

Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

Juan Quiles Granado, Pablo Avanzas Fernández y Esteban López de Sá
Servicio de Cardiología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por anomalías de la función ventricular izquierda y la regulación neurohumoral, que se manifiestan principalmente como intolerancia al esfuerzo y retención hídrica. Es un estado funcional en el cuál el corazón no es capaz de mantener un gasto cardíaco adecuado a las necesidades de los órganos periféricos, o lo hace solo a expensas de una serie de mecanismos compensadores.

En la mayoría de los casos se debe a deterioro de la función ventricular izquierda, pero los síntomas clásicos también pueden estar causados por disfunción diastólica, lo que se conoce como insuficiencia cardíaca diastólica.

El estudio de Framingham¹ utilizó unos criterios diagnósticos (clínicos y radiológicos), que posteriormente han sido utilizados en la mayoría de estudios, sin embargo la nueva guía de la sociedad europea² incorpora para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca la evidencia objetiva de disfunción ventricular. La falta de unos criterios establecidos para el diagnóstico dificulta la comparación entre los distintos estudios epidemiológicos, mas aún cuando recientemente está cobrando interés el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica, en la que la función ventricular está conservada (hasta un 40-50% de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca tienen función normal⁵), y según los últimos estudios su pronóstico puede ser similar al de la insuficiencia cardíaca sistólica.

La insuficiencia cardíaca es principalmente una enfermedad de los ancianos. La prevalencia de la enfermedad por encima de los 65 años es del 6-10%⁴ de la población, siendo el 80% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca mayores de 65 años.

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardíaca es un problema creciente que puede alcanzar proporciones de epidemia. Este aumento progresivo se atribuye al envejeci-

miento progresivo de la población y a los avances en el tratamiento de su precursor más importante, el infarto agudo de miocardio (IAM), lo que ha llevado a la población a sobrevivir a los eventos agudos aumentando el número de enfermos crónicos.

En EE.UU. se estima que unos 5 millones de pacientes tienen insuficiencia cardíaca, con una incidencia anual de 500.000 casos nuevos³, originando entre 12 y 15 millones de consultas médicas y 6,5 millones de días de hospitalización cada año. El gasto atribuido al tratamiento de la insuficiencia cardíaca se estima entre un 1 y un 2% de la factura sanitaria total.

En Europa, la prevalencia de insuficiencia cardíaca sintomática varía entre un 0,4% y un 2%², incrementándose de forma significativa con la edad. En Inglaterra, la enfermedad coronaria es la causa subyacente más importante de insuficiencia cardíaca (32-45%), seguida de la hipertensión arterial (HTA) (6-18%). Se ha calculado la incidencia en 1-5 casos por cada 1.000 personas y año, incrementándose de forma significativa con la edad⁶.

Recientemente disponemos de los datos de mortalidad por insuficiencia cardíaca en España durante el período comprendido entre 1977 y 1998⁷. En 1998, la insuficiencia cardíaca provocó la muerte de más de 21.000 personas lo que supone el 4-8 % de la mortalidad por todas las causas en varones y mujeres respectivamente, y el 12-20% de la mortalidad cardiovascular. Es la tercera causa de mortalidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

Las tasas de mortalidad en España al igual que en el resto de países occidentales experimentan un incremento con la edad, concentrándose la mayor mortalidad en la población anciana. Tras ajustar por edad, en España las tasas de mortalidad en 1998 son de 33 muertes por cada 100.000 habitantes en varones y 34/100.000 en mujeres. Estas tasas en los últimos 20 años han experimentado una reducción, de hasta un 40% en los varones y un 30% en las mujeres. Esta reducción ocurre en todos los grupos de edad excepto en la población mayor de 85 años donde las tasas de mortalidad están a los niveles de hace 20 años.

A pesar de este descenso en las tasas de mortalidad por insuficiencia cardíaca, el número absoluto de muertes se ha mantenido constante (incluso incrementándose en las mujeres) dadas las características demográficas de la población española con una tendencia al envejecimiento.

En cuanto al sexo, se han observado diferencias⁸. Las mujeres tienen un riesgo especialmente alto de desarrollar insuficiencia cardíaca debido a disfunción diastólica asociada con HTA y diabetes, y a pesar de los avances terapéuticos siguen teniendo tasas de mortalidad por cardiopatía superior a las de los varones, incluyéndose la mortalidad por insuficiencia cardíaca. En España el peso de la insuficiencia cardíaca en la mortalidad general y cardiovascular en las mujeres es prácticamente el doble que en los varones.

FACTORES DE RIESGO

En países desarrollados la HTA y la cardiopatía isquémica se han identificado como las causas más importantes de insuficiencia cardíaca. La enfermedad coronaria se ha identificado como la causa subyacente en dos tercios de los pacientes con disfunción ventricular izquierda.

De los distintos estudios, se han identificado varios factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, entre los que destacan los siguientes⁹:

- HTA.
- Hipertrofia ventricular izquierda: predice el desarrollo de insuficiencia cardíaca de forma independiente de la tensión arterial.
- Tabaquismo: es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca en los varones. Este hallazgo es menos consistente en las mujeres aunque se observa una tendencia hacia el incremento del riesgo en mujeres mayores.
- Hipercolesterolemia: aunque la hipercolesterolemia no se ha asociado de forma independiente con un aumento de la ICC, en algunos estudios como el 4S¹⁰ se ha demostrado que la reducción de los niveles de colesterol reduce el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.
- Diabetes mellitus: es un factor de riesgo independiente de desarrollo de insuficiencia cardíaca. Un 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca son diabéticos, observándose en otro 20% intolerancia a la glucosa. En pacientes con disfunción ventricular sin insuficiencia cardíaca (fracción de eyección menor o igual a 35%), la diabetes es un factor de riesgo independiente de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardíaca e ingreso hospitalario¹¹.

El IAM es tras la HTA la primera causa de insuficiencia cardíaca, con un riesgo atribuible del 34% en varones y del 13% en mujeres. Habitualmente la insuficiencia cardíaca aparece durante la fase aguda del IAM y afecta de forma adversa tanto a la mortalidad intrahospitalaria como a largo plazo.

Se ha encontrado una distribución bimodal de la ocurrencia de insuficiencia cardíaca tras un IAM¹², con un incremento inicial al ingreso, un pequeño descenso en los días 1 a 3 y un posterior incremento durante los días 4 a 8. La ocurrencia precoz implica que el tamaño inicial del IAM juega un papel fundamental en el desarrollo de insuficiencia cardíaca, y la aparición tardía sugiere que la isquemia residual o recurrente, u otros factores aún desconocidos juegan un papel en su génesis. Los factores que se asociaron con la insuficiencia cardíaca al ingreso fueron la edad, la diabetes y la historia de cardiopatía previa. El desarrollo tardío se asoció con la edad, diabetes, historia de HTA y sexo masculino.

En pacientes con HTA, la aparición de un IAM aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca de cinco a seis veces mientras que la angina incrementa el riesgo menos de dos veces. En estos pacientes además la presencia de hipertrofia ventricular izquierda aumenta por 2-3 el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca¹³.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad es muy pobre. La media de mortalidad a 5 años para el conjunto de pacientes con insuficiencia cardíaca es aproximadamente el 50%, con una mortalidad de hasta el 30-40% al año en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular severa. En la cohorte de Framingham¹ la mortalidad cinco años después de ser diagnosticados fue del 75% en varones y del 42% en mujeres.

Más del 90% de las muertes de pacientes con insuficiencia cardíaca se deben a causas cardiovasculares, sobre todo insuficiencia cardíaca progresiva y muerte súbita. A medida que aumenta el deterioro funcional, la mortalidad total y el número de muertes súbitas se incrementan, pero la proporción de estas muertes secundarias a arritmias cardíacas disminuye.

En un estudio se comparó la supervivencia a largo plazo de la insuficiencia cardíaca en Escocia con la de los tipos más frecuentes de cáncer¹⁴, encontrando que las tasas de supervivencia relativa de la insuficiencia cardíaca son tan pobres como las asociadas con el cáncer. Con la excepción del cáncer de pulmón, el ingreso por insuficiencia cardíaca se asoció con la peor supervivencia a largo plazo en varones, con peores tasas de supervivencia que un ingreso por IAM o por los tipos más frecuentes de cáncer.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca es uno de los mayores problemas de salud pública, con una frecuencia en aumento debido al envejecimiento de la población y al aumento de la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Su estudio está sin embargo dificultado por una ausencia de criterios diagnósticos precisos y unificados, siendo difícil la estimación real del problema.

A pesar de la elevada prevalencia de individuos en la comunidad con deterioro de la función ventricular izquierda (disfunción sistólica) con síntomas no tratados de insuficiencia cardíaca o en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca franca, llama la atención la ausencia de programas comunitarios de detección precoz y tratamiento de estos pacientes, más aún cuando los tratamientos farmacológicos empleados actualmente tienen un beneficio clínico comprobado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A.
2. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
3. O'Connell JB, Bristow M: Economic impact of heart failure in United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1993; 13: S107-12.
4. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A: Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999; 137: 352-60.
5. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
6. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, García-Rodríguez LA: Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 225-31.
7. Boix R, Almazán J, Medrano MJ: Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 219-26.
8. Halm MA, Penque S: Heart failure in women. *Prog Cardiovasc Nurs* 15:121-33.
9. McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S: Evidence based cardiology: prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ* 1999; 318: 1400-1402.
10. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K: On behalf of the 4S Study Group: the effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 249-54.
11. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D y cols.: 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.
12. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, Wulbrecht N, Richer-Cornish K, Khaja F y cols.: Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 1133-9.
13. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000 Mar 53: 229-35.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ: More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.

Insuficiencia cardíaca. Concepto y diagnóstico

Esteban López de Sá y José Luis López-Sendón

Unidad Coronaria. Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

A pesar de que la insuficiencia cardíaca constituye una de las manifestaciones más importantes y frecuentes de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular, en ocasiones el diagnóstico es impreciso y el porcentaje de errores (falsos positivos y negativos) en algunas series controladas supera el 25%^{1,2}, especialmente en mujeres, ancianos y obesos, lo que probablemente significa que los errores diagnósticos son todavía mayores en series rutinarias sin controles de calidad. Por todo ello, es necesario establecer criterios sencillos que permitan realizar un diagnóstico rápido y eficiente, si bien en muchos casos es necesario completar la valoración general del paciente con exploraciones complementarias que exigen la actuación del cardiólogo o de grupos de trabajo especializados en insuficiencia cardíaca³⁻⁵. El diagnóstico por otra parte puede orientarse en tres aspectos primordiales, el diagnóstico en sí mismo de la insuficiencia cardíaca, el diagnóstico etiológico y la valoración del riesgo. En el presente capítulo se revisa el concepto de insuficiencia cardíaca y su diagnóstico práctico englobando sus tres aspectos.

CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA Y TERMINOLOGÍA

No existe una definición precisa y única de insuficiencia cardíaca, incluyendo este síndrome síntomas clínicos, alteraciones funcionales, hemodinámicas, neurohormonales, bioquímicas y estructurales a nivel morfológico y celular³⁻⁵. *Desde el punto de vista práctico, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca exige la presencia de síntomas (la disnea es el más característico) o signos clínicos (edema en alguna de sus formas) y evidencia objetiva de alteración cardíaca (pericárdica, miocárdica, valvular o arritmica) en reposo*⁴ (fig. 1). Incluso esta definición es ambigua, ya que no existe un límite de normalidad preciso en los parámetros de función cardíaca.

Con frecuencia se emplean diferentes términos para caracterizar diversas formas de insuficiencia cardíaca, que pueden ayudar a definir situaciones especiales, pero añaden dificultad y en cierto modo imprecisión al diagnóstico. Frecuentemente la insuficiencia cardíaca

se define como aguda o crónica, izquierda o derecha, sistólica o diastólica, ligera, moderada o grave, shock, edema pulmonar, disfunción ventricular asintomática, insuficiencia cardíaca controlada, con persistencia de síntomas o refractaria al tratamiento.

En definitiva, la insuficiencia cardíaca incluye un amplio espectro de situaciones en el que debe considerarse desde la presencia de factores de riesgo hasta la existencia de síntomas no controlables con tratamiento, alteraciones neurohormonales y cambios estructurales y biológicos. Esta diferenciación es importante en la práctica, ya que cada situación define un grupo de riesgo determinado y exige medidas terapéuticas específicas. Otro concepto importante es el de la variabilidad de los síntomas y alteraciones funcionales; si bien la evolución generalmente es progresiva lo habitual es la alternancia de períodos asintomáticos con otros en los que existe incapacidad funcional y sintomatología grave (fig. 2).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Clínica

Los síntomas más característicos de insuficiencia cardíaca son la disnea y la astenia, que constituyen las piezas angulares del diagnóstico. Sin embargo, estos síntomas carecen de especificidad y su percepción por parte del enfermo y valoración médica es variable⁶. Por otra parte, la correlación entre los síntomas y la gravedad de la alteración cardiovascular es muy pobre⁷, al igual que con el pronóstico⁸.

