanismos compensadores que primero se activa y permanece sobreactivado en la insuficiencia cardíaca y es el responsable de algunas de las manifestaciones clínicas.

En primer lugar la piel se torna pálida y fría por la vasoconstricción. La taquicardia es un hallazgo casi constante en la insuficiencia cardíaca pero muy inespecífico, a menos que exista un problema en el sistema de conducción cardionector como bloqueo aurículoventricular avanzado o enfermedad del nodo sinusal, la frecuencia cardíaca está elevada. La presión arterial tiende a ser convergente. La presencia de caquexia cardíaca indica una evolución de larga data de su enfermedad y es de muy mal pronóstico. La respiración es muy laboriosa y presenta aumento de la frecuencia, en ocasiones el patrón respiratorio se altera y se puede encontrar respiración tipo Cheyne Stokes como consecuencia de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 o por la demora en el tiempo de circulación hacia el cerebro que puede ocurrir debido a la falla cardíaca del ventrículo izquierdo, como también cianosis y tos.

La palpación del pulso arterial puede indicarnos características de algunas entidades clínicas causantes de la insuficiencia cardíaca, tales como valvulopatías, coartación de aorta y un pulso paradójico indicar la existencia de un tromboembolismo pulmonar, taponamiento cardíaco y/o síndrome de la vena cava superior. Es por ello que el examen del pulso debe siempre realizarse y con suma precaución para detectar estas alteraciones.

La palpación y examen del precordio también proporciona datos importantes. La palpación del latido apexiano por fuera de la línea axilar anterior estaría indicando un crecimiento ventricular izquierdo.

Signos de bajo gasto cardíaco

Además de la taquifigmia los pulsos arteriales tienden a ser débiles como consecuencia de la presión convergente, por la disminución de la presión de pulso. En otros, los síntomas son menos floridos o los pacientes son poco sintomáticos. La piel se torna pálida, fría o caliente pero seca. La presencia de pulso alternante en estos pacientes está indicando un estado terminal y es de muy mal pronóstico. Semiológicamente, se presenta con cambios del ritmo del pulso de fuerte a débil. Se puede o no presentar alteraciones del estado de conciencia.

Signos de congestión pulmonar

La auscultación pulmonar puede revelar la presencia de estertores pulmonares bilaterales o incluso signos de derrame pleural asociado o como único dato clínico. Recuérdese que los derrames pleurales secundarios a la insuficiencia cardíaca son más comunes que se presenten en el lado derecho, incluso cuando se encuentra derrame pleural bilateral es mayor al lado derecho. No tomar como sinónimos la ausencia de estertores pulmonares con el “no” diagnóstico de insuficiencia cardíaca, hay pacientes que pueden tener insuficiencia cardíaca y no tener estertores pulmonares.

Signos de congestión venosa sistémica

Son numerosos los signos clínicos que indican aumento de la presión venosa de llenado de la aurícula derecha debido a la falla del ventrículo

derecho. En primer lugar vale la pena resaltar que las venas del cuello reflejan la hemodinámica de la aurícula derecha. Por el aumento de la presión aumenta la turgencia de las venas y se ven distendidas. Es muy fácil medir la presión venosa en centímetros de agua por arriba del nivel de la aurícula derecha, que se debe medir con el paciente en posición decúbito supino y con la cabecera elevada a 45 grados.

El aumento de la presión venosa produce edemas de los miembros inferiores y además causa hepatomegalia y rara vez esplenomegalia. La hepatomegalia se puede acompañar de alteraciones del perfil bioquímico hepático, aumento de las transaminasas y de las bilirrubinas. Puede existir reflujo hepatoyugular que se identifica al hacer compresión firme con la palma de la mano sobre el borde inferior del hígado por espacio de 15 a 30 segundos, con esta maniobra parte de la sangre acumulada en este órgano regresa a las venas cavas y enseguida se observa un incremento en la distensión de la vena yugular. Si el aumento de la presión es grande se puede acumular líquido en las diferentes cavidades del cuerpo, por ejemplo ascitis, derrame pleural ya comentado y en la cavidad pericárdica.

Se ha propuesto un esquema simple para identificar la congestión en los pacientes con insuficiencia cardíaca como se muestra a continuación:

- Ortopnea.
- Distensión de vena yugular.
- Ganancia de peso semanal de 2 a 3 Kg.
- Requerimiento del ajuste de los diuréticos desde la consulta previa.
- Edemas.

Ningún criterio: no congestión

1 - 2 criterios: congestión menor.

3 - 5 criterios: congestión mayor.

Signos de disfunción cardíaca

Se comentó previamente cómo la palpación del precordio no daba una idea aproximada del crecimiento de las cavidades cuando se encontraba un latido de la punta desplazado hacia fuera de la línea axilar anterior, lo que indicaría el crecimiento ventricular izquierdo. Cuando el crecimiento es del ventrículo derecho el latido anormal se encuentra en la parte inferior del esternón línea paraesternal en 4ª y 5º espacio intercostal, que se pone en evidencia colocando la eminencia tenar e hipotenar (talón de la mano) sobre el tercio inferior del esternón en la zona descrita para percibir el impulso anteroposterior del ventrículo derecho, maniobra semiológica conocida como maniobra de Dressler³⁰.

El galope por tercer ruido cardíaco se puede encontrar como signo de disfunción ventricular y con sobrecarga de volumen. El requisito para la caracterización del ritmo de galope es la presencia de taquicardia concomitante. Cuando existe un cuarto ruido cardíaco se debe pensar en un aumento de la presión de fin de diástole.

En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada se pueden encontrar ambos componentes y es lo que se ha descrito como galope de suma. La presencia de un ritmo de galope refleja severo compromiso hemodinámico y

es altamente específico, se ha descrito como "El grito de auxilio del corazón". A la palpación precordial se perciben dos latidos sucesivos en la zona de máximo impulso que semiológicamente se conoce como "*tremor cordis*".

El aumento de la intensidad del segundo ruido indica aumento de la presión en la aorta o de la pulmonar. Al auscultar el corazón de un paciente con insuficiencia cardíaca se debe buscar soplos que puedan ocurrir por alguna anomalía estructural del corazón o se puede encontrar soplos funcionales por regurgitación mitral o tricuspídea relacionadas con dilatación de los anillos valvulares o disfunción de los músculos papilares y en la hipertensión pulmonar severa se puede oír un soplo diastólico de regurgitación pulmonar.

Exámenes paraclínicos

Aunque los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, se recomienda la realización de un examen bioquímico completo de rutina en la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca: cuadro temático completo, creatinina, BUN, glucosa, bilirrubina, electrolitos, eritrosedimentación, perfil hepático y de lípidos, parcial de orina. La identificación de la presencia de anemia, alteraciones en los niveles de sodio y potasio, modificaciones de los marcadores de la función hepática y renal permite tomar las medidas terapéuticas de tratamiento y control dirigidos a solucionarlas. El monitoreo de los niveles de glucosa y de los valores de la hemoglobina glucosilada, proteinuria y glucosuria alertan sobre la condición clínica de los pacientes con diabetes mellitas.

Algunos exámenes son indispensables para la evolución y monitoreo clínico de los tratamientos establecidos como son los exámenes de coagulación, niveles de digoxina. Otros exámenes son necesarios en algunas condiciones clínicas particulares, los niveles de hormona tiroidea deben evaluarse ante la presencia de una fibrilación auricular paroxística o de nueva aparición.

Los datos suministrados por el electrocardiograma no hacen el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, pero orientan sobre la causa etiológica. Es muy raro encontrar un electrocardiograma normal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los cambios asociados a los trastornos electrolíticos, las alteraciones secundarias a la isquemia miocárdica se reflejan en el electrocardiograma de superficie. El electrocardiograma permite identificar los trastornos del ritmo y el funcionamiento de los marcapasos. En los últimos años se ha identificado la importancia pronóstica de la duración del QRS como indicador de pobre pronóstico. Se conoce como las alteraciones en la conducción ventricular y se asocia a una contracción asincrónica de los ventrículos y a una mayor mortalidad.

Las imágenes diagnósticas son de vital importancia, la radiografía de tórax ayuda a la evaluación de la silueta cardíaca y a identificar los signos de congestión, la presencia de signos de hipertensión venocapilar, la existencia de derrame pleural, datos que están relacionados con el tiempo de evolución y la severidad clínica de la insuficiencia cardíaca.

El ecocardiograma en el método preferido para la evaluación de la función ventricular. Es la técnica de estudio ideal porque suministra los datos de diagnóstico etiológico y del tipo de disfunción ya sea esta sistólica, diastólica o mixta. El ecocardiograma permite identificar alteraciones es-

tructurales, alteraciones funcionales de las válvulas cardíacas y dimensión de las cavidades. Suministra los datos de la función sistólica y diastólica. Como se trata de un método diagnóstico no invasivo de un relativo fácil acceso y reproducibilidad ha permitido que sea una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El ecocardiograma trasesofágico (ETE) tiene indicaciones para la documentación de trombos o masas intracavitarias en la endocarditis infecciosa, etc.

Péptido natriurético cerebral (BNP)

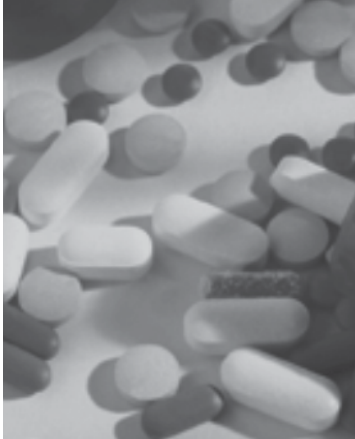
En los últimos años han surgido datos que soportan el uso de marcadores bioquímicos en el diagnóstico, evaluación, monitoreo y pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Se conoce que los péptidos natriuréticos se producen principalmente por los ventrículos ante estímulos de sobrecarga de presión y/o de volumen³¹⁻³². El péptido natriurético cerebral que sus siglas en inglés son BNP se ha convertido en un marcador muy sensible de disfunción ventricular. El BNP se libera como prohormona el pro-BNP que el plasma es segmentado y se forman el N terminal-pro BNP (NT-pro BNP) y el BNP, los dos segmentos son utilizados en la actualidad como marcadores de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, además como elementos de pronóstico y seguimiento terapéutico³³.

Los diferentes estudios epidemiológicos muestran un punto de corte aproximado de 100 ng/l para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con buen valor predictivo para la ausencia o presencia de la insuficiencia cardíaca. En una revisión se documenta que los pacientes con niveles menores de 100 ng/l no tenían insuficiencia cardíaca. Además, a medida que la severidad de la insuficiencia cardíaca era mayor, los niveles del BNP eran superiores. Los niveles que se reducen con el tratamiento predicen un mejor pronóstico por lo que son de utilidad en el monitoreo terapéutico³⁴.

Referencias

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is? *Eur Heart J* 2001; 22: 623 – 626.
2. Hunt HA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-20113.
3. Graves E, Guikkun B. 1994 Summary: National Hospital Discharge Survey: Advance Data. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 199; 278: 1-12.
4. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: The future rise of heart failure. *Am Public Health* 1994; 84: 20-28.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-455.
6. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología "De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas". Buenos Aires. Argentina: GEDIC Segunda edición. 2001.
7. Petit GM. Suficiencia e insuficiencia cardíacas, fisiología, fisiopatología y tratamiento. Barcelona, España: Salvat Editores, S.A. 1984.
8. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur Heart Fail* 1999; 1: 229 – 241.
9. Stewart S. More "malignant" than cancer? Five-years survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart Fail* 2001; 3: 315 – 322.
10. Kannel WB. Cardiac failure and sudden death in the framingham study. *Am Heart J* 1988; 115: 869 – 875.

11. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107 – 115.
12. Changes in mortality from heart failure – United States 1980 – 1995. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 1998; 47: 633 – 637.
13. Afzal A, Ananthasubramaniam K, Sharma N, al-Malki Q, Ali AS, Jacobsen G, et al. Racial differences in patients with heart failure, *Clin Cardiol* 1999; 22: 791 -794.
14. Philbin EF, et al. Prediction of hospital readmission for heart failure: Development of a simple risk score based on administrative data. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1560 – 1566.
15. Levy D, Larson MG, Vasas RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557 – 1562.
16. Vasas RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565 – 1574.
17. Brogan WC III, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92: 627-30.
18. Gerard P, Aurigemma MD, William H, Gaasch, MD. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-105.
19. Chávez RI. *Cardiología. México D.F.: Editorial Médica Panamericana* 1993.
20. McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317 – 327.
21. Task force on AHF. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of AHF: The Task Force on AHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384 – 416.
22. Hunt HA, Baker DW, Chin MH. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). American College of Cardiology 2001. URL disponible en: [http://www.acc.org/ clinical/guidelines/failure/hf_index.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm).
23. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72 (suppl): S36 – S39.
24. Criteria Committee of the New York Heart Association: nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th edition. Boston: Little, Brown & Co 1994.
25. Ferrari R, Opasich C, Tavazzi L. Heart Failure 181 Questions & Answers. 1st published. Evreux Cedex, France: Les Laboratoires Servier 2003.
26. *Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina Dorland. Vigésimo séptima edición.* Madrid. España: McGraw-Hill - Interamericana de España 1992.
27. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002 Sep; 85(1): 51-66.
28. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36 (7): 518-29.
29. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000; 1(2): 50-6.
30. Perosio A, Suares L. *Semiología cardiovascular.* Buenos Aires. Argentina: Editorial Librería “El Ateneo” 1983.
31. Navarrete S. Pépticos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. *Boletín Científico* N° 2. Soc Col Cardiol 2002.
32. Munagala V, Burnet J Jr, Red M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-769.
33. Mehra, MR, Maisel A. B-Type natriuretic peptide in heart failure diagnostic, prognostic, and therapeutic use. *Crit Pathways in Cardiol* 2005; 4: 10–20.
34. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16: 327-333.

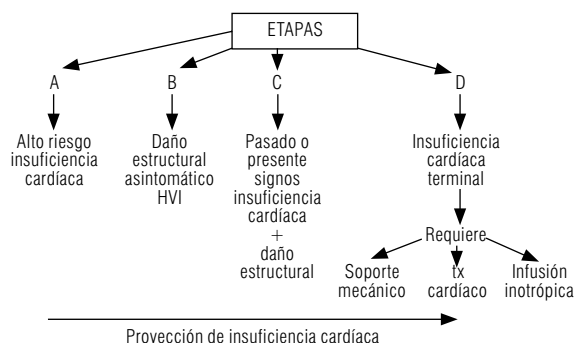


Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca

EFRAÍN A. GÓMEZ LÓPEZ, MD

Introducción

Hoy en día la insuficiencia cardíaca se clasifica en cuatro etapas: etapa A, etapa B, etapa C y etapa D (**FIGURA 71.1**).



JACC Dec. 2001; 2101-13

FIGURA 71.1 Clasificación de la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basará en las medidas respaldadas por la evidencia que son benéficas en las diferentes etapas de su desarrollo.

Etapa A

Incluye a los pacientes en alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, entre ellos a quienes presentan las siguientes condiciones: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía valvular, cardiopatía coronaria o vascular periférica, miopatías, fiebre reumática, irradiación mediastinal, historia o síntomas de apnea/hipopnea del sueño, agentes cardiotóxicos, tabaquismo y/o alcohol, desórdenes tiroideos, feocromocitoma, obesidad, taquiarritmias, cardiomiopatías

ideopáticas, miopatías esqueléticas, y enfermedades del sistema de conducción.

Uno de los aspectos de importancia con relación a la insuficiencia cardíaca es la posibilidad de prevenirla, lo cual se puede lograr fundamentalmente a través de los siguientes mecanismos: disminuyendo la probabilidad de lesión cardíaca inicial; reduciendo el riesgo de lesión adicional en pacientes en curso de una lesión o previo a ella, y retardando la progresión a insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular izquierda temprana.

Son varias las estrategias que han demostrado ser beneficiosas para lograr estos objetivos de prevención. Entre ellas se encuentra la intervención estricta y adecuada de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo), la cual ha demostrado disminuir el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte. Así mismo, en pacientes con infarto agudo, el uso de estrategias de perfusión (trombólisis o angioplastia), y el uso de antagonistas neurohumorales (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, IECA y/o betabloqueadores), pueden reducir la progresión a insuficiencia cardíaca y muerte, especialmente en aquellos con una lesión miocárdica previa. En pacientes con disfunción ventricular izquierda, el uso de bloqueadores neurohumorales (IECA y/o betabloqueadores) reduce el riesgo de muerte y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, presentándose, además, un efecto de adición entre estos dos grupos.

Prevención de la lesión inicial

La enfermedad coronaria y la hipertensión arterial son dos de los factores más importantes en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

En el "Systolic hypertension in the elderly program (SHEP, programa de manejo de la hipertensión sistólica en adultos mayores)¹, la terapia antihiper-

tensiva no solo redujo el riesgo de evento cerebrovascular en un 36% ($p = 0,0003$), sino que también disminuyó el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en un 49% ($p < 0,0001$). En este mismo estudio, en los pacientes con historia de infarto de miocardio, la terapia antihipertensiva disminuyó el riesgo de insuficiencia cardíaca hasta en un 81% ($p = 0,002$)¹.

En los pacientes hipertensos, el control óptimo de las cifras de presión arterial es el objetivo primordial, y la medicación elegida debe estar condicionada por la presencia de problemas farmacológicos concomitantes (ej: cardiopatía coronaria, diabetes, etc.)².

Se ha demostrado que la terapia antihipertensiva basada en diuréticos previene el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en un gran grupo de pacientes³. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y los betabloqueadores también son efectivos para prevenir el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos², pero los antagonistas del calcio y los alfabloqueadores son menos efectivos en la prevención de la insuficiencia cardíaca⁴.

En pacientes con diabetes u otras complicaciones cardiovasculares^{5,6}, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) han sido más notables en la reducción inicial de la insuficiencia cardíaca y de nuevos casos de diabetes. De otro lado, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA-II), comparados con placebo, redujeron significativamente la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía^{7,8}.

El control adecuado de la presión sistólica y diastólica debería realizarse de acuerdo con las guías establecidas (Evidencia I –A)².

En lo relacionado con la dislipidemia, por ejemplo en el estudio 4S (*The Scandinavian simvastatin survival study*), el tratamiento con simvastatina no solamente disminuyó todas las causas de mortalidad en un 30%, sino también la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca en un 20% ($p = 0,015$)⁹.

La obesidad y la resistencia a la insulina son importantes factores de riesgo en el desarrollo de insuficiencia cardíaca^{10,11}. La diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes sin daño estructural¹², y afecta adversamente los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida¹³. En pacientes asintomáticos con fracción de eyección $< 35\%$, la diabetes fue un predictor independiente de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardíaca y aumento de admisiones hospitalarias por insuficiencia cardíaca descompensada¹⁴.

En pacientes con diabetes, los niveles de glicemia deben ser controlados de acuerdo a las guías recomendadas para este fin (Evidencia I-C)¹⁵.

Con el síndrome metabólico, las mayores consecuencias adversas son la enfermedad cardiovascular en general, y la incidencia de nuevos casos de insuficiencia cardíaca podría aumentar¹⁶.

En el estudio HOPE (*Heart outcome prevention evaluation study*), la microalbuminuria fue un predictor independiente de insuficiencia cardíaca y otros eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos. Después de un año de seguimiento, 3,2% de los pacientes ($n = 1987$) con una relación albúmina/creatinina > 2 mg/mmol fue admitido al hospital por insuficiencia cardíaca al cabo de un año comparados con 1,0% ($n = 7292$) ($p < 0,0001$) de pacientes normoalbuminúricos¹⁷.

Con la terapia prolongada con IECA, como fue el caso del ramipril, hubo disminución de la mortalidad cardiovascular, el infarto y la insuficiencia cardíaca⁵.

Frecuencia cardíaca: el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca se incrementa con el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo en forma continua en los pacientes hipertensos, lo que podría indicar disfunción ventricular izquierda asintomática y sutil activación del sistema neuroendocrino.

Debería controlarse la respuesta ventricular, o la restauración del ritmo sinusal en pacientes con taquiarritmia supraventricular, pues son de alto riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (Evidencia I-C)¹⁵.

Control de condiciones que podrían causar daño miocárdico: muchas sustancias podrían ejercer efectos cardiotoxicos, como lo son el cigarrillo, el alcohol, la cocaína, las anfetaminas y otras drogas ilícitas.

Con relación al consumo de alcohol en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, muchos programas de insuficiencia cardíaca limitan su consumo a no más de una sola bebida al día^{19,20}.

Varias intervenciones usadas en el tratamiento del cáncer pueden dañar el miocardio y pueden llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Tales intervenciones incluyen radiaciones que involucran el mediastino y agentes quimioterapéuticos como los antracíclicos, los inmunoterapéuticos como el trastuzumab, o altas dosis de ciclofosfamida²¹⁻²³. Los pacientes tratados con trastuzumab más antracíclicos o radioterapia mediastinal tienen particular riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca puede aparecer años después de la exposición inicial a los antracíclicos o la radioterapia.

En pacientes que reciben drogas cardiotoxicas y en aquellos pacientes con una marcada historia familiar de cardiopatía dilatada, debería hacerse evaluación no invasiva de la función ventricular (Evidencia I-C).

Prevención de la lesión adicional

En pacientes en curso de un infarto de miocardio, el uso de agentes trombolíticos o angioplastia primaria puede disminuir el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca^{24,25}.

En pacientes que se han recuperado recientemente de un infarto agudo del miocardio, el bloqueo neurohumoral con IECA más betabloqueadores puede reducir el riesgo de reinfarcto y muerte, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca en el momento de la lesión inicial.

Prevención del deterioro post-lesión

En pacientes con lesión isquémica o no isquémica reciente o antigua, y que tengan disfunción ventricular izquierda sintomática o asintomática, la administración de inhibidores de la ECA puede disminuir el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca grave, así como el riesgo de muerte. Estos hallazgos tienen el soporte de al menos cuatro estudios²⁶.

En el SAVE (*The survival and ventricular enlargement trial*), 2.231 pacientes con infarto de miocardio reciente y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $< 40\%$, con o sin síntomas leves de insuficiencia cardíaca, fueron asignados aleatoriamente para recibir captopril o placebo (hasta 150 mg día), con un promedio de seguimiento de 42 meses. El captopril demostró

una disminución de 19% en todas las causas de mortalidad ($p = 0,019$) y de 22% del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca grave ($p = 0,019$)²⁷.

En el estudio AIRE (*The acute infarction ramipril efficacy*), 2.006 pacientes con infarto de miocardio reciente y evidencia clínica o radiológica de insuficiencia cardíaca fueron asignados aleatoriamente a placebo o ramipril (dosis máxima de 5 mg/día) durante un período de seguimiento de 15 meses. El tratamiento con este inhibidor de la ECA disminuyó todas las causas de mortalidad en un 27% ($p = 0,002$) y el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca grave refractaria en un 23% ($p = 0,017$)²⁸.

En el estudio Trace (*Trandolapril cardiac evaluation study*), 1.749 pacientes con infarto agudo del miocardio reciente y disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección de $< 35\%$, con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, fueron asignados aleatoriamente a placebo y trandolapril (dosis máxima de 4 mg/día) durante un período de 24 a 50 meses de seguimiento. El tratamiento con trandolapril disminuyó todas las causas de mortalidad en un 22% ($p = 0,001$) y el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca grave en un 29% ($p = 0,003$)²⁹.

Finalmente, en el SOLVD (*Studies of left ventricular dysfunction prevention trial*), 4.228 pacientes con daño isquémico o no isquémico previo y una fracción de eyección de $< 35\%$, con leves síntomas de insuficiencia cardíaca o asintomáticos, fueron asignados aleatoriamente a placebo o enalapril (dosis máxima de 20 mg/día) durante un período de 38 meses. El tratamiento con enalapril disminuyó el riesgo de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 36% ($p < 0,001$) y el riesgo combinado de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 20% ($p < 0,001$)³⁰.

En pacientes de alto riesgo para insuficiencia cardíaca con historia de enfermedad vascular arteriosclerótica, diabetes mellitus o hipertensión con otros factores de riesgo asociados, se recomienda la administración de inhibidores de la enzima convertidora con miras a prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca (Evidencia II-A), o en su defecto, un bloqueador de los receptores de la angiotensina II (Evidencia II-C)¹⁵.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca depende fundamentalmente de su causa y su curso clínico; por ejemplo, los pacientes con daño valvular deberían ser considerados para reparación o reemplazo valvular; los pacientes con disfunción diastólica podrían beneficiarse de un tratamiento dirigido a la enfermedad coexistente, por ejemplo, hipertensión arterial o isquemia miocárdica, y los pacientes con insuficiencia cardíaca agudamente descompensada podrían beneficiarse con el uso de manejo intravenoso de diuréticos y soporte inotrópico y vasodilatadores, manejo que no sería de utilidad en los casos de pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento ambulatorio.

Medidas generales

Estrategias de cuidado personal y educación

Con frecuencia, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es difícil, y la respuesta a la terapia depende si se ve afectada por el desconocimiento del paciente y la familia de aspectos relevantes de la enfermedad y el pronóstico. Está establecido que un gran número de hospitalizaciones por descompensación podrían evitarse con una mejor adherencia a los tratamientos

instaurados, a los protocolos de manejo y con el reconocimiento por parte de los pacientes y los familiares de la necesidad de manejar los signos tempranos de problemas clínicos.

Existen cuatro condiciones básicas para lograr el éxito del autocuidado: 1. el paciente debería tener el conocimiento básico para interpretar el significado de sus síntomas; 2. un miembro de la familia debe aportar soporte emocional efectivo en el cuidado del paciente; 3. es necesario un estricto programa de seguimiento por parte del farmacológico y la enfermera durante el período de hospitalización y la transición posterior a la salida del hospital, así como durante los posibles períodos de inestabilidad posteriores, y 4. el plan de tratamiento debería incluir prevención primaria y secundaria y tratamiento de condiciones clínicas subyacentes, como por ejemplo la dislipidemia, la diabetes, la hipertensión, etc.

La educación del paciente y de la familia es un proceso que debe continuar durante todos los controles y el seguimiento del paciente.

La Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) aporta unas guías para la evaluación y cuidado de los pacientes con disfunción ventricular izquierda que trae contenidos de importancia para la educación de los pacientes y los familiares a cargo de su cuidado. Estos contenidos sobre la educación de los pacientes se enumeran en la **TABLA 71.1**.

TABLA 71.1

Contenido para la educación de los pacientes con insuficiencia cardíaca

1. Anatomía normal y fisiología del corazón y la circulación.
2. Definición de insuficiencia cardíaca.
3. Razones para los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y de su empeoramiento.
4. Concepto sobre los factores de riesgo y los beneficios de su modificación.
5. Toma de presión arterial y pulso.
6. Instrucciones con relación a la actividad y su conservación.
7. ¿Cuándo llamar al médico?
8. Planes de emergencia. Debería incluir entrenamiento en reanimación para la familia.
9. Restricciones en la dieta (sodio, líquidos, calorías, grasas).
10. Control y manejo del peso diario y sus implicaciones.
11. Medicación (acción, efectos colaterales, interacciones).
12. Manejo de condiciones comórbidas subyacentes.
13. Medidas de prevención primaria.
14. Manejo de aspectos sociológicos de la enfermedad.
15. Importancia del cumplimiento y la adherencia al tratamiento.
16. Cuidados de seguimiento.

Figura tomada del libro *Cardiología 1999*, pág. 710.

Dieta y nutrición en pacientes con insuficiencia cardíaca³¹

Restricciones de sodio

La restricción en el consumo de sodio se ha considerado un componente fundamental en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, incluso en presencia de un adecuado tratamiento con diuréticos. Las recomendaciones sobre la restricción en el consumo de sodio son de 3 gramos de sal al día, y de menos de 2 gramos de sal al día para pacientes con insuficiencia cardíaca grave refractaria al tratamiento. La razón para estas indicaciones se basa en el conocimiento de la incapacidad para la excreción de cargas de sodio en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, incluso leve clase II.

También hay que tener en cuenta que algunas veces las restricciones de sodio muy marcadas pueden resultar en eventos adversos. Varios estudios han demostrado, por ejemplo, que en individuos normotensos, el colesterol total y el colesterol LDL cambia inversamente con el consumo de sal.

No hay evidencia directa de que el control de la sal en la dieta en pacientes sin enfermedad cardiovascular ni insuficiencia cardíaca pueda prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca; sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial podría tener otros beneficios para la salud¹⁵.

Control de líquidos

Aunque la necesidad de restringir el consumo de líquidos es más controver-sial, aunque muy recomendada, algunos farmacológicos solo la recomiendan cuando el paciente está hiponatémico, pero no existen estudios controlados que evalúen este aspecto; se recomiendan restricciones de líquidos para pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca grave desde 800 a 1000 centímetros cúbicos al día, controlando estrictamente cualquier desequilibrio de electrolitos o de la función renal. En el paciente ambulatorio, la restricciones son entre 1.200 y 1.500 cc al día, para posteriormente liberar el consumo de líquidos cuando el paciente haya alcanzado su peso seco; de ahí en adelante el control del consumo de líquidos y diuréticos se hace con base en el peso diario, de tal forma que si el paciente aumenta de un día para otro 1,5 a 2 kilogramos de peso, significaría retención de líquidos; en estos casos se ha instruido previamente el paciente para reiniciar la restricción de líquidos y adicionar nuevamente diuréticos.

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol, conocido como depresor miocárdico, debería res-tringirse en pacientes con insuficiencia cardíaca, y abolirse completamente en pacientes con cardiomiopatía por alcohol.

Se desconoce el efecto a largo plazo del consumo de alcohol en otro tipo de insuficiencia cardíaca, y se sugiere, de manera conservadora, des-alentar su consumo; en caso de que el paciente continúe ingiriendo licor, se podría recomendar limitar su consumo a no más de un trago al día como se mencionó anteriormente^{19, 20}.

Nutrición

Se ha subestimado la importancia de una adecuada dieta y los potencia-les beneficios de los suplementos dietéticos; hay tres razones para realizar intervenciones nutricionales específicas (toma calorías/nutrientes) en pa-cientes con insuficiencia cardíaca: la malnutrición; la obesidad, y la cardio-patía coronaria, la angina y la dislipidemia.

La malnutrición no se relaciona solamente con los pacientes con la ca-quexia cardíaca, o sea la insuficiencia cardíaca terminal. Un estudio reportó que entre el 30% al 50% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca están mal nutridos.

Una adecuada nutrición es importante para la función miocárdica y existe evidencia sustancial de que el paciente mal nutrido obtiene energía de las proteínas, un estado catabólico en el que se pierde masa muscular, incluida la masa muscular miocárdica, la cual también se reduce significativamente. La reserva de energía contráctil también se ve gravemente disminuida y podrían producirse potenciales metabolitos tóxicos.

Con base en las anteriores consideraciones, se enumeran en la **TABLA 71.2**, los elementos esenciales en la evaluación nutricional de los pacientes con in-suficiencia cardíaca.

TABLA 71.2	Elementos de la evaluación nutricional en pacientes con insuficiencia cardíaca
1. Evaluación de laboratorio: a) Albúmina sérica. b) Transferrina. c) Conteo de linfocitos. 2. Cálculo del peso corporal relativo (PCR): PCR = peso actual / peso ideal (PI) %. 3. Evaluación de pacientes en riesgo de malnutrición con base en el peso relativo: a) A riesgo = PR (peso relativo) < 80%. b) Obesidad = PR > 120%. c) Obesidad mórbida = PR > 200%. 4. Identificación de factores de riesgo fisiológicos para malnutrición: Alteración del gusto, inadecuada dentición, demencia, enfermedad aguda, mala absorción. 5. Identificación de factores sociales de riesgo para malnutrición: Aislamiento social, alcoholismo, depresión, incapacidad de aprendizaje. 6. Elaboración conjunta con el departamento de nutrición de una dieta adecuada.	

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 711.

Otras medidas generales son las siguientes: 1. inmunización contra in-fluenza y neumococo; 2. evitar intervenciones farmacológicas deletéreas (antinflamatorios no esteroides, pues pueden inhibir el efecto de los diuré-ticos y de los inhibidores de la ECA y empeorar la insuficiencia cardíaca y la función renal).

Etapas

Incluye a los pacientes con anormalidades estructurales cardíacas o en pro-ceso de remodelación que no tienen síntomas de insuficiencia cardíaca.

Recomendaciones clase I para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en etapa B¹⁵:

1. Deben utilizarse betabloqueadores e IECA en todos los pacientes con un infarto de miocardio reciente o previo, independientemente de la fracción de eyección o de la presencia de signos de insuficiencia cardíaca (I-A).
2. Se indica el uso de betabloqueadores en todos los pacientes sin his-toria de infarto de miocardio que tengan una fracción de eyección del ven-trículo izquierdo disminuida sin síntomas de insuficiencia cardíaca (I-C).
3. Debe administrarse IECA a pacientes con fracción de eyección dismi-nuida y sin síntomas de insuficiencia cardíaca, incluso si no han experimen-tado antes un infarto del miocardio (I-A).
4. Debe administrarse un BRA-II a pacientes pos-IAM sin insuficiencia cardíaca que sean intolerantes a los IECA y tengan una fracción de eyección baja (I-B).
5. A los pacientes que no han desarrollado síntomas de insuficiencia cardíaca debe tratárseles de acuerdo a las guías actuales para el manejo después de un infarto del miocardio (I-C).
6. Debe practicarse revascularización miocárdica en pacientes sin sín-to-mas de insuficiencia cardíaca con anatomía favorable para ello y de acuerdo a las guías actuales (I-A).

7. Se recomienda el reemplazo valvular o la reparación para pacientes con estenosis o insuficiencia hemodinámicamente significativa y sin síntomas de insuficiencia cardíaca, de acuerdo a las guías actuales de enfermedad valvular (I-B).

Recomendaciones clase IIa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en etapa B¹⁵:

1. Los IECA o BRA-II pueden ser benéficos en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda y sin síntomas de insuficiencia cardíaca (IIa-B).

2. Los BRA-II pueden ser benéficos en pacientes con baja fracción de eyección sin síntomas de insuficiencia cardíaca que son intolerantes a los IECA (IIa-C).

3. La colocación de un cardiodesfibrilador implantable es razonable en pacientes con cardiomiopatía isquémica después de al menos 40 días del infarto de miocardio, que tengan fracción de eyección del 30% o menos y clase funcional I de la NYHA (*New York Heart Association*), y estén bajo óptima terapia farmacológica crónica y tengan una razonable expectativa de vida con un buen estado funcional por más de un año (IIa-B).

Recomendación clase IIb para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en etapa B:

La colocación de un cardiodesfibrilador implantable podría considerarse en pacientes sin insuficiencia cardíaca que tengan cardiomiopatía no isquémica, y una fracción de eyección menor o igual al 30%, y clase funcional I de la NYHA (*New York Heart Association*), y estén en óptima terapia médica crónica y tengan una razonable expectativa de vida con un buen estado funcional por más de un año (IIa-B) (IIb-C).

Acciones o medicamentos NO recomendados en pacientes en etapa B:

1. No debería usarse la digoxina en pacientes con baja fracción de eyección, ritmo sinusal y sin antecedentes de síntomas de insuficiencia cardíaca (III-C).

2. No se recomienda el uso de suplementos nutricionales para el tratamiento de la cardiopatía estructural para prevenir el desarrollo de síntomas.

3. Los bloqueadores de los canales de calcio (anticálcicos) con acción inotrópica negativa podrían ser peligrosos en pacientes asintomáticos con baja fracción de eyección y sin síntomas de insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo del miocardio (III-C).

El antagonista específico de la aldosterona eplerenone ha demostrado reducción de la morbilidad y mortalidad en una población de pacientes (diabéticos) con baja fracción de eyección menor del 40% y sin signos de insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio que ya estaban siendo tratados con IECA y betabloqueadores^{32, 33}.

Etapa C

Esta incluye a los pacientes con síntomas presentes o previos de insuficiencia cardíaca asociada a daño estructural.

Recomendaciones clase I para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en etapa C¹⁵:

1. Los diuréticos y la restricción en el consumo de sal están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca presente o previa, franja de eyección disminuida y evidencia de retención de líquidos (I-C).

2. Los IECA se recomiendan en todos los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y fracción de eyección disminuida, a menos que estén contraindicados o no los toleren (I-A).

3. Los betabloqueadores (usar uno de los tres aprobados para uso en insuficiencia cardíaca: bisoprolol, carvedilol o metoprolol succinato) están indicados para todos los pacientes estables con insuficiencia cardíaca presente o previa y fracción de eyección disminuida a menos que exista contraindicación para su uso o no lo toleren (I-A).

4. Los BRA-II aprobados para el tratamiento de insuficiencia cardíaca (candesartán y valsartán) se recomiendan en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y fracción de eyección disminuida, y en quienes son intolerantes a los IECA, incluso pacientes con antecedentes de angioedema (I-A).

5. Se deben retirar los medicamentos que afectan adversamente el estado clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (antiinflamatorios no esteroides, la mayoría de los antiarrítmicos y la mayoría de los anticálcicos).

6. El ejercicio es benéfico como tratamiento adyuvante para mejorar el estado clínico en pacientes ambulatorios con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y fracción de eyección disminuida (I-B).

7. Se recomienda el cardiodesfibrilador implantable como prevención secundaria para prolongar la sobrevida en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o pasados y fracción de eyección disminuida y en quienes tienen historia de paro cardíaco, fibrilación ventricular, o taquicardia ventricular con compromiso hemodinámico (I-A).

8. La colocación de un cardiodesfibrilador implantable se recomienda en la prevención primaria para reducir la mortalidad, pues se registra una reducción en la muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía isquémica al menos 40 días después del infarto de miocardio, con fracción de eyección de 30% o menos y clase funcional II o III de la NYHA (*New York Heart Association*), en terapia farmacológica crónica óptima y con una expectativa de vida razonable y buen estado funcional durante más de un año (I-A).

9. La colocación de un cardiodesfibrilador implantable se recomienda en la prevención primaria para reducir la mortalidad, pues disminuye la muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía no isquémica, fracción de eyección de 30% o menos, y clase funcional II o III según la clasificación de la NYHA (*New York Heart Association*), bajo terapia farmacológica crónica óptima y una expectativa de vida razonable y buen estado funcional durante más de un año (I-A).

10. Los pacientes con fracción de eyección menor o igual a 35%, con ritmo sinusal, clase funcional III o síntomas clase IV en el examen ambulatorio, que se encuentren bajo terapia farmacológica óptima y tengan disincronía cardíaca, usualmente definida como un QRS de 120 ms o más, deberían recibir terapia de resincronización cardíaca, a menos que esté contraindicada (I-A).

11. La adición de un antagonista de la aldosterona es razonable en pacientes seleccionados con síntomas de insuficiencia cardíaca moderadamente graves y fracción de eyección disminuida, los cuales pueden ser cuidadosamente monitorizados en cuanto a la preservación de la función renal y las concentraciones de potasio sérico normales.

La creatinina debería ser menor o igual a 2,5 mg% en hombres y menor o igual a 2,0 mg% en mujeres, y el potasio debería ser menor de 5,0 Meq/L.

En circunstancias donde no se pueda tener una adecuada monitoría de potasio o disfunción renal se deben sopesar los riesgos sobre los beneficios (I-B).

Recomendaciones clase IIa en etapa C¹⁵:

1. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA-II) se recomiendan a manera de alternativa de los IECA como terapia de primera línea para pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada y fracción de eyección disminuida, especialmente si ya venían tomando un BRA-II por otra indicación (Evidencia A).

2. El digital podría ser benéfico en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y fracción de eyección disminuida a fin de disminuir las hospitalizaciones (Evidencia B).

3. La combinación de didralazina y un nitrato se recomienda para pacientes con fracción de eyección disminuida que estén tomando un IECA y un betabloqueador para insuficiencia cardíaca sintomática y persistan como sintomáticos (Evidencia A).

4. La colocación de un cardiodesfibrilador implantable se recomienda en pacientes con fracción de eyección disminuida de cualquier origen de menos de 30% a 35% con clase funcional NYHA II o III que estén recibiendo la terapia farmacológica crónica óptima, y tengan una expectativa de vida razonable con buen estado funcional durante mes de un año (Evidencia B).

Recomendaciones clase IIb:

1. Una combinación de hidralazina y nitratos podría ser conducente en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca previos o presentes y fracción de eyección disminuida que no puedan recibir un IECA o un BRA-II por intolerancia, hipotensión o insuficiencia renal (Evidencia C).

2. La adición de un BRA-II podría considerarse en pacientes persistentemente sintomáticos, con fracción de eyección disminuida que estén siendo tratados con terapia convencional (Evidencia C).

Contraindicaciones, en primer lugar las de clase III:

1. El uso de rutina de IECA, BRA-II y bloqueadores de la aldosterona no se recomiendan para pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y baja fracción de eyección (Evidencia C).

2. Los bloqueadores de los canales de calcio no están indicados como tratamiento rutinario para la insuficiencia cardíaca en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca presentes o previos y fracción de eyección disminuida (Evidencia A).

3. El uso a largo plazo de infusión inotrópica podría ser peligroso y no se recomienda, excepto como medida paliativa para pacientes con enfermedad terminal, los cuales no pueden estabilizarse con el tratamiento farmacológico estándar (Evidencia C).

4. El uso de terapia hormonal diferente a la empleada para suplir deficiencias no está indicado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Etapa D

Esta etapa incluye a los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en etapa terminal.

Recomendaciones clase I en la etapa D¹⁵:

1. Se recomienda la identificación meticulosa y el control de la retención de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en fase terminal (Evidencia B).

2. Se recomienda referir para trasplante cardíaco a los pacientes potencialmente elegibles con insuficiencia cardíaca grave refractaria en etapa terminal (Evidencia B).

3. Se considera útil remitir a los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria grave en fase terminal a un programa de insuficiencia cardíaca con experiencia en el manejo de esta condición (Evidencia A).

4. Las opciones para los cuidados al final de la vida deberían discutirse con el paciente y su familia cuando los síntomas graves persisten a pesar de la aplicación de todas las terapias recomendadas (Evidencia C).

5. Los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en fase terminal deberían recibir información acerca de la opción de inactivar la desfibrilación (Evidencia C).

Como recomendación clase IIa debe considerarse la opción de recurrir a un aparato de asistencia ventricular de manera permanente o como terapia en pacientes altamente seleccionados con insuficiencia cardíaca refractaria terminal y una mortalidad estimada mayor de 50% al cabo de un año de terapia farmacológica (Evidencia C).

Recomendaciones clase IIb:

1. Es razonable colocar un catéter de arteria pulmonar para guiar la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria terminal y con síntomas graves persistentes (Evidencia C).

2. La efectividad del arreglo de la válvula mitral o de su reemplazo no está establecida para la regurgitación mitral y la insuficiencia cardíaca graves y refractarias (Evidencia C).

3. La infusión continua intravenosa de inotrópicos positivos podría considerarse como medida paliativa de los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal grave (Evidencia C).

Contraindicaciones clase III:

1. No se recomienda la ventriculectomía parcial izquierda en pacientes con cardiomiopatía no isquémica e insuficiencia cardíaca grave refractaria (Evidencia C).

2. La infusión intermitente de rutina de agentes inotrópicos positivos no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria terminal (Evidencia B).

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica

Consideraciones generales

Existen tres clases de drogas que podrían exacerbar el síndrome de insuficiencia cardíaca y que deben evitarse en la mayoría de los pacientes.

1. Los agentes antiarrítmicos³⁴ pueden ejercer efectos cardiodepresores y proarrítmicos importantes. Entre los agentes disponibles, solamente amiodarone y dofetilide³⁵ han demostrado no tener efectos adversos en la sobrevida³⁵.
2. Los anticálcicos pueden empeorar la insuficiencia cardíaca y se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares³⁶; de los anticálcicos disponibles solo los vaso selectivos han demostrado no afectar adversamente la sobrevida^{37, 38}.
3. Los antiinflamatorios no esteroide pueden causar retención de sodio y vasoconstricción periférica, así como atenuar la eficacia y aumentar la toxicidad de los diuréticos y los IECA³⁹⁻⁴¹.

Terapia diurética⁴²

Los diuréticos son extremadamente útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada; estos medicamentos disminuyen la precarga y están claramente asociados con una mejoría de los síntomas y reducción de las hospitalizaciones.

Existen tres grupos importantes de diuréticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (**TABLA 71.3**):

1. Los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, indapamida, clortalidona y metolazone);
2. los diuréticos de ASA (furosemida, torasemida y bumetanida);
- y 3. los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenone, triamtereno y amiloride).

TABLA 71.3 Farmacocinética de los diuréticos					
Fármaco de ASA	Ruta	Inicio	Pico	Duración	Dosis
Furosemida	IV	5 min	30 min	2 horas	20 - 120 mg
	VO	30 min	1-2 horas	6-8 horas	20-160 mg/c 12-24 h
Torasemida	IV	5 min	15-30 min	12-16 horas	20-100 mg
	VO	30 min	1 hora	12-16 horas	20-100 mg
Tiazídicos					
Hidroclorotiazida	VO	2 horas	4-6 horas	6-12 horas	25-50 mg /día.
Indapamida	VO	1-2 horas	2 horas	36 horas	2.5-5.0 mg /día.
Metolazone	VO	1 hora	2 horas	12-24 horas	5-10 mg /día.
Ahorrradores - K					
Espironolactona	VO	3 días	1-2 horas	2-3 días	25-200 mg /día.
Triamtereno	VO	2-4 días	2-4 horas	7-9 horas	100 mcg/12 h
Amiloride	VO	2 horas	3-4 horas	24 horas	5-10 mg/día.
Eplerenone	VO			24 horas	50 - 100 mg día

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 712.

Consideraciones generales con el uso de diuréticos

Todos los diuréticos incrementan el volumen urinario y la excreción de sodio, pero estos medicamentos difieren en sus propiedades farmacocinéticas (**FIGURA 71.2**).

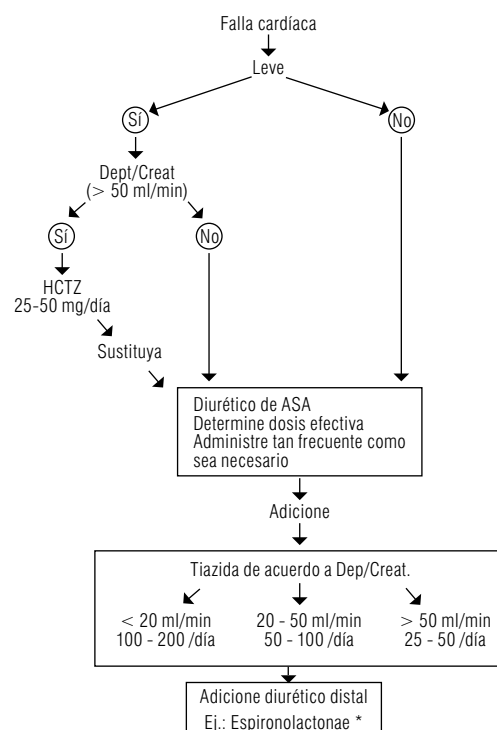


FIGURA 71.2 Algoritmo de terapia diurética en pacientes con insuficiencia cardíaca.

* Si Dep/Creat > 75 ml/min.

* Para mejorar homeostasis de potasio.

* Para adicionar diuresis y si la excreción de sodio disminuye o la excreción de potasio aumenta.

Adaptado N. Engl J Med 1998⁴³.

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 713.

El tratamiento de la insuficiencia aguda con diuréticos de ASA reduce la presión capilar pulmonar, incrementa la capacitancia venosa periférica en unos pocos minutos, antes de que pueda apreciarse algún incremento discernible de la diuresis; esta mejoría hemodinámica se debe probablemente a la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras, dado que esto no ocurre durante el tratamiento con indometacina en pacientes anéfricos, ni con un alto consumo de sal, cuando la liberación de prostaglandinas por el riñón disminuye^{44, 45}.

Uso de diuréticos en la práctica clínica

Los diuréticos desempeñan un papel importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por tres razones: 1. producen beneficio sintomático más rápido que cualquier otro medicamento en la insuficiencia cardíaca; 2. son los únicos medicamentos que pueden controlar adecuadamente el balance de líquidos, aunque tanto digitálicos como inhibidores de la ECA pueden aumentar la excreción urinaria de sodio, y 3. el uso apropiado de diuréticos es un elemento esencial en el éxito de otros fármacos usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, de tal forma que, por ejemplo, el uso de dosis inapropiadamente bajas de diuréticos podría causar retención de líquidos, lo cual puede disminuir la respuesta a los inhibidores ECA, e incrementar el riesgo en el tratamiento con betabloqueadores; de otra parte, el uso de altas dosis de diuréticos podría llevar a una gran pérdida de volumen, el cual puede incrementar el riesgo de hipotensión con los inhibidores de la ECA y los vasodilatadores, y, adicionalmente, aumentar el riesgo de insuficiencia renal con el uso de inhibidores de la ECA y los bloqueadores de angiotensina II⁴⁶.

Selección práctica de pacientes para la terapia con diuréticos (criterios)

1. Debería indicarse para todos los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca con evidencia de retención de líquidos.
2. Nunca deben utilizarse como monoterapia sino combinados con inhibidores de la ECA y un betabloqueador.
3. Además de la indicación con relación al uso de los diuréticos, debería instruirse a los pacientes en el adecuado balance de ingreso y egreso de líquidos, y el control del peso diario.
4. La meta de la terapia diurética es eliminar los síntomas de insuficiencia cardíaca y la retención de líquidos.
5. El método más útil en la evaluación de la dosis adecuada de diuréticos y de diuresis lograda es el control del peso diario.
6. En pacientes con retención de líquidos, la terapia se inicia comúnmente con dosis bajas de diuréticos, por ejemplo, 20 a 40 mg día de furosemida, y la dosis se aumenta hasta que el gasto urinario aumente y el peso disminuya, generalmente desde 0,5 a 1,5 kg diarios, controlando adecuadamente el desequilibrio de electrolitos y corrigiéndolo agresivamente.
7. Si se presenta desequilibrio de electrolitos, la asociación de dosis bajas de diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo 25 mg día de espironolactona, suele ser más efectiva y mejor tolerada que la suplencia de potasio y/o magnesio.
8. En pacientes con edema generalizado se recomienda la iniciación de diuréticos por vía intravenosa, debido a su pobre absorción por vía oral en los casos de edema generalizado, pues se acompaña de edema e hipoperfusión intestinal⁴⁷.
9. Siempre que se inicie un tratamiento con diuréticos se debe pensar en qué momento suspenderlo, para continuar su utilización solo si hay indicios de retención de líquidos demostrada precozmente por aumento de peso diariamente evaluado.
10. Los diuréticos deben combinarse siempre con una restricción moderada de sal (< de 3 gramos día)⁴⁸.
11. Debe reconocerse y manejarse la resistencia a los diuréticos, la cual es una condición que se acompaña frecuentemente con importante progresión clínica de la insuficiencia cardíaca.