Síntomas dependientes del aumento de la precarga. Son los síntomas que caracterizan el cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva. La *disnea* o sensación subjetiva de dificultad para respirar es un signo precoz y frecuente de insuficiencia cardíaca cuando la alteración principal está localizada en el ventrículo izquierdo. Inicialmente, la disnea es consecuencia del aumento de la presión capilar pulmonar que, al disminuir la distensibilidad pulmonar, aumenta el trabajo respiratorio. En una fase más avanzada, la extravasación de líquido al espacio intersticial pulmonar y a la luz de los alvéolos dificulta el intercambio gaseoso a

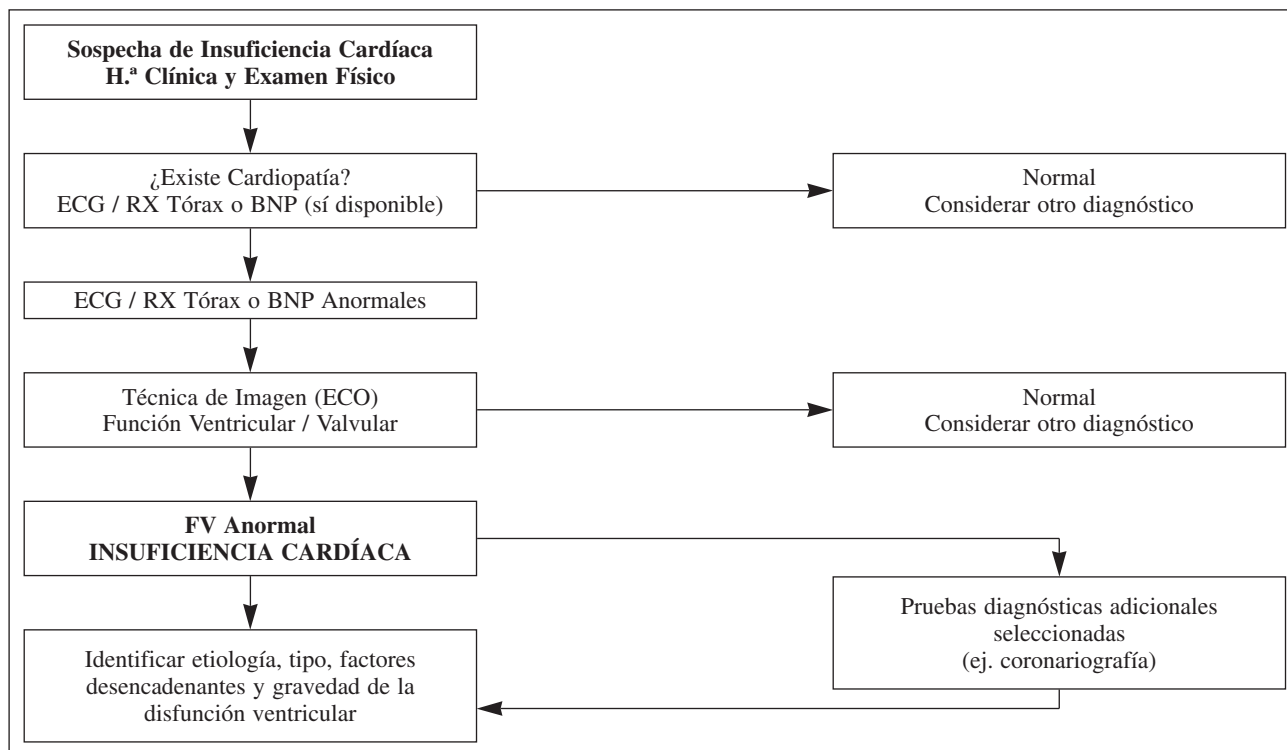


Figura 1.—Esquema de diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Debe sospecharse insuficiencia cardíaca en presencia de síntomas o signos físicos. El paso siguiente es excluir la presencia de cardiopatía y posteriormente demostrar la existencia de alteraciones de la función ventricular. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca estará incompleto si no se identifica la etiología, el tipo y gravedad de la disfunción ventricular y los factores desencadenantes o agravantes asociados. BNP = péptido natriurético tipo-cerebral. ECO = ecocardiograma.

nivel alvéolo-capilar. Según su forma de presentación la disnea puede ser de esfuerzo o de reposo.

La *ortopnea* o disnea de decúbito se produce por aumento de la presión hidrostática en los pulmones, aumento del retorno venoso, disminución de la capacidad pulmonar y aumento del trabajo respiratorio que tienen lugar con el decúbito. Una forma especial de ortopnea es la *disnea paroxística nocturna*, que aparece tras un decúbito prolongado por reabsorción de los edemas y que mejora al incorporarse. Generalmente se acompaña de espiración prolongada debida a obstrucción bronquial secundaria edema pulmonar peribronquial o de la misma pared de los bronquios. Por éste motivo la disnea paroxística nocturna ha sido denominada «asma cardíaca». En ocasiones constituye la primera o única manifestación clínica de cardiopatía. La disnea paroxística nocturna también puede ocurrir en pacientes con broncopatía crónica que acumulan secreciones durante el decúbito, en casos de embolismo pulmonar y en pacientes ansiosos. El *edema agudo de pulmón* es la forma más grave de disnea. Aunque ocurre preferentemente como una forma severa de disnea paroxística nocturna, puede presentarse a cualquier

hora del día, bien en reposo o después de un esfuerzo físico o sobrecarga emocional importantes.

La *tos* es un síntoma importante y frecuente, íntimamente ligado a la disnea. Es una tos seca, irritativa, que aparece con el esfuerzo, el decúbito o el estrés emocional. Su mecanismo de producción es el edema bronquial y pulmonar, aunque puede ser debida a microembolias pulmonares.

En enfermos con cardiopatía isquémica, la *angina nocturna* (o en relación con el decúbito) puede ser una manifestación de insuficiencia cardíaca. Su mecanismo es similar al de la disnea nocturna.

La insuficiencia del ventrículo derecho, ocasiona un incremento de la presión venosa sistémica que origina la extravasación de líquido al espacio intersticial en los diferentes territorios sistémicos. Esta extravasación de líquido comienza en las zonas más declives sometidas a una mayor presión debido al ortostatismo, siendo la responsable de los *edemas* y los *síntomas gastrointestinales*, secundarios a la congestión hepática y el edema intestinal. Entre los síntomas gastrointestinales se incluye la anorexia, que puede ser causa de desnutrición importante; náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal y pesadez postprandial. El *dolor*

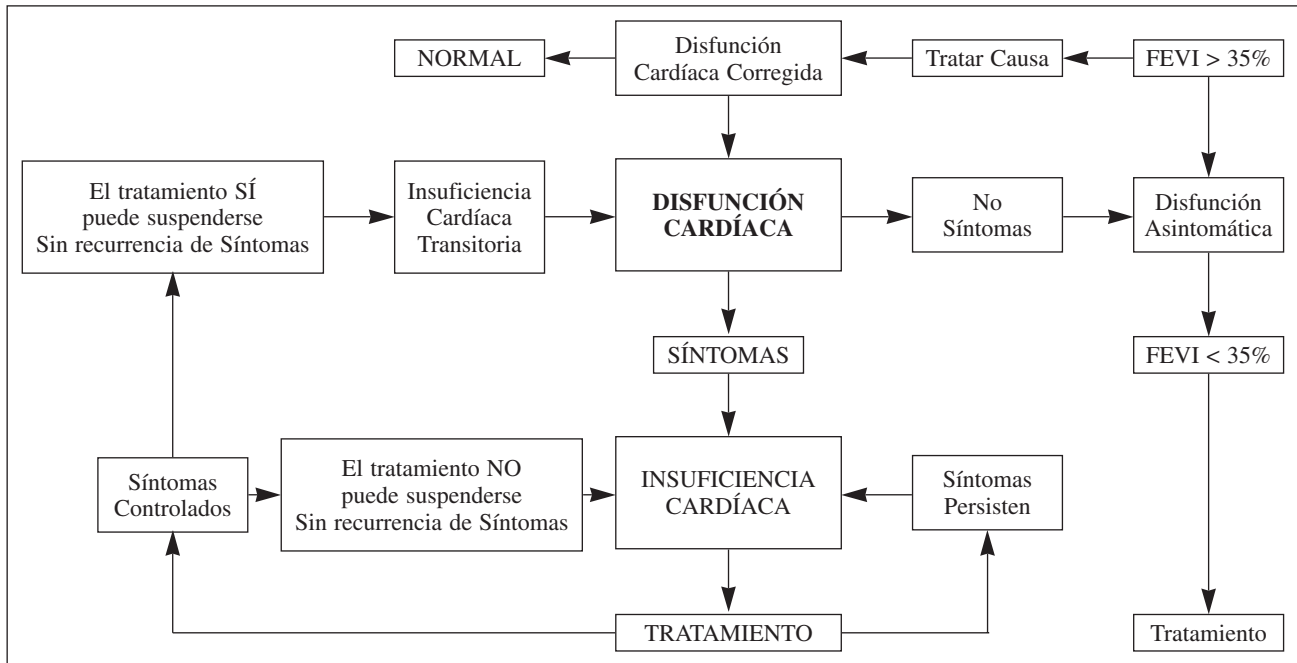


Figura 2.—Variabilidad del estado del paciente con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular.

en el hipocondrio derecho, frecuente en la insuficiencia cardíaca congestiva, se debe a distensión de la cápsula de Glisson por congestión hepática.

Síntomas dependientes de la reducción del volumen minuto. Como consecuencia de la disminución del volumen minuto se produce la *fatiga* o sensación de *cansancio muscular*. La disminución del flujo cerebral solo se pone clínicamente de manifiesto en formas avanzadas o graves de insuficiencia cardíaca, y es más frecuente en enfermos con aterosclerosis cerebral. Las alteraciones pueden variar entre la *agitación* o *desorientación* y la *somnolencia*, *confusión* o incluso coma. En los estadios terminales de la insuficiencia cardíaca y en el shock pueden observarse alteraciones neurológicas como *midriasis*, *miosis*, *visión borrosa* y *alteraciones sensoriales o motrices*.

La *oliguria* o disminución del flujo urinario es secundaria a la retención de sodio y agua. La nicturia o aumento del flujo urinario durante la noche está producida por la reabsorción de edemas periféricos durante el decúbito, con el consiguiente aumento de la volemia y del flujo renal.

El aumento de la sudoración o *diaforesis* refleja el incremento de la actividad simpática. Es más acusada en la insuficiencia cardíaca grave.

Clasificación funcional. De acuerdo con la sintomatología que presenta el paciente en relación con la actividad física que la desencadena, la New York Heart Association (NYHA) ha establecido una clasi-

ficación funcional sencilla y práctica que permite diferenciar cuatro grados de gravedad de la insuficiencia cardíaca⁹. A pesar de ser una clasificación doblemente subjetiva (síntomas del paciente y apreciación del observador), ésta clasificación está admitida internacionalmente, guarda relación con el pronóstico y facilita el control de la evolución del enfermo y la instauración del tratamiento. Esta clasificación se muestra en la tabla I.

Tabla I Clasificación funcional de los pacientes con cardiopatía de la New York Heart Association

Clase I.	<i>Sin limitaciones:</i> La actividad habitual no produce síntomas de disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II.	<i>Limitación ligera en la actividad física:</i> Pacientes sin síntomas en reposo, pero el esfuerzo físico habitual produce síntomas (disnea, fatiga o palpitaciones).
Clase III.	<i>Limitación marcada de la actividad física:</i> El paciente se encuentra sin síntomas en reposo pero cualquier actividad física produce síntomas.
Clase IV.	<i>Incapacidad de realizar cualquier actividad sin discomfort:</i> Los síntomas de insuficiencia cardíaca están presentes en reposo. Cualquier actividad física incrementa estos síntomas.

Exploración física

Aspecto físico general. Puede ser completamente normal o impresionar de gravedad, con cianosis y diaforesis profusa. Si la reducción del volumen minuto es muy importante, el enfermo puede estar desorientado o semicomatoso. En la insuficiencia cardíaca crónica el enfermo puede presentar mal estado de nutrición y aspecto agotado como consecuencia de sufrir una enfermedad crónica grave. En ocasiones se produce *cianosis* debida al aumento de la hemoglobina reducida en la sangre de los capilares por encima de 5 g por 100. En la insuficiencia cardíaca la cianosis es de tipo periférico y se debe a una mayor extracción de O₂ a nivel tisular cuando se reduce el volumen minuto. Al contrario de lo que sucede en la cianosis de tipo central, el contenido de O₂ en la sangre arterial puede ser normal. Cuando existe además una alteración de la oxigenación a nivel pulmonar, como en el edema de pulmón, la cianosis puede ser también de origen central. La cianosis es más llamativa en las partes distales del organismo, dedos de las manos y pies, aunque también se aprecia en los labios y lóbulos de los pabellones auriculares. La intensidad de la cianosis no depende de la proporción de hemoglobina reducida, sino de la cantidad visible en los vasos superficiales de la piel, por lo que es poco evidente en los enfermos con anemia y más llamativa cuando existe poliglobulia. Solo se produce *ictericia* conjuntival en los estadios muy avanzados de la insuficiencia cardíaca crónica, y puede deberse a la alteración ocasionada por la congestión hepática o a la liberación de bilirrubina en infartos pulmonares hemorrágicos.

Auscultación pulmonar. El dato más característico son los estertores, que están producidos por la presencia de líquido en el espacio intersticial alveolar (estertores de pequeña burbuja) o bronquial (estertores de gruesa burbuja). Si el edema se localiza en las paredes bronquiales la espiración puede ser prolongada, con sibilancias similares a las del asma bronquial.

Palpación y auscultación cardíaca. Además de facilitar el diagnóstico del tipo de cardiopatía, la inspección, palpación y auscultación del tórax aporta datos importantes para valorar el tamaño de los ventrículos y ciertas características normales o patológicas de la contracción ventricular. La exploración debe realizarse con el paciente en decúbito supino, lateral izquierdo y ocasionalmente sentado. En cuanto a la auscultación, los datos patológicos más relevantes son el ritmo de galope por tercer o cuarto ruido. El cuarto ruido, está producido por una contracción auricular enérgica, y expresa la dificultad del llenado ventricular cuando existen alteraciones de la distensibilidad ventricular o aumento de la presión diastólica. El tercer ruido, quizás el hallazgo

auscultatorio más característico e importante en la insuficiencia cardíaca, también está producido por disminución de la distensibilidad ventricular, y se acompaña de aumento de la presión diastólica. Otras alteraciones de la auscultación son el aumento del segundo ruido pulmonar por hipertensión pulmonar, y la aparición de soplos de regurgitación mitral o tricúspide debido a dilatación ventricular en casos de insuficiencia cardíaca grave.

Abdomen. El aumento de la presión venosa sistémica produce congestión hepática. La hepatomegalia es blanda, dolorosa, variable y puede presentar pulsaciones que coinciden con la sístole auricular. En casos muy avanzados puede existir esplenomegalia y ascitis.

Extremidades. Aunque tardío y poco específico, los edemas en la extremidades inferiores constituye uno de los signos más llamativos y fáciles de reconocer en la insuficiencia cardíaca. Para que el edema pueda ser detectado clínicamente deben acumularse varios litros de líquido en el espacio intersticial, por lo que antes de aparecer edema aumenta el peso corporal. El edema por insuficiencia cardíaca es blando y la compresión digital o por la propia ropa del enfermo sobre un plano óseo deja una depresión o fóvea que desaparece en poco tiempo. Inicialmente se localiza en las partes más declives, que soportan una presión hidrostática mayor: tobillos en los pacientes ambulantes y región sacra en los enfermos encamados, pero en el curso de su evolución puede adquirir una distribución generalizada (anasarca).

Pulso venoso. El aumento de la presión venosa produce ingurgitación yugular y aumento de la amplitud de las ondas del pulso venoso. Si no existe ingurgitación yugular en condiciones basales, puede detectarse un aumento anormal de la presión venosa comprimiendo el hipocondrio derecho durante un minuto. Esta maniobra aumenta el retorno venoso al ventrículo derecho que, en caso de ser insuficiente, es incapaz de vaciar el aumento de volumen, aumentando la presión en la aurícula derecha y venas yugulares (reflujo hepato-yugular positivo)¹⁰.