Resistencia a los diuréticos⁴⁹

En pacientes que inician la terapia con diuréticos se presenta una disminución inicial del peso corporal y del sodio corporal total; sin embargo, se alcanza rápidamente un nuevo estado estable, con igual ingreso de sodio y excreción. Esta resistencia fisiológica a los diuréticos ha sido denominada «fenómeno de freno», el cual ocurre para prevenir pérdidas de sal y líquidos. La resistencia a los diuréticos en un paciente edematoso puede definirse como el estado clínico en el cual el fenómeno de freno ocurre antes de que las metas de la terapia diurética se hayan alcanzado.

Riesgos en el tratamiento con diuréticos

1. **Alteraciones hidroelectrolíticas:** son pérdidas de potasio y magnesio, las cuales pueden predisponer a los pacientes a serias arritmias cardíacas, particularmente en presencia de terapia con digital. Esto puede prevenirse con la adición de diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA⁵⁰. Si aparece un desequilibrio hidroelectrolítico, debería tratarse intensamente y continuar la dosis de diurético¹⁵.
2. **Activación neurohumoral:** el uso de diuréticos puede incrementar la activación neurohumoral, particularmente la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).
3. **Hipotensión y azoemia:** el uso generalizado de diuréticos puede disminuir la presión arterial y dañar la función renal, pero la hipotensión y la disfunción renal pueden también ocurrir como consecuencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes sin sobrecarga clínica de volumen. La hipotensión y la azoemia suele deberse a depleción de volumen; en estos casos se recomienda disminuir la dosis de diuréticos. En caso de sobrecarga de volumen, la hipotensión y la azoemia se deben a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, y en este caso, se deben mantener la terapia diurética y adicionar soporte inotrópico intravenoso. La persistencia de la sobrecarga de volumen no solo contribuye a la persistencia de los síntomas sino que también limita la eficacia y compromete la seguridad de otras drogas usadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca⁵¹.

Digitálicos¹⁵

Los glucósidos cardíacos ejercen su efecto en pacientes con insuficiencia cardíaca en virtud de su habilidad para inhibir la bomba de (Na⁺/K⁺), ATPasa; la inhibición de esta enzima cardíaca resulta en un incremento del estado contráctil del corazón; por muchas décadas, los beneficios de la digital siempre fueron atribuidos a su acción inotrópica positiva, pero también se ha demostrado su beneficio en otros aspectos, como lo es su efecto sobre la inhibición de la bomba de Na⁺ / K⁺ en tejidos extracardíacos (TABLA 71.4)^{52, 53}.

TABLA 71.4

Múltiples acciones de digital en insuficiencia cardíaca

1. Acción inotrópica positiva.
2. Vasodilatador.
3. Acción diurética.
4. Acción enlentecedora de la respuesta ventricular.
5. Reductor de neurohormonas plasmáticas.
6. Incrementa la sensibilidad de barorreceptores.
7. Incrementa el tono vagal.

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 714.

Dosificación

En general no hay necesidad de utilizar una dosis de carga aguda de digital en el manejo inicial de un paciente con insuficiencia cardíaca.

Para los pacientes con función renal normal, se recomienda un esquema de dosis diaria de 0,125 a 0,25 mg/día de digoxina. Las dosis bajas (0,125 mg/día o día de por medio) deberían utilizarse inicialmente si el paciente tiene más de 70 años, y presenta daño en la función renal o tiene un bajo índice de masa corporal⁵⁴.

Varios nomogramas se han diseñado para las dosis de mantenimiento de digoxina con base en la masa corporal y la función renal⁵⁴, pero ellos no sustituyen la observación frecuente y cuidadosa del paciente, siendo la frecuencia cardíaca un adecuado índice de dosificación eficaz.

Existe poca evidencia que respalde el uso de niveles séricos de digoxina para la selección de la dosis adecuada, y se sugieren dosis de digoxina que obtengan niveles plasmáticos en el rango de 0,5 a 1,0 ngr/ml, dada la limitada evidencia disponible¹⁵. El radioinmunoanálisis se desarrolló para ayudar a evaluar la toxicidad de la digoxina y no su eficacia; hay también poca correlación entre los niveles séricos y la acción terapéutica, y no es claro que las dosis altas sean más efectivas que las pequeñas en el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica. De hecho, los análisis retrospectivos de dos estudios sobre suspensión de la digoxina encontraron que la prevención del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con digoxina en concentraciones bajas en plasma (0,5 a 0,9 ng/ml) fue mayor que la obtenida con dosis más altas de digoxina⁵⁵, y se concluye que los niveles de digoxina superiores a 1,0 ng/ml no están asociados con mejores resultados clínicos.

Resultados de los estudios clínicos

Varios estudios clínicos controlados con placebo han demostrado que el tratamiento con digoxina durante 1 a 3 meses puede mejorar los síntomas, la capacidad funcional, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada.

Los beneficios han sido independientes del ritmo de base sinusal o fibrilación, la causa de insuficiencia cardíaca, o la terapia concomitante (con o sin IECA). La adición de digoxina ha sido benéfica para el estado clínico y la fracción de eyección, en tanto que su suspensión ha resultado en deterioro clínico y hemodinámico.

Estos estudios aportan evidencia de los beneficios de la digoxina en los síntomas de pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada, pero existe poca información acerca de la droga en cuanto a la sobrevida o la progresión de la enfermedad.

El estudio DIG⁵⁶ (*Digitalis investigation group*) se realizó en 6.800 pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica e insuficiencia cardíaca leve a moderada, asignados aleatoriamente a placebo o digoxina (hasta 0,5 mg/día), la cual fue adicionada a la terapia con diuréticos e inhibidores de la ECA durante 25 a 58 meses. El desenlace primario fue la sobrevida, pero un importante desenlace secundario fue el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con digoxina no afectó la mortalidad ($p = 0,80$); una pequeña disminución del riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca pareció contrarrestarse con un incremento del riesgo de muerte por otras causas. Aunque la terapia con digoxina disminuyó el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en 28% ($p < 0,001$), el medicamento disminuyó el riesgo de hospitalización por cualquier razón en solo 6%. Los resultados indican que el beneficio primario de la digoxina es aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca, mejorar el estado clínico y así disminuir el riesgo de hospitalizaciones, pero tiene poco o ningún impacto en la sobrevida⁵⁶.

Usos de digital en la práctica clínica^{57, 58}

El efecto primario de la digital está en la mejoría de los síntomas de la enfermedad y no en detener su progresión, por tanto podría usarse en cual-

quier momento del curso de la enfermedad cuando se desee mejorar los síntomas y el estado clínico del paciente, en conjunto con los IECA y betabloqueadores, así como bloqueadores de la aldosterona^{57, 58}.

El hecho de que la digoxina tenga poco efecto en la sobrevida ha hecho que se indique menos para uso temprano, siendo apropiada para pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la administración de drogas que disminuyen el riesgo de muerte y la hospitalización (por ejemplo los inhibidores ECA y los betabloqueadores).

La digital no está indicada como terapia primaria para la estabilización de pacientes con exacerbación aguda de síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo retención de líquidos o hipotensión¹⁵. Esta terapia podría indicarse después de la estabilización inicial como parte de un esfuerzo para establecer una estrategia de tratamiento a largo plazo.

Selección de pacientes para tratamiento con digital

La digital debería usarse en forma precoz, conjuntamente con diuréticos, inhibidores de la ECA y betabloqueadores, para disminuir los síntomas si no hay respuesta al tratamiento.

La digoxina es el agente preferido en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular rápida, aunque los betabloqueadores podrían ser más efectivos para controlar la respuesta ventricular durante el ejercicio, de tal forma que deberían utilizarse conjuntamente en esta situación, puesto que el control de la respuesta ventricular es mucho mejor que el logrado con cualquiera de estos medicamentos aisladamente, particularmente durante el ejercicio⁵⁹⁻⁶¹.

No hay datos para recomendar el uso de la digoxina en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática que no tengan fibrilación auricular (etapa B).

Un análisis adicional de Rathore⁶² sugirió que las mujeres podrían no derivar beneficio de la terapia con digoxina, y podrían estar en un mayor riesgo de muerte con tal terapia⁶².

Los siguientes son efectos adversos del tratamiento digital: 1. arritmias cardíacas (ectopias, ritmos de reentrada, bloqueos); 2. síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómito); 3. neurológicos (trastornos visuales, desorientación y confusión). Estos efectos se asocian comúnmente a niveles séricos de digoxina $>$ de 2 ng/ml.

Los efectos adversos enumerados previamente parecen ocurrir fundamentalmente con dosis altas de digoxina, pero estas no necesariamente producen beneficios clínicos. Estas observaciones sugieren que el rango tóxico terapéutico para la digoxina podría no ser tan estrecho como se creía previamente. Adicionalmente, la toxicidad también podría ocurrir con niveles más bajos de digoxina, especialmente cuando se asocian con hipocalcemia, hipomagnesemia, o hipotiroidismo⁶³.

El uso concomitante de otras medicaciones tales como claritromicina, verapamilo, eritromicina, amiodarona, itraconazol, ciclosporina o quinidina podrían incrementar los niveles de digoxina y aumentar la probabilidad de toxicidad digital⁶⁴⁻⁶⁶.

En el estudio a largo plazo DIG⁵⁶, las concentraciones séricas de digoxina en rango terapéutico se asociaron con un incremento en el número

de hospitalizaciones por otros eventos cardiovasculares diferentes de insuficiencia cardíaca y con un incremento en el riesgo de muerte debido a arritmias o infarto de miocardio⁶⁶; esto ha aumentado la probabilidad de que las dosis de digoxina y las concentraciones séricas que generalmente se han considerado como seguras puedan afectar adversamente el corazón⁶⁷. Por tanto, adicionalmente, la digoxina debería utilizarse con precaución o no utilizarse en pacientes después de un infarto de miocardio, particularmente si presentan isquemia activa⁶⁸. Por tanto, hoy en día la digital queda como recomendación IIa en términos de seguridad y eficacia, a diferencia de la recomendación Ia que se le dio en las guías del 2001¹⁵.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) interfieren con el sistema renina angiotensina por inhibición de la enzima responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II. No existe aún claridad sobre si el efecto de los IECA puede explicarse claramente solo por este mecanismo; la enzima convertidora de angiotensina II es idéntica a la enzima cininasa II, la enzima responsable para la degradación de las cininas. En síntesis, la enzima convertidora de angiotensina II regula el balance entre las propiedades vasodilatadoras y natriuréticas de la bradikinina y las propiedades vasoconstrictoras y retenedoras de sal de la angiotensina II. Por tanto, los inhibidores de la ECA no solo interfieren con la formación de angiotensina II, sino que aumentan la acción de las cininas, y así aumentan la síntesis de las prostaglandinas mediada por cinina. La potenciación de las cininas podría ser tan importante como la supresión de angiotensina en el efecto final de los IECA⁶⁹⁻⁷¹ (**FIGURA 71.3**).

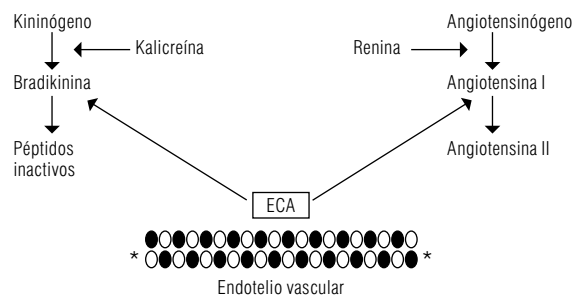


FIGURA 71.3 Esquema del sistema renina angiotensina y el sistema kaliceína. La ECA (enzima convertidora de angiotensina II) está estratégicamente ubicada para regular el balance entre la angiotensina II y las bradikinas.

Figura tomada del libro *Cardiología* 1999, pág. 716.

En muchos modelos experimentales de insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la ECA ejercen un efecto favorable en la remodelación cardíaca y en la sobrevida que no son vistos con antagonistas de los receptores de angiotensina II⁷²⁻⁷⁴. Esta ventaja de los inhibidores de la ECA queda eliminada con la administración concomitante de antagonistas de las cininas⁷².

Solo siete inhibidores de la ECA han demostrado beneficio en la reducción de la morbilidad en estudios clínicos de insuficiencia cardíaca o en población posinfarto de miocardio. Ellos son: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril y trandolapril. En vista de que en estos medicamentos se ha definido claramente una dosis efectiva para modificar la morbilidad

de la enfermedad, esta información está ausente en los otros inhibidores de la ECA para esta indicación¹⁵.

Resultados de los estudios clínicos

Todos los inhibidores de la ECA aprobados para uso en insuficiencia cardíaca crónica han demostrado beneficios clínicos en estudios controlados doble ciego.

En muchos de estos estudios, la disnea mejora, así como la tolerancia al ejercicio es prolongada y se reduce la necesidad de un mayor cuidado de emergencia por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; adicionalmente, los inhibidores de la ECA podrían disminuir la necesidad de dosis altas de diuréticos y podría atenuar muchos de los efectos metabólicos adversos de los diuréticos (por ejemplo la hipocalcemia y la hiponatremia).

Inhibidores de la ECA y morbilidad en insuficiencia cardíaca

Más de 7.000 pacientes con insuficiencia cardíaca han participado en más de 30 estudios controlados con placebo, todos ellos con fracción eyección menor de 35% a 40%⁷⁵, y muchos tipos de patología de base. Estas experiencias colectivas indican que los IECA alivian los síntomas, mejoran el estado clínico y aumentan la sensación de sentirse bien de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y que pueden reducir el riesgo de muerte y el riesgo combinado de muerte y hospitalización⁷⁶⁻⁷⁸.

Cuatro estudios multicéntricos han demostrado que los inhibidores de la ECA pueden disminuir el riesgo de muerte, así como también el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica; no mencionaremos aquí los estudios en gran escala realizados en pacientes después de un infarto, pues fueron evaluados en la parte de prevención de la insuficiencia cardíaca.

Uso de inhibidores de la ECA en la práctica clínica

Recomendaciones para su administración:

1. Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica ventricular izquierda deberían recibir inhibidores de la ECA, a menos que se demuestre intolerancia o contraindicación al uso de estos medicamentos¹⁵.
2. No deben formularse sin diuréticos en pacientes con retención de líquidos o historia de retención de líquidos sin el uso concomitante de betabloqueadores¹⁵.
3. Los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática deberían tratarse con inhibidores de la ECA.
4. Los inhibidores de la ECA podrían reducir el riesgo de progresión de la disfunción ventricular, incluso si los síntomas del paciente no han respondido favorablemente a la terapia con los IECA.
5. Los IECA están indicados en el manejo a largo plazo de la insuficiencia cardíaca crónica y no en la fase aguda.
6. No deberían administrarse a pacientes con antecedentes de efectos colaterales con los IECA, como el edema angioneurótico y la insuficiencia renal anúrica, como tampoco en mujeres en embarazo.

7. Deben administrarse con precaución si los pacientes presentan muy baja presión sistólica (< 80 mm Hg), incremento en los niveles séricos de creatinina (> 3 mg %), estenosis de la arteria renal bilateral, o elevados niveles séricos de potasio (> 5,5 mEq/l).

8. En los estudios clínicos con IECA, se administraron dosis más bajas en caso de intolerancia a las dosis más altas; las dosis más altas fueron mejores que las dosis bajas para reducir el riesgo de hospitalización, pero estas dosis mostraron un efecto similar en la reducción de los síntomas y en la mortalidad⁷⁹⁻⁸⁰.

9. Deben consultarse los estudios clínicos para verificar las dosis que han demostrado mayor beneficio.

Iniciación y mantenimiento de IECAS

El tratamiento debe iniciarse con dosis muy bajas y realizar un incremento gradual. A continuación se indica la dosificación con varios de ellos: captopril 6,25 mg cada 8 a 12 horas; enalapril 2,5 mg cada 12 horas; lisinopril 2,5 a 5 mg cada 24 horas; quinapril 5 mg día; fosinopril 5 a 10 mg día.

Debe irse aumentando la dosis cada 3 a 7 días según la respuesta del paciente hasta alcanzar la dosis terapéutica que haya demostrado beneficios en los diferentes estudios. Para efectos prácticos debería intentar alcanzarse la dosis máxima que tolere el paciente.

Igualmente, debe evaluarse la función renal y el potasio sérico 1 a 2 semanas luego del inicio de la terapia y en forma periódica, especialmente en pacientes con hipotensión, hiponatremia, diabetes o azoemia preexistentes (en estos últimos sí reciben suplementos de potasio).

Aunque los síntomas pueden mejorar rápidamente en 48 horas, esto no es lo común y, en general, los resultados se empiezan a ver 1 a 2 meses después de iniciada la terapia o más⁸¹.

En varios estudios clínicos, el uso concomitante de aspirina se asoció con disminución del efecto de los IECA en la sobrevida y en la morbilidad cardiovascular^{82,83}. Una reciente revisión sistemática de 22.060 pacientes en 6 estudios clínicos con asignación aleatoria a largo plazo reevaluó la sugerencia del potencial efecto deletéreo de la terapia de los IECA en combinación con la aspirina⁸⁴; al considerar todos estos estudios en forma agrupada, los efectos de los IECA fueron benéficos en pacientes con y sin terapia con aspirina. Otra revisión retrospectiva⁸⁵ también demostró que no existe efecto adverso en la administración concomitante de un IECA con aspirina, de tal forma que podría indicarse la aspirina en pacientes con insuficiencia cardíaca si hay alguna indicación para su uso con cierta seguridad.

Efectos adversos con el uso de los IECA

Los efectos adversos con el uso de IECA se pueden atribuir a sus dos acciones farmacológicas principales: 1. efectos relacionados con la supresión de angiotensina (hipotensión, empeoramiento de la función renal e hipercalcemia); 2. efectos adversos asociados a la potenciación de la cinina (tos, edema angioneurótico y otros no bien relacionados como erupción cutánea, alteraciones del gusto, anomalías fetales, neutrocitopenia, efectos relacionados con el grupo sulfidril, y proteinuria en rango nefrótico).

TABLA 71.5

Inhibidores de la ECA y dosis mínima y máxima diaria en insuficiencia cardíaca

	Dosis mínima	Dosis máxima
Captopril	6,25 mg 3 veces/día	50 mg 3 veces/día
Enalapril	2,5 mg dos veces/día	10 a 20 mg dos veces/día
Fosinopril	5 a 10 mg/día	40 mg/día
Lisinopril	2,5 a 5 mg/día	20 a 40 mg/día
Perindopril	2 mg/día	8 a 16 mg/día
Quinapril	5 mg dos al día	20 mg dos veces al día
Ramipril	1,25 a 2,5 mg/día	10 mg/día
Trandolapril	1 mg/día	4 mg/día

Bloqueadores de los receptores de angiotensina

Una alternativa de tratamiento es la inhibición de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, lo que podría lograrse con el uso de medicamentos que bloqueen los receptores de angiotensina II. Estos agentes fueron desarrollados con base en la premisa de que la interferencia con el sistema renina angiotensina sin inhibición de la cininasa debería producir todos los efectos benéficos de los inhibidores de la ECA sin el riesgo de reacciones adversas causadas por esta droga⁸⁶. Esta premisa surgió de la creencia de que los beneficios de los inhibidores de la ECA se relacionaban con la supresión de la angiotensina II, y que los efectos adversos de los inhibidores de la ECA estaban relacionados con la acumulación de cinina⁸⁷.

Un estudio reciente en pacientes con evidencia de disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio tratados con valsartán demostró un efecto benéfico que no fue inferior al del inhibidor de la ECA captopril y sin ventaja en términos de tolerabilidad⁸⁸; sin embargo, la adición de este BRA-II al IECA no mejoró los resultados y produjo mayores efectos adversos.

En pacientes intolerantes a los IECA, por tos o angioedema, los BRA-II valsartán y candesartán^{89,90} han demostrado beneficio en reducir las hospitalizaciones y la mortalidad. La combinación de IECA y BRA-II podría producir más reducción del tamaño ventricular izquierdo que cualquiera de los dos agentes por separado⁹¹. La adición de un BRA-II a la terapia crónica con un IECA causó una modesta reducción en la hospitalización en dos estudios, con una tendencia a disminuir la mortalidad total en uno, y sin impacto en la mortalidad en el otro⁹⁰⁻⁹².

Los IECA continúan siendo la primera elección para la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero los BRA-II pueden considerarse ahora una alternativa razonable¹⁵. El candesartán demostró beneficios clínicos en pacientes con función ventricular conservada que mostraron intolerancia a los inhibidores de la ECA en el estudio CHARM (*Candesartan in Heart Failure. Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*)⁹³.

Los BRA-II tienen la misma probabilidad de producir hipotensión, empeoramiento de la función renal e hipercalcemia como los IECA.

Existe poca información disponible con relación a la adición de la terapia de BRA-II a los IECA y a los bloqueadores de la aldosterona, pero el riesgo de disfunción renal e hipercalcemia se podría incrementar. Por tanto, hasta que no se tenga mayor información en este sentido, el uso de esta combinación de los tres inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona no se podría recomendar¹⁵.

Recomendaciones para el uso práctico de los BRA-II

1. Muchas de las consideraciones para los BRA-II son similares a las dadas para los IECA.
2. Debe evaluarse la función renal y el potasio 1 a 2 semanas después de la iniciación.
3. No deben ajustarse las dosis si la presión arterial sistólica es < de 80 mmHg.
4. La titulación se obtiene generalmente al duplicar la dosis.
5. Los pacientes con diabetes mellitus, presión sistólica menor de 80 mmHg, sodio sérico bajo y daño en la función renal ameritan una vigilancia especial durante la terapia con medicamentos que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona¹⁵.

TABLA 71.6	Bloqueadores de receptores de angiotensina II en la insuficiencia cardíaca ¹⁵	
	Dosis mínima inicial	Dosis máxima
Candesartán	4 a 8 mg/día	32 mg/día
Losartan	25 a 50 mg/día	50 a 100 mg/día
Valsartán	20 a 40 mg dos veces/día	160 mg dos veces al día

Antagonista de la aldosterona

Otro enfoque para la inhibición de una de las acciones del sistema renina angiotensina del paciente con insuficiencia cardíaca es el uso de fármacos que bloquean los efectos de la aldosterona (por ejemplo la espironolactona), aunque la terapia a corto plazo tanto con inhibidores de la ECA como con bloqueadores de los receptores de angiotensina II podrían disminuir los niveles circulantes de aldosterona, tal supresión podría no mantenerse por largo tiempo⁹⁴.

La carencia de supresión a largo plazo podría ser muy importante en vista de los datos experimentales que sugieren que la aldosterona podría tener efectos adversos en la estructura y función del corazón y de los vasos periféricos, además de los efectos deletéreos producidos por la angiotensina II^{95,96}.

Como resultado del bloqueo de las acciones de la aldosterona, esto podría no solo ejercer efectos favorables en el sodio y en el balance del potasio, sino también podría disminuir el riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca.

Resultados de los estudios clínicos

En el estudio RALES (Randomized aldactone evaluation study)⁹⁷, 1.663 pacientes con una cardiomiopatía dilatada isquémica o no isquémica y grave insuficiencia cardíaca (reciente o en el momento de evaluación, en clase funcional IV), fueron asignados aleatoriamente a placebo o espironolactona (25 mg/día), los cuales fueron adicionados a la terapia convencional por un promedio de 24 meses. El desenlace primario del estudio fueron todas las causas de mortalidad.

El análisis preliminar indica que el tratamiento con espironolactona se asoció con una reducción de 30% en la mortalidad y una reducción de 35% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, de 22% en el riesgo combinado de muerte o de hospitalización por cualquier razón (todos con $p < 0,0002$). Estos resultados llevaron al comité de monitorización de seguridad del estudio a recomendar su terminación temprana.

El tratamiento con espironolactona fue bien tolerado, excepto por la aparición de ginecomastia en alrededor de 10% de los pacientes.

Un estudio reciente de un antagonista específico de los receptores de la aldosterona, el eplerenone, denominado Ephesus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) y realizado en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o menor de 40%, o diabetes mellitus dentro de los primeros 14 días después de un infarto del miocardio, encontró que la mortalidad disminuyó de 13,6% a 11,8% al cabo de un año. La hipercalcemia ocurrió en 5,5 % de los pacientes comparado con 3,9% de los pacientes que recibieron placebo⁹⁸.

Recomendaciones para el uso de bloqueadores de la aldosterona

La adición de dosis bajas de bloqueadores o antagonistas de la aldosterona debería considerarse en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca moderada a grave, y reciente descompensación, o con disfunción ventricular izquierda temprana después de infarto de miocardio. Estas recomendaciones están basadas en datos muy sólidos que demuestran una reducción de la mortalidad y de la tasa de nuevas hospitalizaciones en dos estudios clínicos^{97,98}. En ambos estudios los pacientes fueron excluidos si los niveles de creatinina sérica excedían 2,5 mg%, pero pocos pacientes fueron incluidos con creatinina mayor de 1,5 mg%. En el estudio *Ephesus*⁹⁸, en los pacientes después de infarto de miocardio, hubo una interacción significativa entre los niveles de creatinina sérica y los beneficios del eplerenone. El promedio de creatinina de los pacientes ingresados en este estudio fue de 1,1 mg%, más allá del cual no hubo un beneficio demostrable para la sobrevida.

A fin de minimizar el riesgo de hipercalcemias malignas en pacientes con baja fracción de eyección y síntomas de insuficiencia cardíaca, al comienzo, los pacientes sin empeoramiento reciente, con potasio sérico menor de 5,0 mEq/litro, y sin una historia de hipercalcemia grave deberían tomar menos de 2,0 a 2,5 mg de creatinina.

En vista de la evidencia, los pacientes con baja fracción de eyección temprana posinfarto de miocardio (14 días), y los pacientes con reciente descompensación y síntomas graves, sería razonable considerar la adición de antagonistas de la aldosterona a los diuréticos de ASA para algunos pacientes con síntomas leves a moderados de insuficiencia cardíaca, con base en que la seguridad de los bloqueadores de la aldosterona no han demostrado seguridad ni eficacia en ausencia de diuréticos de ASA. No se recomienda esta terapia en ausencia de otro diurético concomitantemente en insuficiencia cardíaca crónica¹⁵.

Aunque en el estudio Charm, 17% de los pacientes estaban recibiendo espironolactona, la seguridad de la combinación de IECA, BRA-II y antagonistas de la aldosterona no se ha explorado adecuadamente y, por tanto, esta combinación no puede recomendarse¹⁵.

Uso práctico de antagonistas de la aldosterona

Selección de pacientes: Estas son las recomendaciones para su administración:

1. No debe darse antagonistas de aldosterona a pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min.

2. Cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min, particularmente en pacientes ancianos, la dosis de espironolactona debería ser de 12,5 mg/día y la de eplerenone, de 25 mg/día.

3. Debe sopesarse siempre el riesgo-beneficio de la terapia con antagonistas de aldosterona.

Los riesgos de los bloqueadores de los receptores de aldosterona se enumeran a continuación:

1. Hipercalemia, riesgo que se incrementa progresivamente cuando los niveles séricos de creatinina exceden 1,6 mg%.
2. Agravamiento de la disfunción renal.
3. Sobrediuresis y agravamiento de la disfunción renal e hipercalemia.
4. Ginecomastia y otros efectos antiandrógenos que pueden ocurrir con la terapia con espironolactona, y que generalmente no se ven con el uso de eplerenone⁹⁷.

Iniciación y monitorización del tratamiento con bloqueadores de los receptores de aldosterona

Para la iniciación y monitorización del tratamiento debe tenerse en cuenta los siguientes:

1. El espironolactona debería iniciarse en dosis de 12,5 a 25 mg/día y, ocasionalmente, en días alternos.
2. El eplerenone se usó en el estudio Ephesus⁹⁸ en dosis de 25 mg/día luego incrementadas a 50 mg/día.
3. El suplemento de potasio debe suspenderse y recomendar al paciente vigilar el consumo de alimentos ricos en potasio. El riesgo de hipercalemia se incrementa con el uso concomitante de altas dosis de IECA, por tanto, debe monitorizarse más estrechamente para prevenir este riesgo.
4. Se debe evitar el uso concomitante de AINES y COX-2, lo cual puede llevar a empeoramiento de la función renal e hipercalemia.
5. Los niveles de potasio y la función renal deben evaluarse al tercer día de la iniciación de la terapia, nuevamente a la semana y luego mínimo cada mes durante los primeros tres meses, y luego cada 3 meses durante el seguimiento de la terapia. Cualquier modificación de la dosis del IECA o BRA-II concomitante obliga a reevaluar nuevamente los niveles de función renal y potasio.
6. No se recomienda la combinación de un IECA y un BRA-II y de un antagonista de la aldosterona¹⁵ hasta no tener suficiente evidencia de beneficio.
7. La aparición de niveles de potasio superiores a 5,5 mEq/l debería sugerir suspensión de la dosis o su disminución. El empeoramiento de la función renal obliga a una evaluación completa del esquema de tratamiento y a considerar la suspensión de los bloqueadores de la aldosterona.
8. Se debe instruir al paciente sobre la suspensión de los bloqueadores de la aldosterona durante los episodios de diarrea o mientras la terapia con diuréticos de ASA se interrumpe.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores actúan principalmente como inhibidores de los efectos adversos de la sobreactividad simpática en pacientes con insufi-

ciencia cardíaca; estos efectos sobrepasan los bien conocidos efectos inotrópicos negativos de los betabloqueadores.

La sobreactividad simpática puede aumentar los volúmenes ventriculares y la presión por efecto de la vasoconstricción periférica⁹⁹, y por alteración de la excreción de sodio por el riñón¹⁰⁰. La norepinefrina también puede inducir hipertrofia cardíaca y facilitar la isquemia miocárdica¹⁰¹. La actividad simpática también puede provocar arritmias por incremento de la automaticidad de las células cardíacas, y promover el desarrollo de hipocalcemia¹⁰².

La norepinefrina también puede aumentar la frecuencia cardíaca y potenciar la actividad y las acciones de otros sistemas neurohumorales. Además, aumenta el estrés oxidativo, y puede disparar la muerte celular programada o apoptosis¹⁰³. Estos efectos deletéreos son mediados a través de los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2^{99, 103}.

En la **TABLA 71.7** se enumeran varios objetivos fisiopatológicos.

TABLA 71.7	Betabloqueadores en insuficiencia cardíaca
Objetivos fisiopatológicos	
1. Protección miocárdica: reducción de sobreactividad simpática.	
2. Estabilización del ritmo: eleva el umbral de fibrilación.	
3. Restauración de los reflejos fisiológicos: normalización del "Down regulation" de receptores.	
4. Reducción de la frecuencia cardíaca: mejora la función contráctil.	

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 719.

En los estudios clínicos se han evaluado tres betabloqueadores que demostraron ser efectivos en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el bisoprolol¹⁰⁴, el metoprolol de liberación sostenida (succinato)¹⁰⁵, ambos con selectividad beta-1, y carvedilol^{106, 107}, el cual es alfa-1, beta-1 y beta-2 bloqueador; los hallazgos positivos de estos tres medicamentos no deberían considerarse como indicativo de un efecto de clase, como se demuestra por la carencia de efectividad del bucindolol y la menor efectividad del metoprolol tartrato de corta acción en los estudios clínicos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Los pacientes con insuficiencia cardíaca en etapa C deberían tratarse con uno de estos tres betabloqueadores¹⁵.

La eficacia relativa de estos tres medicamentos no es conocida, pero la evidencia disponible sugiere que los betabloqueadores podrían diferir su efecto en la sobrevida¹¹⁰.

La mejoría clínica en la insuficiencia cardíaca durante la terapia con betabloqueadores aún no se entiende totalmente, y varios mecanismos posibles podrían explicar estos efectos benéficos:

1. uno de los posibles efectos clínicamente más obvio es la reducción de la frecuencia cardíaca; el incremento de la frecuencia cardíaca está asociado con bajas supervivencia, y la taquicardia *per se* podría precipitar la insuficiencia cardíaca, simulando cardiomiopatía dilatada idiopática.

La regulación de la contracción se ve afectada por tres mecanismos (**TABLA 71.8**)¹¹¹.

TABLA 71.8	Regulación de la contracción
1. Mecanismo de Frank-Straub-Starling.	
2. Frecuencia cardíaca (fenómeno de Bowditch-Treppe).	
3. Inervación simpática.	

Figura tomada del libro Cardiología 1999, pág. 719.

Con relación al fenómeno de Bowditch-Treppé, la fuerza de contracción del miocardio humano incrementa con la frecuencia cardíaca, pero este no es el caso en el corazón con insuficiencia cardíaca, pues estos pacientes se deterioran hemodinámicamente y clínicamente con altas frecuencias cardíacas, y se ha demostrado experimentalmente en forma consistente en miocitos de corazones explantados postrasplante, una inversión en la relación fuerza/frecuencia. Esto significa una disminución en la fuerza de contracción en el miocardio disfuncional al aumentar la frecuencia cardíaca. El incremento de la fuerza de contracción con la disminución de la frecuencia cardíaca podría denominarse «inotropismo dependiente de frecuencia».

2. La disminución de la frecuencia cardíaca está asociada a la prolongación de la diástole. Como se sabe, el tiempo de llenado diastólico corto podría impedir una adecuada perfusión miocárdica, de tal forma que una disminución de la frecuencia cardíaca podría entonces mejorar la perfusión miocárdica¹¹².

3. Los betabloqueadores podrían tener efectos benéficos en el metabolismo cardíaco, favoreciendo el metabolismo de los carbohidratos; adicionalmente los betabloqueadores disminuyen el consumo de oxígeno.

4. Los betabloqueadores usados crónicamente reducen el efecto de la estimulación simpática y las catecolaminas circulantes.

5. Una grave insuficiencia cardíaca está asociada con disturbios del sistema inmune y se ha encontrado que el betabloqueo podría inducir un incremento en las células asesinas naturales y las células T supresoras. Se ha sugerido que este efecto se debe a los cambios inducidos por el sistema simpático en las funciones inmunológicas¹¹³.

La causa de la cardiomiopatía dilatada idiopática es aún desconocida, pero se han involucrado mecanismos de autoinmunidad. Hay evidencia de que, al menos en casos aislados de cardiomiopatía dilatada, se expresan anticuerpos antirreceptores β_1 , algunos de los cuales podrían ser fisiológicamente activos y tener funciones betaagonistas. Los betabloqueadores podrían jugar un papel en el bloqueo de estos anticuerpos que actúan como agonistas¹¹³⁻¹¹⁵.

Tres tipos de betabloqueadores han sido efectivos en la insuficiencia cardíaca: 1. la inhibición selectiva β_1 (metoprolol, succinato y bisoprolol), y 2. la inhibición alfa, β_1 y β_2 (carvedilol).

Efecto de los betabloqueadores en el manejo de la insuficiencia cardíaca

La adición de betabloqueadores a la terapia convencional en insuficiencia cardíaca ha producido beneficios sintomáticos y clínicos en estudios controlados. El grado de beneficio parece estar relacionado con el grado de compromiso del paciente antes del tratamiento; así, en pacientes con síntomas moderados a graves debidos a cardiomiopatía isquémica o no isquémica, los betabloqueadores produjeron mejoría significativa, con resultados variables en el efecto sobre la tolerancia al ejercicio.

Los betabloqueadores han sido evaluados en más de 20.000 pacientes con insuficiencia cardíaca participantes en más de 20 estudios controlados con placebo^{104-107, 116-120}.

Todos los estudios reclutaron pacientes con fracción de eyección disminuida de 35% a 45% que ya estaban siendo tratados con diuréticos e IECA,

con o sin digital. Incluyeron también un gran rango de pacientes, entre ellos mujeres y ancianos, así como pacientes con una gran variedad de causas y de niveles de gravedad de la insuficiencia cardíaca o de la disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, se excluyeron, o constituyeron un reducido grupo, los pacientes con función ventricular preservada, baja frecuencia cardíaca (< de 65 latidos por minuto) o baja presión arterial (presión sistólica < de 85 mmHg), así como los hospitalizados o clasificados en clase funcional IV. Una excepción fue un estudio con carvedilol que reclutó pacientes clínicamente estables en clases funcionales III y IV libres de edema. El estudio demostró una reducción en la mortalidad similar a la de los estudios de pacientes con enfermedad menos avanzada¹⁰⁶.

Estos beneficios de los betabloqueadores se observaron en pacientes con y sin enfermedad coronaria, y en pacientes con y sin diabetes, así como también en mujeres y pacientes de raza negra, y especialmente en pacientes que ya venían tomando IECA, lo que quiere decir que el bloqueo de los dos sistemas neurohumorales tiene un efecto aditivo.

Uso práctico de los betabloqueadores

Selección de pacientes

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable, con fracción de eyección disminuida, deberían recibir betabloqueadores, a menos que sean incapaces de tolerarlos o tengan contraindicaciones para su uso. El tratamiento debe iniciarse tan pronto se tenga diagnóstico de disfunción ventricular.

Incluso en pacientes con pocos síntomas o discapacidad, los betabloqueadores deberían administrarse a fin de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, deterioro clínico futuro y riesgo de muerte súbita^{104-106, 121, 122}. En pacientes que toman una dosis baja de IECA, los betabloqueadores producen una marcada mejoría en los síntomas y reducción del riesgo de muerte, lo que podría producir un aumento de la dosis de IECA, incluso en la dosis que ha demostrado beneficio en los estudios clínicos^{79, 123}.

Los pacientes con retención de líquidos presente o previa no deberían recibir betabloqueadores sin administración concomitante de diuréticos debido a que estos son necesarios para mantener el balance de sodio y líquidos y prevenir la exacerbación de la retención de líquidos que acompaña la iniciación de la terapia con betabloqueadores¹²⁴.

Se debe advertir a los pacientes que reciben betabloqueadores que los efectos colaterales pueden ocurrir en fases tempranas del tratamiento, lo cual no contraindica la continuación del tratamiento a largo plazo. La mejoría sintomática podría no apreciarse hasta los primeros 2 a 3 meses.

Los betabloqueadores podrían reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, incluso si los síntomas del paciente no han respondido favorablemente.

A pesar del concepto de que los betabloqueadores podrían enmascarar algunos síntomas de hipoglicemia en pacientes diabéticos, estos pacientes, en particular, podrían experimentar una reducción en la morbilidad con el uso de betabloqueadores.

Los pacientes con bronco espasmo, bradicardia sintomática y bloqueo cardíaco avanzado (a menos que sea tratado con marcapasos) no deberían recibir betabloqueadores, y si se decide lo contrario debería hacerse con precaución si tienen bradicardia asintomática (< 60 por/min).

No debe iniciarse el tratamiento con betabloqueadores en pacientes con sobrecarga de volumen que requieran diuresis intensiva u hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada, o que estén recibiendo soporte inotrópico hasta que la estabilidad clínica se obtenga para así replantear nuevamente el inicio de la terapia con betabloqueadores (**TABLA 71.9**).

TABLA 71.9	Iniciación y mantenimiento de la terapia con betabloqueadores	
	Dosis mínima inicial	Dosis máxima
bisoprolol	1,25 mg/día	10 mg/día
carvedilol	3,125 dos veces al día	25 mg dos veces al día
metoprolol succinato	12,5 a 25 mg/día	200 mg/día

Recomendaciones prácticas:

1. Iniciar con dosis muy bajas y aumentar gradualmente si la dosis menor anterior fue bien tolerada, así:

a) Bisoprolol: 1,25 mg/día por 1 a 2 semanas.

- 2,5 mg/día por 1 a 2 semanas.
- 5,0 mg/día por 1 a 2 semanas.
- 7,5 mg/día por 1 a 2 semanas.
- 10 mg día como dosis meta si se tolera.

b) Carvedilol: 3,125 mg/cada 12 horas por 1 a 2 semanas

- 6,25 mg/cada 12 horas por 1 a 2 semanas.
- 12,5 mg/cada 12 horas por 1 a 2 semanas.
- 25 mg/cada 12 horas por 1 a 2 semanas si se tolera y si el peso es mayor de 80 Kg llegar a dosis de 50 mg cada 12 horas.

c) Metoprolol succinato: 12,5 a 25 mg/día por una a dos semanas.

- 25 a 50 mg/día por 1 a 2 semanas más.
- 100 mg/día por una a dos semanas más.
- 200 mg/día como dosis meta si se tolera.

Debe advertirse que las respuestas clínicas generalmente son retardadas y pueden demorar hasta 2 a 3 meses.

2. No suspender abruptamente los betabloqueadores, pues pueden llevar a un dramático deterioro clínico¹²⁵.

3. Monitorizar estrechamente a los pacientes en lo relacionado con el cambio en los signos vitales y la presencia de síntomas durante la titulación de la droga.

4. Indicar y educar al paciente sobre la medición del peso diariamente y sobre su manejo si aparece cualquier incremento de peso, lo que requiere un inmediato incremento de la dosis del diurético que venga recibiendo, hasta que el peso sea restaurado al nivel que tenía antes del tratamiento.

5. Ajustar la dosis si el paciente no tolera la dosis previa.

6. Si aparece un episodio de descompensación después de un periodo largo de tratamiento tolerado (> de tres meses), la suspensión del betablo-

queador podría no disminuir y en cambio podría incrementar el riesgo subsecuente de descompensación clínica. Por tanto, si un paciente desarrolla síntomas de retención de líquidos, con o sin síntomas leves, es razonable continuar los betabloqueadores mientras la dosis del diurético se incrementa¹²⁶. Sin embargo, si el deterioro clínico se caracteriza por hipoperfusión o requiere el uso de drogas inotrópicas positivas, podría ser prudente suspender o reducir significativamente la dosis temporalmente hasta que el estado del paciente se estabilice, pensar en inotrópicos cuyo efecto sea mediado en forma independiente del receptor beta (milrinone, sensibilizadores de los canales de calcio, levosimendan). Una vez se estabilice el paciente se puede reiniciar el tratamiento con betabloqueadores¹⁵.

Riesgos del tratamiento con betabloqueadores

Los siguientes son los riesgos del uso de betabloqueadores: hipotensión, retención de líquidos y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, bradicardia y bloqueo cardíaco y fatiga.

Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca son de alto riesgo para eventos tromboembólicos debido a la estasis sanguínea en las cámaras cardíacas hipocinéticas y dilatadas y en los vasos sanguíneos periféricos^{127, 128}, y también debido al aumento en la actividad de factores procoagulantes¹²⁹.

Sin embargo, en estudios a largo plazo el riesgo de tromboembolia en pacientes estables ha sido bajo (1% a 3% por año), incluso en aquellos con función ventricular muy deprimida y evidencia ecocardiográfica de trombo intracavitario¹³⁰⁻¹³⁴, estas frecuencias son suficientemente bajas para limitar el beneficio detectable de anticoagulación en estos pacientes.

En varios estudios retrospectivos, el riesgo de tromboembolia no fue más bajo en pacientes con insuficiencia cardíaca que tomaban warfarina que en los pacientes no tratados con drogas antitrombóticas^{129, 131, 132}. El uso de warfarina fue asociado a reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte en un análisis retrospectivo, pero no en otro¹³⁵⁻¹³⁷.

Recomendaciones para la anticoagulación

En ausencia de estudios conclusivos, aún no es claro cómo debería indicarse la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca; algunos farmacólogos la prescriben a todos los pacientes con fracción de eyección muy baja y corazones dilatados¹²⁷; otros la recomiendan para pacientes con trombo cardíaco¹²⁸, aunque muchos trombos detectados por ecocardiografía no sufren embolia y muchos eventos de embolia probablemente se relacionan con trombos que no son visualizados¹³⁸.

La anticoagulación con warfarina está más justificada en pacientes con insuficiencia cardíaca y alguno de los siguientes¹⁵: evento de embolia previo; fibrilación auricular paroxística o persistente; desórdenes asociados con incremento del riesgo de trombo embólico (amiloidosis o no compactación del ventrículo izquierdo); pacientes con cardiomiopatía dilatada familiar y una historia de tromboembolia en familiares en primer grado de consanguinidad.

Terapia inotrópica positiva intravenosa en forma ambulatoria

Los agentes inotrópicos positivos pueden mejorar la función cardíaca durante la terapia a corto y largo plazo^{139, 140}; en la terapia oral a largo plazo con agentes inotrópicos positivos no se ha demostrado una mejoría en los síntomas o en el estado clínico¹⁴¹⁻¹⁴³, y el tratamiento a largo plazo con estos agentes ha sido asociado con un incremento significativo en la mortalidad, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada¹⁴³⁻¹⁴⁶.

Solo un estudio controlado con placebo sobre la terapia inotrópica positiva intravenosa intermitente ha sido publicado¹⁸, estudio que mostró poca eficacia y fue suspendido tempranamente debido al incremento del riesgo de muerte.

Debido a la carencia de evidencias que respalden la eficacia acerca de su toxicidad, los farmacólogos no deberían utilizar infusión inotrópica intermitente en el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca, incluso en sus etapas más avanzadas.

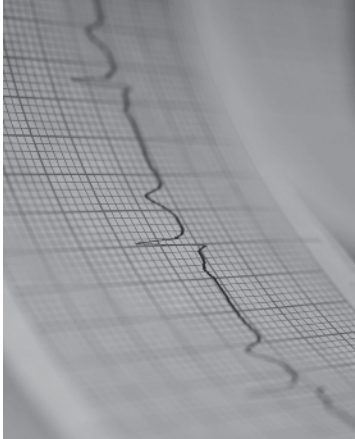
El uso de la infusión continua como terapia paliativa en pacientes en etapa terminal de su enfermedad (etapa D), se recomienda como parte de un plan para permitir la muerte del paciente con alguna comodidad en el calor de su hogar, permitiendo, además, la salida del hospital de un paciente que no ha podido retirarse exitosamente del soporte inotrópico¹⁵.

Referencias

1. SHEP Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drugs treatment older person with isolated systolic hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the elderly program (SHEP) JAMA 1991;265:3255-64.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42 (6):1206-52.
3. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-15.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. For the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
6. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-8.
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
8. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med 2003;138:542-10.
9. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J. Heart Failure 1997;3:249-54.
10. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. Circulation 2002;105:1727-33.
11. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305-13.
12. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161:996-1002.
13. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am Heart J 2000;139:72-7.
14. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quiñones MA, et al. Diabetes mellitus a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. Am J Cardiol 1996;77:1017-20.
15. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Am Coll Cardiol 2005; 46:1116-43.
16. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. Circulation 2003;108:1422-4.
17. Gerstein HC, FeMann J, Joyce C, et al. Albuminuria is highly prevalent and predicts cardiovascular events in high risk diabetic and non diabetic patients. Circulation 1997;96(8 Suppl):1225.
18. Elis A, Bental T, Kimchi O, Ravid M. Intermitent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized double-blind placebo-controlled study. Clin Pharmacol Ther 1998;63:682-685.
19. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2002;136:181-91.
20. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. JAMA 2001;285:1971-7.
21. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf 2000;22:263-302.
22. Sparano JA. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. Semin Oncol 2001;28:20-7.
23. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. Cancer Treat Rev 2004;30:181-91.
24. The TIMI study group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II Trial. N Engl J Med 1989;320:618-27.
25. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986;1:397-401.
26. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarction Survival Collaborative Group). Lancet 1995;345:669-85.
27. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wunn CC, Ciampi A, Klein F, Pfeffer M. For SAVE investigators. Additive beneficial effects of beta blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the survival and ventricular enlargement (SAVE) Study J Am Coll Cardiol 1997;29:229-36.
28. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821-28.
29. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Camm AJ. For the Trandolapril Cardiac evaluation (TRACE) study group: A clinic trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction N Engl J Med 1995;333:1670-6.
30. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992;327:685-91.
31. Martin J, Sullivan and Mary H. Hawthorne in nonpharmacologic interventions in Churchill Livingstone (DE). Poole-Wilson, Colucci, Masie, Chatterjee and Coats. Heart Failure 1997; p 626.
32. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:79-87.
33. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
34. Packer M. Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 1991;2:S240-7.
35. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. For the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. N Engl J Med 1999;341:857-65.
36. Packer M, Kessler PD, Lee WH. Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. Circulation 1987;75(suppl V):V56-64.
37. Reed SD, Friedman JY, Velazquez EJ, Gnanasakthy A, Califf RM, Schulman KA. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2004;148:122-8.
38. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology 1998;89(Suppl 1):38-46.

39. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
40. Herchuelz A, Derenne F, Deger F, et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and loop diuretics: modulation by sodium balance. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:1175-81.
41. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108-12.
42. Robert J. Cody. Diuretic Therapy pp 635-648. in Churchill Livingstone (DE). Poole-Wilson, Colucci, Masie, Chatterjee and Coats. *Heart Failure* 1997.
43. Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
44. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology* 1994;84(suppl 2):115-23.
45. Johnston GD, Hiatt WR, et al. Factors modifying the early non diuretic vascular effect of furosemid in man. The possible rol of renal prostaglandins. *Cir. Res* 1983;53:630-5.
46. Motwani JG, Fenwick MK, Struthers AD. Furosemid-induced natriuresis is augmented by ultra-low-dose captopril but not by standard doses of captopril in cronic heart failure. *Circulation* 1992;86:439-45.
47. Vasco MR, Cartwright DB, Knochel JT, Nixon JV, et al. Furosemida absortion altered in descompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;102:314-8.
48. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994;154:1905-14.
49. Bernhard K, Krämer MD, Schweda, Günter, Riegger. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999;106:90-6.
50. Steiness E, Olesen KH. Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. *Br Heart J* 1976;38:167-72.
51. Cody RJ, Covit Ab Schaer GL, et al. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986;77:1441-52.
52. Shahbudin H, Rahimtoola, Tahir Tak. The use of digitalis in heart failure. *Curr. Prob in Card* 1996;21:(12):787-853.
53. Covit AB, Schaer GL, Sealey JE, et al. Supression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in crhonic congestive heart failure. *Am J Med* 1983;75:445-7.
54. Jelliffe RW, Brooker G. A nomogram for digoxin therapy. *Am J Med* 1974;57:63-8.
55. Adams KF Jr, Gheorghiade M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946-53.
56. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin in mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
57. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959-63.
58. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942-6.
59. Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T, et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1991;25:453-7.
60. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-10.
61. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-51.
62. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-11.
63. Ingelfinger JA, Goldman P. The serum digitalis concentration: does it diagnose digitalis toxicity? *N Engl J Med* 1976;294:867-70.
64. Hager WD, Fenster P, Mayersohn M, et al. Digoxin-quinidine interaction pharmacokinetic evaluation. *N Engl J Med* 1979;300:1238-41.
65. Bizjak ED, Mauro VF. Digoxin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother* 1997;31:1077-9.
66. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
67. Leor J, Goldbourt U, Rabinowitz B, et al. For the SPRINT Study Group. Digoxin and increased mortality among patients recovering from acute myocardial infarction: importance of digoxin dose. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:723-9.
68. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:251-66.
69. Swartz SL, Williams GH, Hollenberg NK, Levine L, Dluhy RG, Moore TJ. Captopril-induced changes in prostaglandin production: relationship to vascular responses in normal man. *J Clin Invest* 1980;65:1257-64.
70. Brown NJ, Ryder D, Gainer JV, Morrow JD, Nadeau J. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the vasodepressor and prostacyclin responses to bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:703-12.
71. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-92.
72. Linz W, Scholkens BA. A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 1992;105:771-2.
73. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of alpha 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994;90:3034-46.
74. McDonald KM, Mock J, D'Aloia A, et al. Bradykinin antagonism inhibits the antiproliferative effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation* 1995;91:2043-8.
75. Garg R, Yusuf S. For the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure [published erratum appears in *JAMA* 1995;274:462]. *JAMA* 1995;273:1450-6.
76. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
77. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
78. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
79. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
80. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001;161:165-71.
81. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory Chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:755-63.
82. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:419-25.
83. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
84. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
85. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol* 2003;88:207-14.
86. Struthers AD. Angiotensin II receptor antagonists for heart failure. *Heart* 1998;80:5-6.
87. Packer M, Kessler PD, Gottlieb SS. Adverse effects of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure: pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 1986;62(Suppl 1):179-82.
88. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893-906.
89. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
90. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
91. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970-5.
92. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767-71.
93. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
94. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
95. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:3A-11A.
96. Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl N):98-102.
97. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

98. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79-87.
99. Smith KM, Macmillan JB, McGrath JC. Investigation of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating vasoconstriction in rabbit cutaneous resistance arteries. *Br J Pharmacol* 1997;122:825-32.
100. Elhawary AM, Pang CC. Alpha 1b-adrenoceptors mediate renal tubular sodium and water reabsorption in the rat. *Br J Pharmacol* 1994;111:819-24.
101. Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985;109:297-304.
102. Billman GE, Castillo LC, Hensley J, Hohl CM, Altschuld RA. Beta2-adrenergic receptor antagonists protect against ventricular fibrillation: in vivo and in vitro evidence for enhanced sensitivity to beta2-adrenergic stimulation in animals susceptible to sudden death. *Circulation* 1997;96:1914-22.
103. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329-34.
104. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
105. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. For the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-302.
106. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
107. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
108. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
109. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990;336:1-6.
110. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
111. Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl B):2-7.
112. Kjekshus J. Heart rate reduction. A mechanism of benefit? *Eur. Heart J Suppl* 1987;8:115.
113. Hwang S, Harris TJ, Wilson NW, Maisel AS. Immune function in patients with chronic stable congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;125:1651-5.
114. Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure. Reversal of sympathetic-induced alterations of immunologic function. *Circulation* 1994;90:1774-6.
115. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy: characterization of antibodies against the B1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994;89:2760-3.
116. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
117. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855-60.
118. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
119. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
120. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21.
121. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-6.
122. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
123. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. For the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
124. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 2000;34:320-4.
125. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989;80:551-63.
126. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:169-74.
127. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
128. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:1388-93.
129. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:543-5.
130. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. For the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:VI94-101.
131. Dunkman WB. Thromboembolism and antithrombotic therapy in congestive heart failure. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:107-17.
132. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure: a prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 1996;17:1381-9.
133. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure, IV: anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1614-8.
134. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? *J Cardiovasc Risk* 1995;2:97-102.
135. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:749-53.
136. Kilborn MJ, Karasik PE, Fisher SG, Domanski MJ, Singh SN, Fletcher RD. Anticoagulation in patients with congestive heart failure: evidence for lack of mortality benefit. *Circulation* 1999;100(Suppl I):I-537. Abstract.
137. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:909-13.
138. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987;75:1004-11.
139. Anderson JL. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J* 1991;121:1956-64.
140. Hatzizacharias A, Makris T, Krespi P, et al. Intermittent Milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:241-6.
141. Colucci WS, Sonnenblick EH, Adams KF, et al. For the Milrinone Multicenter Trials Investigators. Efficacy of phosphodiesterase inhibition with milrinone in combination with converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:113A-8A.
142. DiBianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR. Oral amrinone for the treatment of chronic congestive heart failure: results of a multicenter randomized double-blind and placebo-controlled withdrawal study. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:855-66.
143. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. For the Enoximone Multicenter Trial Group. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure: lack of benefit compared with placebo. *Circulation* 1990;82:774-80.
144. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. For the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1810-6.
145. Cowley AJ, Skene AM. For the Enoximone Investigators Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. *Br Heart J* 1994;72:226-30.
146. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. For the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993;329:149-55.



Insuficiencia cardíaca aguda

EFRAÍN A. GÓMEZ LÓPEZ, MD

Introducción

En los Estados Unidos, aproximadamente 1 millón de admisiones hospitalarias por año tienen como diagnóstico principal la falla cardíaca¹; de igual forma, la frecuencia de readmisiones es muy alta, ya que del 30% al 60% de los pacientes son readmitidos dentro de los 3 a 6 meses de su salida de hospitalización inicial².

Terminología

El síndrome de falla cardíaca aguda podría ser definido como la falla cardíaca que presenta un rápido inicio de signos y síntomas que llevan a hospitalizaciones o visitas no planeadas a los servicios de urgencias.

La falla cardíaca aguda podría resultar de una gran variedad de diferentes condiciones patológicas. La mayoría (>70%) son el resultado de empeoramiento de falla cardíaca crónica (falla cardíaca crónica agudamente descompensada)³.

Otras causas incluyen nuevo inicio de falla cardíaca causado por un evento coronario agudo, tales como infarto agudo del miocardio.

La falla cardíaca aguda acompaña a tres tipos de grupos de pacientes⁴:

1. Pacientes con empeoramiento de falla cardíaca crónica sistólica o diastólica que parece responder a la terapia médica.
2. Pacientes con falla cardíaca *de novo* secundaria a un factor precipitante, tales como grandes infartos de miocardio o un súbito incremento de la presión sanguínea súper impuesta a un ventrículo no complaciente.
3. Pacientes con empeoramiento de falla cardíaca avanzada o en etapa terminal (falla cardíaca que es refractaria a la terapia), con un predominio de la disfunción sistólica asociado a un estado de bajo gasto cardíaco.

Adicionalmente, el diagnóstico de falla cardíaca *de novo* podría ser considerada ya sea como el inicio de falla cardíaca crónica, con la consiguiente necesidad de terapia crónica, o como una falla cardíaca transitoria; este término se describe más adecuadamente como falla cardíaca de naturaleza temporal, cuando no está acompañada de disfunción miocárdica o valvular permanente⁵.

Las razones más comunes que pueden explicar la falla cardíaca aguda transitoria incluyen arritmias, cirugía, injuria cerebral o espasmo coronario, y en estos casos la función miocárdica se recupera completamente.

La distinción entre nuevo inicio de falla cardíaca y empeoramiento o agudización de falla cardíaca crónica es importante conocerla debido a las diferencias en su fisiopatología⁶. Los pacientes con falla cardíaca aguda *de novo* tienen un fuerte componente de sobreactividad del sistema nervioso simpático, la permeabilidad microvascular puede estar aumentada y así los signos clínicos son agudos y francamente manifestos. La presión venosa yugular puede ser difícil de evaluar en los pacientes con falla cardíaca aguda *de novo* —debido a la vasoconstricción y redistribución de los líquidos—, comparativamente con aquellos pacientes con falla cardíaca crónica agudamente descompensada.

Muchos mecanismos compensatorios toman lugar en pacientes con falla cardíaca crónica; ellos toleran más altas presiones vasculares pulmonares, cambios crónicos en la regulación neurohumoral llevan a una más fuerte activación del sistema renina angiotensina aldosterona y esto resulta en sobrecarga de volumen. La congestión venosa es mucho más prominente, tanto en circulación sistémica como pulmonar⁴.

Epidemiología de la falla cardíaca aguda

La falla cardíaca es un síndrome de proporciones epidémicas en el mundo, la prevalencia en los Estados Unidos está estimada en los 4 a 5 millones de pacientes al año, casi 500.000 casos nuevos son diagnosticados cada

año, y, aproximadamente, 10 millones de personas en los países que son representados por la sociedad europea de cardiología tienen falla cardíaca⁷.

Cerca del 50% de los pacientes diagnosticados con falla cardíaca mueren dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico.

La falla cardíaca es la razón para 12 a 15 millones de visitas al médico, y 6,5 millones de días de hospitalización, además de representar del 2% al 3% de las admisiones hospitalarias⁸. Las salidas hospitalarias por falla cardíaca se incrementaron de 377.000 en 1979 a 970.000 en el 2002 en los Estados Unidos, lo que representa un aumento del 157%¹. De igual forma, en este país, los costos directos o indirectos estimados por falla cardíaca congestiva —para el 2005— fueron de 27,9 billones de dólares¹.

Información con base en los registros de falla cardíaca aguda⁴

Varios estudios de registros recientes, tales como *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (Adhere)^{9, 10}, *The EuroHeart Failure Survey* (EHFS)¹¹, y el *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (Optimize-HF) registry¹², han suministrado una importante información sobre la falla cardíaca aguda.

El Adhere con más de 100.000 pacientes, el EHFS con 11.327 pacientes y los datos del Optimize-HF con 34.059 pacientes, indicaron que del 65% al 87% de los pacientes con falla cardíaca aguda tenían una historia previa de falla cardíaca; adicionalmente, revelaron que cerca del 50% de los pacientes tenían una fracción de eyección ventricular izquierda mayor del 40% (> del 40%), y solo una pequeña proporción (menos del 2%) de los mismos tenían choque cardiogénico.

En estos registros también se observó que la población de estudio fue generalmente más vieja que la población de los estudios clínicos en falla cardíaca aguda; la edad promedio de los registros fue de 71 a 75 años comparada con los 60 a 62 años, por ejemplo, del *Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure* (VMAC) Trial¹³.

Igualmente, demostraron que una significativa proporción de pacientes tenían importantes comorbilidades (**TABLA 72.1**) como, por ejemplo, más del 50% de los pacientes con falla cardíaca aguda tienen enfermedad coronaria, la mayoría de los pacientes tienen una historia de hipertensión, y aproximadamente del 27% al 44% de los pacientes tienen diabetes mellitus tipo 2.

La enfermedad valvular fue común en pacientes con falla cardíaca aguda, ya sea como etiología o como enfermedad concomitante, y estuvo presente en aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes, siendo la lesión valvular más común en estos registros la insuficiencia mitral⁴.

La fibrilación auricular fue la arritmia más común en estos pacientes de falla cardíaca aguda y estuvo presente del 31% al 43% de los pacientes en los registros. Adicionalmente, la insuficiencia renal estuvo también presente en forma importante siendo observada en un 18% al 30% de los pacientes. Por tanto, los efectos de la terapia en estas comorbilidades deberían ser tenidos muy en cuenta.

Un hallazgo interesante de estos registros fue la diferencia entre Estados Unidos y Europa en sus sistemas de salud, como se vio reflejada en los días de estancia hospitalaria de los pacientes con falla cardíaca aguda; el promedio de estancia de los pacientes en el registro Adhere fue de 4,3 días, en cambio en el EHFS fue de 11 días, estando el 61% de los pacientes hospitalizados por más de una semana.

TABLA 72.1

Demográficas y enfermedades concomitantes de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en los registros Adhere, EHFS y Optimize-HF

	ADHERE (N= 107.920)	EHFS (N=11.327)	OPTIMIZE-HF (N=34.059)
Edad promedio (Años)	75	71	73
Mujeres (%)	52	47	52
Falla cardíaca previa	75	65	87
Fracción de eyección < 40%	59	46	52
Enfermedad coronaria	57	68	50
Hipertensión	72	53	71
Diabetes	44	27	42
Fibrilación auricular	31	43	31
Insuficiencia renal	30	18	NA

ADHERE: Acute Decompensated Heart failure National Registry.

EHFS: The EuroHeart Failure Survey.

OPTIMIZE-HF Registry: Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure registry.

La información pronóstica también fue importante en estos registros, por ejemplo, los pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de la falla cardíaca tuvieron 2,4 veces más alta mortalidad a 4 años comparados con pacientes estables en falla cardíaca crónica (cerca del 60% vs. 25%)⁴. La mortalidad intrahospitalaria fue del 4% en el registro Adhere vs. 7% en el EHFS.

En estudios clínicos recientes de falla cardíaca aguda, la mortalidad a 60 días fue del 5% al 10%, y el número de readmisiones fue alto, del 20% al 25%^{13, 14}.

En el EHFS, la mortalidad a 3 meses fue de 6,5% y la frecuencia de readmisiones hospitalarias fue del 24%, mientras que en otra encuesta reciente de Rudiger y cols.¹⁵, la mortalidad a 3 meses fue del 18%.

En el *French Study Epidemiologie de L'Insuffisance Cardiaque Avancee* en Lorraine (Epical)¹⁶, de pacientes hospitalizados con falla cardíaca avanzada, la mortalidad a un año fue del 35,4% y la frecuencia combinada de mortalidad y/o readmisión hospitalaria fue del 81%, y los pacientes fueron admitidos en promedio 2,05 veces por año (645 de estos por empeoramiento de la falla cardíaca) gastando 27,6 días por año en el hospital¹⁶.

En el *Global Registry of Acute Coronary Events* (Grace)¹⁷, el 13% de los pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo sin previa falla cardíaca o choque cardiogénico, tuvieron un diagnóstico a la admisión de falla cardíaca (Killip II o III): un diagnóstico de falla cardíaca a la admisión hospitalaria se asoció con una mortalidad aumentada, más larga estancia hospitalaria y más alta frecuencia de readmisiones hospitalarias.

El desarrollo de falla cardíaca dentro de la hospitalización en este registro vs. falla cardíaca a la admisión hospitalaria fue asociado con una mortalidad hospitalaria más alta 17,8% vs. 12,0%¹⁷.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda

Desde el lanzamiento de la hipótesis neurohumoral para desarrollar y hacer progresar la falla cardíaca luego de la injuria miocárdica inicial¹⁸, muchos otros factores han representado un papel fundamental en el tratamiento de la falla cardíaca, especialmente en lo referente a este bloqueo neurohumoral.

Factores neurohumorales

Al presentarse una injuria miocárdica cualquiera aparece un efecto hemodinámico inmediato que es la caída del gasto cardíaco, este efecto hemodinámico dispara los mecanismos compensadores de la activación del sistema neurohumoral, donde se activan sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras a fin de mantener el gasto cardíaco (**FIGURA 72.1**). Estos mecanismos neurohumorales son en realidad mecanismos de adaptación a la caída del gasto cardíaco generados por la injuria miocárdica con miras a mantener el gasto cardíaco en espera de una posible recuperación de la injuria inicial (**FIGURA 72.2**).

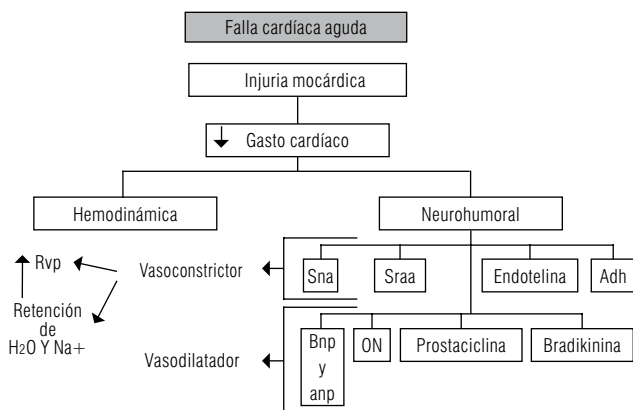


FIGURA 72.1 Fisiopatología de falla cardíaca. Factores neuro humorales.

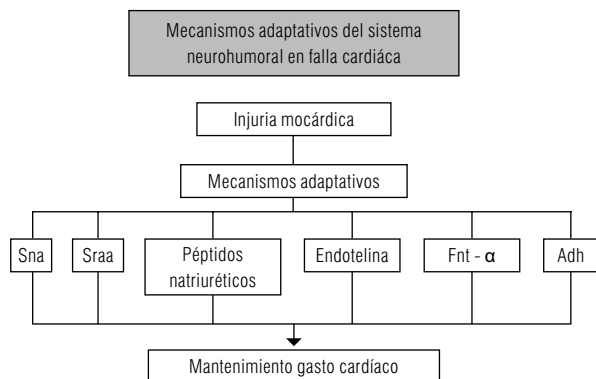


FIGURA 72.2

Estos sistemas neurohumorales que cumplen ese papel compensador del gasto cardíaco son formados fundamentalmente por el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el sistema nervioso autónomo (SNA), los péptidos natriuréticos, la endotelina, el sistema de las cito-

quinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa FNT- α y la hormona antidiurética (ADH), entre muchos otros pobremente entendidos aún^{19, 20}.

Estos mecanismos que inicialmente se activaron para compensar el gasto cardíaco, se perpetúan en su activación llevando a un estado de sobre actividad neurohumoral, que, a la larga, explican todos los aspectos fisiopatológicos de la progresión de falla cardíaca y sus complicaciones asociadas (**FIGURA 72.3**)^{19, 20}.

Este fenómeno se considera ya un proceso de mala adaptación (mecanismos maladaptativos del sistema neurohumoral en falla cardíaca) (**FIGURA 72.3**).

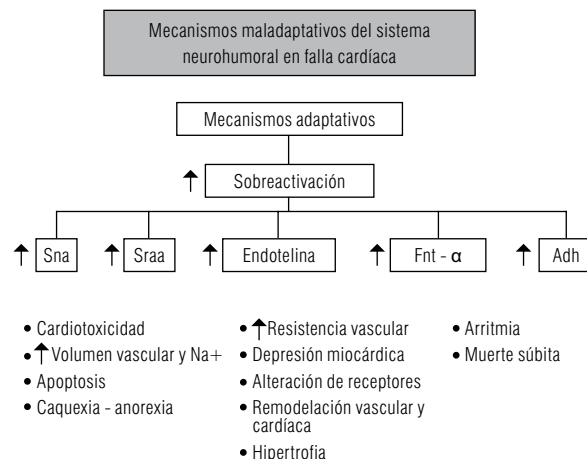


FIGURA 72.3

Aspectos biomecánicos de la fisiopatología de la falla cardíaca

La mayoría de los pacientes con falla cardíaca aguda se presentan con un grupo específico de síntomas y signos que podrían ser clasificados dentro de dos tipos principales de acuerdo a la presión sanguínea del paciente al momento de su presentación (**TABLA 72.2**).

Se presentan potenciales blancos fisiopatológicos para la terapia en pacientes con falla cardíaca aguda que incluyen:

1. Presión sanguínea (control de la presión sanguínea).
2. Injuria miocárdica (prevención de la injuria miocárdica).
3. Congestión vascular (tratamiento de la congestión).
4. Disfunción renal (mejoría de la función renal).
5. Condiciones asociadas que contribuyen a la fisiopatología de la falla cardíaca aguda.

Presión sanguínea

Hasta el 50% de los pacientes con falla cardíaca aguda se presentan a los servicios de urgencias con presión sanguínea elevada⁹⁻¹², la cual usualmente se desarrolla rápidamente y está posiblemente relacionada a las presiones de llenado aumentadas y al incremento del tono simpático resultando en redistribución de líquidos (de la circulación sistémica a la circulación

pulmonar) y adicional activación de las neurohormonas como se mencionó anteriormente (**FIGURA 72.1**). Estos pacientes con frecuencia son más viejos y, usualmente, son mujeres con relativamente preservada función sistólica, sus síntomas normalmente se desarrollan en forma abrupta y tienen más congestión pulmonar que sistémica y este tipo de falla podría ser denominado como falla “vascular”.

TABLA 72.2	Presentación clínica inicial de paciente con insuficiencia cardíaca aguda ²¹
Falla vascular	Falla cardíaca
1. Presión arterial alta. 2. Rápido empeoramiento. 3. Congestión pulmonar. 4. PCP aumentada agudamente. 5. Estertores presentes. 6. Congestión radiológica severa. 7. Ganancia de peso mínima. 8. FE relativamente conservada. 9. Respuesta a terapia relativamente alta.	1. Presión arterial normal. 2. Empeoramiento gradual (días). 3. Congestión sistémica más que pulmonar. 4. PCP crónicamente elevada. 5. Estertores usualmente ausentes. 6. Congestión radiológica ausente. 7. Ganancia de peso alta (Edema). 8. FE usualmente baja. 9. Respuesta a la terapia: Continua presentando congestión a pesar de respuesta sintomática inicial.

PCP: Presión capilar pulmonar. FE: Fracción de eyección.

El otro tipo de presentación de la falla aguda, representa el 40% al 50% de las admisiones a los servicios de urgencias y es caracterizado por presión arterial sistólica normal, usualmente con historia previa de síntomas o signos de falla cardíaca crónica o con aparición lentamente progresiva. Estos pacientes son con frecuencia más jóvenes, con desarrollo de signos y síntomas gradualmente progresivos de días o semanas, y clásicamente tienen signos de congestión sistémica más que pulmonar y fracción de eyección disminuida, mínima congestión clínica o radiológica a pesar de presiones de llenado ventriculares elevadas; esta clase de falla aguda podría denominarse falla “cardíaca”. Este tipo de clasificación propuesto por los doctores Gheorghiade, Peluca, Fonarow y cols. aporta un interesante marco conceptual, pero necesitará una validación adicional²¹.

Un pequeño porcentaje de pacientes se presenta con presión sanguínea baja (5% a 10%) típicamente con bajo gasto cardíaco y signos de hipoperfusión de órganos, edema pulmonar clínico (3% de los pacientes) o choque cardiogénico (< de 1% de los pacientes).

Injuria miocárdica

Varios estudios, incluyendo *The Pilot Randomized Study of Nesiritide vs. Dobutamina in Heart Failure* (Preservd-HF), han mostrado que un número significativo de pacientes con falla cardíaca aguda tiene niveles de troponina sérica elevados, que se correlacionan con un pronóstico muy pobre a largo plazo. Aunque la significación de la liberación de esta troponina en pacientes con falla cardíaca o cardiomiopatía primaria no está bien entendida, esta elevación probablemente representa injuria miocárdica²¹.

Los pacientes con falla cardíaca crónica no solamente tienen hipertrofia miocítica y/o apoptosis o necrosis, sino que también un gran número de ellos, ya sea con cardiomiopatía isquémica o no isquémica y con función sistólica reducida también tienen miocardio viable, pero no

contráctil. Esta condición puede ocurrir por una gran variedad de razones, incluyendo una excesiva estimulación neurohumoral, sobrecarga hemodinámica y/o isquémica. La disminución en la contractilidad que ocurre en pacientes con falla cardíaca, es un mecanismo compensatorio importante que reduce el uso de energía por el miocardio en falla y así mejora la sobrevivencia a largo plazo de los miocitos cardíacos²²; en contraste a la falla cardíaca crónica, durante la falla cardíaca aguda hay un adicional empeoramiento de la función hemodinámica, particularmente con unas presiones en fin de diástole muy elevadas y una adicional activación del sistema neurohumoral. La medicación utilizada para el tratamiento de la falla cardíaca aguda, con frecuencia resulta en un incremento en la contractilidad y/o una disminución en la presión sanguínea; estos cambios (presión diastólica ventricular izquierda alta, presión sanguínea disminuida y contractilidad aumentada), podrían resultar en una injuria miocárdica (necrosis), particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria quienes con frecuencia tienen miocardio hibernado y disfunción endotelial, o en pacientes con cardiomiopatía primaria con miocardio viable, pero no contráctil (miocardio a riesgo) (**FIGURA 72.4**).

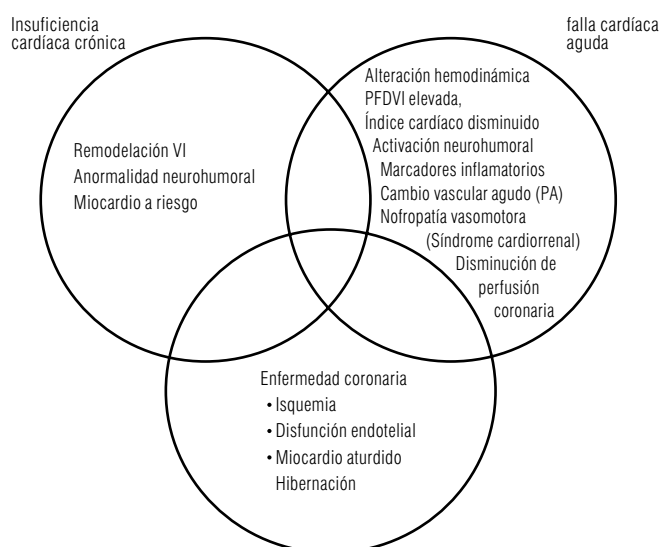


FIGURA 72.4 La intersección de los tres círculos representa la confluencia de factores que maximizan el daño miocárdico.

PFDVI: Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

PA: Presión arterial.

Todos estos aspectos, como cambios hemodinámicos, alteraciones neurohumorales, alteraciones relacionadas con enfermedad coronaria subyacente, aturdimiento o hibernación miocárdica, entre otros, podrían llevar a una progresión adicional de la falla cardíaca, por lo tanto, todas estas condiciones fisiopatológicas, vistas en el síndrome de falla cardíaca aguda, podrían ser el punto de encuentro para mayor injuria miocárdica, como se aprecia en la (**FIGURA 72.4**).

Congestión

Datos de grandes estudios y los registros recientes han demostrado que la mayoría de las hospitalizaciones por falla cardíaca aguda ocurren debido a congestión más que a síndrome de bajo gasto cardíaco¹¹⁻¹³.

Aunque se ha creído que la congestión se inicia como un mecanismo compensatorio en respuesta a la función cardíaca reducida, datos clínicos y experimentales sugieren que la congestión contribuye actualmente a la progresión del síndrome de falla cardíaca aguda (**TABLA 72.3**); el incremento de las presiones de llenado aumenta el estrés de la pared ventricular izquierda; cambios en la forma del ventrículo (haciendo este más esférico) resulta en reposición de músculos papilares con insuficiencia mitral secundaria^{23, 24}, el incremento de las presiones de llenado ventricular izquierda podría causar también isquemia subendocárdica, llevando a la muerte miocítica por apoptosis o necrosis.

TABLA 72.3

Efectos deletéreos causados por presiones de llenado ventricular izquierdo elevadas²¹

1. Isquemia subendocárdica/muerte celular por necrosis/apoptosis.
2. Cambios en la matriz extracelular.
3. Cambios en la forma del ventrículo izquierdo (esférica) resultando en:
 - Aumento de la poscarga.
 - Insuficiencia mitral.
4. Drenaje venoso cardíaco alterado (resulta en disfunción diastólica).
5. Bajo umbral para arritmias.

La congestión podría ser particularmente deletérea en pacientes con falla cardíaca aguda con hipotensión y/o enfermedad cardíaca coronaria con miocardio hibernante.

El incremento de las presiones de llenado podría también llevar a un daño del drenaje venoso dentro de las venas coronarias y la aurícula derecha, contribuyendo al daño de la función diastólica²¹. Las metas terapéuticas en la falla cardíaca aguda, por lo tanto, son obtener las más bajas presiones de llenado ventricular izquierdo posible, sin disminución del gasto cardíaco, incremento de la frecuencia cardíaca o una activación adicional de las neurohormonas.

Disfunción renal o síndrome cardiorrenal

La disfunción renal se acompaña de un pobre pronóstico en pacientes con falla cardíaca aguda, y es al menos un factor pronóstico adverso tan poderoso como lo son la mayoría de las variables clínicas, incluyendo fracción de eyección y clase funcional de Nueva York.

La función renal que empeora durante la hospitalización es un predictor más importante de resultados adversos que la función renal basal a ingreso en falla cardíaca aguda²⁵⁻²⁸.

En el estudio de Gottlieb²⁶ en 1.002 pacientes admitidos con falla cardíaca aguda, incluyendo muchos pacientes con función sistólica preservada, cualquier incremento en los niveles de creatinina fue significativo, pero un incremento de 0,3 mgr/%, tuvo una sensibilidad del 81% para predecir muerte y 64% para predecir estancia hospitalaria larga mayor de 10 días y una especificidad del 62% para predecir muerte y del 65% para predecir una estancia prolongada mayor de 10 días.

Datos recientes del estudio Adhere han demostrado el papel importante de la disfunción renal en la fisiopatología. Análisis de regresión y de clasificación de este estudio mostraron que el nitrógeno uréico, a un punto de corte de 43 mg/%, y creatinina sérica a un punto de corte 2,75 mg/% y una presión sistólica a un punto de corte de 115 mmHg, discriminó entre pacientes de bajo y alto riesgo.

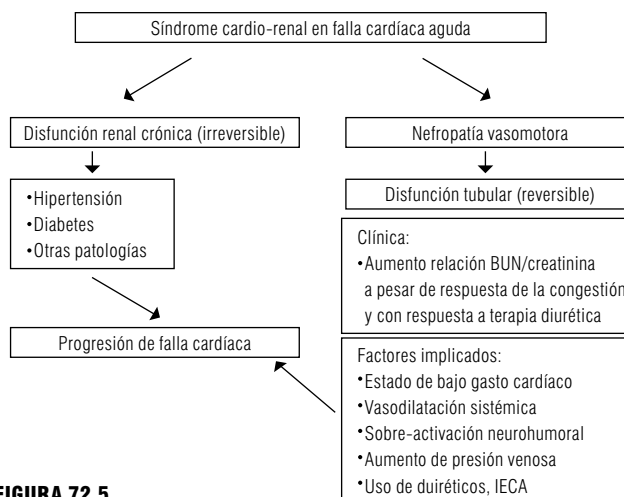
Este análisis identificó cuatro subgrupos de pacientes: a bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo con una mortalidad intrahospitalaria del 2%, 6%, 13% y 20%, respectivamente²⁹. Alteraciones en la función cardíaca pueden influir directamente en la función renal por una disminución en el gasto cardíaco, altas presiones de llenado venoso o vasodilatación.

Es probable que en falla cardíaca, la activación de varias neurohormonas, incluso en pacientes con gasto cardíaco normal, pueden causar disfunción renal. La disfunción renal relacionada a la función cardíaca y/o activación de neurohormonas resulta en retención de agua y sodio y adicional activación del sistema renina angiotensina aldosterona, el incremento en la reabsorción de sodio en el riñón produce un incremento paralelo en la reabsorción de urea que incrementa los niveles de nitrógeno uréico. Esto, en sí mismo, crea un círculo vicioso que promueve progresión de falla cardíaca (el síndrome cardio renal). Por tanto, en adición a la mejoría hemodinámica y al perfil neurohumoral, mejoría en la función renal es también un blanco importante para la terapia y para la investigación en falla cardíaca aguda (**FIGURA 72.5**).

Pacientes con falla cardíaca podrían tener insuficiencia renal que es permanente y más probablemente independiente del estado de falla cardíaca. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con falla cardíaca aguda y anormalidades renales tiene un componente llamado nefropatía vasomotora (anormalidades hemodinámicas y/o activación de neurohormonas que resultan en una vasoconstricción de la arteriola aferente) esto es parcial o completamente reversible.

Esos pacientes son caracterizados por una elevación marcada del nitrógeno uréico y una modesta elevación de la creatinina, a pesar de tener signos y síntomas de congestión. La edad avanzada, niveles de creatinina y nitrógeno uréicos basales más elevados y altas dosis crónicas de diuréticos incrementan la probabilidad de agravar la disfunción renal durante la hospitalización por descompensación, esto podría implicar un balance alterado entre neurohormonas, vasodilatadores y vasoconstrictoras durante cambios del estado de volumen del paciente^{35, 36}.

No es claro cuál estrategia de manejo es mejor para estos pacientes con falla cardíaca aguda, con niveles de nitrógeno uréico elevados y signos de congestión, en estos casos, las posibilidades incluyen ultrafiltración, antagonistas de vasopresina, nesiritide y diuréticos²¹.

**FIGURA 72.5**

Condiciones subyacentes que contribuyen a la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda

La enfermedad cardíaca coronaria es una de las mayores condiciones subyacentes contribuyentes al estado de falla cardíaca aguda. La disfunción endotelial que con frecuencia acompaña la enfermedad cardíaca coronaria, puede llevar a una respuesta reducida de los vasos sanguíneos, a los cambios en el flujo sanguíneo y a la presión incrementando de tal forma la resistencia vascular; la reducción del flujo coronario crónico asociado con enfermedad coronaria resulta no solo en necrosis miocárdica y apoptosis, sino también en hibernación miocárdica, un proceso en el cual la contracción del miocardio es regulada a la baja en respuesta a una reducción crónica del aporte sanguíneo miocárdico^{30, 31}.

La hibernación podría desarrollarse como una respuesta adaptativa a una reducción sostenida del flujo sanguíneo miocárdico; así, el nivel de perfusión tisular en esos casos es suficiente para mantener la viabilidad celular, pero es insuficiente para mantener una función contráctil normal. En un estudio reciente, el 60% de los pacientes con falla cardíaca y enfermedad cardíaca coronaria tenían una cantidad significativa de miocardio hibernante (*Christmas Trial*)³².

Este miocardio hibernante podría ser susceptible a necrosis o apoptosis, particularmente en pacientes con falla cardíaca aguda quienes con frecuencia tienen una activación adicional de las neurohormonas, un incremento de la presión de fin de diástole y una presión arterial disminuida.

Por otro lado, estas medicaciones que son comúnmente utilizadas en falla cardíaca aguda, tales como dobutamina y milrinone, podrían reducir adicionalmente la perfusión miocárdica coronaria por disminución de la presión sanguínea y por incremento en la frecuencia cardíaca y la contractilidad, resultando en un daño miocárdico adicional.

Un incremento agudo en la presión sanguínea sistólica, particularmente en pacientes con arteriosclerosis aórtica y disfunción diastólica, podría ser la principal causa para falla cardíaca aguda con función sistólica ventricular izquierda preservada^{33, 34}.

La fibrilación auricular se encuentra entre el 20% y el 30% de los pacientes en falla cardíaca aguda. La fibrilación auricular con respuesta ventricular muy rápida puede precipitar o causar falla cardíaca aguda, particularmente en pacientes con hipertensión arterial (incremento en la poscarga) y disfunción diastólica.

De igual forma, la fibrilación auricular podría ser particularmente deletérea en pacientes con disfunción diastólica, debido a que el tiempo diastólico es disminuido por la respuesta ventricular rápida, adicionalmente reduciendo la función diastólica, la cual directamente precipita la falla cardíaca aguda.

La diabetes mellitus ocurre en más del 40% de los pacientes con falla cardíaca aguda. Adicionalmente, el estado diabético contribuye independientemente a disfunción ventricular izquierda, estos pacientes tienen mayores probabilidades de hipertensión arterial, enfermedad cardíaca arteriosclerótica y disfunción renal; la contribución en términos generales de la diabetes a la falla cardíaca aguda necesita ser determinada²¹.

Aspectos clínicos

En la **TABLA 72.4** se enumeran los signos y síntomas más comunes que determinan la falla cardíaca izquierda y derecha.

TABLA 72.4 Síntomas comunes y hallazgos físicos en falla cardíaca		
	Síntomas	Signos
Falla Izquierda	- Fatiga - Disnea - Disnea paroxística nocturna - Ortopnea	- Taquicardia - Taquipnea - Galope por s³ - Diaforesis - Estertores - Sibilancias
Falla Derecha	Dolor hipocondrio Derecho	- Ingurgitación yugular - Edema periférico - Ascitis - Hepatomegalia - P2 > A2 - Onda V yugular

P2: Intensidad del cierre de la válvula pulmonar.

A2: Intensidad del cierre de la válvula aórtica.

S³: Tercer ruido.

Clasificación de la insuficiencia cardíaca aguda basada en su presentación clínica

1. Falla cardíaca aguda de novo o crónica agudamente descompensada: signos y síntomas de falla cardíaca aguda que son leves y no llenan completamente criterios para choque cardiogénico, edema pulmonar o crisis hipertensiva.

2. Falla cardíaca aguda hipertensiva: signos y síntomas de falla cardíaca que están acompañados de presión arterial elevada y función sistólica ventricular izquierda relativamente preservada, con radiografía de tórax con hallazgos de edema pulmonar agudo.

3. Edema pulmonar: —confirmado por radiografía de tórax—, acompañado de severa dificultad respiratoria, con estertores pulmonares y ortopnea, con saturación de oxígeno usualmente < 90% al aire antes de tratamiento.

4. Choque cardiogénico: evidencia de hipoperfusión tisular inducida por falla cardíaca después de haber corregido la precarga. No hay clara definición para parámetros hemodinámicos, pero el choque cardiogénico usualmente está caracterizado por presión arterial disminuida (presión arterial < de 90 mmHg, o una caída de la presión arterial > de 30 mmHg) y/o bajo gasto urinario (<0,5 ml/kg/hora), con una frecuencia cardíaca > de 60 latidos por minuto, con o sin evidencia de congestión sistémica. Y existe una relación entre el síndrome de bajo gasto cardíaco y el choque cardiogénico.

5. Falla cardíaca de gasto cardíaco alto: es caracterizada por gasto cardíaco elevado, usualmente con frecuencia cardíaca elevada (causada por arritmias, tirotoxicosis, anemia, iatrogénica, u otros mecanismos), al tacto

periférico paciente caliente, congestión pulmonar, y, algunas veces, presión arterial baja, como en el choque séptico.

6. Falla cardíaca ventricular derecha: es caracterizada por síndrome de bajo gasto, con presión yugular aumentada, hepatomegalia, e hipotensión.

Evaluación clínica y diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda o crónica agudamente descompensada

El diagnóstico de falla cardíaca en el servicio de urgencias está frecuentemente basado en la evaluación clínica y esta se fundamenta en la historia clínica, el examen físico, EKG y Rx de tórax; sin embargo, realizar un adecuado diagnóstico en urgencias muchas veces es un gran reto debido a que la disnea, el síntoma cardinal de pacientes que se presentan a urgencias con falla cardíaca no es un síntoma específico de esta, ya que se encuentra en otras patologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome coronario agudo, arritmias, enfermedad valvular, etc.

De los aspectos relevantes en el servicio de urgencias, están la evaluación por parte del médico del estado de perfusión y la estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo al lado del enfermo. El aumento de líquidos a nivel pulmonar se debe sospechar por la presencia de estertores, ingurgitación yugular, presencia de S3 o hepatomegalia. El estado de perfusión puede ser estimado por la evaluación de la temperatura de la piel y la humedad.

Así, pacientes con gasto cardíaco disminuido y resistencia vascular aumentada tienen piel fría y diaforesis (húmeda), pero no se debe olvidar también que pacientes con signos vitales relativamente normales pueden tener evidencia de hipoperfusión.

Otra evidencia clínica de hipoperfusión incluye presión arterial baja, presión de pulso estrecha, extremidades frías, letargia, acidosis láctica, empeoramiento de insuficiencia renal.

Presión arterial baja en falla cardíaca crónica, sin otro hallazgo de hipoperfusión, puede ser una condición común hallada en falla cardíaca crónica.

Aunque los hallazgos físicos son específicos para congestión, son poco sensibles. Síntomas de congestión podrían estar relacionados a incrementos de presiones de llenado ventricular izquierda o derecha; disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea y disnea paroxística nocturna podrían indicar elevadas presiones de llenado ventricular izquierdo, en cambio, por ejemplo, incomodidad abdominal, saciedad temprana al comer, náuseas y vómito podrían ser causadas por sobrecarga de volumen del ventrículo derecho³⁷. De todos estos hallazgos la ortopnea se correlaciona mejor con presión capilar pulmonar elevada, con una sensibilidad que se acerca al 90%³⁸; el resto de los síntomas son relativamente inespecíficos y menos útiles en el diagnóstico de descompensación³⁷.

También es muy importante tener en cuenta que las presiones de llenado requeridas para causar síntomas en reposo en falla cardíaca crónica son con frecuencia más altas que estas presiones consideradas óptimas para el mantenimiento de la estabilidad. Por tanto, los síntomas podrían ser una guía inicial, pero no son suficientes índices de adecuada terapia durante la hospitalización por falla cardíaca³⁷.

Examen físico: el examen físico a los elementos relacionados con las presiones de llenado y la perfusión son con frecuencia suficientemente sensibles para la evaluación inicial y el monitoreo de la terapia durante la hospitalización.

A pesar de la presencia de congestión pulmonar, los estertores pueden estar ausentes hasta en un 80% de los pacientes con falla cardíaca sistólica, debido al incremento del drenaje linfático y a la compensación perivascular crónica^{38, 39}; y, cuando están presentes, generalmente indican ya sea falla cardíaca aguda de nuevo inicio o una rápida elevación de las presiones de llenado más allá de los niveles previos en pacientes con falla cardíaca crónica³⁷.

Aunque raramente usado por los clínicos en general, la respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva tiene un alto valor predictivo (82%) de presiones de llenado ventricular izquierda anormalmente elevadas⁴⁰.

La presencia de tercer ruido S3 es útil para sugerir la presencia de disfunción ventricular izquierda cuando el diagnóstico no ha sido previamente hecho, pero en pacientes con conocida disfunción ventricular izquierda, el S3 podría estar siempre presente, siempre ausente, o variablemente detectado, dependiendo del grado de sobrecarga de volumen³⁷, en cuyo caso podría ser un signo cualitativo de seguimiento en algunos pacientes.

El aumento de intensidad del componente pulmonar del segundo ruido (P2) sugiere presión pulmonar elevada. La causa más común de presión pulmonar elevada en falla cardíaca crónica es la presión de llenado ventricular izquierda elevada, con una estrecha relación entre presión sistólica pulmonar y presión capilar pulmonar (presión sistólica pulmonar aproximadamente el doble de la presión capilar pulmonar). Un P2 que puede ser escuchado claramente a la izquierda del más bajo borde esternal izquierdo está con frecuencia asociado a presiones elevadas del lado izquierdo³⁷. Las presiones de llenado del lado izquierdo están asociadas a presiones elevadas del lado derecho y podrían tener alguna correlación, a manera de ejemplo (**TABLA 72.5**):

TABLA 72.5 Predicción de presión capilar pulmonar > de 22 mmHg con base en los hallazgos de presiones derechas o grados de insuficiencias valvulares mitral y tricuspídea

Hallazgo	Sensibilidad	Especificidad
Presión en aurícula derecha > de 10 mmHg	76%	83%
Presión sistólica pulmonar > De 60 mmHg	47%	96%
Insuficiencia tricuspídea > De moderada	78%	70%
Insuficiencia mitral > De moderada	78%	43%

Referencia 41

La presión venosa yugular es el más confiable y comúnmente usado como signo para evaluar incrementos en las presiones de llenado del lado izquierdo (sensibilidad 70% y especificidad de 79%)⁴², y aunque los clínicos pueden cualitativamente identificar distensión venosa yugular en el 72% al 94% de los pacientes, existe una significativa variabilidad interobservador independiente de la extensión de la elevación⁴³.

El signo de Rondot, o la presencia de reflujo hepatoyugular, puede ser usado para aumentar la sensibilidad y especificidad de la distensión venosa yugular a más de 80%^{39,44}.

Otro de los signos de falla del lado derecho es el edema periférico, el cual está presente en el 50% de los pacientes con presiones de llenado intracardiáticas aumentadas, pero también se pueden ver enfermedades de origen no cardíaco o por fármacos. El edema en miembros inferiores se observa raramente en niños y adultos jóvenes con falla cardíaca, en quienes la ascitis podría ser más común y la aparición de edema se podría incrementar en frecuencia con la edad.

Signos y síntomas asociados con gasto cardíaco deprimido son menos específicos que estos asociados con congestión. Los pacientes frecuentemente se quejan de fatiga, la cual también puede estar relacionada con disnea de esfuerzo, alteraciones del sueño, descondicionamiento muscular, anemia y depresión; la sensación de frialdad no necesariamente refleja bajo gasto cardíaco. Alteraciones del sensorio son algunas veces descritas por el paciente como dificultad para concentrarse, para leer un periódico o pagar una cuenta, pero es más frecuentemente notado por la familia.

La presión arterial de pie debería ser evaluada en todo paciente con fatiga de esfuerzo desproporcionada, y en todo paciente durante el ajuste de la terapia intrahospitalaria o en seguimiento ambulatorio; Una disminución de la presión de pulso proporcional (presión de pulso/presión sistólica) a < de 25% se ha sugerido que refleja un índice cardíaco < de 2,2 L/min por m² (38,45); si bien esta evaluación podría no correlacionarse bien con medidas invasivas de gasto cardíaco, en dicha evaluación clínica los pacientes catalogados como de índice cardíaco menor de 2.2 L/min por m², tuvieron un peor resultado que los evaluados como de mejor estado de perfusión; este parámetro clínico permitió identificar más un severo compromiso y riesgo³⁷.

La historia y el examen físico, sin embargo, han sido utilizados en forma efectiva para clasificar a los pacientes en 4 cuadrantes o perfiles hemodinámicos (**FIGURA 72.6**).

		Congestión?	
		(-)	(+)
Adecuada perfusión?	(+)	Caliente y seco A	Caliente y húmedo B
	(-)	Frío y seco L	Frío y húmedo C

FIGURA 72.6 Evaluación clínica rápida en síndrome de falla cardíaca aguda.

Hallazgos de hipoperfusión

1. Presión proporcional de pulso (PPP) disminuida < de 25%.
(PPP: presión de pulso/presión arterial sistólica).
2. Presión de pulso estrecha.
3. Extremidades frías.

4. Alteración del sensorio.
5. Intolerancia a IECA.
6. Empeoramiento de la función renal.
7. Disminución del sodio sérico.

Hallazgos de congestión

1. Ortopnea.
2. Estertores.
3. Respuesta anormal de la presión arterial a la maniobra de Valsalva.
4. Reflujo abdominoyugular o hepatoyugular (signo de Rondot).
5. Hepatomegalia congestiva.
6. Ingurgitación yugular.
7. P2 audible claramente a la izquierda inferior del borde esternal izquierdo.
8. Ascitis.
9. Edema.

Basados en estos perfiles hemodinámicos, los pacientes pueden tener implicaciones pronósticas, con 2,5 veces mayor riesgo de muerte aquellos pacientes en perfil húmedo y caliente, y 2,5 veces mayor riesgo de muerte en húmedo y frío, comparado con pacientes en perfil hemodinámico seco y caliente⁴⁶.

Estos perfiles hemodinámicos pueden también ser usados para guiar y monitorear la terapia en forma no invasiva, en pacientes con evidencia de descompensación³⁷.

Evaluación de laboratorio en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda

Debido a las dificultades en urgencias para dar un diagnóstico de falla cardíaca, y que, además, un inadecuado diagnóstico podría llevar a un inadecuado tratamiento, se han identificado marcadores séricos que son rápidos y sensibles para la ayuda diagnóstica de falla cardíaca en los servicios de urgencias.

El reconocimiento del papel tan importante de las neurohormonas en la fisiopatología de la falla cardíaca aguda ha llevado a demostrar por varios estudios que los niveles elevados de neurohormonas, incluyendo niveles elevados de actividad de renina plasmática, norepinefrina, endotelina-1, y péptido natriurético tipo B (BNP), se correlaciona con la severidad de los síntomas⁴⁷ y el pronóstico⁴⁸; de estos, solo el BNP es predictor independiente de presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo elevada en pacientes con falla cardíaca⁴⁹.

Dos tipos de péptidos natriuréticos son de gran ayuda diagnóstica en el diagnóstico diferencial de disnea en el servicio de urgencias, y se deberían implementar en esta evaluación, y son: el BNP y el proBNP.

El BNP es producido y secretado por el ventrículo en respuesta a un incremento de estrés de la pared ventricular, como un precursor que es partido o dividido de su porción N-terminal para producir proBNP.

Esta hormona es adicionalmente dividida a resultar un fragmento terminal del proBNP (NT-proBNP) y el BNP⁵⁰.

Ambos BNP y NT-proBNP, han sido aprobados por la FDA (*US Food and Drugs Administration*) como marcadores clínicos de falla cardíaca.

Aunque los dos podrían tener un papel en el diagnóstico y manejo de la falla cardíaca, ellos difieren en forma importante en su modo de excreción y vida media. El BNP es depurado primariamente por los receptores del péptido natriurético, y el NT-proBNP es excretado por vía renal. El BNP tiene una vida media de aproximadamente 20 minutos comparados con 120 minutos de vida media del NT-proBNP⁵⁰.

BNP y NT-proBNP en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda

El uso de BNP y el NT-proBNP tiene suficiente evidencia en la evaluación urgente de disnea en pacientes sin diagnóstico previo de falla cardíaca^{50-52, 54}.

Un punto de corte de niveles de BNP de 100 pg/mL tiene un 965 de valor predictivo negativo para falla cardíaca⁴⁸. En forma similar con el NT-proBNP, un punto de corte de niveles de 125 pg/mL para pacientes menores de 75 años y de menos de 450 pg/mL para pacientes mayores de 75 años tiene un valor predictivo del 100%⁵⁰; sin embargo, valores por encima de estos enunciados, no necesariamente indican falla cardíaca crónica o descompensada, debido a que estos niveles de BNP y NT-proBNP pueden ser elevados en desórdenes no cardíacos, como embolismo pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁴⁸.