Pulso arterial. El pulso arterial también puede presentar alteraciones en la insuficiencia cardíaca. Los más frecuentes en la insuficiencia cardíaca son el pulso dícroto, con dos ondas, sistólica y diastólica, el *pulsus parvus*, de pequeña amplitud, el pulso paradójico, con disminución ostensible durante la inspiración, y el pulso alternante, caracterizado por la sucesión de ondas de amplitud fuerte y débil.

Tensión arterial. Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden tener una tensión arterial normal, baja o elevada, pero resulta imprescindible su conocimiento para el manejo farmacológico adecuado. Por otra parte, es necesario considerar que la hipertensión arterial está implicada en la etiología de la insuficiencia cardíaca en un porcentaje elevado de pacientes en asociación o no con otras cardiopatías.

Electrocardiograma

A pesar de que no existen alteraciones específicas de insuficiencia cardíaca, el ECG constituye un elemento diagnóstico imprescindible. La presencia de un ECG normal prácticamente excluye el diagnóstico de insuficiencia cardíaca^{11,12} (fig. 1). Por otra parte, las alteraciones del ECG permiten orientar el diagnóstico de la cardiopatía subyacente, posibles arritmias (fibrilación auricular), y alteraciones electrolíticas; complicaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ello, el ECG es la primera prueba diagnóstica a realizar en pacientes con síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca. Posteriormente, en ausencia de cambios en las manifestaciones clínicas, no es necesario repetirlo de forma rutinaria.

La *electrocardiografía de Holter* no tiene valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca y sus indicaciones están restringidas a los pacientes con arritmias sintomáticas o sospecha de las mismas. El *análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y dispersión del QT*, tienen valor pronóstico pero no son útiles en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y su empleo también está restringido a pacientes aislados. Ambos métodos solo resultarían útiles en la valoración del riesgo.

Radiografía de tórax

Las alteraciones radiológicas pueden considerarse como manifestaciones tardías de la enfermedad, ya que para producirse tiene que existir un deterioro importante de la función ventricular. No obstante, la valoración de la forma y tamaño de la silueta cardíaca y el análisis de los vasos y parénquima pulmonar constituyen elementos diagnósticos claves y obligados en todo enfermo con cardiopatía y particularmente con insuficiencia cardíaca, por lo que la radiografía de tórax es obligada en la valoración inicial del paciente con insuficiencia cardíaca^{4,5}.

Las alteraciones más frecuentes incluyen la cardiomegalia (índice cardiotorácico > 0,50) y datos de congestión y edema pulmonar. Por orden de gravedad, las manifestaciones radiológicas pulmonares incluyen las siguientes: dilatación de las venas pulmonares (congestión pulmonar), especialmente en los campos pulmonares superiores; dilatación de las arterias pulmonares (hipertensión arterial pulmonar); edema pulmonar intersticial, perivascular y peribronquial (líneas de Kerley y engrosamiento de las paredes bronquiales), derrame pleural y edema pulmonar alveolar.

Análítica

Toda valoración inicial del paciente con insuficiencia cardíaca debe incluir determinaciones analíticas

de la fórmula y recuento sanguíneo, determinación de hemoglobina, plaquetas, creatinina, glucemia y electrolitos. Las determinaciones de creatinina y electrolitos deben repetirse periódicamente cuando se inicia o se modifican las dosis de I-ECAs, ARA-II, espironolactona (riesgo de insuficiencia renal e hipokalemia) y diuréticos (riesgo de hipokalemia). En casos seleccionados es útil la determinación de hormonas tiroideas. Estas determinaciones no tienen utilidad diagnóstica, pero son de utilidad para el manejo del paciente y para evitar efectos secundarios graves de la medicación. Por otra parte, el control de la anemia, glucemia y electrolitos puede mejorar la sintomatología y el pronóstico del paciente.

Péptidos natriuréticos auriculares. Formando parte del componente de activación neurohormonal de la insuficiencia cardíaca, puede identificarse una elevación precoz de algunos péptidos natriuréticos: el péptido natriurético auricular (ANP) y el cerebral (BNP). Valores elevados de péptidos natriuréticos se correlacionan con la disfunción ventricular, siendo su sensibilidad y especificidad elevada por lo que podrían ser útiles en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía con o sin síntomas característicos^{13,14}. La mayor utilidad está condicionada a la facilidad y el bajo coste de su determinación. Valores normales de estos marcadores excluirían el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con síntomas sugestivos, por lo que pueden ser útiles cuando resulta difícil practicar otras exploraciones básicas como el ecocardiograma^{4,5}. Los test de determinación rápida alcanzaría su mayor rentabilidad en los departamentos de urgencia para la diferenciación el origen de la disnea, pulmonar o cardíaco (fig. 3)¹⁵.

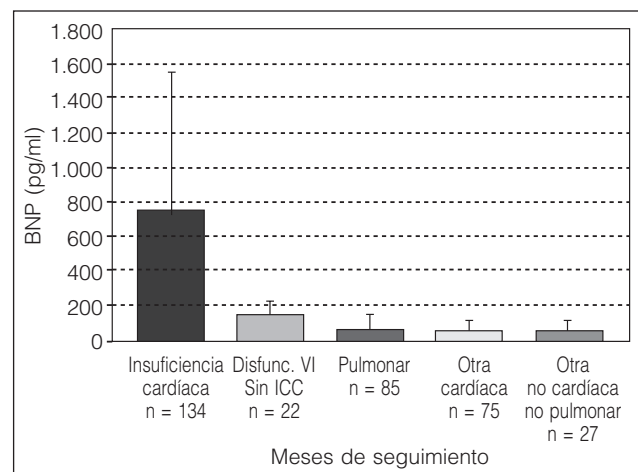


Figura 3.—Niveles de péptido auricular tipo-cerebral (BNP) al ingreso según el diagnóstico al alta en pacientes cuyo síntoma de consulta fue disnea. Datos adaptados de la referencia 15.

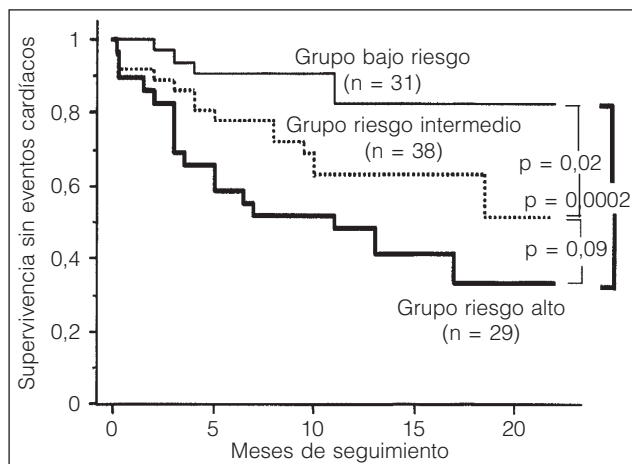


Figura 4.—Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardíacos (muerte cardíaca, infarto de miocardio, o rehospitalización por insuficiencia cardíaca) en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Los pacientes fueron clasificados según las determinaciones de péptido natriurético tipo-cerebral (BNP) y troponina T (cTnT) en riesgo bajo, intermedio y alto. Bajo riesgo (n = 31): cTnT < 0,033 µg/L y BNP < 440 pg/ml; riesgo intermedio (n = 38): cTnT > 0,033 µg/L ó BNP > 440 pg/ml; y riesgo alto (n = 29): cTnT > 0,033 µg/L y BNP > 440 pg/ml. Adaptado de la referencia 16.

Por otra parte, su determinación parece ser útil, no solo en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, sino que sus niveles guardan relación con el pronóstico (fig. 4)^{16,17}.

Otras determinaciones analíticas como las troponinas cardíacas (fig. 4)^{17,18} o la velocidad de sedimentación^{19,20} aunque pueden estar elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada su determinación rutinaria carece de utilidad. En ocasiones se ha sugerido que podrían apuntar un origen inflamatorio de la insuficiencia cardíaca y predecir un peor pronóstico.

Ecocardiografía

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca exige la demostración de una alteración de la función ventricular, y la ecocardiografía Doppler transtorácica convencional es la técnica de elección^{4,5}. El parámetro más importante es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía permite además el cálculo de los volúmenes ventriculares, el análisis de la contracción segmentaria, la valoración de la competencia valvular y en muchas ocasiones el diagnóstico de la cardiopatía responsable de la insuficiencia cardíaca. Aunque el valor normal de la fracción de eyección ventricular izquierda es superior a 50%, desde el punto de vis-

ta práctico el valor de 40% se considera como el punto de corte en relación con el diagnóstico de *disfunción ventricular sistólica* y con indicaciones terapéuticas específicas. Otro aspecto práctico de la ecocardiografía Doppler es la posibilidad de valorar la función diastólica ventricular. Los parámetros más representativos incluyen el tiempo de relajación isovolumétrico, relación EA y flujo venoso pulmonar. La alteración de los parámetros de distensibilidad ventricular en presencia de fracción de eyección normal definen la *disfunción ventricular diastólica*²³.

Las limitaciones principales de la ecocardiografía son la imposibilidad técnica de obtener imágenes adecuadas en algunos pacientes y la variabilidad de la interpretación de los resultados. En ambas circunstancias, la experiencia del observador contrarresta estas limitaciones. La ecocardiografía transesofágica no es necesaria en la mayoría de las ocasiones, pero es útil en pacientes con mala ventana ecocardiográfica, con prótesis valvulares, con sospecha de disfunción del aparato subvalvular o cuando resulta necesario excluir la presencia de trombos intraauriculares^{4,5}. Si bien el estudio ecocardiográfico es recomendable en la valoración inicial de todos los pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca, su repetición no es necesaria cuando no existen modificaciones en el estado clínico del enfermo.

Un aspecto controvertido es la necesidad de realizar estudios ecocardiográficos a todos los pacientes con cardiopatía, incluso en ausencia de síntomas clínicos. La indicación está fundamentada en la identificación de pacientes con disfunción ventricular asintomática, cuya prevalencia en la población general de más de 55 años se estima en un 2% y es lógicamente más elevada en poblaciones con cardiopatía²⁴. Ya que es un buen parámetro de pronóstico y además la fracción de eyección reducida establece la indicación de tratamiento con I-ECAs, incluso en ausencia de síntomas, debería cuantificarse en todos los pacientes con cardiopatía, incluso en ausencia de síntomas.

Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés (ejercicio o dobutamina) permite identificar isquemia miocárdica como causa de disfunción ventricular y valorar la reversibilidad de defectos de contracción segmentaria²⁵, por lo que puede ser útil en casos seleccionados. No obstante, debido a que no existe evidencia clara de la utilidad de la revascularización rutinaria en pacientes con insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica asintomática, este tipo de exploración no está indicada en todos los pacientes^{4,5}.

Otras técnicas de diagnóstico por imagen

Los estudios con isótopos, angiografía y la resonancia magnética²⁶ permiten una valoración correcta de la función ventricular. Sin embargo, su menor disponibilidad con respecto a la ecocardiografía hacen que estas técnicas de diagnóstico tengan indicaciones restringidas en la valoración del paciente con insuficiencia cardíaca.

Test de ejercicio

Su aplicación es escasa en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y las indicaciones principales son la valoración de la capacidad funcional, la presencia de isquemia miocárdica y el pronóstico, especialmente mediante la determinación del consumo de O₂ durante el ejercicio. La Sociedad Europea de cardiología ha establecido guías prácticas con las indicaciones del test de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca²².

Cateterismo cardíaco

La monitorización hemodinámica mediante el empleo de catéteres de Swan-Ganz permite el cálculo de las presiones en las cavidades derechas, de la presión capilar pulmonar (equivalente a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo), y el volumen minuto, así como de los parámetros derivados de estas determinaciones. La monitorización hemodinámica no está indicada de rutina en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca ni para la valoración de la eficacia del tratamiento, ni para la estratificación pronóstica^{4,5}, si bien es útil en casos de duda diagnóstica y para el ajuste del tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda refractaria a las medidas terapéuticas convencionales. Actualmente, el ensayo ESCAPE, intenta determinar cual es el papel actual del empleo rutinario del catéter de Swan-Ganz en el manejo de pacientes en clase funcional IV a pesar de tratamiento con diuréticos e I-ECAs y fracción de eyección inferior al 30%²⁸. La coronariografía no está indicada rutinariamente, pero debe considerarse en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o refractaria de probable etiología isquémica, así como en los pacientes que presentan valvulopatías, angina de pecho u otras manifestaciones sugerentes de cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wheelton NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD: Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993; 86: 17-23.
2. Remes W, Lansimies E, Pyorala K: Usefulness of M-Mode echocardiography. *Cardiology* 1991; 78: 267-77.
3. Packer M, Cohn J: Consensus recommendations for the management of Chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 82: 2A1-2A38.
4. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS y cols.: 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): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
6. Gadsboll N, Hoiland-Carlson PF, Nielsen GG y cols.: Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989; 10: 1017-28.
7. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N y cols.: The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-12.
8. Van den Broek SA, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI: Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 359-63.
9. Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston. Little, Brown and Co. 1979.
10. Constant J, Lippschutz EJ: The one minute abdominal compression test or the hepatjugular reflux: a useful bedside test. *Am Heart J* 1964; 67: 701-713.
11. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ: The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-3.
12. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD: Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; 314: 936-40.
13. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA y cols.: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
14. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR y cols.: Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
15. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
16. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, VonScheidt W: Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.
17. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T y cols.: Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 691-5.
18. Missov E, Calzolari C, Pau B: Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.

19. Haber HL, Leavy JA, Kessler PD, Kukin ML, Gottlieb SS, Packer M. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 353-8.
20. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP, Varney S, Poole-Wilson PA, Mann DL y cols.: The relationship of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 523-8.
21. Chen YN, Wei JR, Zeng LJ, Wu MY: Monitoring of cardiac troponin I in patients with acute heart failure. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (Pt 4): 433-7.
22. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R: Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 644-52.
23. Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
24. McDonagh TA: Asymptomatic left ventricular dysfunction in the community. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 470-4.
25. Pierard LA, Lancellotti P, Benoit T: Myocardial viability. Stress echocardiography vs nuclear medicine. *Eur Heart J* 1997; 18: D117-23.
26. Kramer CM: Integrated approach to ischemic heart disease. En: Reichek N, ed. *Cardiology Clinics*. London: WB Saunders Company 1998: 267-276.
27. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for Exercise Testing in Chronic Heart Failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
28. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW: Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J* 2001; 141: 528-35.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Pablo Avanzas Fernández, Juan Quiles Granado y Esteban López de Sá
 Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La activación crónica del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la arginina-vasopresina es responsable de la mayoría de las anomalías fisiológicas y clínicas que caracterizan a la insuficiencia cardíaca (fig. 1) como vasoconstricción excesiva, retención de sal y fluidos, incremento en la postcarga, arritmias, remodelación del ventrículo y deterioro progresivo de la función miocárdica. Paralelamente, los pacientes con insuficiencia cardíaca demuestran una activación de las respuestas hormonales contrarreguladoras benéficas, como los péptidos natriuréticos y la adrenomedulina, que tienen propiedades inotrópicas, vasodilatadoras y natriuréticas¹⁻³.