Niveles de BNP entre 200 y 1.000 pg/mL caracterizan a la mayoría de los pacientes con falla cardíaca crónica y disfunción sistólica. Valores ligeramente más bajos caracterizan a pacientes con falla cardíaca y preservada función sistólica ventricular izquierda. Y pacientes con niveles persistentemente elevados > de 1.300 pg/mL predicen el más alto riesgo para pacientes con falla cardíaca sistólica crónica.

El BNP tiende a ser más alto con edad más avanzada y disfunción renal y más bajos niveles en pacientes obesos (a mayor índice de masa corporal menores niveles de BNP y NT-proBNP)⁵⁰.

Estudios recientes⁵³ sugieren que el uso de BNP en la evaluación clínica podría ayudar a estratificar el riesgo de seleccionar pacientes en admisiones con falla cardíaca crónica, permitiendo reducir el número de hospitalizaciones, acortando la estancia hospitalaria y reduciendo el costo en pacientes que se presentan al servicio de urgencias con disnea⁵⁴.

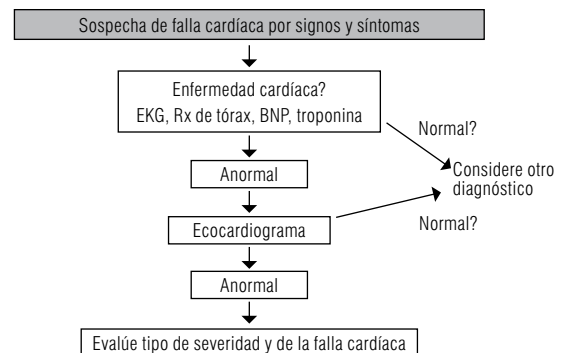
Papel del BNP en el monitoreo del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda

En pacientes con falla cardíaca crónica los niveles elevados de BNP y NT-proBNP no siempre sugieren presiones de llenado elevadas, existe una sustancial variación interindividual e interprueba, a tal punto que solo un cambio del 1.005 en la medición serial del BNP es considerado significativo⁵⁵, sin embargo, dentro de un paciente individual el BNP se correlaciona con presiones de llenado, así cambios en el BNP se correlacionan con cambios

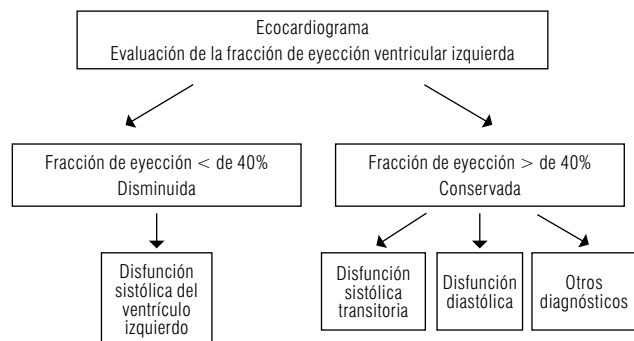
en las presiones de llenado durante el tratamiento de pacientes con falla cardíaca aguda⁵⁶, y puede continuar disminuyendo —incluso— cuando la presión capilar pulmonar se ha estabilizado⁵⁶.

Aunque los niveles de BNP tienen valor pronóstico, los niveles de BNP al alta hospitalaria son más predictivos de resultados adversos a largo plazo, y podrían identificar pacientes que se podrían beneficiar de una terapia mucho más agresiva.

Con base en lo anteriormente mencionado, y relacionando los parámetros clínicos iniciales, hallazgos de Rx de tórax, EKG y laboratorios se podrían considerar como un algoritmo de enfoque diagnóstico (**FIGURAS 72.7 y 72.8**) que permitiría hacer una orientación adecuada para definir, de igual forma, el enfoque terapéutico apropiado.



FIGURAS 72.7 Enfoque diagnóstico de falla cardíaca



FIGURAS 72.8 Evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda

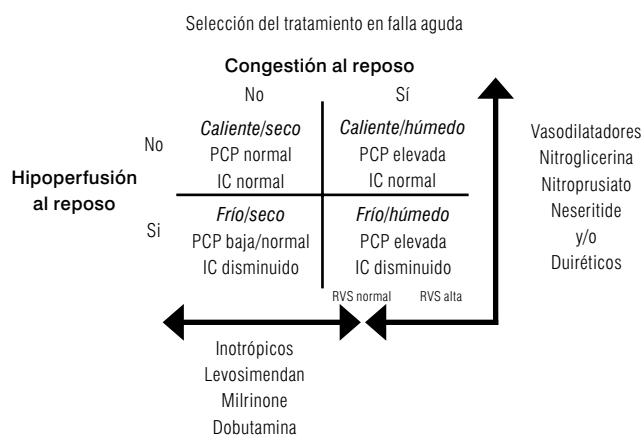
El diagnóstico de falla cardíaca está basado, por tanto, en hallazgos de signos y síntomas clínicos soportados por una apropiada investigación, tales como EKG, Rx de tórax, biomarcadores séricos y ecocardiografía Doppler (**FIGURAS 72.7 y 72.8**). Posteriormente, el paciente debería ser clasificado basándose en el esquema de clasificación clínica en dos minutos de los cuatro cuadrantes clínicos para definir, posteriormente, el enfoque terapéutico. Los elementos diagnosticados utilizados también serían importantes a fin de determinar la posible etiología de la falla cardíaca aguda o las causas de descompensación de la falla cardíaca crónica.

En condiciones tales como falla cardíaca o complicaciones de falla cardíaca relacionadas con enfermedad de arteria coronaria, la angiogra-

fía coronaria representa un papel fundamental en la determinación de terapia de revascularización basada en hallazgos de angiografía, siendo, por tanto, este método diagnóstico como indicación clase I y nivel de evidencia B⁵⁷.

Manejo terapéutico de la insuficiencia cardíaca aguda o crónica agudamente descompensada

Se proponen las siguientes estrategias para el manejo agudo con base en la orientación clínica, seleccionando adecuadamente la condición clínica del paciente, de acuerdo a su estado de perfusión y de congestión basándose en los cuadrantes de evaluación clínica rápida (**FIGURA 72.9**).



FIGURAS 72.9 Selección del tratamiento en falla aguda

Teniendo definido claramente los estados de perfusión y congestión se podría entonces definir el manejo terapéutico con vasodilatadores y/o diuréticos, o inotrópicos (**FIGURA 72.9**), adicionalmente, se deben tener en consideración una serie de metas terapéuticas importantes como son:

Metas terapéuticas en falla cardíaca aguda

1. Incrementar la contractilidad.
2. Disminuir la resistencia a la eyección ventricular.
3. Aumentar la perfusión coronaria.
4. Reducir las presiones de llenado intracavitarias.
5. Disminuir el estrés de pared ventricular.
6. Aumentar el lusitropismo.

Manejo

Reglas de oro para el manejo eficiente de falla cardíaca

1. Asegure el diagnóstico correcto de falla cardíaca.
2. Determine y trate la causa básica de la enfermedad cardíaca.
3. Busque los factores precipitantes con el fin de eliminarlos o tratarlos.

4. Inicie el tratamiento específico basado en el adecuado conocimiento de la fisiopatología, la evidencia clínica disponible, y las indicaciones y efectos adversos de los agentes farmacológicos a utilizar.

Laboratorios⁵⁷

1. Cuadro hemático completo.
2. Electrolitos (sodio, potasio, magnesio).
3. Glicemia.
4. Nitrógeno uréico y creatinina.
5. Marcadores cardíacos (CKMB - troponinas, dimero D).
6. Gases arteriales.
7. Electrocardiograma (presencias de ondas Q, o bloqueo de rama izquierda podrían sugerir fracción de eyección menor de 40% y EKG normal hace diagnóstico de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo poco probable).
8. Niveles de péptido natriurético tipo B (BNP o pro-BNP).
9. Rx de tórax.
10. Ecocardiograma bidimensional y Doppler (clase I-C).

Terapia

1. Posición semisentado.
2. Oxígeno nasal (clase I-C):
 - a) Considerar BiPAP (Bilevel Positive Pressure Support)/CPAP (IIa-A).
 - b) Considere según respuesta intubación orotraqueal.
3. Morfina 1-5 mg/IV, precaución en paciente con enfermedad pulmonar.
4. Diuréticos de ASA (furosemida) así:
 - a) Eliminar cualquier causa generadora de retención de líquidos.
 - b) Furosemida 20 - 80 mg/IV basados en estado de volumen y presión arterial.
 - c) Si la respuesta es adecuada entonces repita la dosis cada 6 a 12 horas buscando disminuir el peso del paciente dado por sobrecarga de volumen de 0,5 a 1 kg día.
 - d) Si no hay respuesta deseable aumentar la dosis de furosemida cada 6 horas hasta una dosis de 200 mg/IV.
 - e) Si la respuesta es no deseable adicionar hidrocortizida 25 a 50 mg VO cada día, para efecto sinérgico.
 - f) Si la respuesta es no deseable, infusión continua de furosemida iniciando a 5 mg hora hasta 20 mg/hora. Se podría considerar este paso si la respuesta a la primera dosis de 20 a 80 mg es inadecuada.
 - g) Considere adicionar desde el principio inhibidores de la aldosterona espironolactona (no selectivo) o eplerenone (selectivo).
 - h) Si no hay respuesta, considere la diálisis o ultrafiltración.

NOTA: acetazolamida (diamox) 250 mg día se adicionará si el paciente desarrolla alcalosis metabólica por la terapia agresiva con diuréticos de ASA (furosemida).

Según el estado de perfusión y congestión o sobrecarga de volumen considere el inicio del soporte así:

1. **Caliente y seco:** —adecuada perfusión y sin sobrecarga de volumen— considere ajuste de terapia oral crónica para falla cardíaca.

2. **Frio seco:** —baja perfusión sin sobrecarga de volumen— esto hemodinámicamente se traduce en paciente con PCP (presión capilar pulmonar) normal o baja e IC (índice cardíaco) disminuido. Considere inotrópicos o inodilatadores:

- Levosimendan.
- Dobutamina.
- Milrinone.

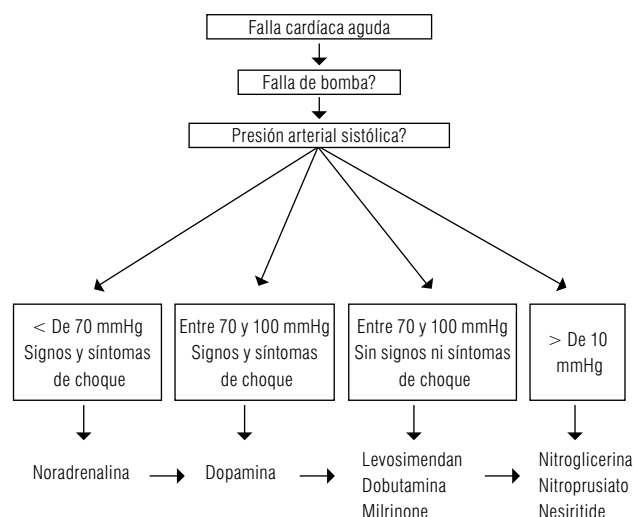
3. **Caliente húmedo:** —adecuada perfusión y sobrecarga de volumen— traduce hemodinámicamente PCP (presión capilar pulmonar) aumentada e IC (índice cardíaco) normal. Considere vasodilatadores:

- Nitroglicerina.
- Nitroprusiato.
- Nesiritide.

4. **Frio y húmedo:** —inadecuada perfusión y sobrecarga de volumen— traduce hemodinámicamente una PCP elevada y un IC bajo. Considere inotrópicos y/o vasodilatadores:

- Dobutamina.
- Milrinone.
- Levosimendan.

Si aparece estado de hipotensión arterial que empeore la perfusión tisular podría asociarse con vasoconstrictores como norepinefrina o dopamina al manejo, con monitoría estricta en unidad de cuidado crítico (**FIGURA 72.10**).



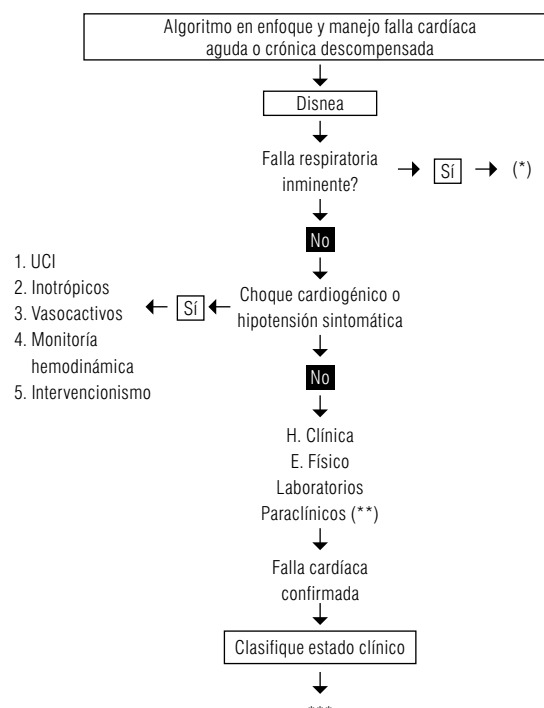
FIGURAS 72.10

En esta figura si el paciente presenta hipotensión asociada con o sin síntomas de choque cardiogénico, se podría adicionar o iniciar la terapia farmacológica con vasoconstrictores a fin de mejorar el estado de hipotensión asociado.

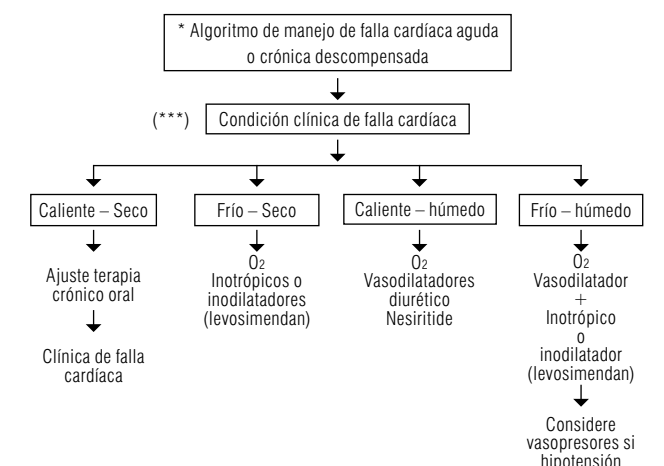
En la **TABLA 72.6** se enumeran los medicamentos más utilizados en el manejo de la falla aguda y crónica agudamente descompensada con sus correspondientes dosis.

TABLA 72.6 Medicación y dosis usada en falla cardíaca aguda o crónica agudamente descompensada		
	Dosis Inicial	Dosis Máxima
Hidroclorotiazida	25 mg/día	50 mg/día
Furosemida	10 mg/día	240 mg VO o IV c/ 12 H
Espironolactone	25 mg/día	50 mg/día
Eplerenone	25 mg/día	50 mg/día
Nitroglicerina Sublingual	0,4 a 0,6 mg cada 5 a 10 min	
Dinitrato de Isosorbide SI	5 mg sublingual cada 5 a 10 minutos	
Nitroglicerina IV	0,5 ugr /Kg/min	5 ugr/ kg/ min
Nitroprusiato IV	0,2 ugr/kg/min	5 ugr/kg/min
Dobutamina IV	2,5 ugr/kg/min	20 ugr/kg/min
Milrinone IV	0,375 ugr/kg/min	0,75 ugr/kg/min
Levosimendan IV	Bolo 12 a 24 ugr/kg Luego 0,1 ugr/kg/min	0,4 ugr/kg/min
Nesiritide IV	Bolo 2 ugr/kg/min Luego 0,01 ugr/kg/min	0,03 ugr/kg/min

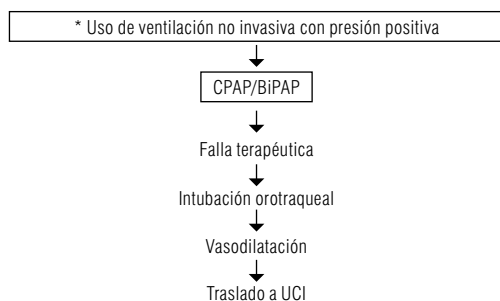
En las **FIGURAS 72.11, 72.12 y 72.13** se muestran el algoritmo propuesto para el enfoque general y manejo del paciente con falla aguda o crónica agudamente descompensada⁵⁸.



FIGURAS 72.11 Enfoque general y manejo del paciente con falla aguda o crónica agudamente descompensada



FIGURAS 72.12 Continuación algoritmo condición clínica de falla cardíaca desde (***)



FIGURAS 72.13 Continuación algoritmo falla cardíaca respiratoria inminente desde (*)

Laboratorios

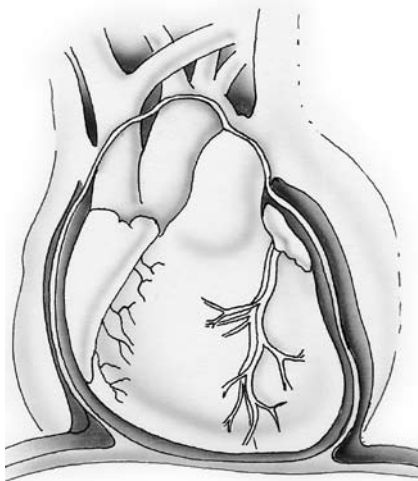
1. Cuadro hemático completo.
2. Electrolitos (sodio, potasio, magnesio).
3. Nitrógeno uréico y creatinina.
4. Marcadores cardíacos (CKMB - troponinas dimero D).
5. Gases arteriales.
6. Electrocardiograma (presencias de ondas Q, o bloqueo de rama izquierda podrían sugerir fracción de eyección menor de 40% y el EKG normal hace el diagnóstico de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo poco probable,
7. Niveles de péptido natriurético tipo B (BNP o proBNP).
8. Rx de tórax: cardiomegalia, edema intersticial o redistribución de flujo.
9. Ecocardiograma bidimensional y Doppler.

Referencias

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2005 Update. Dallas, Tx: American Heart Association; 2005:49.
2. Krumholz HM, Parent EM, Tu N y cols. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries. Arch Intern Med 1997; 157:99-104.
3. Felker GM, Adams KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification (review). Am Heart J 2003; 145(suppl):S18-S25.
4. Nieminen MS, Harjola VP. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005; 96(suppl):5G-10G.

5. Bristow MR, Lowes BD. Management of heart failure. In: Zipes DE, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:605-606.
6. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR y cols. For the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J 2005; 26:384-416.
7. Reme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-1560.
8. Grigioni F, Carinci V, Favero L. Hospitalization for congestive heart failure: is still a cardiology business? Eur J Heart Fail 2002; 4:99-104.
9. Fonarow GC. The acute decompensated heart failure national registry (Adhere): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(suppl 7):S21-S30.
10. Gregg C, Fonarow, Kirkwood F, Adams Jr, William T, Abraham, et al. For the Adhere scientific advisory committee and investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from first 100,000 cases in Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Adhere). Am Heart J 2005; 149:209-216.
11. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F y cols. The EuroHeart Failure Survey programme: A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24:442-463.
12. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (Optimize-HF): rationale and design. Am Heart J 2004; 148:43-51.
13. Publication committee for VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287:1531-1540.
14. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287:1541-1547.
15. Rudiger A, Harjola VP, Muller A. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality, and prognostic factors. Eur J Heart Fail 2005; 7:662-670.
16. Zannad F, Brincon S, Juilliere Y, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the Epical (Epidemiologie de L'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine) study. J Am Coll Cardiol 1999; 33:734-742.
17. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (Grace). Circulation 2004; 109:494-499.
18. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20:248-254.
19. Wilson Tang WH, Francis GS. Neurohormonal upregulation in heart failure. Heart Failure Clinics 2005; 1:1-9.
20. Arnlöv J, Vasan RS. Neurohormonal activation in populations susceptible to heart failure. Heart Failure Clinics 2005; 1:11-23.
21. Gheorghiade M, DeLuca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005; 96(suppl):11G-17G.
22. Katz AM. A new inotropic drug: its promise and a caution. N Engl J Med 1978; 299:1409-1410.
23. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1594-1598.
24. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. Am J Cardiol 1993; 72:1074-1076.
25. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43:61-67.
26. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. J Card Fail 2002; 8:136-141.
27. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? J Card Fail 2003; 9:13-25.
28. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, Khan S, Singh H, Singh RP, et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol 2004; 94:957-960.
29. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA 2005; 293:572-580.
30. Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery: a model of short-term hibernation. Circ Res 1992; 70:1282-1295.

31. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993; 88:684-695.
32. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (christmas trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:14-21.
33. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107:656-658.
34. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-1959.
35. Krumholz HM, Hen Y, Vaccario V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85:1110-1113.
36. Johnson W, Omland T, Collins CM, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous vasodilator and diuretic therapy for class IV heart failure. *Circulation (Abstract)* 1998; 98:1-780.
37. Nohria A, Mielniczuk L, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:32G-40G.
38. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
39. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968-974.
40. Schmidt DE, Shah PK. Accurate detection of elevated left ventricular filling pressure by a simplified bedside application of the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1993; 71:462-465.
41. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW, et al. Relationship between right and left-sided filling pressure in 1.000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:1126-1132.
42. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90:353-359.
43. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *Am Heart J* 1998; 136:10-18.
44. Ewy GA. The abdominojugular test: technique and hemodynamic correlates. *Ann Intern Med* 1988; 109:456-460.
45. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghiade M, Swedberg K, Califf RM, et al. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *J Card Fail* 2001; 7:105-113.
46. Nohria A, Sang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1797-1804.
47. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.
48. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Val-sartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278-1283.
49. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-832.
50. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA y cols. For the BNP Consensus Panel 2004. A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10:1-30.
51. Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) levels: Diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(suppl 2):S13-S18.
52. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:63-70.
53. Maisel A, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green Gary, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (Redhot): a multi-center study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1328-1333.
54. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-654.
55. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:355-358.
56. Kazanegra R, Cheng V, García A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7:21-29.
57. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:384-416.
58. Gómez López E. Falla cardíaca aguda fisiopatología y tratamiento. En: Perafán MA. Editor. *Tópicos en Medicina Crítica*. Colombia. Editorial Distribuna 2003; (2):69-80.



JUAN J. BERMÚDEZ ECHEVERRY, MD

Manejo de las arritmias en la insuficiencia cardíaca

Introducción

Aunque la incidencia de las enfermedades cardiovasculares ajustadas para la edad ha disminuido en las últimas décadas, la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca han incrementado, y a pesar del progreso en su tratamiento, la mortalidad sigue siendo elevada. Hay una incidencia de 10% a 50% de muerte cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los pacientes mueren por dos causas principales: progresión de la insuficiencia cardíaca que genera arritmias letales, y deterioro cardíaco con progresión a insuficiencia de bomba.

Debido al origen multifactorial de la insuficiencia cardíaca, las arritmias podrían ocurrir como una consecuencia de una variedad de factores arritmogénicos potenciales. Las disrritmias que complican típicamente la insuficiencia cardíaca incluyen las extrasístoles ventriculares y auriculares, la fibrilación auricular (FA), la taquicardia ventricular (TV) no sostenida y las taquicardias ventriculares monomórficas y polimórficas sostenidas.

Fisiopatología

Mecanismos de la arritmogénesis

El mecanismo exacto de la vulnerabilidad incrementada de la insuficiencia cardíaca a arritmias no es conocido. Dependiendo de la etiología, podrían ser prominentes diferentes factores, incluidos la isquemia y las alteraciones estructurales tales como fibrosis o cicatriz miocárdica. Consecuentemente, los mecanismos de reentrada alrededor del tejido de la cicatriz contribuyen a la arritmogénesis. La evidencia que respalda los mecanismos de reentrada de las taquicardias ventriculares monomórficas se basa en la habilidad de la reentrada de entrenamiento sobre la estimulación con marcapaso y el mapeo directo en preparaciones aisladas e *in vitro*. Existen diversos factores estructurales, como los procesos miopático, inflamatorio e isquémico, que

podrían causar el grado de heterogeneidad necesaria para la reentrada. En cardiomiopatías dilatadas idiopáticas, el sistema de reentrada en la rama gruesa del haz de His Purkinje podría ser el mecanismo de base de un número significativo de TV monomórficas. La isquemia, o tejidos hipóxicos, podría generar metabolitos anaeróbicos, cambios de pH y anomalías de los electrolitos, todos los cuales pueden alterar las propiedades electrofisiológicas del miocardio. Por lo tanto, la heterogeneidad en los potenciales de acción incrementa la dispersión de la repolarización, por lo cual podría contribuir a la arritmogénesis.

La mejor comprensión de los cambios electrofisiológicos que ocurren en la insuficiencia cardíaca se derivan de los estudios experimentales. Pogwizd y Corr¹ realizaron el mapeo tridimensional de 232 sitios ventriculares en modelos experimentales de cardiomiopatías isquémicas y no isquémicas. La TV frecuentemente se inicia por medio de un mecanismo no reentrante y surge primariamente del subendocardio. Los mecanismos finales incluyeron la actividad de disparo y las alteraciones en la automaticidad. Estos datos experimentales fueron verificados recientemente en un estudio de mapeo intraoperatorio, justamente antes del retiro del corazón en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.

A nivel celular, la prolongación de los potenciales de acción ha sido demostrada en el miocardio hipertrófico y en corazones con insuficiencia. Esto podría resultar en posdespolarizaciones y actividad de disparo, lo cual se debe a una reducción neta de corrientes de salida, principalmente corrientes de potasio, que retarda por ende la repolarización y contribuye a la prolongación de los potenciales de acción. Los datos experimentales respaldan la hipótesis de que la disminución en la regulación del ingreso de calcio al retículo sarcoplásmico y la corriente lenta son, en últimas, responsables parcialmente de la prolongación de los potenciales de acción. El papel de la disminución en la regulación de los canales de potasio fue revisado recién-

temente por Näbauer y Kääb². Algunos estudios sobre preparaciones tanto de animales como de humanos también demostraron que los cambios en la homeostasis del calcio contribuyen a incrementar los niveles de calcio en sístole y en diástole. Esto podría llevar a la liberación espontánea del calcio del retículo sarcoplásmico, lo cual también favorece las posdespolarizaciones y la actividad de disparo³.

Además de una anomalía estructural de base que resulta tanto del proceso isquémico como del no isquémico, el ambiente electrofisiológico podría cambiar en corto tiempo. Una cierta cantidad de factores responsables de la presencia de arritmias en pacientes con insuficiencia cardíaca es consecuencia de la respuesta compensatoria a través de la cual la presión arterial se mantiene, entre ellos la hipertrofia ventricular, la dilatación ventricular y la activación crónica del sistema nervioso autónomo.

Dilatación e hipertrofia ventricular

La insuficiencia cardíaca frecuentemente se acompaña de dilatación e hipertrofia ventricular, la cual predispone al paciente a un riesgo alto de muerte súbita. La hipertrofia causa anomalías electrofisiológicas, tales como depresión en el potencial de reposo de la membrana, y reducción en el acople célula a célula debido a una disminución en el área de superficie de la brecha de unión y a la fibrosis intersticial. Los cambios mecánicos, tales como el incremento de la poscarga y el estrés de la pared, pueden alterar propiedades electrofisiológicas del tejido miocárdico. Debido a activaciones de los canales de iones estrechos, el estiramiento miocárdico puede llevar a un acortamiento heterogéneo del potencial de acción y refractariedad, lo cual puede inducir posdespolarizaciones y actividad de disparo. La FA puede ser generada por un incremento en la presión y el volumen auricular. El estiramiento auricular también puede asociarse con lentitud de la conducción y acortamiento de la repolarización, lo cual podría facilitar los mecanismos de reentrada⁴.

Sistema nervioso autónomo

La insuficiencia cardíaca está asociada con modificaciones autonómicas y neurohumorales complejas. El incremento de la actividad del sistema nervioso simpático con elevaciones de niveles plasmáticos de la norepinefrina como mecanismo compensador para mantener el gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca fue originalmente observado por Chidsey y colaboradores⁵. No se conoce la forma en que la norepinefrina es directamente perjudicial, pero los niveles altos generan un peor pronóstico.

Las catecolaminas pueden interactuar con el miocardio anormal y podrían aumentar la arritmogénesis. Por lo general se acepta que la variabilidad de la frecuencia cardíaca está disminuida en la insuficiencia cardíaca debido a una menor actividad parasimpática, pero su papel en la arritmogénesis sigue siendo controversial.

Disturbios electrolíticos

Debido a la enfermedad de base del sistema renina angiotensina y vasopresina, o más comúnmente el resultado del tratamiento con diuréticos, las anomalías electrolíticas, tales como la hipopotasemia y la hipomagnesemia, ocurren frecuentemente en la insuficiencia cardíaca. La excreción del potasio

aumenta con los diuréticos, que inducen el hiperaldosteronismo y la alcalosis metabólica. La hipopotasemia y la hipomagnesemia juegan un papel importante en la etiología de la taquicardia ventricular y en el incremento del riesgo de muerte cardíaca súbita. Además, existe un riesgo sustancial de hipopotasemia relacionada con proarritmia (*torsades de pointes*), particularmente en pacientes que toman antiarrítmicos clase III⁶.

Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares en pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una amplia variabilidad en cuanto a su aparición y sintomatología. Como lo reportan Holmes y colaboradores⁷, el tipo y la frecuencia de las arritmias ventriculares no se relacionan con la etiología de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la frecuencia y la complejidad son consecuencia de la gravedad de la disfunción ventricular. Entre 15% y 20% de los pacientes en clase funcional I de la NYHA y estadio II de la insuficiencia cardíaca tienen TV no sostenida (definida como tres o más complejos ventriculares prematuros con una frecuencia mayor de 100 latidos por minuto, pero con una duración menor de 30 segundos) comparada con 50% a 60% de los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional IV. En la cardiomiopatía dilatada, las contracciones prematuras simples se ven en más de 95% de los pacientes, la TV no sostenida en 30% a 49% de los pacientes y la muerte cardíaca súbita en 10% a 20% de los pacientes. En general, la TV sostenida monomórfica es relativamente infrecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada de origen no isquémico. Varios estudios investigaron la relación entre los episodios de taquicardias ventriculares no sostenidas y la incidencia de la muerte cardíaca, pero dicha relación sigue siendo asunto de controversia.

La tasa de TV puede determinar los síntomas clínicos. Morady y colaboradores⁸ estudiaron 1.130 pacientes con TV. El promedio fue de 163 latidos por minuto (lpm) en pacientes asintomáticos, 170 lpm en pacientes que tuvieron mareo, 191 lpm en pacientes que presentaron presíncope y 224 lpm en aquellos con síncope. Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron más probabilidades de síncope, independientemente de la frecuencia cardíaca, debido a que la TV causó disminución del gasto cardíaco o del llenado ventricular. No solo una taquicardia de cualquier etiología empeora la función ventricular izquierda y el gasto cardíaco, sino que la taquicardia por sí misma puede resultar en insuficiencia cardíaca (taquicardiomiopatía). Se ha reportado que las taquiarritmias incesantes, o incluso las intermitentes, producen cardiomiopatías en niños y adultos.

Los pacientes que presentan tolerancia hemodinámica con TV tienen un riesgo bajo de muerte súbita comparado con los pacientes que durante los episodios iniciales presentan colapso hemodinámico, pero el riesgo es significativo. Por el contrario, el síncope identifica pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una incidencia alta de muerte cardíaca súbita o TV. El síncope ocurre en aproximadamente 16% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El riesgo de muerte cardíaca después del síncope es de 45% a un año. El síncope ortostático debido a la terapia con vasodilatadores y diuréticos, el compromiso de la respuesta barorreceptora, el síndrome vasovagal, las bradiarritmias, o la inhabilidad para mantener un volumen suficiente de choque durante el estrés fisiológico también son de importancia. Si no hay una evidencia clara de síncope vasovagal u ortostático, se debe investigar la causa arrítmica.

Bradiarritmias

Otros mecanismos diferentes de la TV, tales como las anormalidades en la conducción, la disociación electromecánica y las bradiarritmias, también podrían causar síntomas e incluso muerte cardíaca súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca. Luu y colaboradores⁹ reportaron 20 pacientes con insuficiencia cardíaca grave que esperaban un trasplante cardíaco y murieron súbitamente antes del egreso hospitalario. En 62% de los pacientes ocurrió una bradiarritmia o disociación electromecánica durante el evento terminal. Los pacientes con muerte bradiarritmica fueron comparables a aquellos con TV con respecto a la edad, historia de TV sostenida o no sostenida, tratamiento, presencia de bloqueo de rama o bloqueo AV de primer grado y función ventricular izquierda. El antecedente de infarto del miocardio previo fue el único parámetro más común en pacientes con TV o fibrilación ventricular (FV). Debido al pequeño número y la alta selección del grupo de pacientes, no podrían generalizarse estos resultados a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca. La mayoría de los reportes previos encontraron que la TV y la FV fueron la mayor causa de muerte cardíaca súbita. Aunque esas discrepancias aparentes podrían explicarse por la selección de los pacientes, la gravedad del desorden cardíaco y la diferencia en los protocolos de los estudios (monitoreo EKG a largo término para la evaluación de la extrasistolia ventricular espontánea o por efectos de los medicamentos).

Arritmias auriculares

Las arritmias auriculares son comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca. La arritmia más frecuente es la FA. Esta ocurre en más de 35% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio Framingham reportó un incremento de 8,5 a 14 veces en el riesgo de presentar FA en hombres y mujeres con insuficiencia cardíaca, respectivamente. Los pacientes con insuficiencia cardíaca son dependientes de la contracción auricular izquierda. La contracción auricular es responsable de 25% a 30% del gasto cardíaco. Así, la persistencia de la asincronía AV en presencia de FA puede afectar significativamente el gasto cardíaco. Además, una respuesta ventricular rápida durante la FA podría reducir el tiempo de llenado ventricular y así disminuir el gasto cardíaco. El comienzo de la FA en la insuficiencia cardíaca podría causar edema pulmonar, hipotensión, choque cardiogénico y muerte. La FA también podría predisponer a los pacientes a cardioembolias fatales o inestabilidad ventricular eléctrica, aunque todavía el impacto de la FA en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca es controversial. En estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen un promedio de fracción de eyección de 0,30 o menos y clase funcional (CF) II o III, la FA no ha sido uniformemente asociada con un incremento en el riesgo de muerte cardíaca súbita o no súbita. En el estudio *Veterans Administration Cooperative*¹⁰, que incluía pacientes con insuficiencia cardíaca moderada, la FA detectada con Holter no se relacionó con la mortalidad. En contraste, en un grupo de 390 pacientes con insuficiencia cardíaca, Middlekauff y colaboradores¹¹ demostraron que la mortalidad a un año fue significativamente peor en los pacientes con FA (48%) comparada con la de aquellos en ritmo sinusal (29%).

Técnicas diagnósticas no invasivas

Una aproximación racional al tratamiento de la insuficiencia cardíaca requiere de la estratificación del riesgo para identificar a aquellos pacientes

que tienen un riesgo para eventos cardiovasculares arritmogénicos fatales. La historia del paciente, incluidas una reanimación previa, síncope, palpitaciones, presíncope, la presencia y gravedad de la enfermedad cardíaca de base son de gran importancia. Muchas variables clínicas que sugieren disfunción del ventrículo izquierdo (VI) están relacionadas con muerte súbita, tales como la CF de la disnea, la presencia de congestión pulmonar y el tiempo de ejercicio. Una radiografía de tórax comúnmente muestra un crecimiento de las cavidades cardíacas y podría ser de ayuda para evaluar el edema pulmonar o la hipertensión venosa pulmonar. Pero otras informaciones también podrían ser de ayuda: un EKG anormal, incluido un infarto de miocardio antiguo, y las anormalidades de conducción, tales como el bloqueo de rama o signos de hipertrofia ventricular, son importantes. La ecocardiografía cuantifica el grado de disfunción ventricular previa. El Holter es una herramienta diagnóstica útil para la identificación de pacientes en riesgo. La TV no sostenida ha demostrado ser un marcador independiente del aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la TV no sostenida no identifica confiablemente el riesgo de muerte cardíaca súbita en el paciente porque este hallazgo se correlaciona con una mortalidad cardíaca total. La dispersión del QT aumenta en pacientes con hipertrofia del VI e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, fue relacionada con muerte cardíaca súbita solo en un estudio pequeño¹².

El EKG de señal promediada (Ekgsp) identifica potenciales tardíos originados en zonas de conducción lenta durante la activación ventricular normal. La identificación de estas áreas se asume como una medida de los sustratos arritmogénicos relacionados con el desarrollo de arritmias que comprometan la vida. Los análisis más comunes del Ekgsp son identificar señales de frecuencia alta extendidas hacia los complejos QRS normales. El Ekgsp se ha convertido en una herramienta útil que provee una evaluación no invasiva del riesgo de un evento arritmogénico, especialmente en pacientes con infarto de miocardio reciente. En los pacientes con riesgo alto de TV comparados con los que no lo tienen, dicho riesgo es independiente de la función ventricular izquierda y la presencia de TV no sostenida. Los potenciales tardíos están presentes en algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada, pero su papel como predictores de TV o muerte súbita cardíaca en estos pacientes es controvertido¹³. El Ekgsp es menos útil en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, y la ausencia de potenciales tardíos no necesariamente implica un riesgo bajo de muerte cardíaca súbita.

Técnicas diagnósticas invasivas

La arteriografía coronaria sigue siendo la prueba de diagnóstico estándar para identificar a los pacientes que tienen arteriopatía coronaria con posibilidad de revascularización. Si la enfermedad isquémica coronaria se descarta, la biopsia endomiocárdica podría ayudar al diagnóstico específico de enfermedades tales como la amiloidosis, sarcoidosis o hemocromatosis. La provocación de TV durante el estudio electrofisiológico se ha utilizado como guía para el manejo de los pacientes con eventos arritmogénicos sintomáticos. El resultado final más específico que identifica los pacientes en riesgo de una recurrencia es la inducción reproducible de una TV monomórfica sostenida. El papel de la estimulación eléctrica programada en la identificación de pacientes en insuficiencia cardíaca y TV monomórfica sostenida con riesgo de muerte cardíaca súbita sigue siendo controversial. Este parece ser un indicador pronóstico de ayuda en la cardiomiopatía isquémica, pero

tiene un valor limitado en la cardiomiopatía dilatada idiopática. Un análisis de 288 pacientes con cardiomiopatía dilatada demostró un valor predictivo negativo bajo de la estimulación eléctrica programada, que no identificó a 75% de los pacientes que presentaron muerte súbita¹⁴. Ello conllevó a una disminución en el uso de protocolos con medicamentos para inducción y supresión de la TV, y el papel del estudio electrofisiológico intracardíaco ha servido como guía para el uso del cardiodesfibrilador implantable (CDI) y la ablación con catéter en pacientes seleccionados con TV.

Tratamiento

El manejo óptimo de la insuficiencia cardíaca y el tratamiento de las enfermedades de base son de la mayor importancia¹⁵. La revascularización, en caso de ser necesaria, el uso de betabloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son todos esenciales para una terapia apropiada. Los desequilibrios electrolíticos son una amenaza en el manejo.

IECA

El segundo *Veterans Administration Heart Failure Trial* (V-HeFT II) es el único estudio que ha mostrado una reducción de la muerte súbita presumiblemente arrítmica asociada al tratamiento con IECA¹⁶. En general, se ha demostrado que los IECA mejoran el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁷. Esto es frecuente debido a una reducción de los niveles plasmáticos de norepinefrina, indicando un efecto benéfico en la activación simpática. Sin embargo, ocurre un efecto en el remodelamiento del ventrículo izquierdo que conlleva a una mejor preservación de la función y menor dilatación del ventrículo izquierdo.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores pueden recomendarse como terapia adyuvante de los IECA porque varios estudios han demostrado beneficios de la terapia beta bloqueadora en pacientes con insuficiencia cardíaca que permanecen sintomáticos a pesar de una terapia óptima, incluida la digoxina, los diuréticos y los IECA. Se ha demostrado que el carvedilol, un betabloqueador de tercera generación que combina el betabloqueo no selectivo, el alfa bloqueo y los efectos antioxidantes, reduce el riesgo de muerte y el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca. El metoprolol, un betabloqueador selectivo de segunda generación sin propiedades vasodilatadoras específicas, fue recientemente comparado con carvedilol. Ambos agentes betabloqueadores demostraron efectos beneficiosos paralelos en 67 pacientes con insuficiencia cardíaca estable sintomática asignados al azar para recibir tratamiento con carvedilol o metoprolol. Singh¹⁸ revisó estudios sobre infarto del miocardio y reportó que los betabloqueadores disminuyen la mortalidad total en 20% y la tasa de reinfarto en 40%. Los pacientes con cardiomiopatía no isquémica responden bien a la terapia betabloqueadora. Sin embargo, estos hallazgos deben tomarse con precaución, porque en muchos de los estudios sobre insuficiencia cardíaca, la confirmación diagnóstica se realizó de manera no invasiva.

Medicamentos antiarrítmicos

Las dos principales indicaciones de los medicamentos antiarrítmicos son la reducción de los síntomas y la mejoría del pronóstico. Las posibles estrategias para el tratamiento de las arritmias ventriculares en insuficiencia cardíaca se señalan en la (FIGURA 73.1) Existen pocos datos que respaldan

el uso de medicamentos antiarrítmicos como tratamiento profiláctico en pacientes con cardiopatía isquémica para mejorar la mortalidad. En presencia de insuficiencia cardíaca, los medicamentos antiarrítmicos tienen limitaciones graves a causa de una mayor disminución de la función ventricular que podría empeorar el pronóstico.

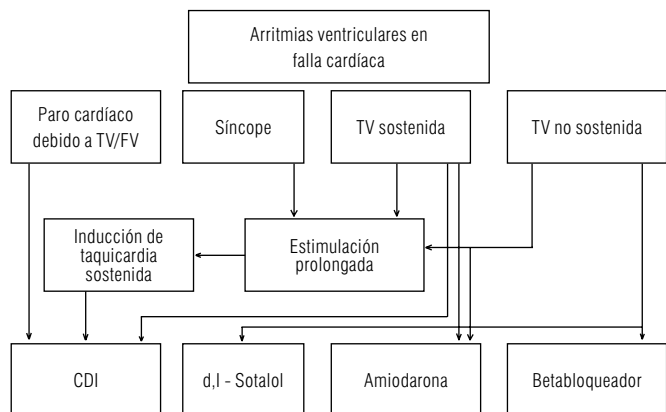


FIGURA 73.1 Algoritmo para el manejo de arritmias ventriculares en pacientes con falla cardíaca.

TV: taquicardia ventricular. FV: fibrilación ventricular. CDI: cardiodesfibrilador implantable.

Agentes bloqueadores de los canales de sodio

El problema principal de este grupo de medicamentos antiarrítmicos es que hay evidencia significativa de que pueden incrementar, más que disminuir, el riesgo global. El efecto inotrópico negativo de la flecainida, propafenona y encainida podría exacerbar la insuficiencia cardíaca y contraindicaría su uso en esos pacientes. El *Cardiac Arrhythmia Supresión Trial* (CAST)¹⁹ alertó a los cardiólogos que sospechaban que esto podría ser verdad, pero no fue ese el caso. En el CAST²⁰, la encainida y la flecainida incrementaron el riesgo relativo de muerte de los pacientes después de un infarto de miocardio de 2,64. Las razones para el incremento de la mortalidad son inciertas, pero los efectos proarrítmicos y la interacción con la isquemia son comunes. Datos experimentales recientes sugieren que la conducción lenta de la flecainida aumenta en el escenario de la dilatación ventricular²¹.

Sotalol

En pacientes con TV sostenida, la eficacia del d,l-Sotalol es considerablemente mayor que la de los agentes de la clase I²². El estudio *Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring* (ESVEM)²³ evaluó siete medicamentos antiarrítmicos (imipramina, procainamida, mexiletina, quinidina, pirlmenol, propafenona y sotalol) en pacientes con TV inducible y más de 10 extrasístoles ventriculares por hora documentadas en el Holter. Los pacientes en quienes no se logra inducir la TV con el d,l-Sotalol tienen poca recurrencia y una baja mortalidad, lo cual se reproduce en los pacientes con disfunción ventricular comparados con quienes recibieron agentes de la clase I. En contraste, el estudio *Survival With Oral D-Sotalol* (SWORD) no mostró beneficios en la sobrevida con el uso de d-Sotalol en más de 3.000 pacientes con infarto del miocardio previo y disfunción ventricular izquierda²⁴. El estudio fue suspendido prematuramente porque la mortalidad fue de 4,6% en el grupo de d-Sotalol frente a 2,7% en el grupo placebo. Por

lo tanto, se especula que el componente betabloqueador del d,l-Sotalol es el beneficioso y no el componente de la clase III. Los efectos secundarios serios del d,l-Sotalol incluyen deterioro de la insuficiencia cardíaca, bradiarritmias e hipotensión. Los eventos proarrítmicos, tales como la *torsades de pointes*, pueden desencadenarse fácilmente con el sotalol en modelos experimentales, lo cual ocurre en 5% de los pacientes²⁵.

Amiodarona

La amiodarona, más que prolongar la repolarización tiene efectos adicionales en lo referente a las corrientes de ingreso de sodio y de las propiedades simpáticas. Es el único medicamento que ha demostrado tener efectos benéficos sobre la mortalidad y reducir el número de muertes por arritmias en pacientes con compromiso de la función ventricular izquierda. En el estudio *Cardiac Arrest Study in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation* (Cascade)²⁶, los pacientes con paro cardíaco previo (enfermedad arterial coronaria en 82% de los pacientes, con fracción de eyección ventricular izquierda de 0,35, 45% con una historia de insuficiencia cardíaca) fueron asignados al azar a amiodarona o terapia guiada por el resultado del estudio electrofisiológico. Las tasas de sobrevida cardíaca a dos años fueron de 82% para el grupo de amiodarona y de 69% para la terapia guiada con antiarrítmicos de la clase I. En el estudio *Congestive Heart Failure* (CHF-STAT) y en el del Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (Gesica), los pacientes con disfunción sistólica ($FE < 0,35$) e insuficiencia cardíaca sin historia de TV sostenida fueron asignados al azar a placebo y a dosis bajas de amiodarona. En el brazo abierto del estudio Gesica²⁷ se documentó una disminución de la mortalidad de 28% y de 27% de la mortalidad por muerte cardíaca súbita en 516 pacientes con insuficiencia cardíaca. Es de resaltar que menos de 40% de los pacientes enrolados presentaban infarto de miocardio previo, cuando casi un tercio cursaban con cardiomiopatía alcohólica y 10% presentaban enfermedad de Chagas. En contraste, en el CHF-STAT, estudio doble ciego, no se encontró mejoría en la sobrevida, aunque la amiodarona generó una marcada supresión de las arritmias ventriculares. Entre las posibles explicaciones para las discrepancias entre los resultados se pueden mencionar que la tasa de abandonos del CHF-STAT fue mucho mayor comparada con la del Gesica y que el Gesica no fue ciego. Además, el efecto favorable de la amiodarona podría verse limitado a los pacientes con cardiomiopatía no isquémica que en su mayoría fueron del Jessica, aunque hubo una pequeña minoría en el CHF-STAT²⁸. El *European Myocardial Infarct Amiodarone* (Emiat)²⁹ y el *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial* (Camiat)³⁰ también reportaron resultados neutros en pacientes después del infarto agudo de miocardio que fueron incluidos tanto por causa de una baja fracción de eyección (Emiat) o la presencia de frecuentes contracciones prematuras o TV no sostenidas repetitivas (Camiat). Los estudios compararon la amiodarona frente a placebo o terapia médica estándar, y recientemente fueron combinados en un metanálisis³¹. Este mostró un pequeño beneficio significativo de la amiodarona, con una reducción de 13% en la mortalidad total, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca.

Cardiodesfibrilador implantable

Hay un incremento en la evidencia de que el CDI es el mejor tratamiento para prevenir la muerte cardíaca súbita por TV o FV. Los modernos

dispositivos con marcapasos también ofrecen protección contra las bradiarritmias. El papel de los CDI en la reducción de la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido muy controversial, pues se ha llegado a argumentar que pacientes salvados de la muerte cardíaca súbita podrían morir por la progresión de la insuficiencia cardíaca. Böcker y colaboradores³² recientemente demostraron que los beneficios derivados del CDI se persisten en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque los mayores beneficios ocurren en pacientes con CF I, también en los pacientes que presentaron CF III durante el implante, y que previamente habían presentado CF IV, el beneficio del CDI puede demostrarse. Los estudios multicéntricos no enfocados específicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero si en aquellos con fracción de eyección baja, tales como el *Defibrillator Implantation Trial* (Madi)³³ y el *Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator* (AVID)³⁴ también demostraron un beneficio significativo en pacientes tratados con CDI.

Estudios de cardiodesfibriladores implantables para prevención secundaria de muerte cardíaca súbita: AVID, Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) y Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)

El AVID fue el primer estudio multicéntrico con asignación aleatoria que comparó la terapia con CDI con el tratamiento con medicamentos antiarrítmicos en pacientes con muerte cardíaca súbita documentada por TV o FV sintomática. En este estudio, 1.016 pacientes con TV o FV documentada fueron asignados al azar a CDI o tratamiento con medicamentos antiarrítmicos, casi exclusivamente amiodarona. La mortalidad del grupo tratado con medicamentos antiarrítmicos fue de 17,7%, 25,3% y 35,9% después de 1, 2, y 3 años, respectivamente. La tasa de muerte total se redujo significativamente, 39%, en el grupo de CDI después del primer año, y en 27% y 31% después del segundo y tercer año, respectivamente. El CIDS³⁵ y el CASH³⁶ reclutaron cohortes de pacientes similares al AVID. El CIDS asignó al azar a 659 pacientes con TV sintomática, muerte súbita abortada, o síncope en la presencia de TV inducible a tratamiento con CDI o amiodarona. La mortalidad a dos años en el brazo de medicamentos fue aproximadamente de 22%. Hubo una reducción en la tasa de muerte total con la implantación de CDI (reducción del riesgo en 19,63% a los 3 años), pero no fue un resultado estadístico significativo ($p = 0,07$). Una razón podrían haber sido las tasas altas de cruce, con 30% en el grupo de CDI y 22% en el grupo de amiodarona. En el CASH, un total de 346 pacientes con una historia de paro cardíaco fue asignado al azar a CDI o tratamiento con metoprolol, amiodarona o propafenona. El grupo de propafenona fue suspendido en 1992 después de un análisis preliminar que demostró un exceso en la mortalidad de los pacientes asignados al grupo de propafenona comparado con el de CDI. El brazo de metoprolol, el brazo de amiodarona y el grupo de CDI continuaron hasta diciembre de 1997. El CASH demostró un 37% de beneficio en la sobrevida de los pacientes que recibieron los CDI comparados con quienes recibieron metoprolol o amiodarona a 2 años ($p = 0,04$).