IECAS

Los IECA se clasifican en función de su estructura química (tabla I) y actúan produciendo un bloqueo competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, produciéndose secundariamente disminución de la secreción de aldosterona. También inhiben a la enzima quinasa II, responsable de degradar la bradiquinina, por lo que aumentan los niveles de la misma produciendo potentes efectos vasodilatadores (fig. 2).

Desde el punto de vista hemodinámico, disminuyen la presión auricular derecha, la capilar pulmonar, la telediastólica del VI, las resistencias vasculares periféricas y la tensión arterial, aumentando el gasto cardíaco y la tolerancia al ejercicio. En la insuficiencia cardíaca bloquean el círculo vicioso que lleva al empeoramiento progresivo de la función ventricular, ya que el deterioro hemodinámico produce mayor activación neurohormonal, que a su vez causa daño miocárdico, mayor disfunción ventricular, mayor deterioro hemodinámico y así sucesivamente.

Pacientes sintomáticos

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática debida a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo deben recibir IECA.

Distintos estudios demuestran que los IECA mejoran la supervivencia y los síntomas y reducen la frecuencia de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. El estudio CONSENSUS I analizó el efecto pronóstico del enalapril en 253 enfermos con ICC en clase funcional IV, que recibían digital y diuréticos, produciéndose una disminución de la mortalidad del 27%. El estudio AIRE¹⁹ demostró que ramipril reduce la mortalidad y progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes en la fase precoz post-infarto. Existen dos meta-análisis^{9, 10} con un amplio número de pacientes en los que se demuestra que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardíaca. El beneficio se observó en pacientes de bajo y alto riesgo, siendo mucho mayor en este último grupo. Distintos IECA (enalapril, ramipril, captopril y trandolapril)^{6, 7, 19, 20} han reducido la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca en ensayos clínicos de amplia envergadura, aunque el mayor número de enfermos ha sido tratado con enalapril. No se dispone de ensayos clínicos que hayan comparado efectos de distintos IECA sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca.

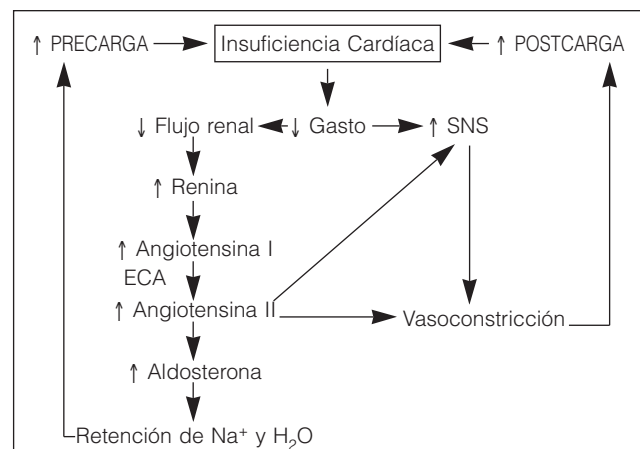


Figura 1.—Activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca.

Tabla I Clasificación de los IECA en función de su estructura química

Grupo sulhidrilo	Grupo carboxilo	Grupo fosfonilo
Captopril	Enalapril	Fosinopril
Renatiapril	Ramipril	
Espirapril	Lisinopril	
Zofenopril	Trandolapril	
Alacepril	Quinapril	
Pivalopril	Cilazapril	
	Delapril	

Los IECA reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora la clase funcional en las distintas fases de la enfermedad. En uno de los metaanálisis que hemos nombrado anteriormente⁹ el riesgo de ingresar por descompensación de la insuficiencia cardíaca fue un 35% inferior en los tratados con IECA que en el grupo control, lo que supone prevenir un ingreso por insuficiencia cardíaca por cada 10 enfermos tratados. En los ensayos SOLVD y CONSENSUS, en los grupos tratados con IECA, se observó una mejoría de por lo menos una clase funcional en una mayor proporción de pacientes de los grupos que recibieron IECA. Asimismo se apreció una menor proporción de pacientes que empeoraran de clase funcional en comparación con el grupo placebo.

El tratamiento con IECA tiene efectos contradictorios sobre la fracción de eyección. En algunos estu-

dios se observa un aumento de la FE en los grupos tratados con IECA¹¹⁻¹⁴ y otros no encuentran diferencias significativas en el aumento de la misma¹⁵⁻¹⁸.

En los distintos ensayos clínicos se aprecia que los IECA tienen una mayor frecuencia de efectos adversos comparando con los grupos placebo. Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión arterial, la fatiga, la tos y el deterioro de la función renal. Estos datos de toxicidad de los IECA comparando con placebo provienen de los estudios SOLVD^{4,5}. La incidencia de efectos adversos fue el doble que en la del grupo placebo y se estimó en un 30%. El 15% de los pacientes que tomaban IECA tuvo que abandonar el tratamiento. Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron la hipotensión arterial y el deterioro de la función renal.

La eficacia de dosis elevadas de IECA comparando con dosis bajas no parece influir sobre la mortalidad pero sí influye sobre la morbilidad, ya que usando dosis más altas de IECA la frecuencia de ingresos hospitalarios parece ser menor. El estudio NETWORK²² compara la mortalidad en tres grupos distintos de pacientes que toman distintas dosis de enalapril (20, 10 y 5 mg al día), observando una mayor disminución de la mortalidad en el grupo que tomaba 20 mg, aunque las diferencias fueron no significativas. El estudio ATLAS compara el efecto de dos dosis distintas de lisinopril (2,5 a 5 mg en un grupo y 32,5 a 35 mg en otro) sobre la frecuencia de hospitalización, siendo menor en el grupo tratado con dosis mayores.

Comparando los IECA con otros vasodilatadores, el estudio V-Heft-II²¹ comparó la eficacia de enalapril frente a la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide en pacientes que tomaban diuréticos y digoxina por insuficiencia cardíaca, observándose una disminución de la mortalidad del 28% en el grupo del enalapril. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 14 pacientes con enalapril durante 2 años en lugar de tratando con la combinación de nitratos e hidralazina.

Pacientes asintomáticos con disfunción ventricular

El tratamiento con IECA mejora el pronóstico en pacientes que se encuentran en fases precoces de la enfermedad incluso en los que se encuentran asintomáticos.

Si analizamos curvas de supervivencia de pacientes con disfunción sistólica asintomática (estudio SOLVD prevention trial)⁴ y las comparamos con pacientes de otros estudios con clínica desarrollada de IC (estudios Consensus²⁰...), se demuestra claramente que la mortalidad de los pacientes sintomáticos es claramente mayor, por lo que evitando la progresión clínica de la disfunción ventricular mejoraremos el pronóstico.

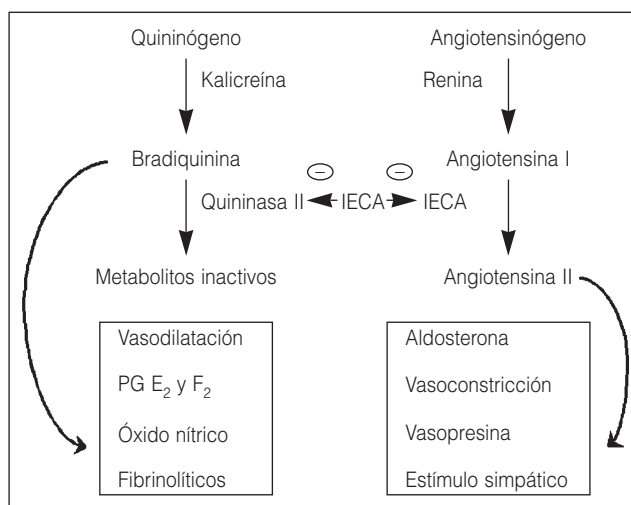


Figura 2.—Acciones de los IECA sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los estudios SOLVD prevention trial^{4,5}, TRACE⁶ y SAVE⁷, han demostrado que pacientes con disfunción ventricular asintomática o no, se benefician de un tratamiento prolongado con IECA, ya que disminuye la mortalidad, el número de hospitalizaciones y el desarrollo de sintomatología de insuficiencia cardíaca.

El ensayo SOLVD^{4,5} es el primer estudio que aborda por primera vez la eficacia de los IECA en la disfunción ventricular asintomática de cualquier etiología incluyendo pacientes con fracción de eyección inferior o igual al 35% y comparando enalapril con placebo. Se observó una reducción de mortalidad en el grupo tratado con enalapril en comparación con el grupo placebo, pero la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. Aunque sí lo fue la reducción del número de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca o murieron en el grupo tratado con enalapril en comparación con el grupo placebo que también se redujo el número de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca o que murieron en el grupo con enalapril en comparación con placebo. En este estudio, al igual que en la mayoría de los ensayos clínicos con IECA, la mayoría de los pacientes recibieron, además, tratamiento de base con digoxina y diuréticos y la media de duración del tratamiento con IECA que ha demostrado reducir mortalidad ha sido prolongada (37 meses).

El estudio TRACE⁶ incluye pacientes con disfunción ventricular post-IAM tanto sintomática como asintomática y se observó una reducción de mortalidad en el grupo tratado con IECA (trandolapril). El estudio SAVE⁷ incluyó 2.231 pacientes con FEVI menor del 40%, entre 3 y 16 días tras un IAM, asintomáticos. A los 42 meses el grupo tratado con captopril presentaba una reducción significativa de la mortalidad.

El grado de disfunción ventricular a partir del cual son beneficiosos los IECA no está claro, pero los distintos estudios sugieren que la indicación de IECA debe hacerse extensible a cualquier grado de disfunción sistólica con independencia de la edad, sexo o clase funcional en pacientes con cardiopatía isquémica⁸.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Existen efectos secundarios comunes a todos los IECA en relación con su mecanismo de acción como son la hipotensión arterial, tos seca, hiperpotasemia, insuficiencia renal y edema angioneurótico y otros relacionados con su estructura química que pueden desaparecer cambiando el subgrupo farmacológico como las erupciones cutáneas, disgeusia, neutropenia, trombopenia y proteinuria.

Tabla II Clasificación de los β bloqueantes en función del tipo de receptor bloqueado

Bloqueantes β_1 y β_2	Bloqueantes β_1	Bloqueantes α - β
Propranolol	Acebutolol	Carvedilol
Alprenolol	Atenolol	Labetalol
Carteolol	Bisoprolol	Bevantolol
Sotalol	Metoprolol	
Timolol	Celiprolol	
Nadolol		
Pindolol		

Están contraindicados en la estenosis bilateral de las arterias renales, la insuficiencia renal aguda, hipotensión severa, estenosis aórtica severa, hiperpotasemia y en el embarazo, por su asociación con malformaciones renales en el feto.

BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes son fármacos que inhiben de forma competitiva y reversible los receptores β -adrenérgicos a nivel cardíaco, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Existen tres grupos de bloqueantes de los receptores β (tabla II). Algunos de ellos tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI); es decir, que el bloqueo del receptor supone cierta activación del mismo, produciendo menos efectos secundarios. Es el caso de dilevalol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, acebutolol y celiprolol.

Efectos de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca

Los betabloqueantes a corto plazo (inyección intravenosa) reducen rápidamente la frecuencia cardíaca, contractilidad y tensión arterial reduciendo el gasto cardíaco. A largo plazo se produce una mejora de la función ventricular inhibiéndose la cardiotoxicidad mediada por catecolaminas, producidas como mecanismo compensatorio, aumentando el gasto cardíaco, la capacidad de ejercicio, la FEVI y reduciéndose la mortalidad (demostrado con carvedilol²³, metoprolol²⁴ y bisoprolol²⁵).

Varios estudios aleatorizados con un número amplio de pacientes comparando distintos betabloqueantes con placebo han demostrado reducción de la mortalidad total, mortalidad de origen cardiovascular, muerte súbita y muerte debida a progresión de la insuficiencia cardíaca en clases funcionales II-IV. En

estos estudios los betabloqueantes reducen el número de hospitalizaciones (por todas las causas, por descompensación y por otras causas de origen cardiovascular), mejora la clase funcional y empeora la clase funcional menos significativamente que comparando con placebo. Estos efectos beneficiosos se han observado independientemente de la edad, género, clase funcional, fracción de eyección del VI y etiología (tanto isquémica como no isquémica).

Aunque todos estos hallazgos se han observado con distintos betabloqueantes, no está establecido que haya un efecto de clase similar al observado con los IECA. Hoy en día se pueden recomendar bisoprolol, carvedilol y metoprolol. Un ensayo clínico con bucindolol no demostró beneficio alguno sobre la mortalidad (estudio BEST). Actualmente se están comparando dos de estos betabloqueantes entre sí (estudio COMET, metoprolol vs carvedilol). Se necesitan más datos para establecer el efecto de los betabloqueantes en ciertos subgrupos de sujetos tales como ancianos, en la fibrilación auricular y entre distintas razas.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los betabloqueantes pueden producir insuficiencia cardíaca aguda, broncoespasmo, bloqueos aurículo-ventriculares, hiperglucemia, hiperlipemia, fatiga muscular, impotencia y claudicación intermitente, fundamentalmente.

Están contraindicados cuando existe bradicardia, hipotensión, algunos bloqueos aurículo-ventriculares, asma, EPOC con historia de broncoespasmo evidente y en la insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada (la que requiere ingreso o modificación del tratamiento en el último mes).

DIURÉTICOS

Los diuréticos mejoran la calidad de vida al disminuir los edemas y la congestión pulmonar. Eliminan sodio y agua actuando en distintos puntos del túbulo renal disminuyendo la precarga, los síntomas de congestión y a dosis altas el gasto cardíaco. No hay ningún ensayo clínico que demuestre que los diuréticos mejoren el pronóstico en la IC (salvo espirolactona, que veremos en el siguiente apartado).

ESPIRONOLACTONA

La aldosterona produce vasoconstricción arteriolar y estimula el SNS. A nivel renal produce retención de Na⁺ y agua aumentando la secreción de magnesio y potasio en el túbulo distal. La espirolactona blo-

quea los receptores de aldosterona del túbulo renal. Los IECA no inhiben por completo a las proteínas con estructura similar a la ECA, por lo que durante la administración de los mismos no se produce un bloqueo total de la producción de aldosterona^{26, 27} que puede ser antagonizado administrando espirolactona, lo cual explica el beneficio de su administración junto con IECA.