Inexplicablemente, ambos medicamentos fueron igualmente efectivos. A los dos años, la mortalidad de estos brazos fue de 19,6%. Es de resaltar que la fracción de eyección de los pacientes en CASH (0,46) fue mucho mayor que en AVID (0,32) o CIDS (0,34), posiblemente debido al hecho de que no se incluyeron pacientes con TV sostenida.

Estudios de cardiodesfibriladores implantables para prevención primaria de muerte cardíaca súbita: Madit, *Coronary Artery Bypass Graft-patch y Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (Mustt)

El Madit fue el primer estudio que demostró un beneficio en pacientes con cardiopatía coronaria y disfunción ventricular izquierda. El estudio reclutó pacientes con antecedente de infarto de miocardio (en 75% de los pacientes, el intervalo entre el infarto y el ingreso fue de más de 6 meses) con una fracción de eyección menor de 0,36, TV no sostenida y TV inducibles (no suprimibles con antiarrítmicos clase I). Durante un seguimiento promedio mayor de 27 meses, el riesgo de muerte se redujo en 54%. El estudio *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG)-Patch³⁷ (CDI vs. terapia antiarrítmica no específica - los otros estudios compararon el CDI con los medicamentos antiarrítmicos - para la profilaxis primaria de muerte cardíaca súbita) en pacientes con disfunción ventricular izquierda programados para revascularización miocárdica quirúrgica electiva demostró un efecto neutral. El estudio *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (MUSTT) se realizó para determinar si la terapia antiarrítmica guiada por un estudio electrofisiológico puede disminuir el riesgo de paro cardíaco en pacientes con TV no sostenidas, disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor de 40%) y cardiopatía coronaria³⁸. Un total de 2.002 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento conservador (IECA y/o betabloqueador) o al tratamiento guiado por electrofisiología usando la siguiente secuencia de medicamentos: propafenona o sotalol (primer paso), agente tipo IA y mexiletina o CDI, u otro agente del primer paso (paso 2), o amiodarona, CDI, u otro del paso 1 o agente 2 (paso 3). Los pacientes continuaban al siguiente paso si el estudio electrofisiológico inducía TV. La tasa de mortalidad a los 24 meses y 60 meses demostró un beneficio significativo en el grupo de terapia antiarrítmica (12% y 25%, respectivamente) comparado con el grupo conservador (18% y 32%, respectivamente). En un análisis de subgrupo, los pacientes que recibieron un CDI evolucionaron mejor que cualquier otro grupo; a los 60 meses, 92% permanecía vivo.

Marcapaso bicameral y ventricular multisitio

Hochleitner y colaboradores³⁹ enfocaron su interés en el campo experimental y clínico en la mejoría de la función ventricular por estimulación DDD secuencial AV. Hochleitner y colaboradores estudiaron 16 pacientes refractarios a los medicamentos, con insuficiencia cardíaca en estado terminal CF III y IV, a quienes se implantó marcapasos AV sincrónicamente en un intervalo AV fijo a 100 msg. Se reportó una dramática mejoría en la CF y la fracción de eyección después de 2 a 14 días. La estimulación sincrónica AV suprime y facilita el volumen de eyección óptimo para un tiempo apropiado de contracción auricular. Sin embargo, los resultados agudos y crónicos permanecen controversiales. Mientras algunos estudios reportaron mejoría clínica y hemodinámica, explicadas por un aumento en el tiempo de llenado y reducción de la insuficiencia tricuspídea y mitral, otros no han demostrado estos beneficios⁴⁰. También se ha reportado que la estimulación ventricular multisitio está asociada con beneficios hemodinámicos agudos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los cuales no tuvieron indicación de marcapaso por bradicardia. Es necesario seguir investigando sobre el beneficio potencial de la sincronía AV y/o estimulación ventricular multisitio sobre el sustrato arritmogénico en la insu-

ficiencia cardíaca. El estudio Ventak CHF usó un CDI diseñado para proveer una terapia con marcapaso biventricular combinado con el tratamiento de la TV⁴¹. A todos los pacientes se les implantó un CDI convencional y se les administró la terapia para la insuficiencia cardíaca durante el estudio y fueron asignados al azar en dos periodos a marcapasos biventricular o a no implantarlo durante intervalos de tres meses. Higgins y colaboradores⁴² presentaron un estudio en el que reportaron que los choques apropiados del CDI para TV fueron menos comunes con marcapaso biventricular. Por lo tanto, una mejoría de la CF podría correlacionarse con una disminución en la frecuencia de los choques por CDI. Recientemente, el estudio *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure* (Companion)⁴³ evaluó en forma aleatoria el tratamiento farmacológico óptimo, el tratamiento farmacológico óptimo más terapia de resincronización biventricular cardíaca y la terapia farmacológica más la resincronización biventricular con CDI. Los resultados de este estudio mostraron que el marcapaso biventricular más la terapia farmacológica fue mejor que la terapia farmacológica, pero solo la terapia farmacológica óptima con resincronización biventricular y el CDI redujeron significativamente la mortalidad. Este estudio no planteó como requisito que la causa de la insuficiencia cardíaca fuera cardiopatía isquémica. El papel exacto del marcapaso biventricular en subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca requiere aún de evaluación. Algunos datos sugieren que el marcapaso biventricular solo puede no generar beneficios clínicos en pacientes con infartos de miocardio anteriores extensos, y no es claro si los pacientes con insuficiencia biventricular mejoran. No está claro si la adición de un CDI a la resincronización biventricular puede mejorar la mortalidad porque dichos pacientes frecuentemente están en CF III o IV, y la muerte arrítmica es menos común que la muerte por insuficiencia de bomba o insuficiencia electromecánica. Finalmente, existen otros estudios todavía incompletos que están tratando de evaluar el uso de los cardiodesfibriladores en pacientes con insuficiencia cardíaca. El más importante es el *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT)⁴⁴. Este estudio asignó aleatoriamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca que recibían terapia médica estable a terapia farmacológica óptima, a terapia farmacológica óptima más amiodarona, o a terapia farmacológica óptima más CDI. Los resultados de este estudio pueden evaluar algunos de los problemas planteados por el MADIT II⁴⁵, aunque no sería sorprendente que los resultados fueran comparables con los del MADIT II, mostrando un beneficio absoluto pequeño, pero con 30% de reducción en el riesgo relativo.

En el estudio SCD-HeFT se documentó que en los pacientes con CF II o III y FEVI $\leq 0,35$, la amiodarona no tiene efecto favorable en la supervivencia, mientras que la terapia con CDI unicameral reduce la mortalidad total en 23%. Los resultados no cambiaron de acuerdo a la causa (isquémica y no isquémica) de la insuficiencia cardíaca, pero sí con respecto a la CF, siendo significativa la disminución en los pacientes en CF II.

Ablación con catéter o tratamiento quirúrgico de las taquiarritmias ventriculares

La ablación con catéter podría ser una opción adyuvante, pero raramente curativa, para el grupo de pacientes con TV incesante o refractaria (pacientes con choques múltiples por el CDI debido a TV). La ablación con catéter ha sido aplicada exitosamente en TV por cardiopatía isquémica. Los criterios de

mapeo incluyen entrenamiento oculto, potenciales mediodiastólicos, activación endocárdica temprana, y mapeo con estimulación eléctrica, especialmente en sitios con potenciales tardíos o fragmentados registrados durante el ritmo sinusal. Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la TV podrían ser efectivas en pacientes con TV sostenida por cardiopatía coronaria, especialmente con aneurisma discreto ventricular izquierdo y TV monomórfica inducible. Borggreve y colaboradores⁴⁶ evaluaron 665 pacientes incluidos en un registro y reportaron solo 17% de procedimientos fallidos cuando se usó el enfoque guiado por mapeo. Este estudio no mostró específicamente el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, en quienes se presenta una mortalidad perioperatoria alta. Los resultados son pobres en pacientes con cardiomiopatía no isquémica, principalmente porque los ventrículos con daño difuso se han asociado con varios sitios potenciales de TV.

Tratamiento de la fibrilación auricular

Debido a que la FA en pacientes con insuficiencia cardíaca puede incrementar la mortalidad cardíaca, la cardioversión a ritmo sinusal se considera un reto importante (**FIGURA 73.2**). Sin embargo, no hay evidencia de que la restauración a ritmo sinusal mejore la sobrevida de pacientes con FA. El estudio *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (Afirm) demostró que los pacientes en control de la respuesta ventricular tienen menor mortalidad, aunque no más significativa que los pacientes en el grupo de mantenimiento del ritmo sinusal⁴⁷. En pacientes con aleteo auricular recurrente, la inducción del bloqueo completo de la conducción en el istmo cavotricuspidé entre el anillo tricuspídeo y la vena cava inferior por ablación con radiofrecuencia ha mostrado ser un predictor excelente de la no recurrencia de arritmias. Sin embargo, sigue siendo controversial si la ablación del istmo reduce la tasa de recurrencia de FA en pacientes con aleteo auricular o con FA.

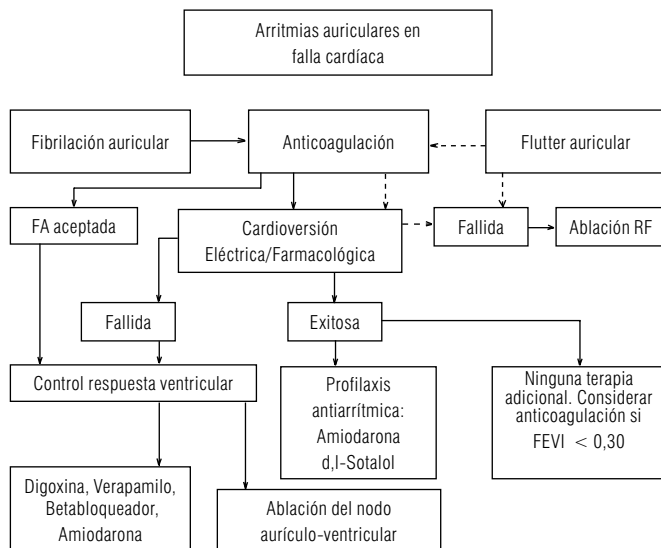


FIGURA 73.2 Algoritmo para el manejo de la fibrilación auricular (FA) y del Flutter auricular en pacientes con falla cardíaca.

FA: fibrilación auricular. RF: radiofrecuencia

Aunque existe una recurrencia alta de FA y/o aleteo auricular, la restauración del ritmo sinusal podría intentarse primero por cardioversión eléctrica sincrónica, para el caso de episodios de FA durante más de 48 horas, y anticoagulantes con warfarina durante 3 semanas antes y 4 semanas después

de la cardioversión. El riesgo de recurrencia después de la cardioversión exitosa se ha asociado con la dilatación de la aurícula izquierda, lo cual se ha encontrado en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, antes o después de la cardioversión eléctrica, los agentes antiarrítmicos, como los bloqueadores de los canales de sodio, frecuentemente se administran para prevenir la recidiva de la FA. La disopiramida debería usarse con precaución a causa de su potencial efecto inotrópico negativo. La eficacia de los agentes clase IC para mantener el ritmo sinusal es de 50% en pacientes con FA crónica o paroxística. La terapia con drogas clase I se asocia con un riesgo significativo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción, y la mayor parte de tales drogas antiarrítmicas incrementa el riesgo de proarritmia. El sotalol puede usarse exitosamente para mantener el ritmo sinusal en aproximadamente 50% de los pacientes con FA refractaria. El sotalol también controla la frecuencia ventricular, debido a su propiedad betabloqueadora. Las dosis bajas de amiodarona son más efectivas para mantener el ritmo sinusal comparadas con los medicamentos clase I o con el sotalol. La amiodarona restauró el ritmo sinusal en 87% de 25 pacientes con FA, de los cuales 87% permaneció en ritmo sinusal durante un año de seguimiento. La amiodarona raramente se asocia con descompensación de la insuficiencia cardíaca o proarritmia, y cada una ocurre en menos de 4% de los pacientes anualmente⁴⁸.

Si el ritmo sinusal no puede mantenerse, la respuesta ventricular se ha controlado al desacelerar el nodo AV (digoxina y/o verapamilo/diltiazem, betabloqueadores). El verapamilo y los betabloqueadores deben usarse con precaución en la insuficiencia cardíaca debido a sus efectos inotrópicos negativos. Sin embargo, los betabloqueadores pueden ser los candidatos para el control de la respuesta ventricular por su beneficio en cuanto a la mortalidad. La digoxina no es muy efectiva porque sus efectos vagomiméticos pueden verse contrarrestados por el incremento tonoadrenérgico. Para pacientes en quienes la respuesta ventricular alta es de difícil control, la amiodarona podría incrementar la refractariedad del nodo AV, lo cual puede ser beneficioso. Finalmente, si la cardioversión es insuficiente, los pacientes permanecen sintomáticos, y la respuesta ventricular no se controla a pesar de los antiarrítmicos, por lo que se recomienda la ablación del nodo AV con el implante de marcapaso VVI⁴⁹.

Pronóstico

A pesar de los avances recientes en el manejo de la insuficiencia cardíaca, persiste una mortalidad alta, y más de 40% de las muertes son súbitas. Los pacientes que han sido reanimados de la muerte cardíaca súbita mantienen el riesgo de recurrencia de las arritmias, independientemente de la enfermedad cardíaca de base. Esto se ha demostrado en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática e isquémica, e incluso en pacientes con corazones aparentemente normales. Los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda baja tienen un riesgo alto de muerte súbita cardíaca. Si la fracción de eyección es mayor de 0,40, el riesgo de muerte súbita es bajo. Ni las arritmias ventriculares ni cualquier otra variable han demostrado servir para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte cardíaca súbita que de muerte no súbita. El tratamiento actual para prevenir arritmias letales no es efectivo en la mayoría de los casos y puede ser proarritmico. Por lo tanto, el CDI ha ganado amplia aceptación como tratamiento de elección para la TV que comprometa la vida de los pacientes con función ventricular baja. Sin embargo, todavía es

motivo de controversia si la mortalidad cardíaca global puede mejorarse, especialmente en pacientes con estados avanzados de insuficiencia cardíaca.

Referencias

- Pogwizd SM. Focal mechanisms underlying ventricular tachycardia during prolonged ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:1441-58.
- Näbauer M, Käb S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;37:324-34.
- Lakatta EG. Functional implications of spontaneous sarcoplasmic reticulum Ca (2+) release in the heart. *Cardiovasc Res* 1992;26:193-214.
- Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-95.
- Chidsey C, Harrison D, Braunwald E. The augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962;267:650-4.
- Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Muhlenkamp S, Wichter T, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:487-95.
- Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: Prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 1985;55:146-51.
- Morady F, Shen EN, Bhandari A, Schwartz AB, Scheinman MM. Clinical symptoms in patients with sustained ventricular tachycardia. *West J Med* 1985;142:341-4.
- Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675-80.
- Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: The V-HeFT studies. *Circulation* 1993;87:102-10.
- Middlekauff HR, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8.
- Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9.
- Meinertz T, Treese N, Kasper W, Geibel A, Hofmann T, Zehender M, et al. Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by programmed electrical stimulation. *Am J Cardiol* 1985;56:337-41.
- Wilber DJ. Evaluation and treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:23-31.
- The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- Pfeffer MA, Braunwald L, Moio LA, Basta L, Braun EDzh, Kaddi TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- Singh BN. Advantages of beta blockers *versus* antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:9C-20C.
- Epstein AE, Bigger JT Jr, Wyse DG, Romhilt DW, Reynolds-Haertle RA, Hallstrom AP. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324:781-8.
- Eckardt L, Haverkamp W, Gottker U, Madeja M, Johna R, Borggreffe M, et al. Divergent effect of acute ventricular dilatation on the electrophysiologic characteristics of d,l-sotalol and flecainide in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:366-83.
- Salerno DM, Gillingham KJ, Berry DA, Hodges M. A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations: A meta-analysis. *Am Heart J* 1990;120:340-53.
- Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:445-51.
- Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H y cols. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
- Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1:1142-7.
- Greene HL. The CASCADE study: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. *Am J Cardiol* 1993;72:70F-4F.
- Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.
- Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:2128-34.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
- Connolly S, Cairns J, Gent M. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
- Bocker D, Banch D, Heinecke A, Weber M, Brunn J, Hammel D, et al. Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 1998;98:1636-43.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
- McAnulty J, Halperin B, Kron J. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): Study design and organization. *Am J Cardiol* 1993;72:103F-8F.
- Cappato R, Siebels J, Schneider M. Cardiac arrest: Antiarrhythmic drugs *versus* therapy ICD. *New Trends Arrhythmias* 1993;9:377-83.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
- Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, et al. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:215-26.
- Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, Gschntzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1320-5.
- Shinbane JS, Chu E, DeMarco T. Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1295-1300.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994;17:1974-9.
- Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Bakdach H, Mundler O, et al. Multisite pacing for endstage heart failure: Early experience. *PACE* 1996;19:1748-57.
- Josephson M, Wellens HJJ. Implantable Defibrillators and sudden Cardiac Death. *Circulation* 2004;109:2685-91.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for congestive Heart Failure. *N Engl J Med*.2005;352(3):225-37.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*.2002;346:877-83.
- Borggreffe M, Podczek A, Ostermeyer J, et al. The Surgical Ablation Registry. Long term results of electrophysiological guided antitachycardias: A collaborative report on 665 patients. In Breithardt G, Borggreffe M, Zipes DP, eds: *Nonpharmacological Therapy of Tachyarrhythmias*. Futura Publishing Co., Inc., Mount Kisco, NY, 1987, p.109-32.
- The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA, Stevenson LW. Amiodarone and *torsades de pointes* in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:499-502.
- Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: Effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:543-7.



Terapia de resincronización cardíaca

CARLOS A. GÓMEZ ECHEVERRI, MD
CARLOS A. RESTREPO JARAMILLO, MD

Introducción

La falla cardíaca continúa siendo uno de los mayores problemas cardiovasculares y se estima que afecta alrededor de 22 millones de personas en el mundo. El manejo de dicha patología genera los mayores costos en el sistema de salud en países como Estados Unidos de Norteamérica. Está asociada con una alta morbilidad y es una de las principales causas de hospitalización en pacientes mayores de 65 años¹. El desarrollo de la falla cardíaca se caracteriza por cambios progresivos en la conformación estructural del corazón (remodelación) y el deterioro de la función ventricular.

Aproximadamente en el 30% de los pacientes con falla cardíaca crónica, el proceso de deterioro no solo afecta a la contractilidad miocárdica, sino también al sistema de conducción eléctrica y altera de esta manera el inicio de la sístole ventricular derecha e izquierda^{2,3}. Esta alteración en la sincronía intraventricular se observa en el electrocardiograma de superficie como un complejo QRS de más de 120 mseg de duración. Algunos autores han propuesto que este retardo en la conducción intraventricular puede deteriorar aún más la capacidad de expulsión de sangre por parte del corazón en falla y así empeorar la severidad del flujo regurgitante a través de la válvula mitral⁴⁻⁶. El hallazgo de un retardo en la conducción intraventricular se ha asociado con la inestabilidad clínica y mayor riesgo de muerte en pacientes con falla cardíaca^{7,8}.

Estudios realizados con mediciones hemodinámicas e imágenes de medicina nuclear demuestran que el retardo en el QRS, principalmente en el bloqueo de la rama izquierda del haz de His (BRIHH), crea una falta de sincronía eléctrica y mecánica en pacientes con función ventricular izquierda deprimida. Un retardo en la activación y una propagación no homogénea del impulso eléctrico en el ventrículo izquierdo llevan a una reducción en el volumen latido, en la fracción de expulsión y en el tiempo de expulsión aórtico⁹⁻¹¹. Se ha observado, además, que la estimulación simultánea del ventrículo derecho e izquierdo o la estimulación del ventrículo izquierdo solo resulta en un patrón de contracción más homogéneo (resincronización).

Con base en estas observaciones, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) se ha estudiado intensamente para aclarar los beneficios hemodinámicos y clínicos en los pacientes con falla cardíaca avanzada. Una gran cantidad de evidencia, basada en estudios prospectivos aleatorizados y controlados, soporta la eficacia clínica y la seguridad de la TRC en pacientes con falla cardíaca moderada a severa.

El primer marcapasos con estimulación biventricular fue implantado en 1994 y la terapia fue aprobada por la FDA en el año 2001.

La terapia de resincronización cardíaca consiste en la implantación de un marcapasos con la capacidad de estimular tres cavidades (aurícula derecha, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo). Su modo de implantación es similar al de un marcapasos convencional, el cual se realiza en la región subclavia, ya sea por punción de la vena subclavia o por disección de la vena cefálica o ambos abordajes. Se introducen los electrodos de la aurícula derecha y el ventrículo derecho de la forma convencional. Para el implante del electrodo ventricular izquierdo se utiliza el sistema de drenaje venoso del corazón el cual desemboca en la región posterior e inferior de la aurícula derecha. Allí se realiza una venografía del seno coronario se observa la disposición del árbol venoso, y se escoge una de sus ramas laterales o posterolaterales (**FIGURAS 74.1 y 74.2**).

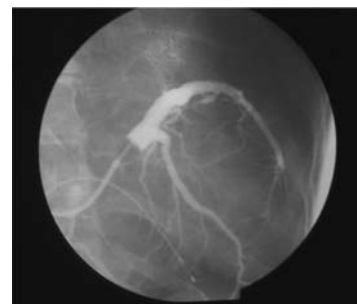


FIGURA 74.1 Venografía del seno coronario.

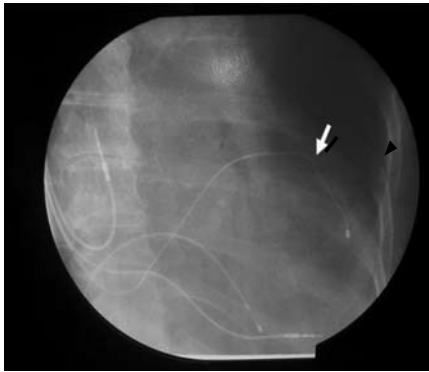


FIGURA 74.2 Electrodo para estimulación ventricular izquierda, localizado en vena lateral (flecha).

Mecanismos de acción de la TRC

En la actualidad se reconocen cuatro niveles de anomalías electro-mecánicas que pueden ser tratados con la TRC y son los siguientes: 1) retardo en la conducción auriculoventricular, 2) retardo interventricular, 3) retardo intraventricular y 4) el más recientemente descrito retardo intramural¹². El efecto de la TRC en el retardo intramural no ha sido estudiado en su totalidad aún.

La estimulación ventricular izquierda temprana o la estimulación biventricular sincronizada con la aurícula en pacientes con falla cardíaca y retardo en la conducción ventricular, puede resincronizar el patrón de activación ventricular, actuando como un “bypass” eléctrico y coordinando la contracción ventricular. La optimización del intervalo auriculoventricular (intervalo AV) también mejora la sincronía mecánica auriculoventricular y desaparece el gradiente diastólico ventriculoatrial, también llamado regurgitación mitral presistólica, la cual se observa en asociación con la disincronía ventricular y cuya consecuencia es la prolongación del tiempo de llenado ventricular. La estimulación desde la pared lateral del ventrículo izquierdo, en la proximidad del músculo papilar posterior, produce una activación temprana de esa región y disminuye la regurgitación mitral. La optimización de las condiciones de carga ventricular que genera la TRC mejora la eficiencia miocárdica e incrementa la función sistólica con muy poco efecto sobre la función diastólica.

Efecto de la TRC en la remodelación cardíaca

Los agentes farmacológicos, como los betabloqueadores o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), han demostrado el beneficio de revertir la remodelación ventricular, con lo cual se mejora la geometría ventricular, su función y disminuye la morbilidad en pacientes con falla cardíaca. La TRC también revierte la remodelación ventricular por medio de diferentes mecanismos incluyendo la redistribución de la carga regional ventricular, reducción o abolición de la regurgitación mitral, reducción de la actividad simpática, incremento en la actividad parasimpática y otros mecanismos. Es de anotar que la TRC ha sido implementada en pacientes

con tratamiento farmacológico óptimo para falla cardíaca (IECA, betabloqueadores, diuréticos y en algunos casos espironolactona), sin embargo, datos del estudio Miracle (*Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation*) han mostrado reversión de la remodelación aun en pacientes que no reciben betabloqueadores¹³.

La estimulación biventricular mejora la hemodinámica en pacientes con falla cardíaca y BRIHH incrementando el gasto cardíaco y disminuyendo las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. La mejoría hemodinámica empieza casi inmediatamente después de iniciar la estimulación¹⁴ y se refleja en la sensación de bienestar del paciente. Es importante resaltar que la TRC mejora la función sistólica sin aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, a diferencia de algunos fármacos inotrópicos que incrementan el consumo de oxígeno de manera proporcional al incremento del desempeño contráctil¹⁴. En la **TABLA 74.1** se enumeran algunos de los efectos de la TRC.

TABLA 74.1	Efectos de la TRC
Mejoría	
Función sistólica. Clase funcional de NYHA. Capacidad de ejercicio. Eficiencia en la respiración. Calidad de vida. Metabolismo miocárdico.	
Reducción	
Consumo miocárdico de oxígeno. Regurgitación mitral y tricuspídea. Volúmenes ventriculares. Tasa y duración de hospitalizaciones. Mortalidad.	
Consecuencia fisiopatológica	
Reducción de catecolaminas circulantes. Reducción de citoquinas circulantes. Reducción de péptido natriurético auricular. Reajuste del sistema renina angiotensina aldosterona (SRRA). Masa ventricular izquierda. Disminución en la frecuencia de arritmias. Disminución en la incidencia de fibrilación auricular. Reducción de actividad simpática y aumento en actividad parasimpática.	

Estudios clínicos en terapia de resincronización cardíaca

En la **TABLA 74.2** se resumen algunos de los estudios (aleatorizados y controlados) de resincronización cardíaca. Aunque algunos de los primeros estudios observacionales se realizaron con electrodos epicárdicos para la estimulación del ventrículo izquierdo, los más recientes se han realizado con electrodos especialmente diseñados para ser introducidos a través del seno coronario, a una de las venas cardíacas más distales para estimular la pared libre del ventrículo izquierdo. Este abordaje evita la necesidad de una toracotomía y por lo tanto es más seguro para estos pacientes con falla cardíaca que son tan frágiles hemodinámicamente.

TABLA 74.2		Estudios de resincronización cardíaca	
Estudio	Diseño	Pacientes	Resultados
Mustic	Estudio europeo, ciego, aleatorizado, cruzado.	Grupo I: 47 pacientes con falla cardíaca clase III de NYHA** en ritmo sinusal. Grupo II: 41 pacientes en FA* con respuesta ventricular lenta.	Mejoría en capacidad de ejercicio (caminata de 6 minutos), clase de NYHA y calidad de vida en pacientes en ritmo sinusal. En los pacientes en FA el resultado no fue tan importante.
Miracle	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado, paralelo controlado.	453 pacientes con cardiopatía dilatada de origen isquémico o idiopático, clase funcional III o IV de NYHA y trastorno de conducción intraventricular.	Mejoría en capacidad de ejercicio, clase de NYHA, calidad de vida, función y estructura cardíaca (por Eco), reducción en deterioro de la falla y medida compuesta de morbilidad y mortalidad.
Miracle icd	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo controlado.	560 pacientes con cardiopatía dilatada de origen isquémico o idiopático, clase funcional II-IV de NYHA, trastorno de conducción intraventricular e indicación de cardiodesfibrilador implantable.	Mejoría significativa en capacidad de ejercicio, clase de NYHA, calidad de vida y respuesta clínica compuesta en pacientes en clase III y IV. Resultados en clase II aún no reportados.
Contak cd	Prospectivo, aleatorizado, cruzado, paralelo controlado.	581 pacientes con cardiopatía dilatada de origen isquémico o idiopático (248 pacientes en fase cruzada de 3 meses y 333 pacientes en fase paralela controlada de 6 meses), falla cardíaca sintomática ($FE \leq 35\%$), e indicación de cardiodesfibrilador implantable.	Tendencia a la disminución en morbilidad/mortalidad, mejoría en capacidad de ejercicio, calidad de vida y clase de NYHA.
Companion	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado.	1520 pacientes con cardiopatía dilatada, clase III-IV de NYHA y trastorno de conducción intraventricular recibiendo una de 3 terapias: terapia farmacológica sola, terapia farmacológica más TRC, terapia farmacológica más TRC y cardiodesfibrilador implantable.	Reducción significativa en el punto final primario de mortalidad de cualquier causa más toda causa de hospitalización.
Care hf	Multicéntrico, prospectivo, internacional, aleatorizado.	803 pacientes con falla cardíaca moderada a severa, disfunción ventricular izquierda severa, $QRS \geq 120$ mseg y disincronía (en ecocardiografía), con adecuado tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a terapia farmacológica óptima y terapia farmacológica óptima asociada a terapia de resincronización cardíaca.	La resincronización cardíaca mejoró los síntomas y la calidad de vida y redujo las complicaciones y el riesgo de muerte en pacientes con falla cardíaca y disincronía cardíaca. Estos beneficios son adicionales a los obtenidos con el tratamiento farmacológico óptimo.

* FA: fibrilación auricular.

** NYHA: New York Heart Association.

Mustic

En el estudio Mustic (estudio ciego, aleatorizado, cruzado) se incluyeron pacientes en ritmo sinusal, sin indicación de marcapasos, falla cardíaca clase funcional III de NYHA, terapia farmacológica óptima, $FE < 35\%$, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 60 mm, trastorno de conducción intraventricular ($QRS > 150$ mseg) y caminata de 6 minutos < 450 m.

Cada fase del estudio duró 3 meses. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a terapia de resincronización cardíaca o marcapasos apagado y luego cruzados a los 3 meses para la otra forma de terapia. El punto final primario fue el cambio en la caminata de los 6 minutos, y los puntos finales secundarios incluyeron cambio en la calidad de vida, clase de NYHA, hospitalizaciones, deterioro de la falla cardíaca, mortalidad total y preferencia del paciente por el modo de estimulación cardíaca. Se observó mejoría significativa en todos estos puntos. Por ejemplo, durante la fase de estimulación, el promedio de la caminata de 6 minutos fue un 23% mayor que en la fase de no estimulación ($p < 0,001$)¹⁵.

Miracle

Este fue el primer estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo controlado, diseñado para validar los resultados de los estudios previos de resincronización cardíaca. Los puntos finales primarios fueron la clase funcional de NYHA, calidad de vida y la caminata de 6 minutos. Los puntos finales secundarios incluyeron desempeño cardiopulmonar al ejercicio, niveles de citoquinas y neurohormonas, duración del QRS, estructura y función cardíaca, así como otras medidas de deterioro de la falla cardíaca.

El estudio Miracle se inició en octubre de 1998 y concluyó a finales de 2000. Se estudiaron 453 pacientes con síntomas de falla cardíaca de moderados a severos con una $FE < 35\%$ y una duración del QRS > 130 mseg. Fueron asignados de manera aleatoria y doble ciego a TRC ($n=228$) o grupo control ($n=225$) por 6 meses, continuando con terapia farmacológica convencional. Los pacientes asignados a TRC, comparados con el grupo control, mostraron mejoría significativa en calidad de vida (-18 vs. -9 puntos, $P=0,001$), caminata de 6 minutos (+39 vs. 10 mts, $P=0,005$), clase funcional de NYHA (-1 vs. 0, $P < 0,001$), tiempo de ejercicio en banda sin fin (+81 vs. +19 seg, $P=0,001$) y FE del ventrículo izquierdo (+4,6 vs. -0,2%, $P < 0,001$). En el grupo control hubo 50 hospitalizaciones por falla cardíaca en 34 pacientes para un total de 363 días de hospitalización durante el período de 6 meses. En el grupo de TRC hubo 25 hospitalizaciones por falla cardíaca en 18 pacientes para un total de 83 días de hospitalización, para una reducción del 77% en el total de días hospitalizados por falla cardíaca en un período de 6 meses¹⁶.

Ventak-CHF/Contak-CD

Fue un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego comparando la estimulación cardíaca de resincronización contra pacientes sin estimulación¹⁷. El dispositivo utilizado en el estudio tiene la capacidad de estimulación biventricular y desfibrilación automática. Se incluyeron pacientes en clase funcional de II a IV de NYHA, $FE < 35\%$, duración del QRS > 120 mseg e indicación para cardiodesfibrilador automático. El punto final compuesto fue mortalidad, hospitalización por falla cardíaca y episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Se distribuyeron de forma aleatoria 581 pacientes. Para el punto final compuesto hubo una tendencia no significativa a favor de la TRC. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en el consumo de oxígeno, calidad de vida, caminata de 6 minutos y clase funcional de NYHA.

Miracle ICD

El estudio Miracle ICD fue un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo controlado para determinar la seguridad y eficacia de un dispositivo que combina la resincronización cardíaca y la desfibrilación en pacientes con cardiopatía dilatada con FE < 35%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 55 mm, clase funcional III o IV de NYHA, trastorno de conducción intraventricular (QRS > 120 mseg) e indicación de cardiodesfibrilador automático implantable.

Se distribuyeron de forma aleatoria 369 pacientes, 182 pacientes control (cardiodesfibrilador activado y TRC apagada) y 187 pacientes en grupo de resincronización cardíaca (cardiodesfibrilador activado y TRC activada). A los 6 meses de seguimiento, los pacientes de TRC tuvieron una mejoría en la calidad de vida (-17 vs. -11 puntos, $P=0,02$) respecto a los controles. No hubo diferencia en la caminata de los 6 minutos, pero sí hubo diferencia significativa en el tiempo en la banda sin fin (+56 seg vs. -11 seg, $P=0,0006$) en el grupo de TRC comparado con el control. Esto sugiere que los pacientes con falla cardíaca e indicación de cardiodesfibrilador se benefician más que los pacientes con falla cardíaca y sin indicación de cardiodesfibrilador. Un hallazgo interesante es que la eficacia antitaquicardia fue mayor con estimulación biventricular comparado con estimulación univentricular (ventrículo derecho). Esta observación sugiere otro potencial beneficio de la combinación de cardiodesfibrilador y TRC.

Companion

El estudio Companion es el primer estudio en pacientes con falla cardíaca, diseñado para estudiar mortalidad y hospitalización como punto final primario combinado¹⁸. El diseño es un estudio aleatorizado, abierto, paralelo de tres brazos, realizado en 128 centros de los Estados Unidos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Falla cardíaca en clase funcional de Nueva York (NYHA) III o IV.
- Ritmo sinusal.
- Intervalo QRS ≥ 120 mseg, e intervalo PR > 150 mseg.
- Fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$.
- Diámetro del ventrículo izquierdo en fin de diástole ≥ 60 mm.
- Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico óptimo (TFO).

Se hizo seguimiento a la semana 1, al mes 1 y cada 3 meses por un año.

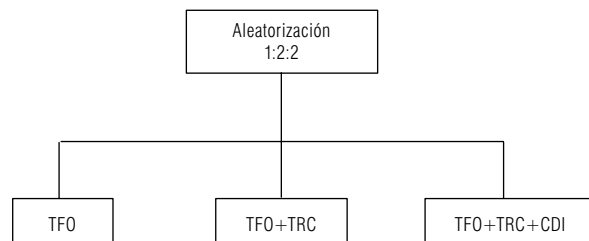


FIGURA 74.3

TFO: terapia farmacológica óptima; TRC: terapia de resincronización cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantable.

El punto final primario a 12 meses de mortalidad y hospitalización de cualquier causa, mostró una reducción del 20% en los grupos de TFO+TRC y TFO+TRC+CDI comparado con el grupo control. En el punto final secundario de mortalidad de cualquier causa, el grupo TFO+TRC mostró una tendencia no significativa de reducción del 24% comparado con el grupo control, mientras que el grupo de TFO+TRC+CDI mostró una reducción significativa del 36%.

La conclusión de este estudio es que los pacientes con falla cardíaca avanzada y un intervalo QRS prolongado, la terapia de resincronización cardíaca disminuye el riesgo combinado de hospitalización o muerte por cualquier causa, y cuando se combina con el cardiodesfibrilador, reduce de forma significativa la mortalidad.

Care-HF

Fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional realizado en 82 centros europeos y diseñado para ver el efecto de la terapia de resincronización cardíaca en el riesgo de complicaciones y muerte en pacientes que reciben terapia farmacológica convencional para falla cardíaca moderada a severa y quienes tienen disincronía ventricular¹⁹. Se incluyeron pacientes con falla cardíaca clase funcional III o IV de NYHA a pesar del tratamiento farmacológico, con fracción de eyección $\leq 35\%$ y un intervalo QRS ≥ 120 milisegundos. Pacientes con QRS entre 120 y 149 milisegundos se les realizaba ecocardiografía para determinar si tenían 2 de 3 criterios de disincronía: tiempo preyectivo aórtico > 140 milisegundos, retardo interventricular > 40 milisegundos o retardo en la activación de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo.

Un total de 803 pacientes fueron incluidos y el tiempo promedio de seguimiento fue de 29,4 meses. El punto final primario, que era el momento de muerte por cualquier causa u hospitalización por evento cardiovascular mayor, fue alcanzado por 159 pacientes en el grupo de resincronización cardíaca, comparado con 224 pacientes en el grupo de terapia farmacológica (39% vs. 55%; $p<0,001$). El punto final secundario, que era muerte de cualquier causa, fue alcanzada por 82 pacientes en el grupo de resincronización cardíaca, comparado con 120 pacientes en el grupo de terapia farmacológica (20% vs. 30%; $p<0,002$).

Este estudio demostró que la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con falla cardíaca y disincronía, además de mejorar los síntomas y la calidad de vida, disminuye las complicaciones y el riesgo de muerte.

Indicaciones y costo de la terapia de resincronización cardíaca

A diferencia de los marcapasos comunes, los dispositivos de resincronización cardíaca tienen unos programas más sofisticados que requieren más citas de control. La tecnología actual permite el almacenamiento automático de registros eléctricos (electrogramas) intracavitarios, monitoreo de la actividad física del paciente²⁰, frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca²¹. En un futuro cercano será posible el monitoreo continuo de parámetros hemodinámicos, características respiratorias, temperatura corporal y contenido de agua corporal, los cuales serán descargados automáticamente por internet. Estos avances permitirán un tratamiento de los pacientes desde su casa, a un precio que aún se desconoce.

Con base en los resultados de los diferentes estudios citados previamente, las indicaciones actuales de la TRC son:

- Pacientes con falla cardíaca sintomática clase funcional $\geq$ III de NYHA a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.
- Duración del QRS > 130 mseg.
- Función ventricular izquierda deprimida ($FE \leq 35\%$).
- Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo > 55 mm.

*Indicación IIA en las guías de manejo del ACC/AHA/NASPE⁽²²⁾.

Con los resultados de los estudios Companion y CARE-HF que han demostrado una reducción marcada en los puntos combinados de morbilidad y mortalidad, así como mortalidad sola con la TRC y con la TRC más terapia de desfibrilación, se incrementarán las indicaciones de la TRC, y además la indicación del implante del dispositivo pasará a ser una recomendación clase I.

Estos hallazgos están sustentados por otros estudios como el Miracle y por un metanálisis reciente²³. Por ejemplo, en el estudio Miracle, la TRC produjo una reducción significativa del 50% en el riesgo de hospitalización por deterioro de la falla cardíaca y una reducción significativa del 77% en el número de días de hospitalización por falla cardíaca en un período de 6 meses. En el metanálisis de TRC se demostró una reducción significativa del 51% en la mortalidad por progresión de la falla y una disminución significativa del 29% en la hospitalización por descompensación de la falla cardíaca.

Un reciente análisis alemán concluyó que la terapia de resincronización cardíaca es una intervención costo efectiva²⁴. El costo del implante del dispositivo de TRC se compensa por la reducción significativa en la hospitalización en el primer año de tratamiento. Los datos acerca de los costos de la terapia combinada de resincronización cardíaca más cardiodesfibrilador aún no se han realizado. Sin embargo, una reducción del riesgo relativo del 36% en la mortalidad comparando el uso de la TRC más cardiodesfibrilador con terapia farmacológica óptima, sugiere que a pesar del costo inicial de la terapia, esta estrategia es más costo efectiva sobre todo cuando se mide en términos de calidad de vida ajustada a años de vida ganados.

Contraindicaciones

En la actualidad no existen contraindicaciones para la TRC. Existen algunas recomendaciones observacionales acerca de pacientes que no han podido ser liberados de la terapia inotrópica parenteral. Estos pacientes se presentan con frecuencia con hipertensión arteriopulmonar severa y falla cardíaca derecha intratable. No hay datos disponibles en el momento que pongan a la hipertensión arteriopulmonar moderada como una contraindicación para la TRC. Tampoco hay datos que sugieran que las comorbilidades como prótesis valvulares, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial periférica, etc., sean una contraindicación actual para la TRC.

Consideraciones técnicas de la TRC

La tecnología de la TRC continúa en evolución. Con mejores diseños de catéteres y electrodos, el éxito del implante ha pasado de cerca del 50%

a estar por encima del 90%. Las nuevas generaciones de dispositivos de resincronización permiten estimulación biventricular independiente para permitir programar intervalos de estimulación interventricular y así aumentar la sincronía ventricular.

Conclusiones

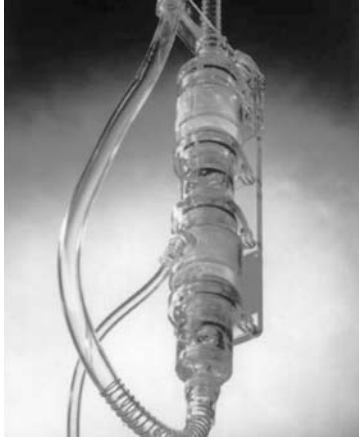
La terapia de resincronización cardíaca ofrece una opción terapéutica nueva para tratar pacientes con falla cardíaca moderada a severa y disincronía ventricular. Diferentes estudios han demostrado que es un método seguro y efectivo, con el cual los pacientes alcanzan mejoría significativa tanto en síntomas clínicos, como en múltiples parámetros de estado funcional, capacidad de ejercicio y cambios estructurales cardíacos. También los estudios han demostrado disminuciones significativas en la morbilidad y mortalidad.

Por todas estas consideraciones, la terapia de resincronización cardíaca debe considerarse de forma rutinaria en todos estos pacientes.

Referencias

1. American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2000.
2. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246-50.
3. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
4. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403-7.
5. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000; 33: Suppl: 115-21.
6. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1221-7.
7. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fettes JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-52.
8. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171-8.
9. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-1573.
10. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1221-7.
11. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-3059.
12. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation*. In press.
13. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 1985-1990.
14. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-3059.
15. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1953.
17. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. The Vigor CHF and Ventak CHF Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83: 120D-123D.
18. Michael R. Bristow, MD, Leslie A. Saxon, MD, John Boehmer, MD y Cols, for the comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (Companion) investi-

- gators*. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
19. John GF, Cleland, MD, Jean-Claude Daubert, MD, Erland Erdmann, MD y Cols, for the cardiac resynchronization — heart failure (CARE-HF) study investigators*. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
 20. Kadhiresan VA, Pasore J, Auricchio A, et al. A novel method—the activity log index—for monitoring physical activity of patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1435–1437.
 21. Adamson PB, Klockner KJ, VanHout WL, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 266–269.
 22. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
 23. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
 24. Bantz K, Gras D. Cardiac resynchronization therapy: a model to assess the economical value of this new technology. *Eur Heart J* 2003; 24: 364.



Dispositivos de asistencia mecánica circulatoria

ÉDGAR HERNÁNDEZ LEYVA, MD
JAVIER D. MALDONADO ESCALANTE, MD

Generalidades

En una proporción pequeña pero cada vez más significativa de pacientes con insuficiencia cardíaca, la disfunción miocárdica es de tal gravedad que no hay respuesta al tratamiento farmacológico convencional. Si bien los avances en el tratamiento médico y quirúrgico pueden proporcionar beneficios considerables, muchos de estos pacientes son refractarios a cualquier terapia definitiva y se encuentran incapacitados o mueren en corto plazo. Para este tipo de pacientes, el trasplante cardíaco es la única esperanza actualmente disponible; infortunadamente, el incremento desproporcionado en la demanda con relación a la escasa oferta de órganos hace que muy pocos pacientes se beneficien de este tratamiento y que incluso en pacientes aceptados para trasplante, se observe una significativa mortalidad en la lista de espera. Este problema ha promovido la necesidad del soporte circulatorio mecánico como puente al trasplante cardíaco.

Los primeros intentos de dar una asistencia ventricular se realizaron hace aproximadamente 70 años. Estos trabajos culminaron con la creación de la máquina de circulación extracorpórea que se comenzó a utilizar en 1953. El siguiente aparato de asistencia ventricular fue el balón de contrapulsación aórtico que se diseñó en 1961, y todavía hoy es el aparato de asistencia ventricular más utilizado en el mundo, especialmente en casos de choque cardiogénico reversible (isquémico) y como puente para trasplante¹.

Los primeros esfuerzos para desarrollar aparatos de asistencia biventricular implantables se comenzaron en la década del 50. El primer aparato fue utilizado en 1966 por DeBakey, logrando mantener un paciente con insuficiencia cardíaca poscardiotomía durante 4 días con un sistema de desviación izquierda extratorácica. Sin embargo, solo hasta 1978 se logró mantener un paciente vivo durante 5 días con un aparato de asistencia ventricular izquierda neumático hasta que se pudo trasplantar^{1,2}.

Los nuevos materiales protésicos, los avances tecnológicos y el aumento en la experiencia clínica han resultado en nuevas generaciones de aparatos de asistencia ventricular. Estos dispositivos ya se están utilizando de manera rutinaria como soporte ventricular a corto y mediano plazo, así como puente para trasplante. Difieren entre sí básicamente por su mecanismo de funcionamiento y métodos de inserción, lo cual permite establecer diferentes indicaciones y aplicaciones potenciales. Por ejemplo, mientras el balón de contrapulsación y las bombas centrífugas son modalidades de soporte efectivas a corto plazo, los dispositivos extracorpóreos o los implantables pulsátiles han sido usados exitosamente para soporte a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca (reversible o no reversible). Aunque es de notar que estos últimos se usan más comúnmente como puente para trasplante cardíaco, la experiencia acumulada sugiere la probabilidad de que la asistencia mecánica a largo plazo pueda ser una terapia definitiva para pacientes con enfermedad cardíaca en período terminal^{1,2}.

Indicaciones de soporte mecánico (dispositivos de asistencia ventricular)

La insuficiencia cardíaca congestiva grave puede producirse por múltiples procesos, incluyendo la isquemia miocárdica, la hipertensión, la cardiopatía valvular, las anomalías cardíacas congénitas, las enfermedades metabólicas o vasculares del colágeno, las condiciones inflamatorias e infecciosas, los agentes tóxicos y las arritmias. Aunque muchas de estas entidades son reversibles en sus estadios tempranos, pueden resultar en disfunción cardíaca grave y permanente¹⁻³.

Independientemente de la causa subyacente del deterioro hemodinámico, las indicaciones pueden clasificarse en 3 categorías.

Pacientes que requieren solo soporte mecánico circulatorio temporal

Estos pacientes tienen disfunción cardíaca grave, pero con expectativas de mejoramiento mientras su circulación es soportada por algún dispositivo mecánico circulatorio. La mayor parte de los pacientes en este grupo presentan choque cardiogénico poscardiotomía (posoperatorio de cirugía cardíaca), ya sea con función cardíaca preoperatoria marginal o con grandes lesiones miocárdicas intraoperatorias, y a quienes no se les puede retirar la derivación cardiopulmonar. Se acepta que el carácter de reversibilidad de la disfunción miocárdica se basa en que en ellos existe miocardio disfuncional que se recuperará con el tiempo^{3,4,6-8}.

Pacientes que requieren soporte circulatorio temporal y un procedimiento correctivo cardíaco o circulatorio

Son pacientes que requieren soporte circulatorio de emergencia (dispositivo de asistencia circulatoria mecánica y/o farmacológica) y tienen también un trastorno cardíaco o circulatorio que requiere una intervención no farmacológica (por ejemplo, intervencionismo percutáneo o un procedimiento quirúrgico) para restaurar la función cardíaca. Aun después de que la intervención no farmacológica (por ejemplo, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica) se ha efectuado, estos pacientes pueden requerir soporte circulatorio prolongado mientras su función cardíaca se recupera completamente. Los pacientes con infarto agudo de miocardio y choque cardiogénico que requieren angioplastia coronaria o cirugía de revascularización se incluyen en esta categoría^{3,4,6,8,9}.

Pacientes con disfunción cardíaca irreversible que requieren trasplante cardíaco o implante permanente de un dispositivo de asistencia mecánica

Los pacientes que se encuentran en choque cardiogénico y en quienes la función cardíaca está irreversiblemente deteriorada caen en esta categoría. Estos pacientes son inicialmente soportados con agentes farmacológicos y/o dispositivos de asistencia circulatoria mecánicos. El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección en candidatos aceptables. Puesto que la lista de espera de trasplante es cada día más prolongada, muchos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) enferman cada vez más y con frecuencia se descompensan de manera abrupta, llegando a requerir balón de contrapulsación intraaórtico (IABP) y máximo soporte farmacológico. En ausencia de un órgano donado inmediatamente disponible, el soporte mecánico permite estabilidad hemodinámica, reversión de la disfunción orgánica y la posibilidad de recuperación nutricional y rehabilitación física.

No siempre es posible determinar en cuál categoría debe ubicarse cada paciente porque puede ser difícil determinar si la disfunción cardíaca es permanente o irreversible^{3,4,6,8}.

Objetivos del soporte circulatorio

Las funciones esenciales de los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria son dos: 1. proveer soporte circulatorio, y 2. asistir en la recuperación miocárdica.

El propósito central en la mayoría de los pacientes es proveer soporte circulatorio adecuado que sea suficiente para perfundir los órganos vitales y prevenir el daño orgánico irreversible. Para asistir en la recuperación de la función miocár-

dica, muchos de estos dispositivos disminuyen el trabajo miocárdico y alteran favorablemente la relación de suplencia y demanda de oxígeno miocárdico^{2,3,6}.

Las indicaciones hemodinámicas para soporte circulatorio mecánico en pacientes en choque cardiogénico, frecuentemente se basan en las sugerencias de Norman y asociados **TABLA 75.1**. Actualmente, estos criterios se consideran muy rígidos^{1,3}. Hoy en día se piensa que entre más temprano se instale el soporte circulatorio mecánico, mejor será el resultado. Aunque el uso prolongado de terapia inotrópica en dosis altas puede ser capaz de proveer hemodinámica límite y soporte circulatorio marginal, el uso prolongado de estos agentes puede conducir a un incremento del trabajo miocárdico y potencialmente a disfunción miocárdica irreversible. Además, el soporte circulatorio marginal prolongado, incluso si logra los criterios de la **TABLA 75.1**, puede conducir a disfunción irreversible de otros órganos. En consecuencia, lo ideal es que la consideración para el implante de un dispositivo se haga en forma previa a un soporte prolongado con altas dosis de inotrópicos. La agresión metabólica cardíaca de altas dosis de agentes inotrópicos contrasta con la disminución favorable en el trabajo miocárdico y en el consumo de oxígeno que se da con la asistencia mecánica³.

Por tanto, las indicaciones hemodinámicas para dispositivos de asistencia circulatoria enumerados en la **TABLA 75.1**, si bien son de ayuda, deben considerarse solamente como guías generales.

TABLA 75.1	Indicaciones hemodinámicas para el uso de asistencia circulatoria
Índice cardíaco	< 1,8 l/min/m ²
Presión arterial sistólica	< 90 mm Hg
Presión auricular izquierda o derecha	> 20 mm Hg
Gasto urinario	< 20 ml/hora
Resistencia vascular sistémica	> 2.100 dynas/cm

A pesar de la adecuada precarga y máximo soporte farmacológico^{1,3}.

Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 736.

Los criterios de exclusión (**TABLA 75.2**), históricamente han incluido la insuficiencia renal crónica terminal, la enfermedad vascular periférica grave o la enfermedad cerebrovascular sintomática, la enfermedad pulmonar o hepática graves, la enfermedad metastásica, las discrasias sanguíneas significativas y la infección no controlada. Además, aunque muchos pacientes críticamente enfermos tienen déficit neurocognoscitivos reversibles, la evidencia de lesión permanente del sistema nervioso central elimina al paciente de toda posibilidad de soporte cardíaco externo. Debido a que muchas veces los daños de órgano blanco pueden ser reversibles después de colocado el aparato de asistencia ventricular, estos criterios de exclusión deben considerarse de manera individual. La mayoría de estos aparatos de asistencia se encuentran aprobados solo como puente para recuperación, así que su colocación en un paciente con daño miocárdico agudo con baja probabilidad de recuperación solo debe contemplarse si es candidato para trasplante cardíaco¹⁻³.

TABLA 75.2	Contraindicaciones para la asistencia mecánica
Edad > 70 años	
Insuficiencia renal	
Insuficiencia cerebrovascular	
Insuficiencia hepática	
Coagulopatía	
Sepsis	

Tabla tomada del libro Cardiología 1999, pág. 737.

Tipos de dispositivos de asistencia mecánica

Balón de contrapulsación aórtico

La ayuda de soporte mecánico cardiovascular más frecuentemente empleada es el balón de contrapulsación intraaórtico. El catéter balón, que funciona como un dispositivo neumático, pulsátil, produce una reducción en la poscarga ventricular izquierda y un incremento en la presión de perfusión coronaria junto con una disminución en el consumo miocárdico de oxígeno, lo cual altera favorablemente la relación de suplencia y demanda de oxígeno miocárdico. Dado que este dispositivo de asistencia mecánica es hoy ampliamente usado, se describirá con algún detalle su mecanismo y modo de acción⁴.

Para el beneficio hemodinámico óptimo, el balón del dispositivo de contrapulsación tiene que inflarse durante la diástole (luego del cierre de la válvula aórtica), evidenciado por la incisura dicrótica en el trazado de la presión aórtica central, y desinflarse durante la sístole (justo antes de la apertura de la válvula aórtica) (**FIGURA 75.1**).

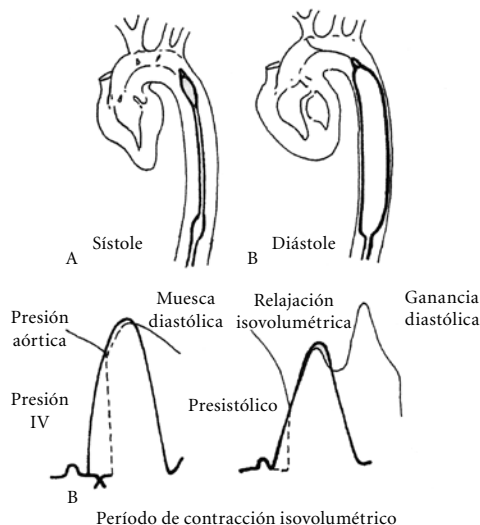


FIGURA 75.1 Fisiología del balón de contrapulsación aórtica. Figura tomada del libro *Cardiología* 1999, pág. 737.

El electrocardiograma es la señal de disparo comúnmente usada para el inflado del balón, pero también puede sincronizarse para que funcione sensando la espiga de un marcapaso o la onda de presión^{4, 6, 8}.

En respuesta al desinflado del balón al comienzo de la sístole, disminuye la presión sistólica aórtica; sin embargo, debido al inflado diastólico del balón y al concurrente aumento de la presión aórtica diastólica, la presión media aórtica se ve aumentada durante la IABP. Las presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo se disminuyen durante la contrapulsación, preservándose una mejoría en el volumen sistólico y en la fracción de eyección^{4, 6, 8}.

Hay contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de esta forma de asistencia (**TABLA 75.3**), pero debe enfatizarse que los riesgos y los beneficios deben evaluarse de manera individual para cada paciente. La contrapulsación no ha sido establecida en sí misma como una modalidad terapéutica, sino como una medida de soporte para los pacientes mientras

la enfermedad de base se modifica por medio de otras intervenciones o se corrige por medio de un proceso natural^{4, 6, 8}.

TABLA 75.3

Contraindicaciones para la contrapulsación

Contraindicaciones absolutas

Oclusión aórtica distal o estenosis grave iliofemoral.
Sospecha de disección aórtica.
Aneurisma de aorta torácica o abdominal.
Regurgitación aórtica grave.

Contraindicaciones relativas

Enfermedad periférica vascular grave
Injertos arteriales aórticos o iliofemorales
Contraindicación a la heparina u otros anticoagulantes intravenosos
Regurgitación aórtica moderada
Taquiarritmias sostenidas incontrolables (frecuencia cardíaca > 160/min)

Tabla tomada del libro *Cardiología* 1999, pág. 738.

Por otra parte, aunque el IABP se ha considerado en forma general como la primera línea de soporte circulatorio mecánico, muestra dos importantes limitaciones en su efectividad: 1. el dispositivo proporciona solo un modesto aumento del gasto cardíaco y, en consecuencia, es dependiente de la presencia de algún grado de función cardíaca nativa, y 2. la necesidad de sincronización sistólica-diastólica hace el dispositivo mucho menos efectivo en presencia de arritmias^{4, 6, 8}.

Indicaciones de soporte circulatorio con balón de contrapulsación aórtico

Sus indicaciones fundamentales son dos: 1) el síndrome de bajo gasto cardíaco en el posoperatorio de cirugía cardíaca o la dificultad para salir de circulación extracorpórea, y 2) el infarto agudo de miocardio complicado.

Las indicaciones para IABP en infarto agudo de miocardio se han definido bien en las guías de ACC/AHA del año 2004⁵.

Clase I

1. El IABP debe usarse en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST (Stemi) con hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o 30 mmHg por debajo de la presión arterial basal), que no responden a otras intervenciones, a menos que se considere que el soporte adicional es útil por deseo del paciente o que haya contraindicaciones para cuidado intensivo adicional (nivel de evidencia B).

2. Pacientes con Stemi y síndrome de bajo gasto cardíaco (nivel de evidencia B).

3. Pacientes con Stemi en choque cardiogénico que no revierte rápidamente con terapia farmacológica. El IABP es una medida de estabilización para la angiografía y la pronta revascularización (nivel de evidencia B).

4. El IABP debe usarse además de la terapia farmacológica para pacientes con Stemi que cursan con malestar torácico isquémico recurrente y signos de inestabilidad hemodinámica, mala función ventricular o una gran área de miocardio en riesgo. Estos pacientes deben ser referidos de manera urgente para cateterismo cardíaco y deben ser sometidos a revascularización si es necesario (nivel de evidencia C)⁵.

Clase IIA

— Es razonable manejar pacientes con Stemi y taquicardia ventricular polimorfa refractaria con IABP para reducir la isquemia miocárdica (nivel de evidencia B)⁵.

Clase IIB

— Puede ser razonable usar IABP en el manejo de Stemi con congestión pulmonar (nivel de evidencia C)⁵.

En conclusión, se infiere de las anteriores recomendaciones que cuando se piensa usar IABP en un paciente, es indispensable tener en cuenta dos condiciones: o bien se piensa que la insuficiencia cardíaca es reversible, o el paciente es candidato a trasplante cardíaco y se va a usar el IABP como puente^{5, 9, 10}.

Ventilación mecánica

Esta importante modalidad terapéutica se olvida frecuentemente cuando se consideran los métodos para proporcionar asistencia circulatoria. La iniciación del soporte ventilatorio mecánico puede mejorar significativamente la hemodinamia sistémica de un paciente, fundamentalmente porque eliminar el trabajo de la ventilación; esta intervención puede proveer tanto como 1 litro/minuto de incremento en el gasto cardíaco efectivo en algunos pacientes, eliminando la necesidad de otras medidas con un perfil riesgo-beneficio menos favorable^{12, 13}.

Los siguientes son los efectos cardiopulmonares benéficos de la ventilación a presión positiva (IPPV):

- Disminuye la poscarga ventricular izquierda.
- Mejora la complacencia ventricular izquierda.
- Comprime el corazón, ayudando a la eyección de la sangre.
- «Exprime» los vasos pulmonares, aumentando el llenado atrial izquierdo.
- Disminuye el retorno venoso y la congestión pulmonar.
- Mejora la oxigenación, y
- Disminuye el trabajo de la respiración.

La conferencia de consenso sobre ventilación mecánica, publicada en 1993, definió los siguientes aspectos de la ventilación mecánica en pacientes con isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca congestiva:

1. En presencia de isquemia miocárdica aguda deben elegirse modos de ventilación mecánica que minimicen el trabajo de la respiración, y
2. En insuficiencia cardíaca grave, congestiva, asociada a hipoxemia, deben considerarse los efectos benéficos de la ventilación con presión positiva sobre la disminución del retorno venoso y la mejoría en la oxigenación¹³.

Dispositivos de flujo axial

Hemopump

Se ha demostrado que el requisito crítico para la preservación de la función ventricular es la reducción de la presión intracavitaria. A diferencia del balón de contrapulsación, los aparatos de asistencia ventricular son capaces de descomprimir directamente el ventrículo mediante un bombeo activo de sangre a la circulación. El *hemopump* es una bomba de flujo axial montada en un catéter basada en el principio del tornillo de Arquímedes. Aunque su uso en

Estados Unidos es aún experimental, hay varios centros europeos que la utilizan clínicamente. Es un catéter implantado por vía femoral que se hace avanzar a través de la válvula aórtica hasta el interior del ventrículo izquierdo. La punta del catéter tiene una bomba de flujo axial en miniatura activada por un pequeño motor electromagnético. Esta bomba ha sido exitosa en el manejo de paciente con choque pospericardiotomía, infarto agudo de miocardio, rechazo agudo de miocardio postrasplante y, a corto plazo, como puente al trasplante en la insuficiencia cardíaca crónica. Se ha utilizado también como asistencia ventricular asociada a betabloqueadores para cirugía de puentes coronarios, y en algunos casos como asistencia ventricular en pacientes¹⁴⁻¹⁶.

Jarvik 2000

El tamaño pequeño de este dispositivo lo hace susceptible de ser implantado directamente en el ventrículo izquierdo. Al ser activado, la bomba produce un flujo axial entre 2 y 10 l/min. Este aparato se encuentra aún en fase preliminar de experimentación. Se contraindica en pacientes con discrasias sanguíneas importantes, estenosis o insuficiencia aórtica grave y disección o aneurisma aórtico¹⁴⁻¹⁶.

Aparatos de asistencia continua

Se encuentran disponibles desde 1977 cuando se introdujeron como alternativa para las bombas de *roller*. Se pueden utilizar como aparatos de asistencia izquierda, derecha o biventricular, modificando el sitio de canulación como se describe a continuación.

Asistencia izquierda: cánula de entrada a la aurícula izquierda o ventrículo izquierdo vía apéndice auricular izquierdo, pared libre auricular izquierda, surco interauricular izquierdo o ápex ventricular izquierdo, y cánula de salida a la aorta ascendente.

Asistencia derecha: cánula de entrada en la aurícula derecha vía la pared libre o el apéndice auricular derecho y cánula de salida a la arteria pulmonar^{14, 16, 24, 26}.

Bomba centrífuga

Es una bomba de acrílico con la entrada en ángulo recto con respecto a la salida. El propulsor, compuesto de conos paralelos, está impulsado por un empalme magnético a un motor externo y consola. La rotación del propulsor hace que se genere una especie de torbellino hacia el vértice que mueve la sangre en proporción a la velocidad de rotación de los conos. Debido a que es un sistema rotacional, este sistema es menos traumático para los elementos sanguíneos que la bomba de circulación extracorpórea convencional tipo *roller*. Las más comunes son la Biomedicus (Medtronic) y la 3-M (Sarns). Han sido utilizadas tanto en el síndrome de choque poscardiotomía como puente a trasplante en pacientes que por un motivo u otro no pudieron ser destetados de este dispositivo. En un estudio de pacientes que requirieron soporte con este dispositivo estando en choque cardiogénico poscardiotomía, se reportó un promedio de sobrevida de 20%. En algunos centros puede ser utilizado como puente para trasplante; la sobrevida reportada en estos casos es de 37%. Existen, sin embargo, varias desventajas con este tipo de dispositivos: la necesidad de anticoagulación sistémica permanente, la duración limitada del soporte, el desarrollo de edema intersticial muy marcado y la necesidad de personal entrenado para su control permanente^{14, 16, 24, 26}.

Aparatos de asistencia pulsátil

Estos sistemas pueden utilizarse como univentriculares o biventriculares. A diferencia de las bombas centrífugas no siempre requieren de circulación extracorpórea para ser implantados ni de personal altamente entrenado para controlarlos. Están diseñados para permitir el cierre del esternón, y por ende permiten un mayor tiempo de asistencia que las bombas centrífugas, con menor incidencia de eventos tromboembólicos. Sin embargo, son más costosas. Actualmente se encuentran en el mercado el Abiomed y el Thoratec¹⁸.

Abiomed

Es una bomba orientada de manera vertical que funciona por sistema de gravedad. La gravedad llena con sangre una primera cámara (aurícula), la cual está conectada directamente a una segunda cámara (ventrículo), de donde la sangre es impulsada (exprimida) por aire comprimido, el cual está controlado por una consola externa. El flujo unidireccional se mantiene por tres válvulas en el interior de la bomba (columna), por lo que también requiere de anticoagulación permanente. Tiene dos sistemas de funcionamiento: en el automático, la actividad «ventricular» está dirigida por el retorno venoso, el cual depende sólo de la altura a la que se coloca la bomba con respecto a la altura del corazón; en el sistema de destete, la asistencia puede ser disminuida controlando la cantidad de aire comprimido que impulsa la cámara «ventricular» (**FIGURA 75.2**). Sus resultados en el choque pospericardiotomía y en la imposibilidad para destetar la circulación extracorpórea son mejores que con las bombas centrífugas^{14, 16, 18, 19, 24-26}.

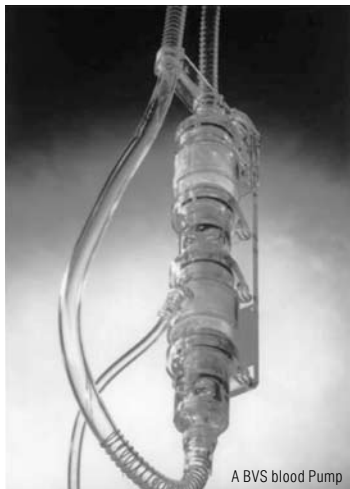


FIGURA 75.2 Bomba pulsátil extracorpórea tipo Abiomed BVS 5000.

Figura tomada del libro *Cardiología* 1999, pág. 741.

Thoratec

Es en realidad una pequeña caja que contiene un saco con propiedades elásticas antitrombóticas, el cual se llena con sangre. El saco es inflado y desinflado con aire alternante con presión positiva y negativa controlado por una consola externa. El aparato puede conectarse de tres maneras: asincrónico (fijo), volumen (desocupar al llenar) o sincrónico (acoplado en tiempo al electrocardiograma). La pequeña caja se coloca en la pared abdominal anterior y se comunica con las cavidades cardíacas (asistencia izquierda, derecha o biventricular) por medio de conductos que pasan inmediatamente por debajo de la reja costal. Debido al muy alto riesgo de tromboembolia, los pacientes tienen que ser mantenidos con heparina, warfarina o dipiridamol. En una serie

de 145 pacientes con este sistema de asistencia como puente para recuperación por choque pospericardiotomía, 37% fueron destetados exitosamente del soporte mecánico mientras que 21% sobrevivieron y fueron dados de alta del hospital. No obstante, el índice de complicaciones es alto: infección (36%), sangrado (42%) e insuficiencia multisistémica (10%)^{14, 16, 19, 24-26}.

Aparatos de asistencia ventricular implantable de largo plazo

Debido a que la reserva de donantes de órganos se ha mantenido estable, el éxito y el objetivo de la investigación en asistencia ventricular consiste en desarrollar aparatos de asistencia ventricular implantables que le permitan a los pacientes llevar una vida ambulatoria aceptable. En la actualidad, existen dos aparatos que se acercan a estos objetivos: el Novacor y el Heartmate.

Novacor

Fue desarrollado en 1979 y consiste en una bomba implantable, un convertidor de energía electromagnética y una unidad de control extracorpórea. La superficie de bombeo está constituida por dos placas impulsoras recubiertas de una sustancia de poliuretano dentro de una cápsula de fibra de vidrio. Unas válvulas de pericardio bovino se encargan de mantener el flujo unidireccional mientras que unas líneas de aire y de control electrónico conectan el aparato a un controlador externo que puede mantener el aparato en tres modalidades: 1) un modo fijo (asincrónico), 2) operación sincrónica disparada por el electrocardiograma o 3) por volumen (desocupar al llenar). En la mayoría de los pacientes, el aparato funciona de una manera sincrónica, de tal forma que dispara la sístole en el momento que cesa una disminución en la tasa de llenado hacia el final de la sístole ventricular nativa. El dispositivo se coloca entre los músculos de la pared abdominal con la cánula de entrada en el ápex del ventrículo y la cánula de salida en la aorta. La línea de aire y control percutáneo sale por contrabertura hacia el cuadrante inferior derecho del abdomen. Debido a la alta incidencia de tromboembolia con su uso, se requiere anticoagulación permanente (**FIGURA 75.3**)^{14, 16, 24-26}.

Heartmate

Esta es una bomba pulsátil implantable en versión neumática o eléctrica. La versión neumática es de titanio y tiene un diafragma flexible, recubierto de poliuretano sobre una placa impulsora que responde al aire comprimido dirigido

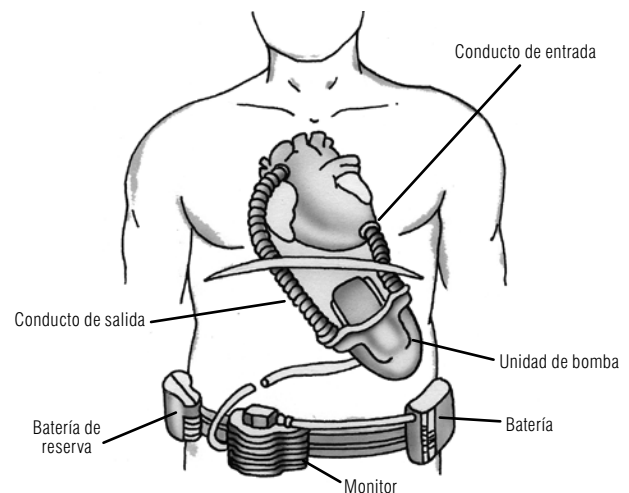


FIGURA 75.3 Sistema de soporte ventricular izquierdo implantable tipo Novacor (modelo N100).

Figura tomada del libro *Cardiología* 1999, pág. 741.

por una consola externa. La versión eléctrica es muy similar a la neumática, con la diferencia de que tiene un pequeño motor que mueve la placa impulsora mediante un par de tornillos helicoidales. El aparato tiene también una línea de ventilación que contiene la línea aérea y el control eléctrico ligado a la consola de control. Ambos modelos tienen válvulas porcinas que garantizan el flujo unidireccional. Toda la superficie que se encuentra en contacto con la sangre está recubierta por poliuretano texturizado que promueve la adherencia de elementos celulares y la formación de una neointima. Esta cubierta biológica es probablemente la responsable de una menor incidencia de eventos tromboembólicos y, por ende, no requiere anticoagulación formal como los otros aparatos. El implante del aparato requiere esternotomía mediana y circulación extracorpórea al igual que el *Novacor*, y puede colocarse en la pared abdominal, o en algunas ocasiones dentro de la cavidad peritoneal. Su mayor indicación es como puente para trasplante con resultados muy favorables. El estudio en que se analizó como puente para recuperación se suspendió antes de concluirlo debido a que el grupo asignado aleatoriamente al *Heartmate* tuvo una sobrevida notablemente mayor con menor morbilidad que el grupo de manejo médico^{14, 16, 20, 21, 24-26}.

Selección de dispositivos de asistencia

Aunque la selección de los pacientes es el punto más crítico para la supervivencia, la selección del tipo de aparato para cada paciente es también importante. Generalmente se basa en su disponibilidad, indicación de soporte y la probabilidad de recuperación del choque cardiogénico. Las opciones difieren con respecto a la facilidad de colocación, flujo pulsátil, tiempo máximo de duración del soporte, necesidad de anticoagulación, el potencial para complicaciones del paciente y la posibilidad de poder colocar asistencia biventricular. Por consiguiente, se debe escoger el aparato de acuerdo al potencial de recuperación miocárdica, la presencia de morbilidad coexistente y su elegibilidad para trasplante. De nuevo se pueden dividir los pacientes en dos grupos: insuficiencia poscardiotomía o choque cardiogénico agudo o insuficiencia cardíaca crónica progresiva. Puede presentarse el cruce de pacientes entre los dos grupos¹⁶⁻¹⁸.

Insuficiencia poscardiotomía/choque cardiogénico

Los pacientes que no pueden ser destetados de las bombas de circulación extracorpórea después de la cirugía cardíaca requieren un dispositivo que pueda proporcionar soporte circulatorio continuo por un mínimo de 48 horas; idealmente, el aparato debería poderse reemplazar fácilmente por otro que provea asistencia a largo término en caso de que la recuperación esperada no se dé. El primer paso generalmente incluye la colocación de un balón de contrapulsación aórtico, especialmente si el procedimiento fue una revascularización miocárdica. Cuando el balón no es suficiente, las bombas centrífugas son la siguiente opción; su uso a largo plazo está limitado por la posibilidad de deterioro mecánico del aparato, los depósitos de fibrina, la hemólisis y la disfunción de los órganos blancos. Además, las cánulas son difíciles de adaptar y de ubicar, lo que generalmente imposibilita el cierre externo (requisito indispensable para controlar la hemorragia y la infección). En los casos en que es necesario usar el soporte por menos de una semana, se indica un dispositivo tipo *Abiomed*, dejando las centrífugas para pacientes más pequeños (superficie corporal menor a 1,3). Si la recuperación no se ha presentado en los primeros días, hay que considerar el implante de una asistencia ventricular pulsátil izquierda definitiva. En los muy ocasionales pacientes que requieren asistencia biventricular o solo derecha, se puede

utilizar el *Abiomed* o el *Thoratec* al lado derecho y el *Heartmate* o *Novacor* al lado izquierdo.

Los pacientes en choque cardiogénico fuera de salas de cirugía, es decir, los pacientes posinfarto, miocarditis posinfecciosa o posparto, son similares al grupo de poscardiotomía con respecto al potencial para recuperación miocárdica. La colocación del aparato inmediatamente después de un paro cardíaco tiene el peor pronóstico para la recuperación del paciente. Generalmente se utiliza como primera opción el balón de contrapulsación aórtico; se pueden considerar aparatos como el *Hemopump*, o un ECMO portátil. Sin embargo, si se sospecha un soporte por tiempo intermedio, se debe considerar el *Abiomed*, especialmente en los centros que no cuentan con trasplantes cardíacos. Por último, los sistemas implantables pulsátiles también se pueden considerar, ya que permiten una mayor movilidad del paciente^{14, 16, 24-26}.

Insuficiencia cardíaca crónica

Debido a la limitación en el número de donantes cardíacos, muchos pacientes son excluidos de la lista por su edad, por la disfunción terminal de órganos blancos o por otros criterios. Aunque muchos pacientes que esperan trasplante están hemodinámicamente estables bajo esquemas farmacológicos, la frecuencia de descompensación aguda antes que se presente un donante adecuado es de cerca de 30%. Cuando estos pacientes requieren asistencia ventricular, se debe utilizar un aparato implantable, ya que la posibilidad de recuperación miocárdica es nula y por consiguiente se está considerando como puente para trasplante^{14, 16, 24-26}.

Selección de pacientes

Los candidatos potenciales caen en dos categorías: puente para recuperación (choque poscardiotomía o infarto agudo de miocardio) o puente para trasplante (insuficiencia cardíaca progresiva y choque cardiogénico en paciente candidato a trasplante).

Puente para recuperación

A pesar de los avances en preservación y técnica quirúrgica. La incidencia de choque cardiogénico poscardiotomía persiste entre 1% y 7%. Además, una gran proporción de infartos agudos de miocardio se complican con choque cardiogénico o arritmias graves. Debido a la alta mortalidad de estas complicaciones, una selección apropiada de pacientes puede aumentar su sobrevida. Aunque el resultado de la asistencia ventricular para el choque poscardiotomía no está relacionado con el procedimiento quirúrgico realizado, una cirugía incompleta o técnicamente deficiente hace que la recuperación miocárdica sea poco probable. Sin embargo, si la cirugía es adecuada, el paciente debe considerarse como candidato para el aparato de asistencia ventricular sólo si es también candidato para trasplante cardíaco. Los factores que contraindican esta modalidad de tratamiento son: edad avanzada, coagulopatía perioperatoria, arritmias ventriculares, infección perioperatoria y nuevas operaciones¹⁶⁻¹⁸.

Puente a trasplante

Puesto que los pacientes que reciben asistencia ventricular mecánica como un puente para trasplante usualmente se presentan con insuficiencia cardíaca crónica o terminal, y deben satisfacer los requerimientos relativamente estrictos

tos para trasplante cardíaco, ellos están menos críticamente enfermos que los pacientes que requieren soporte por choque poscardiotomía. Sin embargo, los pacientes en puente para trasplante casi siempre tienen algún grado de disfunción del órgano blanco relacionado con la insuficiencia cardíaca prolongada y deben, además, prepararse para una segunda operación (trasplante). Por consiguiente, la selección de los pacientes que pueden sobrevivir al implante del dispositivo y al posterior trasplante cardíaco no es siempre fácil, y requiere de un grupo de personas especializadas en este tipo de patología. Para unificar este manejo se ha intentado definir algunos criterios de estratificación de riesgo. Por ejemplo, en la Universidad de Columbia se diseñó un puntaje para determinar cuál paciente tendría mayor probabilidad de sobrevivir a la asistencia ventricular como puente para trasplante: se basa en la presencia de oliguria, dependencia del ventilador, disfunción hepática que resulta en coagulopatía, además de factores asociados a dificultades técnicas para su colocación, como reoperaciones e insuficiencia cardíaca derecha^{25, 26}.

Tratamiento de la causa subyacente de la insuficiencia ventricular

Ninguna intervención de soporte cardiovascular farmacológico o no farmacológico debe indicarse realmente si dentro de la estrategia de tratamiento no se ha considerado la corrección (definitiva en lo posible) del trastorno causal de la insuficiencia ventricular.

Este tratamiento se refiere a intervenciones (por ejemplo, intervencionismo percutáneo o procedimientos correctivos quirúrgicos) que corrigen o revierten la causa específica del deterioro hemodinámico^{18, 23}.

La terapia farmacológica y el soporte cardiovascular no farmacológico indudablemente han mejorado la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada; no obstante, para muchos de ellos puede existir la alternativa de la terapia quirúrgica, aun en presencia de grave disfunción ventricular izquierda.

El criterio de selección inicial es dado por la causa específica de la disfunción ventricular izquierda avanzada. La distinción puede hacerse entre causa isquémica, causa valvular y otras (o idiopáticas).

Si la causa es enfermedad arterial coronaria, y los vasos distales son aptos para revascularizar, la cirugía de revascularización es la mejor recomendación. Si los vasos distales son de mal calibre, no susceptibles de recibir un puente, se recomienda el trasplante cardíaco.

Las experiencias de las Universidades de Yale y de Virginia demostraron claramente que en pacientes con cardiopatía isquémica avanzada en fase dilatada la cirugía de revascularización de miocardio puede efectuarse en forma relativamente segura a pesar de niveles avanzados de disfunción ventricular izquierda (riesgo de muerte operatorio de 3% para pacientes estables); que la cirugía produce una discreta mejoría, pero objetivamente demostrable, en la fracción de eyección ventricular izquierda; que la calidad de vida mejora con la revascularización, con eliminación de la angina y mejoría en la capacidad funcional; se obtiene buena supervivencia a mediano plazo (más de 80% a 3 años). Esta supervivencia es mucho mejor que la que podría esperarse con manejo puramente médico.

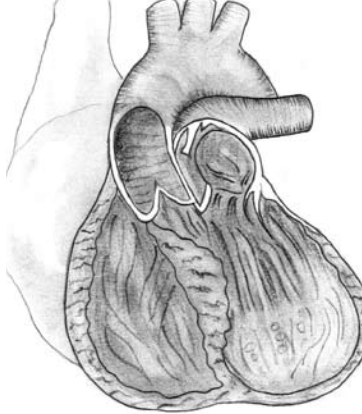
En relación con las valvulopatías, el consenso actual es que en la inmensa mayoría de pacientes debe intentarse la corrección quirúrgica de la lesión

valvular, a pesar de que exista un grado avanzado de disfunción ventricular, porque sin esta intervención inexorablemente habrá progresión de la dilatación y disfunción ventricular izquierdas, conduciendo a la muerte. Es de esperar que algunos de estos pacientes con lesiones valvulares y avanzado compromiso ventricular requieran trasplante cardíaco posterior a la cirugía convencional valvular si no hay el resultado terapéutico esperado.

Para la cardiomiopatía idiopática hay técnicas de cirugía aún no convencionales, por lo que su aplicabilidad y recomendaciones todavía no se encuentran bien definidas; estas se detallan en otro capítulo de este texto. Por ahora, el trasplante cardíaco es el tratamiento estándar y proporciona los mejores resultados^{18, 23-26}.

Referencias

1. Wells SA. The continuing evolution of mechanical ventricular assistance. *Current Problems in Surgery*. 1997.
2. Goldenberg I. Nonpharmacologic management of cardiac arrest and cardiogenic shock. *Chest* 1992;102(5)(suppl 2):696S-614S.
3. Broderick T, Wechsler A. Ventricular assist devices. In: Shoemaker W, Ayres S, Grenvik A, Holbrook P, Textbook of critical care. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; p.353-61.
4. Mahaffey KW, Kruse KR, Ohman M. Scopes about the use of intraaortic counterpulsation balloon in 90's. In: *Cardiology Invasive*. Topol E. 1997.
5. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of Acute Myocardial Infarction). *JACC* 28 No. 5. November 1996.
6. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of heart failure a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *JACC* Voll 26 No. 5. November 1995.
7. Elefteriades JA, Kron I. CABG in advanced left ventricular dysfunction. In *Cardiology Clinics*. 1995;13(1):93-100.
8. Elefteriades JA, Letsou GV, Lee F. Guidelines for selection among treatment options. In: *Advanced treatment options for the failing left ventricle*. *Cardiology Clinics*. 1995; 13(1): 137-431.
9. Becker R, Grella R. Cardiogenic shock complicating coronary artery disease: Diagnosis, Treatment and management. *Curr Probl Cardiol*; 1994;12:695-740.
10. Alpert J, Becker R. Mechanisms and management of cardiogenic shock. *Crit care clin* 1993;9(2):205-33.
11. Perret C. Acute heart failure in myocardial infarction: Principles of treatment. *Crit Care Med* 1990;18:S26.
12. Banner M, Lampotang S, Blanch P, Kirby E. Mechanical ventilation. In: Civetta J, Taylor R, Kirby R, ed: *Critical Care*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; p.711-44.
13. ACCP consensus conference. Mechanical Ventilation. *Chest* 1993;104:1833-59.
14. Rose EA, Stevenson LW. Management of end-stage heart disease. Lippincott - Raven 1998. Capítulos 16 y 18.
15. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. Multicenter clinical evaluation of the heartmate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1992;53:1080-90.
16. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995;92(suppl II):I-169 II-73.
17. Chen JM, Levin HR, Rose EA, et al. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg* 1996;61:305-10.
18. Oz MC, Argenziano M. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices: Are they an alternative to Transplantation? *Circulation* 1997;95:1844-52.
19. Slater JP, Rose EA. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices: Are they an alternative to Transplantation?. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1321-8.
20. Ashton RC Jr, Oz MC, Michler RE, et al. Left ventricular assist device options in pediatric patients. *ASAIO* 1995;41:M277-M80.
21. Doty DB. Cardiac surgery: operative technique. Mosby 1997; p. 26-28.
22. Edmunds LH. Cardiac surgery in the adult. McGraw Hill 1997; cap. 51.
23. Lazar HL. Current therapy for acute coronary ischemia. *Futura* 1993; cap. 11.
24. Turer AT, Rao SV. Device therapy in the management of congestive heart failure. *Cardiol Rev* 2005;13:130-8.
25. Loisanse D. Mechanical Circulatory Support System - Future Opportunities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(Suppl):S48-S52.
26. Lietz K, Miller LW. Left ventricular assist devices: evolving devices and indications of use in ischaemic heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:613-8.



VÍCTOR M. CAICEDO AYERBE, MD
NÉSTOR F. SANDOVAL REYES, MD
HERNANDO SANTOS CALDERÓN, MD
HERNANDO ORJUELA LOBO, MD

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca

Con el incremento de la edad y los tratamientos modernos del infarto agudo del miocardio, la insuficiencia cardíaca terminal se ha convertido en una causa de muerte y hospitalización frecuente, con un gasto de recursos alto. La etiología de la disfunción ventricular es la cardiomiopatía isquémica por lo menos en dos tercios de los casos y de estos la gran mayoría lo hace por compromiso de la pared antero-septal y lateral del ventrículo izquierdo¹, por lo tanto se hará énfasis en el tratamiento de este grupo de pacientes. Los estudios de metanálisis y los aleatorios como fueron el CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), el cooperativo de los hospitales de veteranos y el europeo en sus análisis a largo plazo dejaron en claro el muy importante beneficio ofrecido a los pacientes con disfunción ventricular cuando son sometidos a revascularización del miocardio²⁻⁵.

Los enfermos con severo compromiso de la función ventricular, beneficiados con el tratamiento de revascularización del miocardio, son aquellos que presentan evidencia de isquemia reversible, bien sea por síntomas de angina o por pruebas como el ecocardiograma de estrés o medicina nuclear⁶. Sin embargo, hay muchos estudios que han demostrado como la supervivencia a largo plazo está disminuida comparada con los pacientes con función ventricular normal^{7,8}. Igualmente se ha establecido que el parámetro más importante en el pronóstico a mediano y largo plazo no es la fracción de eyección sino los volúmenes ventriculares tanto para los pacientes sometidos a revascularización del miocardio como para aquellos que han sufrido un infarto del miocardio^{9,10}. Yamaguchi reportó¹¹ que los pacientes con fracción de eyección menor del 30%, tenían un mejor pronóstico a los 5 años si el índice de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo era menor de 100 mL/m², con mortalidad del 54% y 85% y una incidencia de falla cardíaca congestiva de 69% y 15% respectivamente (**FIGURA 76.1**).

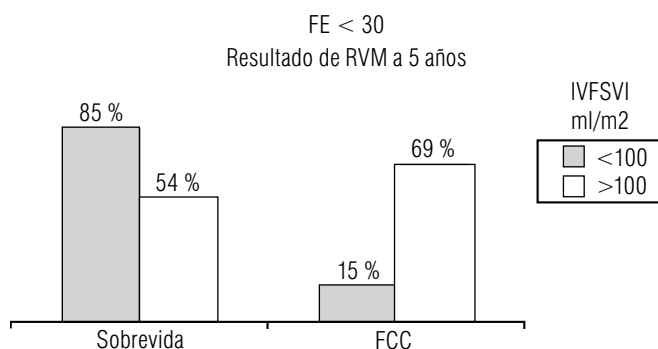


FIGURA 76.1

Cuando se produce la “remodelación ventricular” después de haber sufrido un infarto extenso del miocardio, la cavidad ventricular pierde su forma elíptica y se vuelve esférica, empeorando la capacidad de contracción¹². Para una misma fracción de acortamiento que normalmente es de 15%, si se pierde la banda apexiana, dada especialmente por la pared antero-septal, el corazón toma una forma esférica y el movimiento de torsión natural se pierde cayendo la fracción de eyección del 60% al 30%¹³.

Finalmente, la insuficiencia mitral funcional acompaña la dilatación del ventrículo izquierdo debido a la dilatación del anillo y a la separación de los músculos papilares que produce la no coaptación de las dos valvas mitrales dejando una regurgitación central¹⁴. Si esta disfunción mitral no es corregida concomitantemente con la revascularización del miocardio producirá falla cardíaca congestiva y será la principal causa de muerte en los siguientes cinco años¹⁵.

Así pues, la cirugía puede ofrecer a los pacientes con falla cardíaca terminal lo siguiente:

1. Revascularización completa de los segmentos isquémicos.
2. Reconstrucción del ventrículo izquierdo en su volumen y forma.
3. Reconstrucción o cambio de la válvula mitral.

Revascularización completa de los segmentos isquémicos

La sobrevida de pacientes en CF III y IV que salen del hospital después del tratamiento de su falla cardíaca, tienen una mortalidad del 60% a 1 año y por lo menos el 50% a 2 años según el estudio Framingham, según Stevenson si el índice de volumen de fin de la sístole del ventrículo izquierdo es mayor de 100 ml/m², la sobrevida a 5 años es de solo el 10%. Así pues la cirugía de revascularización del miocardio ofrece ventajas sobre el tratamiento médico como se dijo anteriormente. Di Carli¹⁶ muestra una sobrevida a 5 años del 78% con revascularización y 30% con tratamiento médico (**FIGURA 76.2**). Si además es posible demostrar la existencia del miocardio isquémico, las diferencias con el tratamiento médico se hacen más notorias. Elefteriades¹⁷ de Yale University publica en el 2002 una serie de 188 pacientes con severo compromiso de la función ventricular, la mortalidad operatoria fue de 5,3%, la FE mejoró del 23 al 33% y la sobrevida a 5 años fue de 60% igual a la de los pacientes trasplantados.

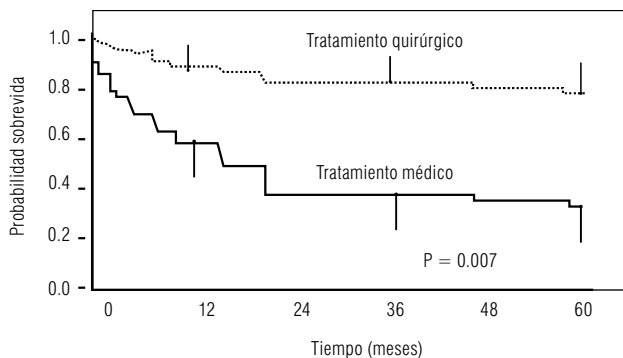


FIGURA 76.2 Pacientes con viabilidad miocárdica mejoran la sobrevida con Cx comparado con T médico y los que mejoran sin viabilidad tenían severa angina.

La mortalidad operatoria fue reportada por Bruce Little de la Cleveland Clinic¹⁸ en 14.075 pacientes siendo del 3,2% para ventrículos con severo compromiso de su función y 1,5% para ventrículos normales. Interesantemente el estudio SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) pone en evidencia, en 5.410 pacientes, una reducción del 26% en la mortalidad de enfermos en tratamiento con bloqueadores de ECA si tienen previamente puentes aortocoronarios¹⁹ y el estudio PATCH²⁰ muestra que no se reduce la mortalidad ni la muerte súbita en pacientes con desfibriladores implantables si previamente han sido revascularizados. Todos los datos anteriores tienden a mostrar un mejor pronóstico a largo plazo con una mortalidad operatoria baja para los pacientes sometidos a revascularización del miocardio comparados con el tratamiento médico, especialmente si se comprueba isquemia miocárdica.

La información acumulada sobre el beneficio de la revascularización del miocardio comparada con el tratamiento médico llevó a que el American College of Cardiology y el American Heart Association en sus guías de manejo publicadas en 1999²¹ establecieron: "La función ventricular izquierda anormal combinada con enfermedad coronaria de múltiples vasos es una indicación anatómica de tratamiento quirúrgico".

Reconstrucción del ventrículo izquierdo

La Ley de Laplace establece que la presión ejercida sobre la pared del ventrículo izquierdo está con relación directa a la presión y el radio de la cavidad y con relación inversa al espesor de la misma, si podemos reducir el tamaño de la cavidad ventricular será beneficioso para disminuir el estrés de pared. Este concepto fue aplicado por Batista, en Brasil, desafortunadamente este autor resecaba la pared posterior del ventrículo izquierdo la cual raramente está comprometida en la enfermedad isquémica. Su operación fue evaluada largamente en la Cleveland Clinic por McCarthy, donde se llegó a la conclusión de que si bien la sobrevida era aceptable, este resultado se obtenía porque más de la mitad de los pacientes requirieron trasplante.

El concepto de reconstruir el ventrículo izquierdo con un parche endoventricular en casos de aneurismas anteroseptales del ventrículo izquierdo había sido introducido por Cooley y Jatene^{22,23}, sin embargo se debe a Dor²⁴ la aplicación de este concepto no solo a los verdaderos aneurismas del ventrículo izquierdo sino también a las áreas aquinéticas (**FIGURA 76.3**). Sus resultados en más de 1.000 pacientes así como de otros autores²⁵ han sido gratificantes y dieron origen a un estudio multicéntrico en el cual participaron importantes centros de Estados Unidos, Europa, Asia y Suramérica llamado el grupo Restore (*reconstructive endoventricular surgery returning torsion original radius elliptical shape to the left ventricle*). La más reciente publicación de este grupo²⁶ se resume a continuación:

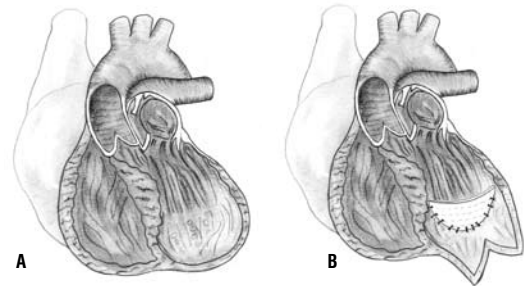


FIGURA 76.3 A. Esquema en que se muestra un ventrículo izquierdo remodelado con formación de aneurisma. B. Reconstrucción ventricular izquierda con parche tipo DOR.

1. Características demográficas: 1.998 pacientes. Edad 25 a 89 años, media: 63 años. Tiempo entre el infarto y el procedimiento 4,4 años. CF III y IV 69%.

2. Procedimientos concomitantes: puentes aortocoronarios 95%. Plastia mitral 22%. Cambio mitral 1%. Los pacientes con procedimientos mitrales tenían las fracciones de eyección más bajas y los volúmenes ventriculares mayores.

3. Resultados tempranos: la fracción de eyección mejoró del 29,6 al 39,5%. El IVFSVI disminuyó de 80,4 a 56,6 mL/m². Mortalidad a 30 días fue de 5,3%, fue mayor si se hizo un procedimiento mitral 8,7% y 4% si no se hizo.

4. Resultados tardíos: la sobrevida fue de 68,6% a 5 años. Fue mejor si había disquinesia comparada con aquinesia (80% vs. 65%). Se identificaron como riesgos de muerte FE < 30%, IVFSVI > 80 mL/m², CF IV y edad mayor de 75 años.

5. Contraindicaciones: es importante evidenciar el estado del músculo irrigado por la coronaria derecha y la circunfleja, si hay necrosis de la pared inferior o la posterior se debe evitar la reconstrucción del ventrículo izquierdo²⁷.

Las limitaciones del estudio Restore son las de no ser aleatorio, el tratamiento previo y posterior de los pacientes y los métodos quirúrgicos no fueron estandarizados, sin embargo es un resultado que se debe tener en cuenta para el nuevo estudio que se encuentra en desarrollo, el cual tiene 3 brazos: tratamiento médico, revascularización y revascularización más reconstrucción ventricular (Estudio STICH: *Surgical treatment for ischemic heart failure*).

Yamaguchi²⁸ publicó recientemente un estudio retrospectivo en el cual compara 48 pacientes con fracción de eyección de menos del 30% e IVFSVI mayor de 100 ml/m², a 20 de estos pacientes se les practicó reconstrucción del VI además de los puentes aortocoronarios. Los resultados a 5 años son dramáticos con una sobrevida del 90% para aquellos con reconstrucción ventricular y solo el 53% en los que solo se hizo revascularización del miocardio (**FIGURA 76.4**).

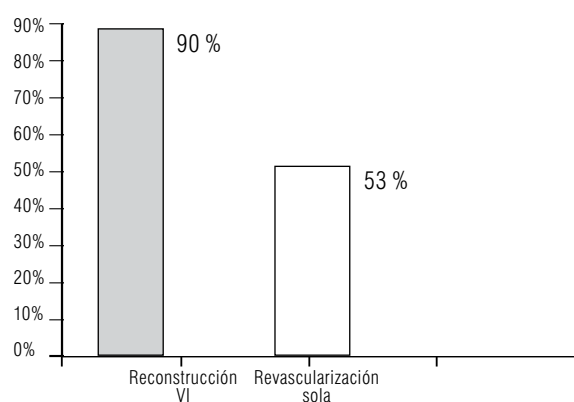


FIGURA 76.4 Sobrevida a 5 años en 48 pacientes.

Reconstrucción o cambio de la válvula mitral

Es claro por los reportes anteriores que es concomitante con la reconstrucción ventricular; además, debe repararse la válvula mitral siempre que exista insuficiencia de la misma, sin embargo existe un grupo más pequeño de pacientes con cardiomiopatía dilatada en los cuales no hay compromiso de la pared anteroseptal. La etiología de esta insuficiencia mitral puede ser por isquemia y disfunción de los músculos papilares secundaria a la dilatación del VI por enfermedad valvular o enfermedad primaria del miocardio. El anillo mitral, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares desempeñan un papel importante en la geometría del ventrículo izquierdo y si esta unidad se logra reconstruir tiene efectos benéficos en la evolución de la enfermedad. Cuando estos pacientes entran en falla cardíaca terminal y tienen insuficiencia mitral severa III o IV se hacen de difícil manejo para el cardiólogo y debe ofrecérseles el procedimiento sobre la válvula mitral.

Bolling de la Universidad de Ann Arbor²⁹ propone el uso de una anuloplastia con anillo, utilizando un anillo pequeño con el objeto de controlar la insuficiencia mitral y al reducir el anillo recobrar parcialmente la geometría ventricular. Reporta una mortalidad de 5%, con sobrevida del 80% a 1 año y del 70% a 2 años y una mejoría muy importante en la clase funcional. Buffolo de la Universidad Paulista³⁰ utiliza la técnica de cambiar la válvula llevando los músculos papilares a los trígonos fibrosos del anillo mitral, la

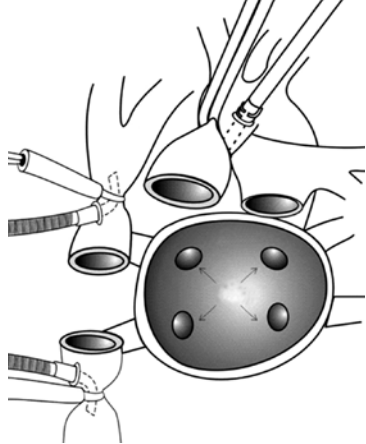
tensión ejercida sobre los papilares hace que el ventrículo izquierdo vuelva a tomar una forma más elíptica y el tamaño pequeño de la válvula reduce el anillo mitral, además prefiere usar una válvula de tejido biológico ya que la sobrevida de estos pacientes es limitada. Reporta una mortalidad temprana del 8,7% y tardía a 24 meses del 4,8%. En nuestra experiencia tenemos una sobrevida a tres años del 75%³¹.

Intencionalmente no hacemos mención en este artículo de otros métodos que consideramos experimentales y hasta ahora no han probado su beneficio como son los aparatos para cambiar la geometría ventricular (*Acorn*, *Myosplint*) y el trasplante de células. Tampoco se menciona por haber caído en desuso la cardiomioplastia dinámica.