Efectos de la espirolactona en la insuficiencia cardíaca

En el estudio RALES²⁸ se aleatorizaron a recibir espirolactona (25 mg/día) o placebo 1.663 pacientes con ICC clase funcional III-IV con FE < 35% tratados con diuréticos (100%), IECA (95%), digoxina (75%) y betabloqueantes (10%). El objetivo principal de dicho estudio fue analizar la mortalidad por todas las causas. Tuvo que interrumpirse precozmente por demostrarse reducción de la mortalidad total en un 30% comparando con el grupo placebo. Se puede prevenir una muerte tratando a 9 pacientes durante 2 años. Por otra parte se redujo en un 35% la frecuencia de hospitalización en el grupo tratado con espirolactona, lo que supone prevenir un ingreso por descompensación de insuficiencia cardíaca por cada 10 pacientes tratados. Además se observó en el grupo de espirolactona un mayor número de pacientes que mejoraban la clase funcional comparando con el grupo control, así como una menor proporción de casos que empeoraban su clase funcional.

Efectos secundarios y contraindicaciones

En el estudio RALES, con 25 mg/día de espirolactona en el 10% de los varones se produjo ginecomastia, causa principal de abandono del fármaco en este grupo, y en menos de un 2% hiperpotasemia, por lo que durante el tratamiento debe monitorizarse los niveles de potasio. Otros efectos secundarios menos frecuentes son la amenorrea, impotencia, aumento de la creatinina, hiponatremia, acidosis y reacciones alérgicas cutáneas.

La espirolactona está contraindicada en caso de insuficiencia renal, hiperpotasemia y en la lactancia, ya que metabolitos de la espirolactona pasan a la leche materna.

DIGITÁLICOS

La digoxina aumenta el volumen minuto, la FEVI, el tono vagal y la natriuresis, la tolerancia al ejercicio, disminuyendo la activación neurohormonal y la presión telediastólica del VI.

Efectos de los digitálicos en la insuficiencia cardíaca

El primer y único ensayo clínico diseñado para valorar el impacto de la digoxina sobre la supervivencia en pacientes con ICC en ritmo sinusal fue el estudio DIG²⁹, en el que se incluyeron 7.788 pacientes en ritmo sinusal, la mayoría en clase funcional II y III de la NYHA, un 95% de ellos tratados con IECA y un 80% tratados con diuréticos. Según este estudio el tratamiento con digoxina no produce ningún efecto sobre la supervivencia. Se observó una reducción del 28% de la frecuencia de hospitalización en el grupo tratado con digoxina, lo que significa que se puede prevenir un ingreso por descompensación por IC tratando a 13 pacientes durante un tiempo medio de 37 meses. El tratamiento con digoxina se asoció a un riesgo de intoxicación y hospitalización por esta causa.

El efecto de la digoxina sobre la sintomatología ha sido variable en los diferentes estudios. Un meta-análisis sugiere un efecto beneficioso sobre la sintomatología³⁰. En los ensayos PROVED³¹ (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin) y RADIANCE³² (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme), una proporción superior de pacientes empeoró de los síntomas de insuficiencia cardíaca en el grupo en el que se retiró el tratamiento con digoxina en comparación con el grupo en el que se mantuvo.

Podemos concluir que no existe evidencia alguna que apoye el inicio de tratamiento con digoxina en pacientes con ICC en ritmo sinusal que se encuentren en buena clase funcional, y una evidencia escasa que justifique iniciar el tratamiento en pacientes sintomáticos. Si el paciente ya está tratado con digoxina su interrupción produce deterioro clínico. La digoxina está indicada en pacientes con ICC con FA crónica y respuesta ventricular rápida, para controlar la frecuencia cardíaca. En pacientes con ICC ya tratados con digoxina se debe continuar administrando el fármaco. En pacientes con ICC en ritmo sinusal, sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y diuréticos puede plantearse utilizar digoxina para mejorar la clase funcional y disminuir los síntomas asumiendo el riesgo de intoxicación que conlleva la toma de este fármaco.

Efectos secundarios y contraindicaciones

La intoxicación digitálica debe sospecharse en presencia de náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Los trastornos del ritmo que se pueden presentar en estos casos son variados, tanto taqui como bradiarritmias. El tratamiento específico se realiza con

anticuerpos antidigoxina. Otros efectos adversos son desorientación, depresión, parestesias, ginecomastia, galactorrea, hiperestrogenismo y alteraciones visuales. La digoxina está contraindicada en el bloqueo AV avanzado en ausencia de marcapasos, la bradicardia sinusal, en el síndrome de Wolf-Parkinson-White con FA y en la hipopotasemia severa. La toxicidad de la digoxina aumenta en presencia de tratamiento concomitante con quinidina, amiodarona, propafenona, espironolactona, indometacina, amiloride y triamtereno. Disminuyen su biotransformación la rifampicina, fenobarbital y difenilhidantoína. Aumenta el riesgo de bloqueo con los calcioantagonistas y fármacos antiarrítmicos de los grupos 1A y 1C. Su absorción oral disminuye en presencia de antiácidos, antiespasmódicos, antidiarreicos, colestiramina, colestipol y metoclopramida.

ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II

Existen dos tipos de receptores de la angiotensina: AT₁ con efecto vasoconstrictor y proliferativo y AT₂ con efecto vasodilatador y antiproliferativo. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT₁. Su efecto es similar a los IECA, pero no actúan sobre la vía de las quininas. Son fármacos de este grupo el losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, termisartán y eprosartán.

Efectos de los ARA II en la insuficiencia cardíaca

El estudio ELITE³³ fue diseñado para comparar tolerancia renal de dos fármacos (losartán y captopril) en pacientes con IC. El grupo tratado con losartán tenía una mortalidad menor que el tratado con captopril. Para aclarar si el losartán mejoraba la supervivencia comparando con captopril se diseñó el estudio ELITE II³⁴. En este estudio se incluyeron 3.152 pacientes en clase funcional II-IV con FEVI < 40%. En dicho ensayo, contrastando con los resultados del ELITE, no se han observado diferencias significativas en la mortalidad total y en las muertes súbitas entre los pacientes tratados con losartán y captopril. En estos dos ensayos los efectos del losartán sobre la frecuencia de ingresos hospitalarios, la mejora de la sintomatología, la tolerancia al ejercicio y la FEVI son similares a los efectos de captopril. La evidencia actual que sugiere que los ARA II pueden ser beneficiosos para mejorar el pronóstico en la ICC es suficientemente consistente como para considerarlos una alternativa válida a la combinación de nitratos e hidralazina cuando los IECA están contraindicados.

El estudio Val-HeFT³⁵⁻³⁷ investiga si la combinación de un IECA y un antagonista de los receptores AT₁ comporta alguna ventaja en relación en el tratamiento convencional con un IECA. Este estudio no demostró diferencias en la mortalidad total. Valsartán redujo significativamente el objetivo combinado mortalidad y morbilidad mejorando los signos y síntomas de pacientes con insuficiencia cardíaca cuando se añadía valsartán al tratamiento convencional. En el subgrupo tratado con IECA, betabloqueante y valsartán se observó una influencia negativa atribuible al valsartán.

Los ARA II están indicados en pacientes sintomáticos que no toleran IECA.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Los ARA II tienen menor índice de efectos secundarios que los IECA³⁸. No producen tos. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, aunque son raras. No se han descrito interacciones importantes con otros fármacos. Están contraindicados en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

HIDRALAZINA Y NITRATOS

Los nitratos producen relajación inespecífica de la musculatura lisa facilitando la formación de NO. La hidralazina es un potente vasodilatador arteriolar que parece tener cierto efecto inotrópico positivo directo, produciendo incremento del gasto cardíaco con poca repercusión sobre la PCP.

Efectos de hidralazina y nitratos en la insuficiencia cardíaca

En el ensayo V-HeFT I (Vasodilatador-Heart Failure Trial)³⁹ esta combinación produjo una reducción de la mortalidad total de un 34% en comparación con el grupo placebo. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 18 pacientes con la combinación durante 2 años. Sin embargo, en el V-HeFT II²¹ se observó a los 2,5 años del inicio del estudio una reducción de la mortalidad del 28% en el grupo tratado con enalapril en comparación con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. Según los resultados de este ensayo se puede prevenir una muerte tratando a 14 pacientes con enalapril durante 2 años en lugar de tratando con la combinación. El beneficio se produjo básicamente por una mayor reducción en el número de muertes súbitas. El 94% de los pacientes incluidos en el V-HeFT II se encontraban en clase

funcional II-III de la NYHA y todos los enfermos recibieron, además, tratamiento de base con diuréticos y digitálicos. Para la hidralazina, la dosis media del estudio fue de 199 mg al día y para el dinitrato de isosorbida fue de 100 mg al día. En este estudio el tratamiento con enalapril fue mejor tolerado que la combinación de hidralazina con nitratos. No se observaron diferencias en la frecuencia de ingresos hospitalarios.

Se ha sugerido que los pacientes se podrían beneficiar del uso combinado de los 3 fármacos (hidralazina, nitratos e IECA), aunque no se dispone de resultados sobre el efecto de la administración conjunta⁴⁰. La combinación hidralazina con nitratos mejora la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio en comparación con placebo y su efecto es superior al observado con los IECA. En el ensayo V-HeFT I, la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida mejoró la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio en comparación con el grupo placebo y su efecto fue superior al observado con enalapril en el ensayo V-HeFT II. El incremento de la fracción de eyección fue de 0,033 en el grupo tratado con la combinación y de 0,021 con enalapril ($p = 0,026$) y el consumo de oxígeno en el momento de máximo ejercicio aumentó en el grupo tratado con la combinación, pero no en el grupo con enalapril (la diferencia máxima se observó a los 6 meses pero continuaba siendo estadísticamente significativa a los 2 años).

Podemos concluir según los resultados de los estudios anteriormente expuestos que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aunque su efecto es menor que el de los IECA. No hay un papel específico para esta combinación de fármacos en el tratamiento de la IC, aunque podrían usarse como terapia coadyuvante en caso de angina o hipertensión arterial. En caso de intolerancia a IECA los ARA II son preferibles a la combinación hidralazina con nitratos⁴¹.

Tolerancia, efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones

Los nitratos son fármacos que presentan tolerancia; es decir, disminución de su efecto tras la administración prolongada. Es dosis dependiente y desaparece a las 24 horas de haber suspendido el fármaco. Se puede evitar utilizando la menor dosis eficaz y mediante la administración intermitente. El efecto secundario más frecuente es la cefalea, que aparece en el 25-50% de los pacientes y desaparece al suspender o disminuir la dosis del fármaco. Otros efectos secundarios son el rubor o calor facial, ansiedad, vértigo, taquicardia refleja, mareo, sudor

frío e hipotensión ortostática. Entre las reacciones adversas destacan la dermatitis exfoliativa y las erupciones cutáneas. Las contraindicaciones que presentan los nitratos son los antecedentes de hipersensibilidad, la hipotensión arterial, el IAM de ventrículo derecho y el primer trimestre de embarazo. La hidralazina puede producir un síndrome lúpico tras tratamientos prolongados. Puede producir cefalea, dolor abdominal e hipotensión postural. Entre sus reacciones adversas destacan la polineuropatía, reversible con piridoxina, la fiebre y la taquicardia refleja. Potencia los efectos de antidepresivos tricíclicos o de inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Efectos de los antagonistas del calcio en la insuficiencia cardíaca

La información disponible para verapamilo y diltiazem proviene de ensayos realizados en pacientes con infarto de miocardio reciente. En el estudio DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial) no se hallaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado con verapamilo y el placebo⁴². Sin embargo, en el análisis de subgrupos los resultados fueron únicamente favorables en el grupo sin insuficiencia cardíaca. En un estudio con diltiazem no se observaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado y el placebo⁴³, pero cuando se subanalizaron los resultados en función de la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca se encontró un aumento de la mortalidad con diltiazem en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Asimismo, para nifedipino, los resultados del ensayo SPRINT II (Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial) en pacientes con infarto de miocardio reciente sugieren un aumento de la mortalidad en el grupo tratado con el fármaco en comparación con el placebo (18,7 frente a 15,6%), aunque en este estudio no se observó ninguna diferencia de efecto en función de la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca⁴⁴.

En el ensayo PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), el tratamiento con amlodipino redujo un 16% la mortalidad total en comparación con el grupo con placebo; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y los resultados también son compatibles con un aumento ligero de la mortalidad⁴⁵. En el ensayo se incluyeron pacientes en fases avanzadas de la enfermedad (clase funcional III o IV) y en el análisis de subgrupos se observó una reducción del 31% de la mortalidad en el grupo de pacientes con cardiopatía no isquémica tratados con amlodipino. Sin embargo,

estos resultados no han sido confirmados en el ensayo PRAISE II⁴⁶, en el que se han incluido únicamente pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico y en el que no se han observado diferencias de mortalidad entre el grupo placebo y el de amlodipino.

Por otra parte, en el ensayo V-HeFT III⁴⁷ con felodipino no se observaron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado y el placebo (13,8 frente a 12,8%, respectivamente), aunque la mortalidad en este estudio fue una variable secundaria.

De todos estos estudios con antagonistas del calcio en la insuficiencia cardíaca podemos concluir que estos fármacos no reducen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y no se puede descartar que incluso la aumenten. Los efectos adversos más frecuentes observados en estos estudios fueron los edemas maleolares y el edema agudo de pulmón. En general no están recomendados para el tratamiento de la IC secundaria a disfunción sistólica. Únicamente amlodipino y felodipino podrían considerarse como terapéutica adicional en pacientes con hipertensión arterial y/o angina concomitante⁴¹.

OTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

El tratamiento con otros fármacos inotropos positivos distintos de la digoxina aumenta la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los resultados de varios ensayos clínicos con fármacos inotropos positivos con mecanismos de acción diferentes han demostrado este aumento de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Inhibidores de la fosfodiesterasa III

Se han realizado estudios con amrinona^{48,49}, milrinona⁵⁰ y vesnarinona^{51,52}. En todos aumenta la mortalidad.

Ibopamina

La ibopamina es un estimulante de los receptores dopaminérgicos que se administra por vía oral. El estudio PRIME II se suspendió prematuramente por observarse un aumento significativo de la mortalidad⁵³.

ANTIARRÍTMICOS

Los pacientes con ICC tienen una supervivencia baja, en torno al 30% a los 5 años. El 50% de esas muertes son súbitas, por lo que es sumamente im-

portante prevenir las arritmias graves. Los antiarrítmicos de clase I deben evitarse por sus efectos arritmogénicos y su efecto negativo sobre el pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Los antiarrítmicos de clase II, en concreto los betabloqueantes, reducen la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca. Pueden estar indicados en monoterapia o en combinación con amiodarona en el manejo de taquicardias ventriculares sostenidas o no.