Referencias

1. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: A manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 97: 282-9.
2. The VA Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the veterans affairs cooperative study of coronary artery bypass surgery for stable angina. *Circulation*. 1992; 86: 121-30.
3. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized coronary artery surgery study. *Circulation*. 1990; 82: 1629-46.
4. Passamani E, Davis KB, Guillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1665-71.
5. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*. 1994; 34: 563-70.
6. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1151-8.
7. Luciani GB, Montalbano G, Casali G, Mazzucco A. Predicting long-term functional results after myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 120: 478-89.
8. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66: 1632-9.
9. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987; 76: 44-51.
10. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993; 87: 755-63.
11. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65: 434-8.
12. Sallin EA. Fiber orientation and ejection fraction in the human left ventricle. *Biophys J*. 1969; 9: 954-64.
13. Ingels NB Jr. Myocardial fiber architecture and left ventricular function. *Technol Health Care*. 1997; 5: 45-52.
14. Stanley AW, Athanasuleas CI, Buckberg GD. Left ventricular remodeling and functional mitral regurgitation: Mechanisms and therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 13: 486-95.
15. Dahlberg PS, Orzulak TA, Mullany CJ, et al. Late outcome of mitral valve surgery for patients with coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1539-48.
16. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Dec; 116(6): 997-1004.
17. Elefteriades J, Edwards R. Coronary bypass in left heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Apr; 14(2): 125-32.
18. Little B. The role of coronary revascularization in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun; 75 (6 Suppl): S2-5.
19. Veenhuizen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Estudio SOLVD Circulation*. 2001 Sep 25; 104 (13): 1489-93.
20. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med*. 1997 Nov 27; 337(22): 1569-75.

21. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the ACC/AHA task force. *J Am Coll Cardiol* 1999.
22. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy: resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 89: 321-31.
23. Cooley DA, Frazier OH, Duncan JM, et al. Intracavitary repair of ventricular aneurysm and regional dyskinesia. *Ann Surg.* 1992; 215: 417-23.
24. Dor V. Reconstructive left ventricular surgery for post-ischemic akinetic dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 9: 139-45.
25. Mickleborough LL, Merchant N, Provost Y, et al. Ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: S6-12.
26. Athanasuleas CL, Buckberg G, Stanley A, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilatation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1439-45.
27. Di Donato M, Sabatier M, Toso A, et al. Regional myocardial performance of non-ischemic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysms: effects of aneurysmectomy. *Eur Heart J.* 1995; 16: 1285-92.
28. Yamaguchi A, Hideo A, Koji K, et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 456-61.
29. Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery in the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr; 14(2): 133-6
30. Buffolo E, Paula IA, Palma H, Branco JN. A new surgical approach for treating dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation. *Arq Bras Cardiol.* 2000 Feb; 74(2): 129-40.
31. Caicedo V, Sandoval N, Orjuela H, Santos H, Jaramillo C, Gómez E. Tratamiento quirúrgico de la falla cardíaca terminal. Trasplante cardíaco, reconstrucción ventricular, con parche endoventricular, y procedimiento valvular mitral. Análisis comparativo. *Revista Col Cardiología (Resúmenes)* 2003; 10; 504.



Trasplante cardíaco

ALBERTO VILLEGAS HERNÁNDEZ, MD
DARÍO FERNÁNDEZ VERGARA, MD
JUAN D. MONTOYA MEJÍA, MD
JUAN C. JARAMILLO GONZÁLEZ, MD
EDUARDO ESCORCIA RAMÍREZ, MD
RICARDO L. FERNÁNDEZ RUIZ, MD

Introducción

Aunque muchos avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca han salvado, o al menos prolongado las vidas de muchas personas, un número importante de pacientes muere o tiene incapacidad grave debido a una miocardiopatía irreversible¹. En este grupo de pacientes, el trasplante cardíaco es una terapia médica aceptada y estandarizada, con la cual se mejora la supervivencia y la calidad de vida². Hoy, después de casi cuatro décadas, las estadísticas para el trasplante cardíaco evidencian que la tasa de mortalidad hospitalaria es de 5% y la supervivencia a un año es cercana a 85%, y de 60% a 70% a cinco años. Estas cifras tan alentadoras son el resultado de cambios en la técnica quirúrgica, la inmunosupresión y la profilaxis del rechazo establecidos en el manejo del paciente transplantado.

En más de 300 centros se realizan unos 4.000 trasplantes de corazón al año³, cifra que se ha mantenido estable durante los últimos años debido a la escasez de donantes. En Colombia es mayor el número de posibles donantes que el de pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, probablemente por falta de programas de insuficiencia cardíaca bien establecidos, mientras que solo en los Estados Unidos se practican 2.300 trasplantes de corazón al año entre los 20.000 a 30.000 pacientes que pudieran beneficiarse.

Historia

Fueron los investigadores Alexis Carrel, cirujano francés, y Charles C. Guthrie, en la Universidad de Chicago, quienes a principios del siglo pasado consideraron el trasplante cardíaco como una posibilidad quirúrgica⁴; ellos diseñaron los principios de la técnica quirúrgica vascular, practicaron los primeros trasplantes en perros y observaron que el corazón latía una vez se restablecía la circulación. Posteriormente, varios investigadores trabajaron

experimentalmente en diversos aspectos del trasplante cardíaco, entre ellos el doctor Frank C. Mann y sus colaboradores de la Clínica Mayo (1933), quienes hicieron progresos en relación con la técnica quirúrgica, así como en el estudio de la fisiología y la acción de algunas drogas en el corazón transplantado. Igualmente, documentaron histológicamente el rechazo, encontrando que el miocardio se infiltraba con linfocitos polimorfonucleares y mononucleares grandes⁵. El doctor Lower y el doctor Shumway, de la Universidad de Stanford, publicaron en 1960⁶ sus experiencias en un artículo fundamental sobre el trasplante del corazón en posición ortotópica en animales.

Un prelude interesante al trasplante cardíaco en el hombre fue la práctica de un xenotrasplante efectuado en la Universidad de Mississippi en 1964 por el doctor James Hardy, quien trasplantó el corazón de un chimpancé a un hombre de 68 años con hipertensión y enfermedad coronaria grave en estado avanzado de insuficiencia cardíaca⁷. Esta experiencia demostró la posibilidad científica de practicar el trasplante cardíaco en el hombre. El primer trasplante de corazón en el humano se debe al doctor Christian Barnard y sus colaboradores en 1967, en Sudáfrica⁸. El paciente sobrevivió 15 días, y murió de neumonía por pseudomona.

En 1968 se practicaron 107 trasplantes de corazón en el mundo, con una supervivencia a un año de solo 22%; a pesar del desánimo general, el grupo de la Universidad de Stanford perseveró en la investigación⁹, mejorando la supervivencia en el primer año a 65%, con una rehabilitación de 90% de los pacientes que sobrevivieron. En este período se introdujeron en la práctica factores muy importantes de progreso, entre ellos un mejor manejo de las complicaciones infecciosas y la utilización de la biopsia cardíaca en la vigilancia del rechazo. Con el advenimiento de la ciclosporina en el año de 1980 y su utilización conjunta con la azatioprina y la prednisona, se mejoraron los resultados, logrando una supervivencia de 70% a 5 años.

Indicaciones para trasplantes

La indicación corriente para el trasplante es la “insuficiencia cardíaca terminal”, en clase funcional III o IV, cuando se han agotado todas las posibilidades de una terapia médica o quirúrgica (**TABLA 77.1**). Las causas primarias de insuficiencia cardíaca terminal, que han sido indicación para trasplante en nuestro grupo, son la enfermedad isquémica (35%) y la cardiomiopatía idiopática dilatada (28%). En orden de frecuencia siguen los pacientes con cardiomiopatías de origen valvular (9%), miocarditis (9%), hipertensión (7%), o congénito en los estadios finales (2%). El restante 10% de las indicaciones está dado por pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, rechazo del injerto, enfermedad de Chagas, cardiopatía tóxica y tumores cardíacos no resecables. La angina refractaria en pacientes que han sido sometidos infructuosamente a procedimientos de revascularización surge como una nueva indicación para el trasplante. La arritmia ventricular maligna, intratable aun con los modernos cardiodesfibriladores implantables, también constituye indicación para trasplante cardíaco¹⁰.

TABLA 77.1	Indicaciones para trasplante cardíaco
Criterios para considerar trasplante cardíaco en falla cardíaca avanzada	
- Clase funcional III – IV a pesar de tratamiento médico que incluya digital, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de aldosterona	
- Angina refractaria o arritmia amenazante de la vida.	
- Exclusión de todas las alternativas quirúrgicas.	
1. Revascularización coronaria.	
2. Cirugía de reemplazo o corrección valvular.	
3. Procedimientos de remodelamiento cardíaco.	
Indicaciones para trasplante cardíaco según la severidad de la insuficiencia	
Definitivas:	
1. VO ₂ máx < 10 ml/kg/min.	
2. Antecedente de hospitalizaciones frecuentes por insuficiencia cardíaca.	
Probables:	
1. VO ₂ máx > 14 ml/kg/min (o mayor con múltiples factores de riesgo).	
2. Hospitalizaciones recientes por insuficiencia cardíaca.	

Selección y manejo del receptor

En el proceso de selección de pacientes que deben ser referidos para trasplante cardíaco hay dos preguntas básicas que deben ser contestadas¹¹. La primera se refiere a si el paciente tiene una insuficiencia cardíaca terminal refractaria al manejo médico o quirúrgico convencional. Hay un grupo de pacientes que tienen una gran disfunción ventricular y el ventrículo está gravemente dilatado, proceso usualmente irreversible. Sin embargo, hay muchos pacientes que pueden presentar inicialmente disminución de la función ventricular, con síntomas de insuficiencia cardíaca, pero que son potencialmente reversibles. Por ejemplo, la cardiopatía isquémica crónica, que produce un miocardio hibernante, la miocarditis aguda, la miocardiopatía posparto, la miocardiopatía alcohólica, la taquicardiomiopatía y otras patologías pueden mejorar dramáticamente con la terapia adecuada.

Los pacientes con cardiopatía isquémica y baja fracción de expulsión son un reto. A este grupo de pacientes se les debe realizar una coronariografía para determinar si la revascularización coronaria es técnicamente posible. Si se encuentran adecuados lechos receptores, se les debe realizar una ecocardiografía de estrés con dobutamina o una prueba de perfusión por medi-

cina nuclear para evaluar si tienen miocardio hibernante que se beneficie de la revascularización. Además, si tienen distorsión de la estructura cardíaca, durante el procedimiento de revascularización se realiza una cirugía de reconstrucción ventricular¹².

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada recientemente diagnosticada sin una etiología clara, se deben realizar todos los esfuerzos para mantener una terapia médica completa que corrija el estado agudo para luego tomar decisiones definitivas.

La segunda pregunta es si el pronóstico con el trasplante cardíaco es mejor que con el tratamiento convencional de la enfermedad de base. Para los pacientes con compromiso grave en reposo que requieren soporte farmacológico o mecánico, el beneficio del trasplante es claro. Por ejemplo, la mortalidad a 6 meses de los pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio IV de la escala de Nueva York es aproximadamente de 95%, mientras la mortalidad después del trasplante es de 20%. En cambio para pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio II y para algunos pacientes con estadio III en atención ambulatoria, el beneficio del trasplante no es tan claro. Para definir la necesidad de trasplante en este grupo se han tratado de establecer varios predictores de pronóstico malo como son la clase funcional, la fracción de eyección disminuida y la hiponatremia. Sin embargo, hay demasiada superposición entre estos factores, por lo que su uso se limita a un paciente en particular. En cambio, la medición del consumo de oxígeno (VO₂) parece dar la medición más objetiva de la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca, y puede ser el mejor predictor del momento en que se debe ingresar un paciente en la lista de espera para trasplante cardíaco. El *Task Force* del Colegio Americano de Cardiología de la Sociedad Americana del Corazón dio una recomendación clase IA para el uso de la prueba de ejercicio con análisis de gases para este propósito.

Así, los enfermos con VO₂ menor de 10 ml/kg/min requieren trasplante cardíaco, los pacientes con VO₂ entre 10 y 14 ml/kg/min son candidatos si hay deterioro significativo de su clase funcional o de su calidad de vida y quienes tienen un VO₂ mayor de 14 ml/kg/min tienen una supervivencia a 1 año mayor de 80%, por lo cual no está indicado el trasplante¹³. Se debe enfatizar que estas observaciones y recomendaciones para trasplante cardíaco son aplicables únicamente si la grave reducción del consumo máximo de oxígeno se debe a insuficiencia cardíaca. La adecuada interpretación de esta prueba requiere que el paciente alcance el umbral aeróbico. Se deben excluir factores que terminen prematuramente la prueba como son la artritis, la angina de pecho o la enfermedad vascular.

Otro estudio que se debe realizar a todos los candidatos a trasplante cardíaco es un cateterismo derecho para la medición de la presión de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares. Si se encuentra una resistencia pulmonar elevada de > 6 unidades Wood, o un gradiente traspulmonar (presión arterial pulmonar media menos la presión de cuña) mayor de 15 mm Hg se deben realizar maniobras de modulación farmacológica, que incluyen la administración de oxígeno al 100%, y una o varias de las siguientes sustancias: nitroprusiato, dobutamina, milrinone, prostaglandina E₁, prostaciclina u óxido nítrico inhalado. Con la modulación farmacológica se busca establecer si la hipertensión vascular pulmonar es reversible, con disminución por lo menos de 50%, lo que indicaría que puede ser un candidato aceptable; de lo contrario, no se puede recomendar el trasplante cardíaco ortotópico porque la hipertensión pulmonar irreversible es un

predicador de insuficiencia ventricular derecha en el posoperatorio inmediato debido a la sobrecarga impuesta en forma aguda al trabajo del ventrículo derecho del corazón trasplantado¹⁴.

Criterios de exclusión

El estudio de los candidatos para el trasplante cardíaco debe excluir del programa a aquellos que tengan las siguientes condiciones: patologías sistémicas de pronóstico reservado, neumopatía parenquimatosa irreversible, insuficiencia renal irreversible con creatinina sérica > 2 mg/dl o depuración de creatinina < 50 ml/min, insuficiencia hepática irreversible, diabetes insulino dependiente con daño terminal de órganos, infección activa, neoplasias, embolismo o infarto pulmonar agudos, diverticulosis o diverticulitis agudas, enfermedad péptica ulcerosa activa, inestabilidad psicológica o abuso de drogas.

Los pacientes con problemas de consumo de drogas, abuso de alcohol o inestabilidad emocional, conforman un grupo que se comporta pobremente después del trasplante¹⁵. Con base en algunas experiencias clínicas, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiotoxicidad por antraciclinas, que se consideran curados de la malignidad por criterios clínicos convencionales, pueden considerarse para trasplante cardíaco; igualmente, los pacientes que han tenido una enfermedad maligna que se consideren curados. La enfermedad vascular periférica o cerebral clínicamente significativas deben considerarse causa de exclusión si son un factor limitante para la rehabilitación. Otro grupo son los pacientes diabéticos sin enfermedad secundaria terminal de un órgano (retinopatía, neuropatía o nefropatía), que han sido sometidos a trasplante con resultados intermedios excelentes¹⁶. La habilidad quirúrgica y las estrategias inmunosupresoras permiten ahora el trasplante combinado en pacientes con contraindicaciones que antes se consideraban absolutas, como, por ejemplo, el trasplante combinado de riñón y corazón para insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca¹⁷ y el trasplante combinado de hígado y corazón para hipercolesterolemia familiar y cardiopatía en estado terminal. En nuestra casuística tenemos 4 pacientes con trasplante simultáneo de corazón y riñón del mismo donante, con resultados muy satisfactorios. Aunque la edad avanzada se ha considerado entre los criterios de exclusión primaria para el trasplante, las experiencias más recientes muestran que personas mayores de 65 años debidamente seleccionadas reciben el mismo beneficio a corto plazo que las más jóvenes¹⁸.

Prioridad en la lista de espera

Para la asignación de un donante se tiene en cuenta la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO y una adecuada relación de la masa corporal del posible donante con la del receptor, procurando que la diferencia de peso no sea mayor de 20% entre los dos. En su orden, la gravedad de la enfermedad y el tiempo en la lista de espera son los determinantes primarios para la adjudicación de los órganos. La mayor prioridad se da a los pacientes cuya situación se considera urgente, o estadio 1, y se limita estrictamente a pacientes que dependen de algún sistema de soporte mecánico o de la administración intravenosa de inotrópicos, teniendo en cuenta el tiempo en la lista de espera. Todos los demás pacientes, estén hospitalizados o no, se consideran de estadio 2.

Del donante

Según la legislación colombiana, donante es la persona a la que durante su vida o después de su muerte, por su expresa voluntad o por la de sus deudos, se le extraen componentes anatómicos con el fin de utilizarlos para trasplante en otra persona, con objetivos terapéuticos. Los donantes cadavéricos son individuos en estado de muerte cerebral diagnosticada por un neurólogo o neurocirujano ajeno al grupo de trasplantes (Decreto 2493 del 4 de agosto de 2004).

Criterios de muerte cerebral

El diagnóstico de muerte cerebral requiere la pérdida irreversible de la función de todo el cerebro, incluidas la corteza y el tallo¹⁹. La muerte cerebral puede darse en presencia de signos vitales debido a las medidas que se adoptan para mantener la vida. La irreversibilidad es un concepto clave en la definición de muerte cerebral, e implica que la causa es suficientemente bien entendida como para poder predecir con certeza el pronóstico. En Colombia, el Decreto 2493 de 2004 establece:

“Artículo 12. *Muerte encefálica en mayores de dos (2) años.* En el diagnóstico de muerte encefálica en adultos y niños mayores de dos (2) años, previo a cualquier procedimiento destinado a la utilización de componentes anatómicos para fines de trasplantes, deberá constatarse por lo menos la existencia de los siguientes signos: 1) Ausencia de respiración espontánea, 2) Pupilas persistentemente dilatadas, 3) Ausencia de reflejos pupilares a la luz, 4) Ausencia de reflejo corneano, 5) Ausencia de reflejos óculo vestibulares, 6) Ausencia de reflejo faríngeo o nauseoso y 7, Ausencia de reflejo tusígeno.

El diagnóstico de muerte encefálica no es procedente cuando en la persona exista cualquiera de las siguientes causas o condiciones que la simulan pero son reversibles: 1) Alteraciones tóxicas (exógenas), 2) Alteraciones metabólicas reversibles, 3) Alteración por medicamentos relajantes musculares o sustancias depresoras del sistema nervioso central, 4) Hipotermia. El diagnóstico de muerte encefálica y la comprobación sobre la persistencia de los signos de la misma, deben hacerse por dos o más médicos que no formen parte del programa de trasplantes, uno de los cuales deberá tener la condición de especialista en ciencias neurológicas. Dichas actuaciones deberán constar por escrito en la correspondiente historia clínica, indicando la fecha y hora de las mismas, su resultado y diagnóstico definitivo, el cual incluirá la constatación de los siete (7) signos que determinan dicha calificación”.

Criterios médicos para la selección del donante

La selección del donante de corazón debe incluir la información pertinente acerca de la edad, talla, peso, grupo sanguíneo ABO, serología para el virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus e inmunodeficiencia humana (VIH)²⁰, información sobre la causa de la muerte, curso clínico y exámenes de laboratorio de rutina, las circunstancias que llevaron al daño cerebral grave, presencia de otras heridas, especialmente del tórax, tratamiento requerido para mantener un estado hemodinámico estable, electrocardiograma, rayos X del tórax, análisis de gases sanguíneos y, de ser posible, ecocardiograma; la arteriografía coronaria está indicada en donantes de edad avanzada, hombres de más de 40 años y mujeres de más de 45 años o con

factores de riesgo para cardiopatía coronaria, especialmente abuso del tabaco, diabetes e historia familiar clara de cardiopatía coronaria. La utilización de medio no iónico en cantidad menor de 40 cc no compromete el injerto renal en pacientes que se consideren para donación múltiple de órganos.

Las siguientes son contraindicaciones absolutas para la donación:

1. Personas HIV positivas (excepto en casos de receptores HIV positivos);
2. Muerte por intoxicación por monóxido de carbono, con niveles de carboxihemoglobina $> 20\%$;
3. Arritmias ventriculares intratables;
4. Oxigenación inadecuada, con saturaciones arteriales $< 80\%$ en soporte ventilatorio;
5. Infarto del miocardio previo documentado;
6. Cardiopatía estructural clínicamente significativa, tumor intracardíaco o grave hipocinesia global con fracción de expulsión $< 40\%$ determinada por el ecocardiograma, y
7. Cardiopatía coronaria oclusiva grave detectada en la arteriografía.

Obtención del consentimiento

Las familias deben ser abordadas en forma inteligente y cariñosa, preferiblemente por un coordinador profesional, permitiendo tiempo suficiente para que entiendan y acepten la muerte del donante. Es importante tener privacidad durante la discusión de estos asuntos. La información que se le da a la familia debe incluir ejemplos de cómo se beneficia un paciente de un trasplante, sin referirse al caso específico de un receptor potencial, y asegurarles de que no habrá costos adicionales por la donación. Además, es importante recordar que el cuerpo no será deformado como resultado de la donación. El acta de donación debe ser explicada claramente a la familia y debe ser firmada por el familiar responsable. Sin este documento no se puede hacer la extracción de los órganos, a menos que se trate de un donante NN, caso en el cual se aplica la presunción de donación, tal como está previsto en el Decreto 2493.

Manejo médico del donante antes del trasplante

El principal objetivo del manejo médico es mantener la estabilidad hemodinámica^{21,22}. Para ello es indispensable la vigilancia continua de la presión arterial, de la presión venosa central y la eliminación urinaria. Debe administrarse cantidad adecuada de líquidos para lograr una presión sistólica > 100 mm Hg, con presión venosa central entre 10 a 12 mm Hg. La hipotensión en presencia de presiones de llenado adecuadas se trata con infusión de dopamina en dosis hasta de 7,5 a 10 g/kg/minuto. Puede adicionarse transfusión de glóbulos rojos para mantener los niveles del hematocrito por encima de 30%. Es particularmente importante el hematocrito en la donación múltiple de órganos, ya que son cirugías de 2 a 4 horas de duración que pueden resultar en pérdida significativa de sangre.

El manejo de líquidos y electrolitos después de la muerte cerebral se complica a menudo con la diabetes insípida debido a la falta de función de la hipófisis. Los débitos urinarios de > 300 ml/h son un signo de diabetes insípida que debe ser tratada con la infusión de vasopresina parenteral, dosificada para mantener un débito urinario < 150 ml/hora. La inestabilidad hemodinámica del donante puede evidenciarse por hipertensión a la vez que por hipotensión. Cuando se utiliza la vasopresina se produce un aumento de la presión arterial; igualmente el aumento de la presión intracraneana

también produce descarga simpática masiva con vasoconstricción; el nítroprusiato de sodio es la droga de elección para una reducción rápida y efectiva de la poscarga. En el manejo de líquidos debe prestarse atención meticulosa al balance electrolítico y una oxigenación normales.

Cardiectomy del donante

Se hace una esternotomía mediana con incisión longitudinal en forma de T invertida del pericardio; el corazón se visualiza y se palpa en busca de cardiopatía coronaria, valvular o daño cardíaco por trauma. Las venas cava superior e inferior se disecan y se reparan con seda gruesa. La aorta se separa de la arteria pulmonar y se repara con hiladilla. En este momento, el equipo de extracción cardíaca se retira temporalmente para dar paso a la preparación de la extracción de otros órganos; una vez se termine esta extracción se administran por vía intravenosa 25.000 unidades de heparina; la vena cava superior se liga doblemente y se divide proximal a la vena ácigos, pero por lo menos a 1 cm de la aurícula derecha para evitar daño del nodo sinusal. Se aplica una pinza vascular a la vena cava inferior encima del diafragma, y se la divide proximal para dar salida a la cardioplejia que sale del seno coronario; la descompresión adicional de las cavidades izquierdas se obtiene seccionando la vena pulmonar superior derecha o seccionando el extremo de la auriculilla izquierda, o ambas. Se aplica una pinza en la aorta ascendente a la salida de la arteria innominada y el corazón se para con una inyección única de 4.000 cc de solución cardiopléjica helada (solución de HTK, o custodiol, infundida a través de una aguja N° 14 insertada proximal a la pinza de la aorta. Para ayudar al enfriamiento rápido del corazón, se llena el saco pericárdico con solución salina helada. Obtenida la cardioplejia, se procede a la extracción; para esto se levanta el corazón tomándolo por la punta, se seccionan las venas pulmonares, teniendo precaución de dejar suficiente aurícula izquierda para ambos pulmones en caso de que estos también vayan a ser extraídos para trasplante. Se divide la aorta proximalmente a la pinza de oclusión y la arteria pulmonar en la bifurcación. Para receptores con cardiopatías congénitas, puede ser necesario obtener segmentos más largos de la vena cava superior y de la aorta. El corazón se coloca en un recipiente sobre la mesa de instrumentación auxiliar y es cuidadosamente examinado para buscar la presencia del *foramen ovale*, en cuyo caso este se cierra. Se inspeccionan las válvulas cardíacas, el corazón se guarda en doble bolsa de polietileno llena con solución salina helada, la cuales se cierra herméticamente y se coloca en un recipiente termo lleno con hielo para el transporte.

Preservación del corazón para el trasplante

El objetivo de la preservación miocárdica para el trasplante se puede centrar en mantener una integridad estructural y fisiológica adecuada con el fin de que pueda retomar su función contráctil una vez sea reperfundido en el receptor.

Métodos de preservación

Hipotermia

Desde hace mucho tiempo, la hipotermia ha demostrado ser uno de los factores más importantes en la preservación no solo del corazón sino de cualquier otro órgano sometido a periodos de isquemia; sin embargo, la disminución de

la temperatura hasta casi el congelamiento no suprime la actividad enzimática de las células. La expresión matemática de este hecho está contenida en la Ley de Van't Hoof, la cual relaciona la tasa de reacción metabólica a una temperatura dada. Asumiendo que la temperatura de transporte está en el rango de entre 3 y 5 grados celsius, hay una reducción de la actividad enzimática a cerca de 1/10 de lo expresado a 37° celsius, manteniendo un mínimo de actividad responsable de la integridad de las bombas Na-K-ATPasa dependientes.

Prevención del edema celular

En general, las soluciones denominadas intracelulares, es decir con altas concentraciones de potasio y bajas concentraciones de sodio, disminuyen la tendencia a la acumulación de agua intracelular mediada por la disminución de sodio en el citosol, que pueden ser potenciadas por el uso en dichas soluciones de elementos impermeabilizantes de alto peso molecular, como son los almidones y el manitol.

Soluciones intracelulares versus extracelulares

Las llamadas soluciones extracelulares, es decir aquellas con altos contenidos de Na^+ , en general con concentraciones mayores a 100 mEq/L y bajas concentraciones de K^+ , y usualmente con concentraciones menores a 40 mEq/L, que remedan el medio extracelular se han utilizado ampliamente para la preservación del corazón a trasplantar, en contraposición con las soluciones intracelulares, es decir aquellas con bajas concentraciones de Na^+ y altas concentraciones de K^+ (mayores a 100 mEq/L). Estas últimas disminuyen la tendencia a la acumulación de agua intracelular mediada por la disminución de sodio en el citosol, que pueden ser potenciadas por el uso en dichas soluciones de elementos impermeabilizantes de alto peso molecular, como son los almidones y el manitol.

Todavía no hay consenso en cuál de las dos soluciones es la mejor; sin embargo, las soluciones intracelulares parecen reducir el edema celular inducido por la hipotermia. Ejemplos de dichas soluciones son la de la Universidad de Wisconsin (WUS), el Euro-Collins y la solución de Bretschneider (HTK). Las soluciones extracelulares, por otro lado, disminuyen el potencial daño celular y el aumento en las resistencias periféricas inducido por las soluciones hipercalémicas. Ejemplos de estas soluciones son la solución de Stanford, la de St' Thomas y la de Hopkins.

Prevención de la sobrecarga de calcio

El mantenimiento de la integridad de la membrana celular y la prevención del edema, junto con una concentración baja de calcio en la solución, parecen ser los factores que pueden proteger contra la sobrecarga de calcio.

Captadores de radicales libres

En forma práctica, el manitol, generalmente adicionado como agente osmótico, tiene propiedades antioxidantes, especialmente contra radicales hidroxilo y es ampliamente utilizado en forma clínica tanto en las soluciones de preservación como infundido al paciente durante el procedimiento.

Soluciones disponibles

Actualmente en el país se encuentran disponibles dos soluciones de preservación de tipo intracelular que son la solución de la Universidad de Wisconsin (Via-Span) y la solución de Bretschneider (Custodiol) (TABLA 77.2). En el

programa de trasplantes del Centro Cardiovascular Colombiano, Clínica Santa María, se utiliza actualmente la solución de Bretschneider en cantidades de 4.000 cc (aproximadamente 60 cc/kg de peso del donante) en una sola infusión al momento de la extracción del órgano, a temperatura de 4° celsius.

TABLA 77.2		Composición de soluciones para la preservación del corazón	
Solución de Wisconsin		Solución de Bretschneider	
Pentafracción	50 g	Cloruro de sodio	15 mmol
Ácido lactobiónico	100 mmol	Cloruro de potasio	9 mmol
Fosfato	25 mmol	2 Ketoglutarato	1 mmol
Sulfato de magnesio	5 mmol	Cloruro de magnesio	4 mmol
Rafinosa	30 mmol	Cloruro de histidina	18 mmol
Adenosina	5 mmol	Histidina	180 mmol
Alopurinol	1 mmol	Triptofano	2 mmol
Glutation reducido	3 mmol	Manitol	30 mmol
Insulina	40 unidades	Cloruro de calcio	0,015 mmol
Dexametazona	16 mg	Cloro	50 mEq
Potasio	120 mEq		
Sodio	30 mEq		
Osmolaridad total	323		
PH	7.4		
Cantidad	1 litro	Cantidad	1 litro

El Custodiol se administra por gravedad, colocando la botella a una altura de 1,2 mts sobre el nivel de la mesa, y administrándolo mediante el uso de un set de infusión rápida (Arrow Medical), lo cual se logra en un período de 4 a 5 minutos; adicionalmente, se irriga el corazón con solución salina helada y/o escarcha de hielo, lo cual ayuda a un enfriamiento más uniforme del órgano.

Almacenamiento

El almacenamiento pretende mantener baja y uniforme la temperatura del órgano a trasplantar durante todo el período de transporte y hasta el momento de la implantación. Con este fin se coloca el corazón en una doble bolsa de plástico para mantenerlo aislado y se guarda en un recipiente de acero hermético, el cual se llena con suero salino helado. Finalmente, el recipiente se coloca en una nevera de transporte con suficiente hielo para cubrirlo por los lados. Esto asegura períodos de almacenamiento de hasta 5 horas, con buena recuperación de la función cardíaca luego de la reperfusión.

Técnica para la implantación del corazón

Trasplante cardíaco ortotópico

Generalidades

La técnica para la implantación del corazón ha cambiado poco desde que fuera establecida por Shumway en los años 50 y 60, técnica en la que la anastomosis de ambas aurículas se hacía en forma individual, la llamada técnica biauricular (FIGURA 77.1). Dicha técnica se utilizó ampliamente en el mundo hasta mediados de los años 90 cuando se describió la técnica de implantación bicava, en la cual la aurícula derecha se implanta mediante la anastomosis individual de ambas venas cavas²³ (FIGURA 77.2). Las ventajas teóricas de la técnica bicava implican la menor distorsión de la geometría

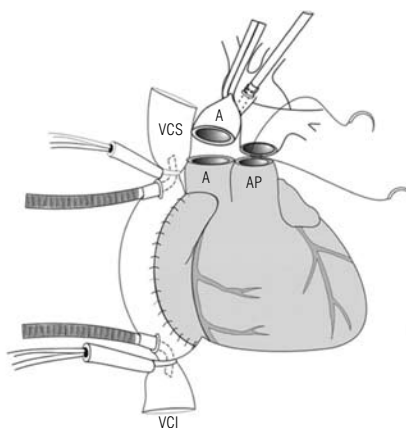


FIGURA 77.1 Técnica biauricular.

de la aurícula derecha, con una disminución importante en las arritmias auriculares y menos incidencia de insuficiencia tricuspídea²⁴. Adicionalmente, cuando se tienen en cuenta algunos aspectos técnicos importantes en el momento de la cardiectomía en el receptor, no se alargan los tiempos de pinzamiento aórtico en el paciente (el procedimiento puede realizarse con tiempos promedio entre 50 y 60 minutos).

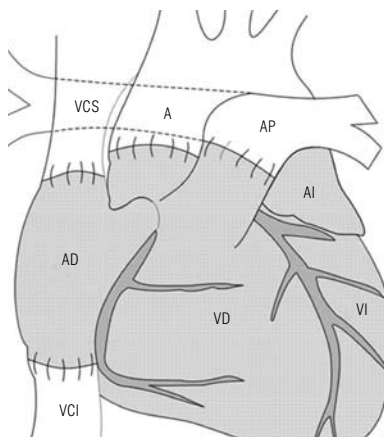


FIGURA 77.2 Técnica bicava.

Preparación del paciente

El paciente debe estar listo en la sala de cirugía cuando se determina que el donante es aceptable para la obtención de los órganos. Una vez el equipo encargado de la recuperación avisa que el órgano no tiene inconveniente para ser extraído, se da comienzo a la inducción anestésica y a la colocación de los catéteres para vigilancia hemodinámica, los cuales son una línea radial y un catéter de Swan-Ganz, generalmente colocado por la vena subclavia.

Esto depende también en parte del tiempo estimado de transporte entre el hospital donde se encuentra el donante y el del receptor. Por esta razón es muy importante la coordinación entre ambos grupos con el fin de minimizar hasta dónde sea posible el tiempo de isquemia.

Una vez el paciente se encuentra vestido, se realiza una esternotomía media convencional y una pericardiotomía en forma de T invertida. Se disecan la

aorta y la arteria pulmonar y ambas venas cavas en forma amplia. El paciente se canula en forma convencional, teniendo la precaución de hacerlo lo más distalmente posible con el fin de facilitar las anastomosis, especialmente las de la aorta y las venas cavas; se pasan sendas hiladillas de algodón abrazando las venas cavas y se colocan torniquetes para poder ocluir las.

Previo anticoagulación a dosis de 3 mg/kg de heparina, se inicia la circulación extracorpórea, se cierran los torniquetes venosos y se pinza la aorta proximalmente al sitio de canulación. Con el corazón vacío, se comienza la cardiectomía del receptor con la sección de la vena cava superior en el sitio de desembocadura en la aurícula derecha, teniendo precaución de no dañar el catéter de Swan-Ganz o la línea central de que se disponga, y si es del caso, se seccionan los electrodos de marcapaso que deben traccionarse antes de su corte con el fin de que no interfieran en la anastomosis más adelante. Luego se secciona la vena cava inferior, procurando dejar un muñón de aurícula derecha lo suficientemente largo para prevenir la retracción de la aurícula sobre la cánula, lo cual dificulta grandemente el procedimiento.

Posteriormente se seccionan la aorta y la arteria pulmonar por encima de las válvulas semilunares y se incide la aurícula izquierda, comenzando generalmente por el sitio de desembocadura de la vena pulmonar superior izquierda, y continuando la incisión por delante de las venas pulmonares y procurando no dejar un muñón redundante. En este momento se puede realizar hemostasia con electrocauterio de los muñones vasculares y del tejido mediastinal remanente con el fin de evitar un sangrado que posteriormente puede ser difícil de controlar (**FIGURA 77.3**).

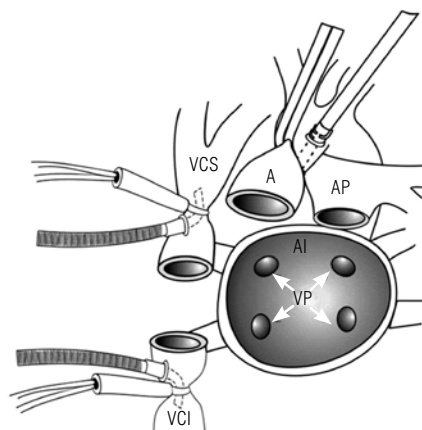


FIGURA 77.3 Explantación del corazón.

Cirugía de banco del corazón a trasplantar

Cuando se tiene lista la cardiectomía del donante, o si es del caso simultáneamente, se procede a retirar el corazón del recipiente de transporte, y en una mesa adyacente a la mesa de cirugía se procede a prepararlo para su implantación. Inicialmente se separan la aorta y la arteria pulmonar, y esta del techo de la aurícula izquierda, retirando el tejido redundante que pueda quedar. También se separa la vena cava superior de la aurícula izquierda. Mirando el corazón por su cara posterior se identifican las venas pulmonares y se unen con incisiones que permitan retirar la porción de tejido entre estas; se evalúa el septo interauricular y si se identifica un *foramen oval*, se sutura con Prolene 3/0. Finalmente, se toma una biopsia del septo interauricular para efectos de comparación en el seguimiento.

Implantación del corazón

La implantación del corazón comienza identificando la auriculilla izquierda, que sirve de punto de referencia para identificar la vena pulmonar superior izquierda (**FIGURA 77.4**). Con Prolene 3/0 se inicia una sutura en este sitio que corre por la cara inferior de la aurícula izquierda y llega hasta la desembocadura de la vena pulmonar inferior derecha. En este sitio se repara la aguja y se realiza la anastomosis de la vena cava inferior con Prolene 3/0, la cual puede dificultarse si se completa la anastomosis de la aurícula izquierda en forma previa. Luego se completa la anastomosis de la cara superior de la aurícula izquierda.

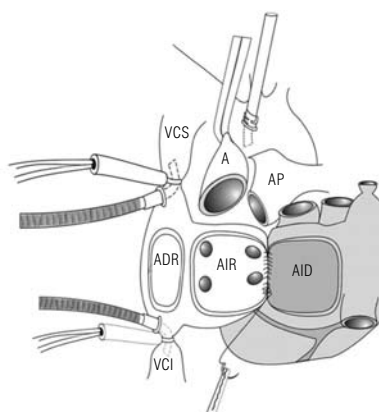


FIGURA 77.4 Anastomosis de la aurícula Izquierda.

A continuación, se anastomosa la arteria pulmonar utilizando sutura de Prolene 4/0 (**FIGURA 77.5**), y previo ajuste del tamaño y longitud de la misma con el fin de evitar acodamientos que puedan causar obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho y, por ende, insuficiencia ventricular derecha aguda. Esta sutura no se anuda hasta que no se hayan desaireado las cavidades derechas en forma adecuada.

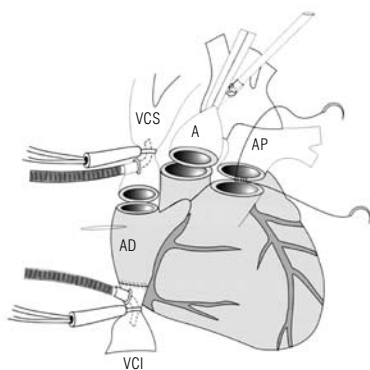


FIGURA 77.5 Anastomosis de la arteria pulmonar.

La anastomosis de la aorta se realiza con el mismo material y se tiene en cuenta dejar una aorta un poco más larga con el fin de facilitar la hemostasia de la aurícula izquierda y de la arteria pulmonar al final del procedimiento.

En este momento se puede despinzar la aorta con la colocación previa de una cánula de cardioplejia en la raíz aórtica, conectada a un aspirador de cavidades izquierdas con el fin de desairear las cavidades en forma gradual, y se realiza la anastomosis de la vena cava superior, la cual puede facilitarse retirando el torniquete de la vena cava inferior para mejorar el drenaje

venoso del seno coronario. Cuando se termina esta fase del procedimiento se liga la auriculilla, por si esta se abrió durante la obtención del órgano, y se completa la desaireación de las cavidades mediante la insuflación de los pulmones, el llenado del corazón y un masaje suave del mismo.

La reperfusión del corazón trasplantado debe ser gradual con el fin de evitar sobrecargas y permitir un llenado gradual mediante la oclusión progresiva del retorno venoso. Generalmente es necesario utilizar algún inotrópico, como dobutamina o milrinone, que ayude a disminuir las resistencias vasculares pulmonares. Una vez se han obtenido una temperatura adecuada y un ritmo y presiones normales se puede suspender la circulación extracorpórea. El resto del procedimiento se termina de forma convencional e incluye el uso de sondas de drenaje pleural y pericárdicas, y la colocación de dos electrodos de marcapaso epicárdicos en la aurícula y el ventrículo.

Manejo posoperatorio

Debido a su complejidad, el manejo del trasplantado de corazón debe ser un trabajo de equipo en el que están involucrados los cirujanos, los cardiólogos, los anestesiólogos, los intensivistas y todo el personal de apoyo requerido. Se puede considerar que se trata de un posoperatorio de una cirugía de corazón abierto, pero hay algunas características especiales para considerar: la hipertensión pulmonar, la profilaxis de infecciones y la inmunosupresión.

Como el corazón del donante tiene un ventrículo derecho acostumbrado a trabajar contra resistencias vasculares pulmonares normales, en los pacientes con trasplante cardíaco la hipertensión pulmonar es la causa de insuficiencia derecha secundaria, una complicación muy frecuente y a veces fatal. Para esto se utilizan medicamentos como el milrinone o la dobutamina, que disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, y en casos extremos, el óxido nítrico inhalado.

Para la profilaxis de infecciones se utiliza una cefalosporina de 3ª generación, durante 48 horas, y la nistatina en suspensión oral 100.000 u c/6 horas para prevenir la candidiasis esofágica durante 6 meses. El trimetoprim sulfá se usa para la profilaxis de *Pneumocystis carinii* durante 6 meses²⁵. El itraconazol se emplea para la profilaxis contra la aspergilosis pulmonar durante el período de hospitalización.

Inmunosupresión

Hay varias reglas generales que se deben seguir al usar agentes inmunosupresores: la primera es que la reactividad inmune y la tendencia hacia el rechazo son mayores durante los primeros 3 meses posteriores al trasplante y disminuye con el tiempo, aunque probablemente nunca desaparece totalmente. Una de las explicaciones que se da a este grado de tolerancia inmunológica es que se presenta quimerismo. La segunda regla es usar dosis bajas de diferentes medicamentos que no tengan superposición de sus efectos adversos, en lugar de usar pocas drogas a altas dosis con efectos colaterales más graves. El tercer principio es evitar el exceso de inmunosupresión que expone al paciente a infección o neoplasias, o las dosis muy bajas que facilitan la aparición del rechazo.

La inmunosupresión tiene tres etapas: la inducción, la terapia de mantenimiento y el tratamiento del rechazo. En cada una de estas fases se usan diferentes medicamentos, o los mismos medicamentos en diferentes dosis.

En cuanto a la terapia de inducción para trasplante cardíaco, se ha observado un incremento del porcentaje de pacientes que la recibe, pues pasó de 12% en 1993 a 45% en 2002. El uso de los anticuerpos inhibidores del receptor de IL-2 (daclizumab y basiliximab) ha pasado de 0% hace 5 años a 18% en el 2002²⁶. Un estudio en el cual se adicionó daclizumab en las primeras 24 horas del trasplante y cada 2 semanas hasta completar 5 dosis a la terapia estándar, que incluye ciclosporina, mofetil micofenolato y prednisona, demostró que la frecuencia de rechazo agudo se redujo significativamente: 0,19 en el grupo de daclizumab y 0,64 en el grupo control ($p = 0,02$)²⁷. Es importante anotar que algunos centros alcanzan resultados similares con respecto a la reducción de la aparición del rechazo agudo sin la terapia de inducción. Sin embargo, la terapia de inducción es una opción muy importante en aquellos pacientes que tienen una disfunción renal grave antes del trasplante²⁸.

La terapia inmunosupresora en el posoperatorio incluye un inhibidor de calcineurina, un antimetabolito y corticosteroides. El cambio más importante se ha presentado con respecto al agente que se está usando dentro de cada grupo. Estos cambios en la tendencia de uso de los inmunosupresores son similares tanto en el momento del alta como al año de seguimiento, ya que 100% de los pacientes está recibiendo en el momento del alta un inhibidor de calcineurina, el cual puede ser ciclosporina o tacrolimus. La ciclosporina sigue siendo el medicamento más usado en este grupo, pero el porcentaje de pacientes ha disminuido de 98% en 1993 a 61% en el 2002. Hay que anotar que actualmente se cuenta con una presentación de ciclosporina en microemulsión, la cual ha mejorado la monitorización terapéutica de la medicación. Incluso en un estudio multicéntrico se demostró que había menos episodios de rechazo y menos insuficiencias del tratamiento con la nueva microemulsión²⁹. Para la monitorización de los niveles de ciclosporina también se presentó un cambio, el cual consiste en hacer medición de la concentración del medicamento 2 horas después de la administración (C_2), lo cual puede dar más información que la medición antes de la ingesta del medicamento (C_0). El uso de C_2 se ha asociado a disminución en los niveles de creatinina y reducción de la dosis de ciclosporina³⁰. Pero la medición de C_2 en pacientes ambulatorios puede ser difícil, debido a que cambios, incluso de minutos, en la toma de la muestra altera el resultado. El *tacrolimus* se está empleando en 39% de los pacientes en el momento del alta y en 43% al año de seguimiento. Con el uso de *tacrolimus* se ha evidenciado una tendencia a la disminución de los episodios de rechazo al compararlo con ciclosporina³¹.

Dentro del grupo de los antimetabolitos, el mofetil micofenolato se ha convertido en el agente de elección y se está usando en el 75% de los pacientes. La azatioprina solo se usa en 12% de los pacientes. Se ha comparado el uso del mofetil micofenolato y azatioprina, demostrándose que el mofetil micofenolato es más potente para la prevención del rechazo (particularmente episodios de rechazo con compromiso hemodinámico) y para mejorar la supervivencia intermedia³². Un agente que se está usando con más frecuencia en el grupo de los antimetabolitos es la rapamicina con 10%. Este medicamento se ha usado como terapia de rescate, siendo la insuficiencia renal la indicación más común, ya que permite una disminución en la dosis del inhibidor de la calcineurina.

Con respecto a los corticoides se puede decir que son un grupo de medicamentos básicos tanto en el momento del alta como en el seguimiento a largo plazo. Aunque se debe anotar que varios investigadores han de-

mostrado que la supresión de esteroides después de algunas semanas o meses es segura y disminuye las complicaciones asociadas con estos medicamentos^{33, 34}.

Rechazo, diagnóstico y tratamiento

El rechazo se divide histológica e inmunológicamente en tres tipos: el primero es el rechazo hiperagudo, que es el resultado de la pérdida abrupta de la función del injerto en el término de minutos o horas después de que se establece la circulación. Este proceso es mediado por anticuerpos contra los antígenos alogénicos en las células del endotelio vascular dentro del órgano donado. Estos anticuerpos fijan el complemento produciendo una trombosis intravascular y llevando a oclusión de la vasculatura y rechazo del injerto. Los inmunosupresores clásicos son poco eficaces en este tipo de rechazo. Una de las pocas estrategias eficaces es buscar órganos que no posean los alelos con los cuales reaccionan estos anticuerpos.

La monitorización de los aloanticuerpos se realiza *in vitro* enfrentando el suero del receptor en lista de espera a un panel de células de alelos HLA conocidos, PRA (*Panel Reacting Antibodies*). En el caso del trasplante cardíaco, cuando hay muchas incompatibilidades, justo antes del trasplante se hace una prueba cruzada (*cross-match*) del suero del receptor con células vivas de su donante. Si la prueba es positiva, el trasplante está contraindicado. El segundo tipo de rechazo es el rechazo agudo, el cual es un proceso mediado por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos del órgano trasplantado. La mayoría de los rechazos agudos se producen en los primeros meses después del trasplante.

Las manifestaciones clínicas son variables, están ausentes en los estadios iniciales y luego pueden aparecer febrículas, molestias inespecíficas y, progresivamente, signos de disfunción del injerto. El enfermo puede sentirse bien hasta que el episodio de rechazo ha progresado tanto que el daño puede ser irreversible. Por eso, el éxito en el manejo del rechazo es su detección precoz antes de que existan síntomas de disfunción cardíaca; pueden documentarse cambios en el ECG o el ecocardiograma, pero la biopsia endomiocárdica es el método más fiable y objetivo para diagnosticar el rechazo agudo y estratifica la gravedad del mismo de acuerdo con la extensión del infiltrado linfocitario y la destrucción de las fibras musculares.

La incidencia es de 60% a 70%. Los tratamientos inmunosupresores disponibles permiten revertir la mayoría de los episodios de rechazo agudo. Se considera que el rechazo agudo tiene un impacto negativo en los resultados del trasplante, ya que favorece el desarrollo de rechazo crónico. El tercer tipo es el rechazo crónico, o vasculopatía del injerto; es un proceso irreversible que produce el deterioro gradual de la función del injerto meses o años después del trasplante. Su inicio suele ser asintomático. Se caracteriza por el engrosamiento de la íntima y fibrosis que lleva a la oclusión de la luz de la vasculatura del injerto, por lo que se conoce también como vasculopatía del injerto.

Biopsia endomiocárdica

En la práctica clínica se ha establecido la biopsia endomiocárdica como el método de elección para el diagnóstico del rechazo agudo (**FIGURA 77.3**). Las biopsias se inician entre el séptimo y el décimo días posoperatorios y se repiten según los resultados hasta los 3 ó 6 meses. Se ha visto que después de este tiempo es muy poco probable que se presente el rechazo agudo;

sin embargo, cada centro define su propio protocolo³⁵. El grupo de Stanford recomienda una biopsia semanal durante el primer mes, luego cada 15 días hasta los 3 meses y después cada trimestre hasta el primer año, para continuar cada año indefinidamente, o cuando el paciente presente síntomas o signos de rechazo. La biopsia cardíaca seriada no solo identifica los infiltrados celulares y establece y diagnostica el rechazo, sino que también da información acerca de la reversibilidad y el pronóstico en forma temprana y oportuna para iniciar el tratamiento. Los episodios de rechazo ligero y moderado pueden superarse aumentando el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, los grados graves de rechazo agudo no son tan fácilmente reversibles y el pronóstico es menos bueno. El rechazo agudo se clasifica según la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) en cuatro grados³⁶ (**TABLA 77.3**). En nuestra experiencia, el rechazo agudo se ha presentado en 56% de los pacientes.