Dentro de los antiarrítmicos de clase III, la amiodarona es efectiva en el tratamiento de la mayoría de arritmias. Puede restaurar y mantener el ritmo sinusal en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, incluso en presencia de aurículas grandes o mejorando la tasa de éxito en la cardioversión eléctrica, y es el tratamiento preferible en estos casos⁵⁴. Amplios ensayos clínicos muestran que el uso profiláctico de amiodarona en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no sostenidas e insuficiencia cardíaca no afecta a la mortalidad total⁵⁵. La administración rutinaria de amiodarona en la insuficiencia cardíaca no está justificada. El dofetilide, un nuevo antiarrítmico de clase III, parece ser seguro en la insuficiencia cardíaca al no afectar negativamente a la mortalidad total⁵⁶.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Actualmente se considera la insuficiencia cardíaca secundaria a un incremento del volumen o remodelado ventricular. El trasplante cardíaco es el patrón estándar de tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada, pero existen varias terapias que pueden afectar satisfactoriamente al remodelado ventricular y mejorar la función cardíaca. La reparación de la válvula mitral está obteniendo baja mortalidad perioperatoria y resultados esperanzadores a medio plazo. El abordaje quirúrgico directo para restaurar la geometría y el tamaño normal del corazón insuficiente, tal y como la reducción ventricular izquierda (intervención de Batista), la reparación quirúrgica valvular o la cardiomioplastia están bajo investigación clínica. Por otra parte la revascularización quirúrgica en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor del 20% se está convirtiendo en algo habitual.

Revascularización quirúrgica

La revascularización quirúrgica en pacientes con FEVI < 20%⁵⁷ está obteniendo unos resultados reproducibles y concordantes entre distintos autores⁵⁸⁻⁶¹. Estos pacientes a pesar de tener una mortalidad hospitalaria en torno al 4-6% tienen una supervivencia al año y a los 5 años del 90 y 64%, respectiva-

mente⁶². Pacientes con miocardiopatía isquémica, evidencia de miocardio viable y vasos aceptables se pueden revascularizar con una mortalidad perioperatoria del 12% y una supervivencia del 72% al año.

Reparación de la insuficiencia mitral

La reparación de la válvula mitral con insuficiencia severa en pacientes con miocardiopatía dilatada y FEVI < 30% es una técnica en auge practicada por diversos autores. La insuficiencia mitral en estos pacientes se produce como consecuencia de dilatación del anillo mitral con pérdida de coaptación de las valvas de la válvula⁶³⁻⁶⁵. Al progresar la dilatación del anillo, se desarrolla un jet de localización central a pesar de la preservación estructural de las cuerdas tendinosas y de los músculos papilares.

La insuficiencia mitral de etiología isquémica es consecuencia de cambios en la geometría ventricular, dilatación del anillo y disfunción de músculos papilares. Con frecuencia la valva posterior presenta un comportamiento restrictivo a la apertura debido a la dilatación ventricular.

Esta intervención se está llevando a cabo en insuficiencias significativas secundarias a miocardiopatías dilatadas en pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA. Bolling ha conseguido mortalidades perioperatorias inferiores al 5% con mejoría clínica significativa medida por la clase funcional de la NYHA, así como buenas supervivencias al año y a los dos años⁶⁴⁻⁶⁵.

Ventriculectomía parcial izquierda

La ventriculectomía parcial izquierda fue introducida por Batista y cols. en 1996. Describieron una intervención en la que resecaban el tejido muscular situado entre los músculos papilares anterior y posterior así como reparaban o reemplazaban la válvula mitral con lo que conseguían una relación volumen/masa/diámetro más fisiológica. De acuerdo con la Ley de Laplace la reducción del diámetro ventricular conlleva a una menor tensión superficial de la pared con lo que se consigue una mejoría en la función sistólica⁶⁶⁻⁶⁷. Aunque muchos pacientes mejoran espectacularmente, se han comunicado en la literatura mortalidades perioperatorias superiores al 20%. La serie más larga es la de la Clínica Cleveland, con una mortalidad perioperatoria del 3,2%. Hasta un 16% de los pacientes requirieron dispositivos de asistencia ventricular tras el procedimiento. Muchos de estos pacientes mejoraron lo suficiente como para sacarlos de la lista de trasplante. Únicamente el 50% de los pacientes al año y el 37% a los dos años, se encontraban vivos, en

una clase funcional distinta de IV o sin haber necesitado asistencia ventricular o trasplante. Tras el éxito inicial muchos pacientes sufrieron redilatación ventricular⁶⁸⁻⁶⁹, truncándose el entusiasmo inicial.

La restauración quirúrgica directa de la geometría ventricular izquierda con reducción de la forma y tamaño ventricular se ha desarrollado en los últimos años pasando de la ventriculectomía parcial izquierda a una modificación del procedimiento de Dor basado en la aneurismectomía ventricular⁷⁰ consistente en lo que se ha llamado reparación quirúrgica ventricular. Este procedimiento se ha llevado a cabo en pacientes con miocardiopatía isquémica post-infarto anterior extenso que llevan a una dilatación ventricular con un área de aquinesia o disquinesia anterior. Se usa un parche circular intraventricular de dacron para excluir las porciones aquinéticas o disquínéticas de la cara anterior y septo, con lo que conseguimos un tamaño y forma ventricular más fisiológicos. La geometría ventricular elíptica en vez de esférica mejora la función sistólica. Una serie reciente con 586 pacientes a los que se les realiza este procedimiento, habitualmente combinado con cirugía de revascularización coronaria, consigue una supervivencia total del 92,3% con una disminución significativa del volumen ventricular y una mejoría de la FEVI del 29,5% al 40% medida en el postoperatorio⁷¹⁻⁷³.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe NJ. On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling: Cardiac remodeling –concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
- Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckstrom M, Toth M, Ruskoaho H: Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 1998 97: 1062-70.
- The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- 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.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE y cols.: for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye MA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC y cols.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2764-84.
- Garg R, Yusuf S: For the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials: Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
- Eccles M, Freemantle N, Mason J: For the North of England ACE inhibitor Guideline Development Group: North of England evidence based development project: guideline for angiotensin converting enzyme inhibitors in primary care management of adults with symptomatic heart failure. *Br Med J* 1998; 316: 1369-75.
- Beller B, Bulle T, Bourge RC, Colfer H, Fowles RE, Giles TD y cols.: Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 673-80.
- Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J, Gelperin K, Blumenthal M: Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J* 1995; 16: 1892-9.
- Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De la Torre D, Englert M, Kramar M y cols.: Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicentre study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Supl. 3): 89-97.
- Anónimo: A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755-63.
- Brown EJ, Chew PH, MacLean A, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Blumenthal M: Effects of fosinopril on tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 596-600.
- Circo A, Platania F, Mangiameli S, Putignano E: Multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study of the safety and efficacy of oral delapril in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Supl. F): 18-24.
- Northridge DB, Rose E, Raftery DE, Lahiri A, Elder AT, Shaw TR y cols.: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 403-9.
- Colfer HT, Ribner HS, Gradman A, Hughes CV, Kapoor A, Laidlaw JC: Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. The benazepril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 1992; 70: 354-8.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: affect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-7.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
- The Network Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-9.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM y cols.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.

26. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B: Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-dosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40-5.
27. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschuren LJ, Amery A: Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457-65.
28. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A y cols.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
29. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
30. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH: To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med* 1990; 80: 279-86.
31. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK: Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
32. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ y cols.: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
33. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I y cols.: Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
34. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, on behalf of the ELITE II investigators: effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial, the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
35. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A: Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 155-60.
36. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D: Baseline demographics of the valsartan heart failure trial. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 439-46.
37. 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.
38. Burnier M, Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
39. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE y cols.: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
40. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
41. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme WJ and Swedberg K. (Co-Chairmen).
42. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
43. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
44. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E: For the SPRINT Study Group: early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-53.
45. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler M, Carson PE, Belkin RN: For the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group: effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
46. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland J: Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *European Journal of Heart Failure* 2000; 2: 209-12.
47. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dinkman B, Loeb H, for the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-Heft) Study Group: effect of the calcium antagonists felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril V-Heft III. *Circulation* 1997; 96: 856-63.
48. Leier CV, Dalpiaz K, Huss P, Hermiller JB, Magorien RD, Bashore TM y cols.: Amrinone therapy for congestive heart failure in outpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 52: 304-8.
49. Dibianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR, with the amrinone multicenter study investigators: 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.
50. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM: For the PROMISE Study Research Group: effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
51. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM: For the Vesnarinone Study Group: effects of vesnarinone on mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
52. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE: 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.
53. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P: For the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators: randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
54. Levy S, Breithardt G, Campbell RW y cols.: Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
55. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG y cols.: for the survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
56. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE y cols.: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.
57. Pagano D, Bonser RS, Camici PG: Myocardial revascularization for the treatment of post-ischemic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 506-9.
58. Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A y cols.: Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: benefits of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(6):1402-7.

59. Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH y cols.: The bad ventricle revascularization versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(1): 9-14.
60. Lansman SL, Cohen M, Galla JD y cols.: Coronary bypass with ejection fraction of 0.20 or less using centigrade cardioplegia: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3): 480-5.
61. Kaul TK, Agnihotri AK, Fields BL y cols.: Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(5): 1001-12.
62. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS y cols.: Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5):1632-9.
63. Hendren WG, Nemej JJ, Lytle BW y cols.: Mitral valve repair for ischemic mitral insufficiency. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(6):1246-51.
64. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS: Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(2): 381-6.
65. Smolens IA, Pagani FD, Bolling SF: Mitral valve repair in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(4): 365-71.
66. Batista RJ, Santos JL, Takeshita N y cols.: Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Cardiovasc Surg* 1996; 11(2): 96-7.
67. Batista RJ, Verde J, Nery P y cols.: Partial left ventriculectomy to treat endstage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(3):634-8.
68. McCarthy JF, McCarthy PM, Starling RC y cols.: Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage congestive heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(4): 337-43.
69. Etoch SW, Koenig SC, Laureano MA y cols.: Results after partial left ventriculectomy versus heart transplantation for idiopathic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(5): 952-9.
70. Dor V, Saab M, Coste P y cols.: Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37(1): 11-9.
71. Athanasuleas CL, Stanley AW Jr, Buckberg GD y cols.: Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive endoventricular surgery, returning torsion original radius elliptical shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1199-209.
72. Dor V, Sabatier M, Di Donato M y cols.: 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.
73. Di Donato M, Sabatier M, Dor V y cols.: Effects of the Dor procedure on left ventricular dimension and shape and geometric correlates of mitral regurgitation one year after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(1): 91-6.

Insuficiencia cardíaca diastólica

Juan Quiles Granado y Pablo Avanzas Fernández
Servicio de Cardiología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardíaca es principalmente una enfermedad de los ancianos. La prevalencia de la enfermedad por encima de los 65 años es del 6-10% de la población¹, y el 80% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca tienen más de 65 años. En la población europea, la prevalencia de insuficiencia cardíaca sintomática varía entre un 0,4% y un 2%², incrementándose de forma significativa con la edad. El pronóstico de la enfermedad es muy pobre, con una mortalidad de hasta el 50% al año en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular severa.

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (excluyendo los casos con enfermedad valvular) se ha observado que hasta un 40-50% tienen una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) normal^{1,3-6}, siendo más frecuente en este grupo de pacientes los ancianos, mujeres y pacientes con historia de hipertensión arterial⁷.

A pesar de que tradicionalmente la mortalidad de estos pacientes se consideraba intermedia entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (mortalidad cuatro veces superior que la de los pacientes sin insuficiencia cardíaca, pero la mitad que en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular)⁵, otros estudios^{3,4} encuentran un pronóstico similar entre los dos grupos de pacientes durante los primeros 3-4 años de evolución. Estas diferencias se mantienen después de ajustar la supervivencia en función de la edad, sexo, clase funcional y enfermedad coronaria. Las tasas de hospitalización y costes también son similares en ambos grupos⁵. A corto plazo la mortalidad es inferior en los pacientes con fracción de eyección normal pero a largo plazo la mortalidad es similar. La ausencia de diferencias obtenidas respecto a la mortalidad es atribuida según algunos autores principalmente a la población incluida en los estudios previos, que incluyeron a pacientes más jóvenes (< 65 años)⁴. Con estos resultados, se llega a la conclusión de que el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el paciente mayor de 65 años implica un mal pronóstico independientemente de la función ventricular hallada. El pronóstico, en parte, puede ser debido a que el 65% de los pacientes con

insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal tienen enfermedad coronaria asociada⁸.

FISIOPATOLOGÍA

La función diastólica del corazón se fundamenta en una serie de características activas y pasivas del miocardio.

Entre las propiedades pasivas del ventrículo izquierdo se incluyen la *elasticidad*, definida como el cambio en la longitud del músculo para un determinado cambio en la tensión y la *distensibilidad*, que es el cambio de volumen para un determinado cambio de presión. Estas propiedades pasivas se analizan mediante las curvas de volumen-presión.

En la disfunción diastólica, al perderse las propiedades pasivas del ventrículo izquierdo, éste trabaja en unas condiciones de volumen y presión superiores a las de un ventrículo normal, por lo que los pacientes son muy sensibles a pequeños cambios de volumen, ya se que incrementan aún más la presión telediastólica, pudiendo producirse congestión pulmonar.

Entre los procesos diastólicos que suceden activamente se incluyen la relajación ventricular y la contracción auricular.

- *Relajación ventricular*: la relajación ventricular es un proceso activo que requiere el consumo de energía. La relajación produce un gradiente entre la aurícula y el ventrículo izquierdo que da lugar al llenado ventricular diastólico precoz. Una relajación lenta o incompleta reduce el gradiente aumentando las presiones. La relajación se puede ver afectada por la isquemia y la hipertrofia ventricular izquierda.
- *Contracción auricular*: la contracción auricular favorece el llenado diastólico al final de la diástole. En un corazón normal la mayor parte del llenado ventricular se realiza en protodiástole, pero cuando está alterada la distensibilidad del ventrículo, se hace muy dependiente del llenado tardío por contracción auricular, por lo que es muy susceptible a la pérdida de la contracción auricular (fibrilación auricular).

Por todos estos motivos, ante una situación de sobrecarga de volumen no se produce un incremento de volumen telediastólico, sino que se provoca un aumento de las presiones telediastólicas.

ETIOLOGÍA

La causa más importante de insuficiencia cardíaca en Europa en pacientes de menos de 75 años es la disfunción ventricular secundaria a enfermedad coronaria, normalmente a consecuencia de un infarto de miocardio². En el caso de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal diversas patologías miocárdicas o pericárdicas se asocian a disfunción diastólica como la miocardiopatía restrictiva o hipertrófica o la pericarditis constrictiva, pero en la mayoría de pacientes no se encuentra una miocardiopatía definida.