TABLA 77.3		
Clasificación del rechazo agudo según la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT)		
Grado	Nomenclatura	Características
0	No rechazo	Ausencia de infiltrado linfocítico.
1A	Rechazo agudo leve focal	Infiltrado intersticial o perivascular focal sin daño de miocitos.
1B	Rechazo agudo leve difuso	Infiltrado intersticial o perivascular difuso sin daño de miocitos.
2	Rechazo agudo leve moderado focal	Únicamente un campo con linfocitos activados y daño de miocitos.
3A	Rechazo agudo multifocal moderado	Infiltrados linfocítico multifocal con daño de miocitos.
3B	Rechazo agudo severo limitrofe	Proceso inflamatorio difuso, daño de miocitos, con infiltración por linfocitos, eosinófilos y algunos neutrófilos.
4	Rechazo agudo severo	Infiltrado de polimorfos, difuso con necrosis de miocitos, edema, hemorragia, vasculitis.
	Rechazo en resolución	Las biopsias tomadas para evaluar el resultado de la terapia después de un episodio de rechazo tiene los mismos grados.

El tratamiento contra el rechazo se hace con base en corticosteroides. Si es en los 3 primeros meses, se inicia con un ciclo de 3 días de metilprednisolona intravenosa en bolos de 500 a 1.000 mg diarios^{37,38}. Los episodios posteriores se tratan con el incremento de la prednisolona oral durante un período de varias semanas, durante las cuales se va disminuyendo hasta llegar a la dosis de sostenimiento. El control se hace con biopsias seriadas a intervalos de 7 a 10 días hasta documentar el regreso histológico. Si el rechazo progresa y el paciente se vuelve hemodinámicamente inestable, se recurre a una terapia de rescate que además de la metilprednisolona incluye anticuerpos monoclonales (OKT3), o anticuerpos policlonales, como globulina antitimocítica o antilinfocítica o metotrexate. Las drogas nuevas en investigación, como la FK 506, la rampamicina y el micofenolato mofetil, parecen promisorias³⁹.

Vasculopatía del injerto

La vasculopatía del injerto es una disminución difusa del calibre de las arterias coronarias debido a un engrosamiento de la íntima⁴⁰. Esta complicación es el resultado de la interacción de factores inmunológicos y no inmunológicos como son la dislipidemia, el estrés oxidativo, los inmunosupresores y las infecciones virales, que producen una lesión endotelial

seguida por hiperplasia intimal y proliferación de las células de músculo liso vascular. Se presenta en 10% de los trasplantados en el primer año y llega a 50% a los cinco años del trasplante. Las secuelas isquémicas de esta vasculopatía, o sea las arritmias y la insuficiencia cardíaca, producen la mayoría de las muertes en el postrasplante y se convierten en el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo. Al asociar coronariografía y ultrasonido intravascular se incrementa la sensibilidad para el diagnóstico y la vigilancia de la vasculopatía del injerto. Otro método que se ha usado para el diagnóstico es la ecocardiografía de estrés con dobutamina.

En cuanto a la prevención de la vasculopatía del injerto, en estudios aleatorizados se han logrado disminuir la incidencia y las secuelas con el uso de los siguientes medicamentos: diltiazem, estatinas (pravastatina y simvastatina) y everolimus⁴¹. El tratamiento de esta complicación cuando ya está establecida es difícil y controversial debido al limitado papel que desempeñan la revascularización tanto percutánea como quirúrgica. Si la progresión de la vasculopatía es muy rápida, queda la opción de un nuevo trasplante, pero la supervivencia global es de solo 52% al año.

Otras complicaciones en el paciente trasplantado

Infecciones. Se debe tener en cuenta que las infecciones pueden tener diferentes causas, incluyendo infecciones adquiridas en la comunidad, enfermedades virales e infecciones oportunistas infrecuentes con significado clínico en pacientes inmunosuprimidos. Además, la respuesta inflamatoria está disminuida por la inmunosupresión, lo que resulta en cuadros clínicos silentes, y la escogencia de los antimicrobianos puede ser difícil por las posibles interacciones. El riesgo de infección está determinado por la relación entra la exposición epidemiológica y el nivel de inmunosupresión.

Es útil dividir el postrasplante en tres períodos relacionados con el riesgo de infección por patógenos específicos: el período temprano (el primer mes), un período intermedio (1 a 6 meses) y más de seis meses⁴². En el primer mes las principales causas provienen del donante, del receptor o de complicaciones infecciosas de la cirugía y la estancia hospitalaria. Entre el primero y el sexto mes, el paciente tiene mucho riesgo de desarrollar infecciones oportunistas aunque problemas residuales del posoperatorio pueden persistir. Los gérmenes más comunes son: *citomegalovirus*, herpes, tuberculosis, *pneumocistis*, *aspergillus*, toxoplasma. Después de los seis meses, la mayoría de los pacientes reciben unas dosis relativamente bajas de inmunosupresión y están expuestos a infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad de origen viral, o a neumonía por neumococo. Se debe recalcar que los pacientes trasplantados puede sufrir infecciones poco frecuentes que requieren tratamientos novedosos, como fue el caso de un paciente trasplantado (corazón/riñón) quien presentó una infección por *Rhizopus species* y requirió manejo con posaconazole⁴³.

Hipertensión. El aumento del riesgo de hipertensión en el postrasplante cardíaco se atribuye primeramente al uso de inhibidores de calcineurina debido a efectos directos y a la asociación con la insuficiencia renal. Aunque ambos inhibidores de calcineurina se asocian con hipertensión, el riesgo es menor en los pacientes con *tacrolimus*. La presión arterial después del trasplante se caracteriza por alteración del ritmo circadiano sin disminución de la presión arterial durante la noche. El diltiazem es un medicamento de elección para el tratamiento de la hipertensión porque inhibe la citocromo P450, lo que permite la disminución de la dosis de

ciclosporina, y se ha reportado un efecto favorable en la vasculopatía del injerto. Hay que aclarar que por lo general se requieren múltiples medicamentos para el tratamiento de la hipertensión⁴⁴.

Dislipidemia. Los trasplantados de corazón tienen incrementos en el colesterol total, colesterol de baja densidad y triglicéridos en los 3 a 12 meses después del trasplante. Los factores conocidos que promueven la hiperlipidemia de postrasplante son el uso de esteroides, ciclosporina (interfiere con la eliminación de la LDL), sirolimus (hipertrigliceridemia) y factores propios que contribuyen a la enfermedad de base del paciente. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima-A (HMG-CoA) reductasa son la terapia de elección para la dislipidemia y se han asociado con disminución de la progresión de la vasculopatía del injerto. Todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, excepto la pravastatina, se metabolizan por el sistema de la citocromo P450, el cual también metaboliza la ciclosporina, por lo que se incrementa el riesgo de miositis asociado a ciclosporina si se usan en dosis altas. El gemfibrozil es efectivo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Si persiste la dislipidemia a pesar del tratamiento, se han descrito algunos beneficios con el uso de *tacrolimus* en vez de ciclosporina⁴⁵.

Diabetes. Se relaciona directamente con los medicamentos usados en el régimen de inmunosupresión. Los glucocorticoides y los inhibidores de calcineurina son responsables de 74% de la variabilidad de la incidencia de diabetes postrasplante. El efecto diabetogénico de los esteroides es principalmente por el incremento de la resistencia de la insulina, mientras que el de la ciclosporina es mediado por toxicidad para la célula beta, lo que lleva a disminución de la producción de insulina. No hay una definición precisa de la diabetes postrasplante ni trabajos con asignación aleatoria para definir cuál es el mejor tratamiento, ya que se desconocen las posibles interacciones entre los hipoglicemiantes orales y los agentes inmunosupresores.

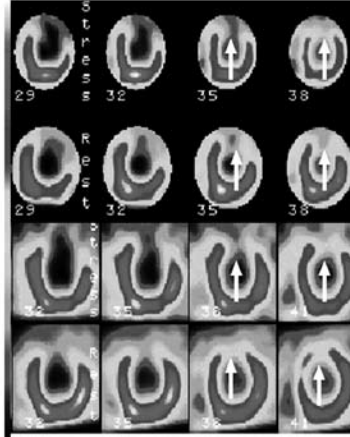
Conclusión

El trasplante cardíaco es una terapia en evolución continua. Se ha logrado mejorar la supervivencia comparándola con la insuficiencia cardíaca terminal, pero aún a largo plazo se pueden obtener mejores resultados y es ahí donde debemos esperar los efectos en las estadísticas de los nuevos inmunosupresores. Además, hay otros campos, como el del xenotrasplante, en los cuales se está trabajando activamente.

Referencias

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208–25.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101–13.
- Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Official Adult Heart Transplant Report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:796–803.
- Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med*. 1905;10:1101.
- Mann FC, Priestly JT, Markowitz J, et al. The transplantation of intact mammalian heart. *Arc Surg*. 1933;26:219–24.
- Lower RR, Shumway NE. Studies of orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Sur Forum*. 1960;11:18–9.
- Hardy JD, Kurrus Fd, Chavez Cm, Neely Wa, Eraslan S, Turner Md. Heart Transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964;118:1132.
- Barnard CN. The operation. *S Afr Med J*. 1967;41:1271–4.
- Oyer Pe, S Tinson Eb, J Amieson Sw, H Unt Sa, B Illingham M, S Cott W, et al. Cyclosporine A in cardiac allografting: A preliminary experience. *Transplant Proc* 1983;15:1247–52.
- Olivari MT, Windle JR. Cardiac Transplantation in Patients with Refractory Ventricular Arrhythmias. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:S38–S42.
- Lim E, Large S, Wallwork J, Parameshwar J. Candidate selection for heart transplantation in the 21st Century. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:221–5.
- Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:50–9.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778–86.
- Natale ME, Pina IL. Evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Curr Opin in Cardio* 2003;18(2):136–40.
- Hanrahan JS, Taylor DO, Eberly C, et al. Cardiac allograft survival in “reformed” substance abusers (abstr). *J Heart Lung Transplant* 1991;10:158.
- Munoz E, Lonquist JL, Radovancevic B, Baldwin RT, Ford S, Duncan JM, et al. Long-term results in diabetic patients undergoing cardiac transplantation. *J Heart Transplant* 1991;10:189–90.
- Gonwa TA, Husberg BS, Klintmalm GB, Mai ML, Goldstein RM, Capehart JE, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation: a report of three cases and review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:152–5.
- Baron O, Trocha JN, Treilhaud M, et al. Cardiac transplantation in patients over 60 years of age (abstract). *Transplant Proc* 1999;31:75–8.
- Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*. 2001;344:1215–21.
- Sarmento A, Freitas F, Tavares AP, Machado D. Organ donor viral screening and its implications in transplantation: an overview. *Transplant Proc*. 2000;32:2571–6.
- Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730–9.
- Potter CD, Wheelton DR, Wallwork J. Functional assessment and management of heart donors: a rationale for characterization and a guide to therapy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:59–65.
- Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Cardiovasc Surg* 1993;8:344.
- Deleuze PH, Benvenuti C, Mazzucotelli JP, Perdrix C, Le Besnerais P, Mourtada A, et al. Orthotopic cardiac transplantation with direct caval anastomosis: is it the optimal procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:731.
- Baden LR, Katz JT, Franck L, Tsang S, Hall M, Rubin RH, Jarcho J. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75:339.
- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR. Immunosuppression: Practice and trends. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(Suppl 9):38–53.
- Benjaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000;342:613–9.
- Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ, Feindel C, Rao V, Ross HJ. Use of Basiliximab and Cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:166–9.
- Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, Laufer G, Mancini DM, Renlund DG, Valentine H, 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.
- Valentine H. Neoral use in the cardiac transplant recipient. *Transplant Proc* 2000;32:27–44S.
- Reichenspurner H. Overview of Tacrolimus-based Immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:119–30.
- Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:517–25.
- Livi U, Luciani GB, Boffa GM, Faggiani G, Bortolotti U, Thiene G, et al. Clinical results of steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1160–5.
- Taylor DO, Bristow MR, O'Connell JB, Price GD, Hammond EH, Doty DB, et al. Improved long-term survival after heart transplantation predicted by successful early withdrawal from maintenance corticosteroid therapy. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1039–46.
- Sethi GK, Kosaraju S, Arabia FA, Roasdo LJ, McCarthy MS, Copeland JG. Is it necessary to perform surveillance biopsies in heart transplant recipients? *J Heart Lung Transplant* 1995;14:1047–51.

36. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:587-93.
37. Shumway SJ. Heart and heart-lung immunosuppression: strategies in immunosuppression. *Clin Transplant* 1991;25:5-554.
38. Heublein B, Wahlers T, Haverich A. Pulsed steroids for treatment of cardiac rejection after transplantation. What dosage is necessary? *Circulation*. 1989;80(Suppl 3):97-9.
39. Mueller XM. Drug Immunosuppression Therapy for Adult Heart Transplantation. Part 2: Clinical Applications and Results. *Ann Thorac Surg* 2004;77:363-71.
40. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, Benza RL, Tallaj J. Cardiac allograft vasculopathy (chronic rejection). En: Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, eds. *Heart transplantation*. New York: Churchill Livingstone 2002; p.615-65.
41. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
42. Fishman JA, Rubin RH. Infections in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
43. Tobon AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a Heart-Kidney Transplant Recipient: Recovery after Posaconazole Therapy. *Clin Inf Dis* 2003;36:1488-91.
44. Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, Shaker SF, Levi M, Lowes B, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient part III: common medical problems. *Circulation*. 2005;111:113-7.
45. Kirklin JK, Benza RL, Rayburn BK. Strategies for minimizing hyperlipidemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(6):377-87.



JUAN M. SENIOR SÁNCHEZ, MD

Trasplante celular en insuficiencia cardíaca

Introducción

La falla cardíaca (FC) es un síndrome clínico heterogéneo que se desarrolla posterior a un “evento índice”, el cual produce daño del tejido muscular cardíaco por la pérdida de cardiomiocitos o por la alteración de la capacidad del miocardio para generar una fuerza eficiente para la contracción ventricular. La “*noxa*” inicial puede ser de aparición súbita como en el síndrome coronario agudo, o insidioso y gradual como en la enfermedad coronaria crónica y las cardiomiopatías primarias y secundarias¹. Independientemente del factor que genere el síndrome, se produce una serie de respuestas hemodinámicas y neurohormonales con cambios moleculares complejos, que conducen a la progresión de la disfunción ventricular y a mayor pérdida de células contráctiles funcionantes por necrosis o por apoptosis^{2,3}.

Las estrategias terapéuticas desarrolladas para interrumpir este círculo vicioso, de disfunción miocárdica y/o remodelación ventricular, cambian las condiciones en las cuales se produce el trabajo miocárdico, con la consecuente mejoría en la morbilidad y en la curva de sobrevida⁴. Sin embargo, esta aproximación terapéutica, conocida como la aproximación “Jurásica”⁴, no logra recuperar el tejido lesionado durante el proceso, lo que permite la progresión de la enfermedad hasta llegar a la FC terminal y, luego, a la muerte. En el estudio Concensus, en falla cardíaca severa, la mortalidad al año de los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) fue del 36%; en el estudio SOLVD fue del 35% a los cuatro años y en el estudio AIRE del 17% a los 15 meses, aunque todos demostraron mejoría en la sobrevida en el grupo intervenido en comparación al grupo control⁵. Por esta razón, el pronóstico de la FC se ha comparado con las neoplasias más frecuentes, demostrando mayor

mortalidad que el cáncer de mama y ovario en mujeres, de próstata en hombres y colorectal en la población total, solo superado por el cáncer pulmonar⁶.

Epidemiología

La enfermedad cardiovascular ha sido la principal causa de mortalidad por más de 50 años en Estados Unidos, siendo la enfermedad cardíaca la primera y la cerebrovascular la tercera; en términos absolutos, la enfermedad cardiovascular causa más de 900.000 muertes por año, 12 millones de americanos tienen enfermedad coronaria y otros 4 millones han sufrido un evento cerebrovascular, lo que produjo —en el año 2000— un costo económico aproximado de 118 billones de dólares.

La prevalencia en países en desarrollo se ha incrementado dramáticamente en la última década, quizás debido al efecto de la urbanización, al cambio en el estilo de vida, a la prevalencia y severidad de los factores de riesgo mayores, a la manifestación a edades más tempranas y al rápido crecimiento de la población. Los países latinoamericanos se enfrentan ante una epidemia de enfermedad coronaria que ha llevado a un aumento significativo de la incidencia de FC. En 1990, se registraron casi 800.000 muertes por causas cardiovasculares, mientras que se presentaron menos de 500.000 muertes atribuidas a enfermedades infecciosas y parasitarias.

En Colombia el panorama no es diferente. La expectativa de vida en la población colombiana se espera que cambie de 67, 8 años de 1985-1990 a 73, 9 años del 2010-2015; durante este período la población mayor de 45 años se triplicará. Por lo tanto, la incidencia y prevalencia de la enfermedad cardíaca arteriosclerótica y, por ende, de la FC debe aumentar, con el consecuente incremento en el costo de atención en salud⁷.

Aplicaciones clínicas de la terapia celular

Infarto agudo de miocardio

El infarto de miocardio es, por definición, de naturaleza irreversible. La función sistólica y el metabolismo se deprimen, luego de unos pocos latidos, posterior a la disminución súbita de la perfusión miocárdica⁸. La injuria irreversible del cardiomiocito comienza 15 a 20 minutos de la oclusión arterial coronaria, siendo el subendocardio la zona más vulnerable, dado sus altos requerimientos metabólicos⁹. El tamaño del infarto depende de la duración y la severidad del defecto de perfusión, pero también es modulado por la presencia de circulación colateral, medicamentos y el precondicionamiento isquémico^{10, 11}. Luego de la injuria se produce un proceso de cicatrización y remodelación que lleva a dilatación ventricular y a reducción de la función sistólica, en un transcurso de semanas a meses después del evento inicial¹², con el consecuente desarrollo de un síndrome de FC. A pesar de los avances en la terapia médica y quirúrgica el pronóstico de la enfermedad sigue siendo pobre, dado que solo se modulan las cargas inducidas por el estrés mecánico y la activación neurohormonal, sin lograr una verdadera recuperación del tejido miocárdico lesionado durante el episodio isquémico⁴.

El trasplante celular ha sido propuesto como una terapia novedosa para el tratamiento de la FC, la cual es denominada como cardiomioplastia celular por Chiu y colaboradores¹³. Esta consiste en el trasplante de células miogénicas o con capacidad de diferenciarse en cardiomiocitos cuando son implantadas en regiones infartadas del corazón con el fin de producir regeneración miocárdica y/o angiogénesis¹⁴. Clásicamente se ha considerado que durante la etapa embrionaria y fetal hay replicación activa de cardiomiocitos por la presencia de reguladores positivos del ciclo celular permitiendo la carioquinesis¹⁵. Antes del nacimiento la actividad disminuye y se produce duplicación genómica con cardiomiocitos binucleados, con el posterior aumento de reguladores negativos que detienen el ciclo celular en un estado posmitótico, sin replicación celular activa significativa en la edad adulta¹⁵⁻¹⁷. Este fenómeno es la razón por la cual, después de la injuria producida por un evento isquémico miocárdico, se pierde un número importante de cardiomiocitos en forma definitiva y se deteriora la función ventricular, por el proceso de remodelación a largo plazo¹⁸. Recientemente, el grupo de Anversa P. y colaboradores demostraron la posibilidad de regeneración miocárdica espontánea luego de un episodio de infarto agudo de miocardio; sin embargo, este proceso endógeno es insuficiente para reparar el tejido lesionado^{19, 20}. También se ha demostrado en biopsias endomiocárdicas de pacientes con trasplante cardíaco, el desarrollo de cardiomiocitos con características fenotípicas masculinas en corazones de donantes femeninos, lo que sugiere la presencia de células progenitoras cardíacas *in situ* o circulantes que tienen la capacidad de repoblar el órgano trasplantado^{21, 22}.

Las células progenitoras son definidas como aquellas con capacidad de autorregeneración y que pueden diferenciarse en múltiples líneas celulares²³. Mientras que las células progenitoras embrionarias son derivadas de embriones de mamíferos en la etapa de blastocisto y tienen gran habilidad para generar cualquier tipo de célula del organismo, las células progenitoras adultas son parte de tejidos específicos del organismo posnatal en los cuales ellas pueden diferenciarse²⁴. Este tipo de células retienen algún grado de desarro-

llar plasticidad, lo que les permite diferenciarse en líneas celulares de diversos tejidos y capas germinales²⁵. Ciertos tejidos poseen un número escaso de este tipo de células y, probablemente, es lo que explica su imposibilidad de regeneración en el proceso de cicatrización; además, no está claro por qué se pierde la posibilidad de reclutamiento y proliferación de células de otros tejidos capaces de restaurar la forma y función original de dichos órganos²⁶. Es posible que la disminución en la perfusión coronaria secundaria a la lesión arteriosclerótica evite que un número significativo de células progenitoras circulantes alcancen el tejido miocárdico lesionado y puedan "anidar" dicha zona para su regeneración; si tenemos en cuenta que el flujo sanguíneo coronario normal es aproximadamente de 80 ml/min/100 g de tejido ventricular, alrededor de 160 ml de sangre pasaran por minuto, asumiendo una masa ventricular izquierda normal de 200 g²⁷. También se debe tener en cuenta que las células progenitoras liberadas en el torrente circulatorio pueden quedar atrapadas en tejidos diferentes al miocardio, especialmente en los pulmones y el bazo²⁸, y que factores específicos del microambiente necesarios para inducir su diferenciación estén ausentes^{29, 30}, por tal razón, se utilizan desde el punto de vista terapéutico por la implantación directa intracoronaria o por inyección intramiocárdica.

Aunque las células embrionarias son pluripotentes, su utilización en estudios clínicos no es posible por razones éticas. La remarcable plasticidad y pluripotencia de las células de la médula ósea descubren la posibilidad de la existencia de una célula progenitora universal que recorre todo el organismo y puede alojarse donde sea necesaria para la regeneración tisular²⁶. El tejido miocárdico necrótico libera ciertos tipos de sustancias quimiotácticas —quimoquinas— capaces de reclutar células progenitoras al sitio de la injuria para el proceso de regeneración y neovascularización³¹.

Más de 30 estudios experimentales en modelos animales, publicados en los últimos años, revelan el efecto benéfico de la cardiomioplastia celular sobre la función cardíaca, en corazones con disfunción ventricular de diversa etiología³²⁻⁵². Se han utilizado para regeneración miocárdica el trasplante de mioblastos esqueléticos alogénicos y autólogos, células musculares lisas, células madre embrionarias, células endoteliales vasculares, cardiomiocitos fetales, neonatales y adultos, células progenitoras de sangre periférica y derivadas de la médula ósea^{53, 54}.

Orlic D. y colaboradores realizaron, en un modelo murino, un trasplante alogénico de células progenitoras derivadas de la médula ósea Lin⁻ cKit⁺, marcadas con una proteína fluorescente verde, en la zona de miocardio viable adyacente al infarto y reportaron mejoría en la función sistólica⁹. Se demostró en forma objetiva la diferenciación a cardiomiocitos por la presencia de la proteína fluorescente verde y el cariotipo masculino en un corazón femenino; adicionalmente, se demostró la presencia de conexina 43, lo que permite la integración de las nuevas células en un sincitio funcional, explicando, de esta forma, el aumento de la función cardíaca regional y global^{31, 49}. Tomita S. y colaboradores trasplantaron en un modelo porcino células progenitoras derivadas de la médula ósea encontrando mejoría en la perfusión regional, el engrosamiento endocárdico y la contractilidad⁵².

Strauer y colaboradores^{55, 56} fueron los primeros en demostrar en humanos la seguridad y efectividad del trasplante de células progenitoras por vía intracoronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio, inicialmente, como el reporte de un caso y, posteriormente, como investigación fase I, comparándolo con un grupo control. Después de

tres meses de seguimiento demostraron mejoría significativa en la perfusión miocárdica de la zona afectada, aumento en la contractilidad y disminución en el tamaño del infarto. En el mismo año, el grupo de Assmus B. y colaboradores, en el estudio Topcare-Ami⁵⁷, reportaron los resultados del estudio piloto, aleatorizado, prospectivo, en el cual se incluyeron 59 pacientes con infarto agudo de miocardio que recibieron células progenitoras circulantes⁵⁸ y células progenitoras derivadas de la médula ósea y se compararon con controles no aleatorizados con tratamiento convencional médico e intervencionista. A los cuatro meses de seguimiento se encontró por ventriculografía aumento significativo de la fracción de eyección (50 ± 10 a 58 ± 10) y disminución del volumen sistólico final (54 ± 19 cc a 44 ± 20 cc) y por resonancia magnética aumento de la fracción de eyección, disminución del tamaño del infarto y ausencia de hipertrofia reactiva, sin diferencias significativas entre los grupos que se les implantó células. Recientemente se publicó el seguimiento a un año en este grupo corroborando los hallazgos reportados inicialmente, sin demostrarse efectos adversos como inducción de arritmias, síncope, aumento de reestenosis o muerte⁵⁹.

El estudio Magic fue prospectivo, aleatorizado en pacientes con infarto de miocardio reciente o antiguo con asignación a tres grupos de tratamiento: infusión intracoronaria de células progenitoras circulantes, estimulación con factor de crecimiento granulocito-macrófago y un grupo control⁶⁰. A seis meses de seguimiento se encontró aumento en la capacidad funcional, mejoría en la función ventricular sistólica y en la perfusión miocárdica en el grupo de infusión celular con un incremento en la incidencia de reestenosis; este último hallazgo discrepa con los resultados del Topcare-Ami y otros estudios, y es explicado por la utilización del factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago con la subsecuente amplificación de la respuesta inflamatoria antes del trauma vascular producido por la revascularización percutánea y la inclusión de un grupo heterogéneo con infartos antiguos.

Los resultados del estudio Boost son concordantes con los antes mencionados⁶¹. Investigación prospectiva, aleatorizada, con grupo control y evaluación paraclínica en forma enmascarada que, por razones éticas, no incluyó un grupo placebo. Se demostró, a los seis meses de seguimiento, un aumento estadísticamente significativo en promedio de 6,7% en la fracción de eyección en el grupo tratado, en contraposición a un 0,7% en el grupo control sin eventos adversos relacionados al procedimiento, reafirmando su seguridad. En forma similar, Chen y colaboradores aleatorizaron 69 pacientes a terapia celular por vía intracoronaria o placebo (solución salina), demostrando a los tres meses de seguimiento un incremento del 13% en la fracción de eyección en términos absolutos.

En América Latina hay experiencias reportadas en el Brasil, Argentina y Colombia. El estudio Tecelcor⁶², en pacientes con infarto agudo de miocardio de cara anterior con fracción de eyección menor del 35%, demostró aumento progresivo de la función ventricular de 80% en el seguimiento a noventa días, en comparación con el grupo control al cual solo se le realizó revascularización percutánea. En Colombia, Senior J. M. y colaboradores⁶³ reportan la experiencia inicial del trasplante celular en pacientes con infarto de miocardio de cara anterior con fracción de eyección menor del 40% y necrosis extensa demostrada por medicina nuclear con resultados similares a los reportados y sin eventos adversos⁶⁴ (FIGURA 78.1).

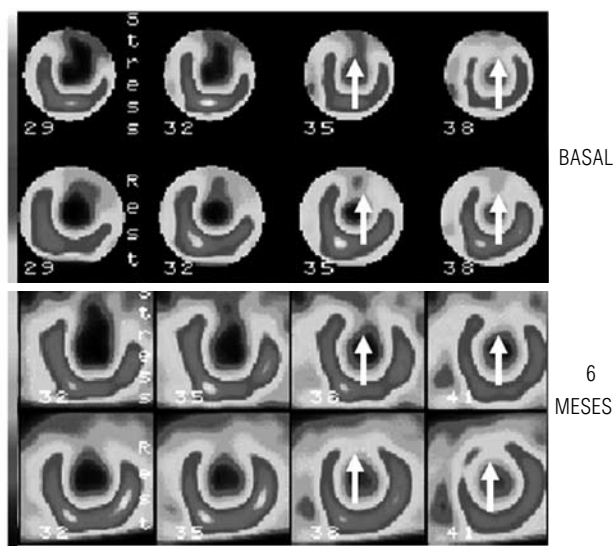


FIGURA 78.1 Cambios en la perfusión miocárdica basal y a los seis meses de seguimiento. Ver Figura a color, pág. 1536.

* Las flechas muestran la zona de tejido con cambios en la perfusión.

En conclusión, los estudios publicados, hasta el momento, son consistentes en demostrar que el trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea en la fase aguda del infarto agudo de miocardio, por vía intracoronaria, produce mejoría significativa en la función ventricular, dada por cambios, en algunos casos extraordinarios, en la fracción de eyección, el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo y los índices de contractilidad y recuperación de la capacidad funcional, no obtenidos, hasta ahora, con la terapia convencional (TABLA 78.1).

TABLA 78.1 Estudios clínicos relevantes con terapia celular en infarto agudo de miocardio					
Estudio	Vía	Ptes	Controles	Células	Resultados
Strauer Cols	IC	10	10	MO	Mejoría
Topcare- Ami	IC	59	9	30 CP - 29 MO	Mejoría
Magic	IC	10	10 FCGM - 7C	CP	Mejoría
Boost	IC	30	30	MO	Mejoría
Chen Cols	IC	35	35 SSN	MO	Mejoría
F-Aviles Cols	IC	20	13	MO	Mejoría
Tecelcor	IC	20	16	MO	Mejoría
Senior Cols	IC	10	---	MO	Mejoría
Total		184	117		

IC: intracoronario; MO: médula ósea; CP: células periféricas; FCGM: factor de crecimiento granulocito-macrófago; C: Controles; SSN: solución salina normal.

Cardiomiopatía isquémica crónica

Desde el primer reporte del trasplante de mioblastos esqueléticos autólogos en humanos —en el 2001—, realizado por el grupo de Menasché y colaboradores, diferentes grupos han realizado estudios de fase I, para demostrar la seguridad y eficacia de la terapia celular para regeneración en FC severa, implantada en forma directa en el miocardio por vía endocárdica o epicárdica. Los efectos aislados de la terapia celular, en este escenario, son difíciles de dilucidar, dado que en el diseño de estos estudios se han utiliza-

do diferentes técnicas. Algunos han utilizado la terapia celular como único tratamiento y otros asociada a revascularización quirúrgica con puentes coronarios; unos con mioblastos esqueléticos y otros con células derivadas de la médula ósea; existen diferencias en el cultivo, procesamiento y selección de la subpoblación celular utilizada; por último, se implantaron por vía endocárdica guiado por mapeo electromecánico en algunos, epicárdico por esternotomía en otros o por minitoracotomía y/o toracoscopia⁶⁴.

Luego del reporte inicial, se desarrollaron estudios pequeños que permitieron demostrar la posibilidad de cultivar mioblastos, obtenidos de biopsia muscular esquelética para su implantación en pacientes con FC. Se demostró mejoría en la función ventricular regional y global con cambios benéficos en la viabilidad de las áreas inyectadas. Este tipo de células sobreviven en un medio isquémico hostil, pero persisten aisladas de los cardiomiocitos vecinos, por la falta de expresión de conexinas y caderinas, formando focos inestables desde el punto de vista eléctrico, lo que se asocia al aumento en la incidencia de arritmias malignas ventriculares. Actualmente, están en curso estudios que evalúan la eficacia de los mioblastos esqueléticos en asocio con la implantación de cardio-desfibriladores (**TABLA 78.2**)⁶⁵.

TABLA 78.2 Estudios relevantes con mioblastos en cardiopatía crónica					
Estudio	Via	Ptes	Controles	Células	Resultados
Pagani Cols	EP	14	----	Mioblastos	Mejoría
Menasché Cols	EP	10	----	Mioblastos	Mejoría
Herreros Cols	EP	12	----	Mioblastos	Mejoría
Smits Cols	EC	5	----	Mioblastos	Mejoría
Total		41	0		

EP: epicárdica; EC: endocárdica.

La inyección intramiocárdica de células progenitoras derivadas de la médula ósea permite beneficiar no solo a los pacientes con eventos isquémicos agudos, sino a los que se presentan con cardiopatía isquémica crónica y síndrome de falla cardíaca o isquemia activa y que no tienen posibilidades de revascularización quirúrgica o percutánea. Tse H. F. y colaboradores reportan la experiencia inicial con 8 pacientes con angina estable refractaria a tratamiento médico máximo con el trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea por inyección intramiocárdica, por vía endocárdica guiada por mapeo electromecánico⁶⁶. A los tres meses de seguimiento, hubo mejoría de los síntomas al disminuir el número de episodios anginosos por semana y el consumo de nitroglicerina en tabletas por semana, además se observó disminución en el porcentaje de miocardio hipoperfundido (8,8% vs. 5% $p = 0,004$) y aumento de la contractilidad del segmento isquémico. Perin E. y colaboradores realizaron una investigación prospectiva, abierta, no aleatorizada en pacientes con FC crónica severa de etiología isquémica, en la cual encontraron un aumento significativo en la fracción de eyección de 20 a 29% ($p = 0,003$) y reducción del volumen de fin de sístole ($p = 0,03$)⁶⁷; el mapeo electromecánico de control —a los cuatro meses— reveló mejoría significativa de la actividad mecánica de los segmentos inyectados.

Nuestro grupo ha demostrado resultados similares con la implantación epicárdica, por minitoracotomía, de células progenitoras derivadas de la médula ósea, para el tratamiento de FC refractaria de etiología isquémica,

ca, con cambios en la capacidad funcional y en el tamaño del defecto de perfusión en reposo (viabilidad) y durante el estrés (**FIGURA 78.2**).

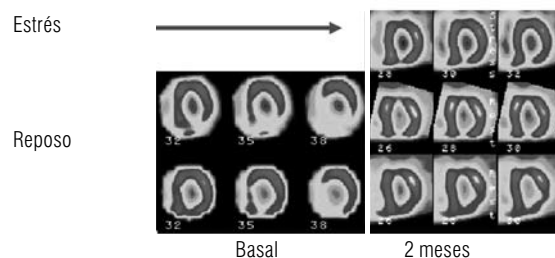


FIGURA 78.2 Cambios en el tamaño del defecto de perfusión en reposo y estrés con ejercicio con terapia celular. Ver Figura a color, pág. 1536.

* Paciente en estado funcional IV antes del trasplante celular, por lo cual no se muestra la perfusión con estrés en el basal. Se observa disminución del defecto de perfusión en el reposo (2.ª fila) y la viabilidad (3.ª fila), con una pequeña zona isquémica en la cara inferior a los siete mets.

Adicionalmente, en un paciente con cardiopatía isquémica crónica con enfermedad severa de tres vasos, previamente revascularizado con puentes coronarios, en estado funcional IV de la clasificación canadiense, con disfunción ventricular leve a moderada, pobre candidato para un nuevo procedimiento de revascularización quirúrgica o percutánea por la anatomía coronaria, se demostró mejoría significativa en los parámetros evaluados en el proceso de rehabilitación cardíaca y disminución en el tamaño de la zona isquémica durante el estrés con ejercicio, mejorando sustancialmente la calidad de vida. Estos resultados se sostienen al año de seguimiento (**FIGURAS 78.3 y 78.4**).

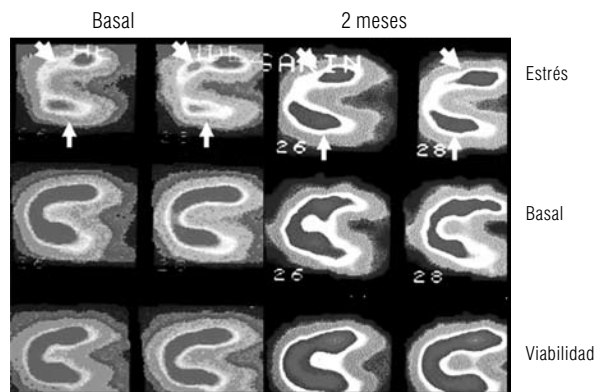


FIGURA 78.3 Perfusión miocárdica basal y control a los dos meses de seguimiento en el eje largo. Ver Figura a color, pág. 1537.

* Cambios significativos en la perfusión miocárdica en ejercicio basal y a los dos meses de seguimiento. Se observa en el eje largo inducción de isquemia miocárdica durante el ejercicio en la cara anterior e inferior (flechas), con viabilidad en esas zonas. A los dos meses, hay un cambio significativo en el tamaño del defecto de perfusión en ejercicio, persistiendo isquémico el ápex (flechas).

Aunque la implantación celular endocárdica es un procedimiento con baja morbilidad y, además, efectivo, no permite la posibilidad de realizar intervenciones combinadas con revascularización miocárdica. Tres estudios pequeños de Stamm C.⁶⁸ y colaboradores, Mohanty S.⁶⁹ y colaboradores, y Ozbaran M.⁷⁰ y colaboradores sugieren que la revascularización miocárdica con puentes coronarios asociado al trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea produce mejoría de la función ventricular. Este hallazgo fue corroborado por el estudio prospectivo, aleatorizado, del grupo de Patel A. y colaboradores⁷¹ en pacientes con falla car-

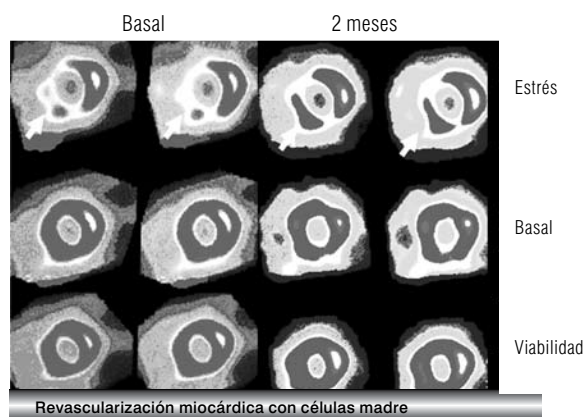


FIGURA 78.4 Cambios en la perfusión miocárdica basal y control a los dos meses en el eje corto. Ver Figura a color, pág. 1537.

* Cambios significativos en la perfusión miocárdica con el ejercicio, basal y a los dos meses de seguimiento. Se observa en el eje corto inducción de isquemia miocárdica durante el ejercicio en la cara anterior e inferior (flechas), con viabilidad en esas zonas. A los dos meses hay un cambio significativo en el tamaño del defecto de perfusión en ejercicio (flechas).

díaca isquémica, demostrando un aumento significativo y progresivo de la fracción de eyección en los controles a uno, tres y seis meses ($30,7 \pm 2,5$ a $37,2 \pm 2,4$ control vs. $29,4 \pm 3,6$ a $46,1 \pm 1,9$ tratado $p = 0,0007$) (**TABLA 78.3**).

TABLA 78.3 Estudios clínicos relevantes con terapia celular en cardiopatía isquémica crónica.					
Estudio	Vía	Ptes	Controles	Células	Resultados
Perin Cols	EC	14	7	MO	Mejoría
Tse Cols	EC	8	----	MO	Mejoría
Fuchs Cols	EC	10	----	MO	Mejoría
Stamm Cols	EP	6	----	MO	Mejoría
Ozbaran Cols	EP	6	----	MO	Mejoría
Mohanty Cols	EP	21	----	MO	Mejoría
Patel Cols	EP	10	10	MO	Mejoría
Galiñanes Cols	EP	14	----	MO	Mejoría
Velasquez Cols	EP	4	----	MO	Mejoría
Total		93	17		

EC: endocárdica; MO: médula ósea; EP: epicárdica.

La utilización del factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocito-macrófago aumenta el número de células progenitoras endoteliales en la médula ósea y circulantes, asegurando una mayor concentración de estas y un menor volumen de la suspensión celular para la implantación^{72, 73}, lo cual es crucial cuando se realizan inyecciones intramiocárdicas; además, estimula la maduración y activación de las células progenitoras⁷⁴, posiblemente del subgrupo que se requiere para regeneración y revascularización y promueve el crecimiento de colaterales arteriales cardíacas⁷⁵. Sin embargo, no se puede abstraer de los efectos secundarios protrombóticos reportados en la literatura en dos casos relacionados con la administración del factor y leucocitosis^{76, 77} no confirmados en otros estudios^{60, 72, 78 - 81} (**FIGURA 78.5**).

El mecanismo por medio del cual las células progenitoras mejoran la función ventricular en humanos no está claro, dado que los estudios no han sido diseñados para tal fin y se basan en hallazgos de modelos animales. El efecto benéfico está relacionado con diferentes mecanismos que actúan en forma aislada o en conjunto, tales como regeneración de cardiomiocitos,

neovascularización y efecto paracrino por liberación de factores angiogénicos^{53, 54}. Estos, a su vez, modulan el proceso de remodelación ventricular por la reducción del tamaño del infarto, minimiza la dilatación ventricular, aumenta el engrosamiento endocárdico, induce modulación de la remodelación de la matriz extracelular y evita la hipertrofia reactiva en las zonas no comprometidas; adicionalmente, altera la función diastólica mejorando la tensión y elasticidad de la pared y la distensibilidad ventricular; mejora la función sistólica por cambios en la motilidad regional, y aumenta las presiones desarrolladas por el ventrículo y la contractilidad global^{53, 54}.

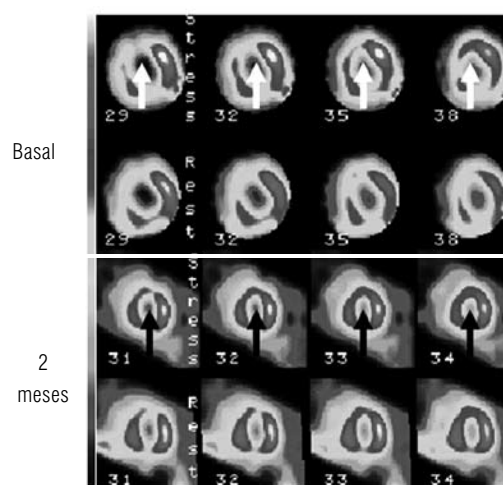


FIGURA 78.5 Cambios en la perfusión miocárdica con terapia celular y revascularización quirúrgica. Ver Figura a color, pág. 1537.

* Terapia celular por vía epicárdica postestimulación con Filgastrin.

Referencias

- Mann LD, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. The biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111:2837-2849.
- Benjamin IJ, Schneider MD. Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age. *J Clin Invest* 2005; 115:495-499.
- Foo RSY, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest* 2005; 115:565-571.
- Von Harsdorf R, Poole-Wilson PA, Dietz R. Regenerative capacity of the myocardium: implications for the treatment of heart failure. *Lancet* 2004; 363:1306-1313.
- Remme WJ. Present treatment options in congestive heart failure. *Heart* 1998; 79:suppl 24-28.
- Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Failure Monit* 2003; 3:87-93.
- Cubillos LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147:412-417.
- Arai AE, Pantely GA, Thoma WJ, Anselone CG, Bristow JD. Energy metabolism and contractile function after 15 beats of moderate myocardial ischemia. *Circ Res* 1992; 70:1137-1145.
- Orlic D, Hill J, Arai A. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002; 91:1092-1102.
- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1997; 56:786-794.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-1136.
- Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46:455-466.
- Kao RL, Chiu RCJ, editors. Cellular cardiomyoplasty: myocardial repair with cell transplantation. Austin, TX: Landers Bioscience; 1997.
- Tang GHL, Fedak PWM, Yau TM, et al. Cell transplantation to improve ventricular function in the failing heart. *Eur J Cardiothorac Sur* 2003; 23:907-916.
- Pasumarthi KB, Field L. Cardiomyocyte cell cycle regulation. *Circ Res* 2002; 90:1044-1054.

16. Srivastava D, Olson EN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000; 407:221-226.
17. Soonpaa MH, Kim KK, Pajak L, Franklin M, Field LJ. Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development. *Am J Physiol* 1996; 271:H2183-H2189.
18. Sharpe N. Cardiac remodeling in congestive heart failure. En: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive Heart Failure* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000:101-116.
19. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocyte divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1750-1757.
20. Anversa P, Nadal-Guindard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature* 2002; 415:240-243.
21. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; 346:5-15.
22. Muller P, Pfeiffer P, Koglin J, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 2002; 106:31-35.
23. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100:157-168.
24. Korbly M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349:570-582.
25. Kuehnle I, Goodell MA. The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ* 2002; 325:372-376.
26. Rosenthal N. Prometheus vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349:267-274.
27. Gregg DE, Fisher LC. Blood supply to the heart. In: *Handbook of physiology*. Vol. 2. Washington DC: American Physiological Society; 1963:cap 44,1517-1584.
28. Barbash MI, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium. *Circulation* 2003; 108:863-868.
29. Takahashi T, Lord B, Schulze C, et al. Ascorbic acid enhances differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *Circulation* 2003; 107:1912-1916.
30. Ventura C, Maioli M. Opioid peptide gene expression primes cardiogenesis in embryonal pluripotent stem cells. *Circ Res* 2000; 87:189-194.
31. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10344-9.
32. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:654-60.
33. Scorsin M, Hagege A, Marotte F, et al. Does transplantation of cardiomyocytes improve function of infarcted myocardium? *Circulation* 1997; 96(Suppl 2):188-93.
34. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4:929-33.
35. Atkins BZ, Hueman MT, Meuchel J, et al. Cellular cardiomyoplasty improves diastolic properties of injured heart. *J Surg Res* 1999; 85:234-42.
36. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, et al. Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31:513-22.
37. Sakai T, Li RK, Weisel RD, et al. Autologous heart cell transplantation improves cardiac function after myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2074-80.
38. Pouzet B, Vilquin JT, Hagege AA, et al. Intramyocardial transplantation of autologous myoblasts: can tissue processing be optimized? *Circulation* 2000; 102(Suppl 3):210-5.
39. Etzion S, Battler A, Barbash IM, et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction. *J Moll Cell Cardiol* 2001; 33:1321-30.
40. Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:1920-7.
41. Pouzet B, Vilquin JT, Hagege AA, et al. Factors affecting functional outcome after autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:844-851.
42. Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, et al. Cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction using vascular endothelial growth factor expressing skeletal myoblasts. *Circulation* 2001; 104(Suppl 1):207-12.
43. Roell W, Lu ZJ, Bloch W, et al. Cellular cardiomyoplasty improves survival after myocardial injury. *Circulation* 2002; 105:2435-41.
44. Li RK, Weisel RD, Mickle RD, et al. Autologous porcine heart cell transplantation improved heart function after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:62-8.
45. Muller-Ehmsen J, Peterson KL, Kedes L, et al. Rebuilding a damaged heart: long-term survival of transplanted neonatal rat cardiomyocytes after myocardial infarction and effect on cardiac function. *Circulation* 2002; 105:1720-6.
46. Rajnoch C, Chachques JC, Berrebi A, et al. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:871-8.
47. Tomita S, Li RK, Weisel, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999; 100(Suppl 2):247-56.
48. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7:430-6.
49. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410:701-5.
50. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1726-32.
51. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104:1046-52.
52. Tomita S, Mickle DAG, Weisel RD, et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis following autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:1132-40.
53. Chachques JC, Acar C, Herreros J, et al. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1121-30.
54. Chachques JC. Cardiomioplastia celular: estado actual y experiencia personal. *Memorias del Primer Congreso Internacional de Enfermedades Cardiovasculares*. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Santa Marta, Colombia; mayo 2004.
55. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126:932-38.
56. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation. *Circulation* 2002; 106:1913-18.
57. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitors cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (Topcare-Ami). *Circulation* 2002; 106:3009-3017.
58. Doherty N, Britten M, Assmus B, et al. Transplantation of progenitor cells after reperfused acute myocardial infarction: evaluation of perfusion and myocardial viability with FDG-PET and thallium Spect. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1146-1151.
59. Schachinger V, Assmus B, Britten M, et al. Transplantation of progenitors cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of TOPCARE-Ami trial. Early release. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8):1690-9.
60. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and reestenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial. *Lancet online* March 2; 2004. <http://image.thelancet.com/extras/04art1325web.pdf>.
61. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:141-8.
62. Fernandez-Viña R, Vrsalovic F, Andrin O, et al. Reparación de infarto del miocardio con implante intracoronario de células madre (stem cells). *Mejoría precoz de la función ventricular y la isquemia* (primeros informes del estudio TECELOR). *Rev Col Cardiol* 2004; 11:141-149.
63. Senior JM, Velasquez O, Cuellar A, et al. Trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea por vía intracoronaria, movilizadas con factor de crecimiento granulocito-macrófago. *Rev Col Cardiol* 2004; 11: 213-218.
64. Velasquez O, Senior JM, Cuellar A, et al. Angiogénesis en cardiopatía isquémica crónica con trasplante autólogo de células progenitoras derivadas de la médula ósea, por vía intramiocárdica movilizadas con factor de crecimiento de colonias de granulocito-macrófago. *Reporte de caso*. *Rev Col Cardiol* 2005 (en impresión).
65. Fazel S, Tang GHL, Angoulvant D, et al. Current status of cellular therapy for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:S2238-47.
66. Tse HF, Kwong YL, Chan J, et al. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361:47-49.
67. Perin E, Dohmann H, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107:2294-2302.
68. Stamm C, Westphal B, Keene HD, et al. Autologous bone marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361:45-46.
69. Mohanty S, Kumar L, Venugopal P, et al. Autologous bone marrow (BM) stem cell transplantation into infarcted myocardium - a pilot study. *J Clin Oncol ASCO Meeting abstracts* 2004; 22:599.
70. Ozbaran M, Omay S, Nalbantgil S, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Sur J Cardiothoracic Surg* 2004; 25:342-350.
71. Patel A, Viña R, Geffner L, et al. Surgical treatment for congestive heart failure using autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Presentado en: American Association for Thoracic Surgery AATS 84th 2004 annual meeting*. Toronto, Ontario, Canadá: Metro Convention Centre 25-28 de abril (Sunday-3 p.m.); 2004.
72. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:427-35.

73. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial cells for neovascularization. *Nat Med* 1999; 5:434-438.
74. Tajima F, Sato T, Laver J, Ogawa M. CD34 expression by murine hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 2000; 96:1989-1993.
75. Seiler C, Pohl T, Wustman K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2001; 104:2012-2017.
76. Fukumoto Y, Miyamoto T, Okamura T, et al. Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cells transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 97:666-668.
77. Kawachi Y, Watanabe A, Uchida T, et al. Acute arterial thrombosis due to platelet aggregation in a patient receiving granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996; 94:413-416.
78. Ramon GG, Brachet O, Llamas FJ, et al. Terapia de angiogénesis en pacientes con isquemia crítica en extremidades inferiores con autotrasplante de células mononucleares de sangre periférica. Resultados preliminares. *Rev Mex Angiol* 2004; 32:5-10.
79. Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Korbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996; 88:2819-2825.
80. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:85-89.
81. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, et al. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 1993; 81:3158-3163.