La mayoría de alteraciones que ocurren con la edad a nivel del sistema cardiovascular afectan a la función diastólica más que a la sistólica, por lo que esta entidad afecta principalmente a pacientes ancianos, especialmente mujeres y a pacientes con hipertensión arterial. Otras patologías asociadas a disfunción diastólica son la hipertrofia ventricular izquierda (HTA, miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica...) que provoca un aumento de la rigidez miocárdica al igual que la deposición de colágeno (amiloidosis, isquemia crónica), pudiendo desarrollar disfunción diastólica por alteración de las propiedades elásticas del ventrículo izquierdo.

CLÍNICA

Al igual que en la insuficiencia cardíaca sistólica, los síntomas principales de la insuficiencia cardíaca diastólica son la disnea y fatiga y la retención hídrica. Inicialmente se manifiesta como limitación de la capacidad de esfuerzo y al igual que en la insuficiencia cardíaca por fallo sistólico puede progresar a disnea de reposo y edema agudo de pulmón.

Un ventrículo poco distensible dificulta el incremento del llenado ventricular en respuesta al ejercicio y además las alteraciones en la relajación se incrementan durante el ejercicio debido al incremento de la frecuencia cardíaca y a la disminución del período de llenado diastólico, por lo que inicialmente los síntomas de insuficiencia cardíaca diastólica sólo se ponen de manifiesto durante el ejercicio. Otras circunstancias desencadenantes de fallo diastólico en un ventrículo poco distensible son las taquicardias rápidas, la pérdida del aporte auricular por entrada en fibrilación auricular o las modificaciones en la precarga ya que el ventrículo trabaja en una curva de volumen presión en la que pequeñas variaciones pueden provocar congestión pulmonar o situaciones de disminución del gasto cardíaco.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente ante un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca en el que se encuentra una función ventricular normal (FEVI normal y volumen telediastólico normal) y tras descartar alteraciones valvulares que justifiquen la insuficiencia cardíaca u otras causas de disnea de origen no cardiológico, se diagnostica al paciente de insuficiencia cardíaca diastólica. Los términos insuficiencia cardíaca con función ventricular normal e insuficiencia cardíaca diastólica no son equivalentes, ya que éste último término implica un diagnóstico adicional de alteración de la función diastólica cardíaca.

La insuficiencia cardíaca diastólica es una entidad que no está bien definida y existe controversia en la literatura sobre su definición. El European Study Group on Diastolic Heart Failure requiere la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, la documentación de una fracción de eyección normal y una evidencia directa de disfunción ventricular diastólica⁹. El principal problema de esta definición es que en ocasiones no sería posible el diagnóstico debido a que las alteraciones de la función diastólica pueden ser transitorias y no encontrarse en el momento del estudio. Para intentar resolver esta cuestión, Vasan y Levy^{10, 11} han desarrollado una clasificación basada en el grado de evidencia presente al hacer el diagnóstico considerándose tres posibles situaciones, denominadas insuficiencia cardíaca diastólica definitiva, probable o posible (fig. 1). La clasificación solo es aplicable a aquellos pacientes cuya causa de insuficiencia cardíaca no sea atribuible a valvulopatía, cor pulmonale o sobrecarga primaria de volumen. Para clasificar a un paciente hay que seguir tres pasos. En primer lugar hay que establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca mediante los síntomas, signos, pruebas de laboratorio como la radiografía de tórax y en base a la respuesta al tratamiento con diuréticos. Una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardíaca es preciso objetivar la existencia de función ventricular normal a ser posible en proximidad al episodio de insuficiencia cardíaca (menos de 72 horas). Por último, para establecer un diagnóstico definitivo de insuficiencia cardíaca diastólica se necesita evidencia de disfunción diastólica, lo que requiere estudio invasivo mediante cateterismo midiendo presiones y volúmenes. Este último criterio diagnóstico habitualmente no se obtiene o bien los pacientes han sido estabilizados con tratamiento previamente a la realización del cateterismo con lo que se pueden alterar los resultados, por lo que el diagnóstico en este caso será de insuficiencia cardíaca diastólica probable. En los casos de insuficiencia cardíaca en los que la objetivación de la función ventricular normal no se ha llevado a cabo en proximidad al evento clí-

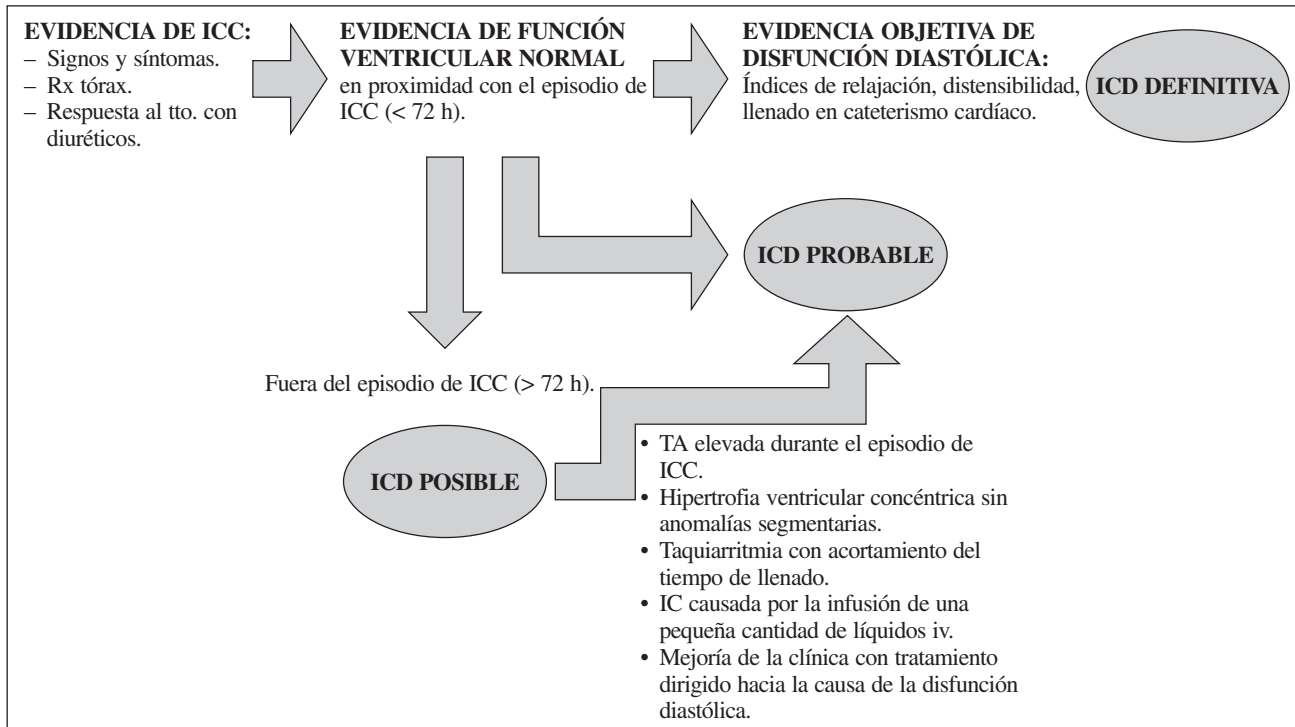


Figura 1.—Esquema diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica. Adaptado de Vasan y Levy(g). Abreviaturas: ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICD: insuficiencia cardíaca diastólica.

nico (> 72 h) y no hay evidencia de disfunción diastólica, el diagnóstico es de insuficiencia cardíaca diastólica posible. En estos casos hay ciertas circunstancias asociadas que elevan el grado de certeza diagnóstica al de insuficiencia cardíaca diastólica probable como son la presencia de HTA durante el episodio de insuficiencia cardíaca, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda moderada sin anomalías de la contractilidad segmentaria, la presencia de una taquiarritmia con acortamiento del período de llenado ventricular o fibrilación auricular durante el episodio de insuficiencia cardíaca, la mejoría de los síntomas con terapia encaminada a la disfunción diastólica (reducir la frecuencia cardíaca, reducir la tensión arterial, revertir a ritmo sinusal...) o la precipitación de la insuficiencia cardíaca tras la infusión de una pequeña cantidad de suero intravenoso.

Un problema de esta clasificación es la posibilidad de que la insuficiencia cardíaca sea consecuencia de una disfunción sistólica transitoria que no sea detectada posteriormente y por tanto se clasifique como disfunción diastólica. En este sentido no hay todavía un acuerdo, existiendo evidencias tanto a favor como en contra. En un estudio Gandhi SK y cols.¹² examinaron mediante ecocardiografía a pacientes con edema agudo de pulmón e hipertensión durante el epi-

sodio de insuficiencia cardíaca y posteriormente durante el seguimiento, una vez resuelto el cuadro con tratamiento médico y hallaron que la fracción de eyección y la contractilidad segmentaria eran similares durante el episodio agudo y tras la resolución. Sin embargo, Petrie MC y cols. en un estudio reciente muestra evidencias a favor de la disfunción sistólica súbita¹³ añadiendo al estudio ecocardiográfico habitual un nuevo índice ecocardiográfico de disfunción sistólica que es el desplazamiento sistólico del plano auriculoventricular. Encontraron que entre un 21 y 33% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal tienen anomalías del desplazamiento del plano AV, y determinan que la cuarta parte de los pacientes etiquetados de insuficiencia cardíaca diastólica podrían tener insuficiencia cardíaca causada por disfunción sistólica súbita más que por fallo diastólico.

Métodos diagnósticos

Cateterismo: Se considera el «patrón oro» para el diagnóstico de la disfunción diastólica. Se obtienen las curvas de volumen presión y una serie de constantes que definen la disfunción diastólica.

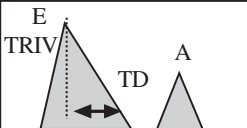


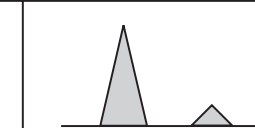
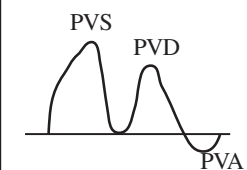
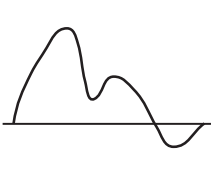

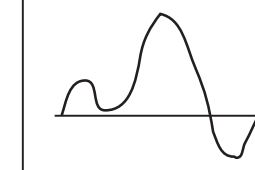
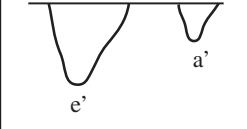
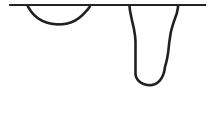
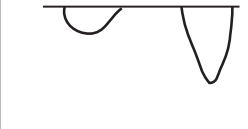
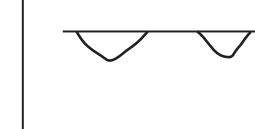
NORMAL	NORMAL	ALTERACIÓN RELAJACIÓN	PSEUDONORMAL	PATRÓN RESTRICTIVO
Flujo Mitral				
Flujo venas pulmonares				
Doppler Tisular				
Características	TRIV 70-90 ms E/A = 1-2 TD = 160-240 ms PVS > PVD E/e' < 8	TRIV > 90 ms E/A < 1 TD > 240 ms PVS >> PVD	TRIV < 70 ms E/A 1-2 TD = 160-200 ms PVS < PVD E/A < 1 con Valsalva	TRIV < 70 ms E/A >> 1 TD < 160 ms PVS << PVD Aumento PVA

Figura 2.—Variación de los parámetros ecocardiográficos según el grado de disfunción diastólica. Abreviaturas: E: onda E; A: onda A; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; TD: tiempo de desaceleración de la onda E; PVS: onda sistólica del flujo pulmonar; PVD: onda diastólica del flujo pulmonar; PVA: onda A inversa del flujo pulmonar; e': onda e'tisular; a': onda a'tisular.

Ecocardiografía: La ecografía es una técnica no invasiva utilizada con frecuencia para valorar la función diastólica. Los parámetros obtenidos habitualmente tienen el inconveniente de su variabilidad en función de las condiciones del estudio (frecuencia cardíaca, precarga, postcarga, función ventricular, posición del volumen de muestra)¹⁴, por lo que éstos parámetros no son considerados en la definición de insuficiencia cardíaca diastólica. Para la evaluación de la función diastólica se han utilizado diversos parámetros¹⁵:

- **Patrón de llenado transmitral:** mediante doppler pulsado se obtiene el flujo de llenado transmitral a nivel de los extremos de los velos de la válvula mitral. El patrón normal obtiene dos ondas, la onda E de llenado precoz diastólico y la onda A secundaria a la contracción auricular. Otras medidas obtenidas son el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica que es el tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura mitral. En la figu-

ra 2 se describen los distintos patrones ecocardiográficos de disfunción diastólica.

- **El tiempo de desaceleración** es un predictor independiente de la insuficiencia cardíaca intrahospitalaria y de la mortalidad a los 35 días¹⁶, pero en situaciones de fibrilación auricular o taquicardia rápida es un parámetro difícil de obtener.
- **Flujo de las venas pulmonares:** Para diferenciar los patrones normal y pseudonormal del llenado transmitral se ha utilizado el flujo de las venas pulmonares que se caracteriza por dos ondas de llenado sistólico otra de llenado diastólico y una onda inversa causada por la contracción auricular.
- **Velocidad de propagación (Modo M color):** Este modo ofrece una distribución temporoespacial de las velocidades de flujo sobre una línea vertical. El patrón habitual obtiene dos ondas de propagación, una de llenado precoz y otra tardía causada por la contracción auricular. La velocidad de propagación se obtiene con la pendiente de la primera onda, y es relativamente independiente de las condiciones de precarga

y postcarga. La velocidad de propagación se correlaciona con la constante tau que es una constante de relajación obtenida de manera invasiva mediante cateterismo cardíaco. Al ponerla en relación con la velocidad de la onda E del flujo transmitral ($E/V_p > 1,5$), se obtiene un predictor importante de insuficiencia cardíaca intrahospitalaria y junto con el tiempo de desaceleración el predictor más fuerte de mortalidad¹⁶.

- *Doppler tisular*: cuantifica velocidades miocárdicas en múltiples segmentos. La velocidad del anillo mitral en diástole estima la relajación miocárdica de forma independiente de las condiciones de carga. Se obtienen dos ondas siendo la onda e' tisular la que se correlaciona con la constante tau, y cuando se combina con la velocidad de la onda E (E/e') se obtiene el mejor predictor individual de las presiones de llenado ventricular¹⁶: $E/e' > 15$ se relaciona con presiones de llenado elevadas mientras que $E/e' < 8$ se encuentra en pacientes con presiones normales o bajas. Esta medida es válida para pacientes con disfunción ventricular y con fibrilación auricular.

Resonancia magnética: La resonancia es la técnica más precisa para medir los volúmenes y espesores ventriculares y además proporciona múltiples formas de evaluación de la función diastólica, con la ventaja sobre otras técnicas como son la obtención de datos de flujo, de función y en algunos casos metabólicos en una única exploración. Su uso sin embargo es limitado.

Ventriculografía isotópica: Con la angiografía con isótopos se consiguen medidas precisas de la fracción de eyección y de los volúmenes ventriculares, y además se puede analizar la dinámica de llenado ventricular. Para el estudio de la disfunción diastólica es de utilidad limitada.

Péptidos natriuréticos: En los últimos tiempos se está investigando la utilidad de unos nuevos marcadores neurohormonales como el péptido natriurético cerebral [(brain natriuretic peptide (BNP)]. Se trata de una hormona natriurética secretada por los ventrículos en respuesta a una expansión de volumen y presión. Sus niveles están elevados en pacientes con disfunción ventricular y se correlaciona con la clase funcional y el pronóstico. En pacientes con función ventricular normal, se ha observado¹⁷ que en aquellos con disfunción diastólica diagnosticada por ecocardiografía, sus niveles estaban significativamente aumentados, encontrándose mayores niveles en los pacientes con patrón ecocardiográfico restrictivo. Un test rápido de BNP en el contexto de una función ventricular normal se correlaciona con la presencia o ausencia de alteraciones de la función diastólica en ecocardiografía. Es de utilidad además en

la monitorización del tratamiento (sus niveles disminuyen al disminuir las presiones de llenado con el tratamiento), y como valor pronóstico (niveles más bajos se relacionan con menores tasas de rehospitalización y mejor pronóstico).

TRATAMIENTO

Hay muy poca evidencia acerca de cuál es el mejor tratamiento en la insuficiencia cardíaca diastólica debido a la falta de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos. Las recomendaciones de las guías americanas de insuficiencia cardíaca sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica¹⁸ establecen como clase I (existen evidencias a favor) el control de la hipertensión arterial tanto sistólica como diastólica, de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular y los diuréticos para el control de la congestión pulmonar y edemas periféricos. La revascularización coronaria en caso de evidencia de isquemia inducible, la cardioversión de la fibrilación auricular y el uso de fármacos en pacientes con la tensión arterial controlada son indicaciones de clase II debido a la falta de evidencia a favor derivada de la falta de estudios en este sentido. En el momento actual están en marcha una serie de estudios prospectivos¹⁹ que están investigando el papel de los IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina y betabloqueantes en los pacientes con disfunción diastólica.

Diuréticos: Los diuréticos se emplean para el tratamiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca reduciendo los síntomas congestivos. En la insuficiencia cardíaca diastólica deben ser utilizados con cuidado para no disminuir en exceso la precarga que tendría como consecuencia una disminución del gasto cardíaco.

I-ECAS: Los I-ECAS son fármacos de primera línea para tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular. Su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular sistólica ha demostrado importantes beneficios sobre la supervivencia, la mejoría sintomática y la reducción de la necesidad de rehospitalización²⁰. Su mecanismo de acción se basa en una regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por medio de un bloqueo competitivo de la enzima convertidora del angiotensinógeno. La consecuencia es una reducción en los niveles de angiotensina que se traduce principalmente en un efecto vasodilatador arteriovenoso. Además del control de la hipertensión arterial, los IECAS reducen la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrosis e hipertrofia de la mediana arterial y aumentan la distensibilidad cardíaca y de las grandes arterias, lo que se traduce en una mejoría de la función diastólica.

En estudios epidemiológicos entre pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin disfunción ventricular², se observó que al igual que en los pacientes con disfunción ventricular disminuían la mortalidad a seis meses y el número de reingresos hospitalarios, cuando éstos se utilizaron en pacientes con fracción de eyección entre el 40 y 49%, igualmente disminuía la mortalidad a seis meses y además acortaban la estancia hospitalaria. En los pacientes con FEVI superior al 50% no se pudo demostrar una reducción de la mortalidad aunque sí una mejoría de la clase funcional. En un subanálisis del estudio V-HeFT²¹ en pacientes con fracción de eyección relativamente conservada se observó una reducción de la mortalidad con el tratamiento con I-ECAs, sin embargo en un subgrupo similar del estudio CONSENSUS²² no se obtuvieron diferencias.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II: En un estudio en pacientes con disfunción diastólica y respuesta hipertensiva con el ejercicio, el losartan ha demostrado mejorar en estos pacientes la tolerancia al ejercicio, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida²³. Estos resultados se obtuvieron sin alterar las medidas ecocardiográficas de disfunción diastólica. La angiotensina II parece que media la respuesta hipertensiva que se observa durante la realización de ejercicio y dificulta la relajación miocárdica. Recientemente, el estudio LIFE²⁴, demostró una reducción de complicaciones cardiovasculares del losartan frente al atenolol a largo plazo en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica.

Betabloqueantes: Los betabloqueantes son ampliamente utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica por sus efectos beneficiosos en la mortalidad. En el caso de la insuficiencia cardíaca diastólica, los betabloqueantes pueden mejorar la función diastólica gracias a sus efectos enlenteciendo la frecuencia cardíaca y alargando el período de llenado diastólico. Además previenen la isquemia miocárdica y producen regresión de la hipertrofia ventricular.

Calcioantagonistas: Estudios con verapamil han demostrado una mejoría funcional en pacientes con miocardiopatía hipertrófica²⁵. Son fármacos eficaces para el control de la tensión arterial, previenen la isquemia miocárdica y producen regresión de la hipertrofia ventricular.

Espironolactona: Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona a dosis de 12,5-50 mg/día) se recomiendan en insuficiencia cardíaca avanzada (clase III/IV de la NYHA) junto con el tratamiento con I-ECA y diuréticos, ya que se ha demostrado que incrementan la supervivencia en los pacientes con disfunción sistólica y mala clase funcional²⁵. Sin embargo, los beneficios de la espironolactona a las dosis utilizadas se atribuyen a la reducción de la fi-

brosis vascular y miocárdica, dado que sus efectos a las dosis empleadas apenas producen un efecto diurético significativo. Por este motivo su empleo parece que puede estar indicado en pacientes con disfunción diastólica.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca diastólica es una entidad todavía desconocida. Se desconoce la prevalencia, pronóstico y tratamiento siendo el principal problema para su estudio la falta de unos criterios definidos para su diagnóstico que permita el desarrollo de estudios sobre el tratamiento y pronóstico de estos pacientes. Esta falta de definición hace que las cifras de mortalidad obtenidas en los diferentes estudios varíen desde el 12% al 28% al año. Los estudios con mayor seguimiento han estimado una mortalidad entre el 28% y 32% a los cinco años^{5,8}. En un intento de superar este inconveniente algunos autores han desarrollado unos criterios diagnósticos¹⁰ basados en el grado de certeza diagnóstica pero distan mucho de ser perfectos debido a que para el diagnóstico de seguridad se precisan pruebas invasivas y no diferencia la insuficiencia cardíaca diastólica del fallo sistólico súbito como causa de insuficiencia cardíaca, siendo esta última posibilidad un tema del que todavía se debate su existencia.

El mayor desarrollo en los últimos tiempos se está realizando en los métodos diagnósticos no invasivos, existiendo en la actualidad diversos estimadores ecocardiográficos de disfunción diastólica así como test de laboratorio como la detección de BNP que probablemente se irán introduciendo en la rutina diagnóstica de esta entidad.

No debemos olvidar sin embargo que no se trata de una entidad aislada ya que en la mayoría de ocasiones los pacientes con disfunción ventricular presentan también disfunción diastólica, y tampoco es una alteración persistente ya que se modifica con las condiciones del paciente (ejercicio, tensión arterial...) y con diversos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diller PM, Smucker DR, David B, Graham RJ: Congestive heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. Frequency and patient characteristics in an ambulatory setting. *Arch Fam Med* 1999; 8: 414-20.
2. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
3. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ y cols.: Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, en 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
4. Senni M, Redfield MM: Heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277-82.

5. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
6. Mosterd A, Hoew AW, De Bruyne MC y cols.: Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447- 55.
7. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL: Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109: 605-13.
8. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe M S, Califf RM: Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Patients With Heart Failure and Preserved Systolic Function. *Am J of Cardiol* 2000; 86: 863-7.
9. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
10. Vasan RS, Levy D: Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
11. Grossman W: Defining diastolic dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2020-1.
12. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, y cols.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
13. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ: «Diastolic heart failure» or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002; 87: 29-31.
14. Grodecki PV, Klein AL: Pitfalls in the echo-Doppler assessment of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 1993; 10: 213-34.
15. García MJ, Thomas JD, Klein AL: New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
16. Ommen SR: Echocardiographic assessment of diastolic function. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 240-5.
17. Lubien E, De Maria A, krishnaswamy P y cols.: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
18. 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. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
19. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG: Diastolic Heart Failure: Neglected or Misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 138-41.
20. Flather M, Yusuf S, Kober L y cols.: Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
21. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J: For the V-HeFT Cooperative Study Group: mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction > 35%: baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the vasodilator in heart failure trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 642-9.
22. Eriksson SV, Kjekshus J, Offstad J, Swedberg K: Patient characteristics in cases of chronic severe heart failure with different degrees of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiology* 1994; 85: 137-44.
23. Warner JG, Jr, Metzger DC, Kitzman DW: Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567-72.
24. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
25. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV: Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-64.
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y cols.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

Aproximación multidisciplinaria al paciente con insuficiencia cardíaca: papel del internista y del médico de familia

Pedro Conthe Gutiérrez y José M.^a Lobos Bejarano*

Coordinador del Grupo de Trabajo de IC de la SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna).

*Coordinador del Grupo de Trabajo de IC de la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria).

MAGNITUD DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un importante problema de salud pública cuya prevalencia ha aumentado de forma notable en los últimos años debido sobre todo al envejecimiento de la población y a la disminución de la mortalidad por eventos coronarios agudos, con una mayor proporción de IC residual¹⁻⁷.

Este hecho contrasta con lo observado en otras enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares, cuya tasa de mortalidad ajustada por edad se encuentra en descenso desde hace dos o tres décadas⁴. La IC constituye la primera causa de hospitalización, con un importante aumento en las tasas de admisión hospitalaria^{5,6}. Este síndrome clínico tan frecuente, no es exclusivo de un especialista concreto sino que, por el contrario, requiere una aproximación multidisciplinaria en la que distintos profesionales de la salud se ven involucrados en distintos momentos de la historia natural de la enfermedad (fig. 1)⁸.

La IC puede considerarse el paradigma de enfermedad crónica y progresiva que en su fase más avanzada llega a ser incapacitante. La IC incide principalmente en la actualidad, en un grupo de edad avanzada (edad media próxima a los 80 años) con los problemas sociales y de comorbilidad que ello representa⁹. Quizá sean estos los puntos que ayudan a explicar por qué el beneficio pronóstico alcanzado en múltiples ensayos clínicos con distintos fármacos (IECAS, antialdosterónicos y betabloqueantes), no se ha reflejado aún claramente en el pronóstico global del síndrome⁹. Probablemente, además, las condiciones óptimas de supervisión y seguimiento de los

pacientes que se dan en los ensayos, están bastante alejadas de las condiciones reales¹⁰.

PAPEL DEL INTERNISTA EN EL PACIENTE CON IC

La insuficiencia cardíaca es el síndrome final de algunas patologías muy prevalentes en el ámbito de actuación del Internista. A menudo, la IC refleja un cierto fracaso en el control y tratamiento de los factores de riesgo, bien por la dificultad para frenar su evolución con las medidas disponibles, o bien por un manejo inadecuado o subóptimo de dichas situaciones. La cardiopatía isquémica (CI) y la hipertensión arterial (HTA), de forma aislada o asociadas, son res-

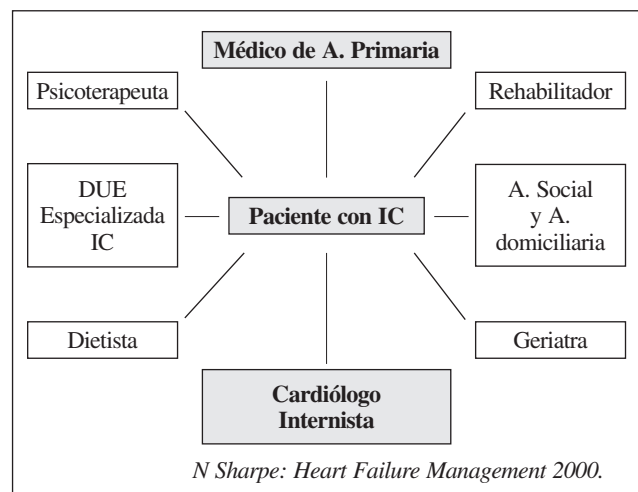


Figura 1.—Manejo multidisciplinario de la IC, centrado en el paciente.

Tabla I Papel del médico internista en el manejo del paciente con IC

- Manejo en Urgencias de pacientes con IC descompensada.
- Hospitalización de pacientes con IC: especialmente si existe comorbilidad: EPOC, DM, neumonía, TEP...
- Valoración etiológica inicial y pronóstica (en coordinación con cardiología).
- Identificación de causas potencialmente curables y factores precipitantes de desestabilización.
- Control inicial tras alta: en coordinación con Atención Primaria.
- Investigación clínica en IC.

Tabla II Errores diagnósticos más frecuentes

- No descartar causas no cardíacas de sintomatología antes de iniciar tratamiento.
- Atribuir a ICC el edema periférico sin buscar otras causas.
- Atribuir a enfermedad pulmonar obstructiva crónica los síntomas de ICC (disnea, tos).
- No identificar causas reversibles de ICC (p.ej.: estenosis aórtica)
- No realizar determinación inicial de la función ventricular izquierda.
- No evaluar de forma apropiada una angina concomitante u otras evidencias de isquemia.

ponsables del mayor porcentaje de casos de IC en el mundo desarrollado^{2,3}. El etilismo crónico, las valvulopatías degenerativas y la cardiopatía del paciente EPOC, suponen también otras causas comunes de IC, que con frecuencia son ingresados en servicios de medicina interna. El papel del médico internista en la asistencia a pacientes con IC se resume en la tabla I. El diagnóstico precoz e intervención inicial, suele corresponder al internista hospitalario, a menudo en áreas de urgencias y plantas generales de hospitalización, así como al médico de atención primaria, en la comunidad¹¹⁻¹³.

Es importante confirmar el diagnóstico sindrómico de IC mediante una prueba objetiva de valoración de la función ventricular (habitualmente ecocardiografía) (fig. 2). El diagnóstico cimentado sólo en bases clínicas tiene una sensibilidad y especificidad generalmente bajas. Los problemas más comunes en el error diagnóstico de la IC, se sintetizan en la tabla II. Es igualmente importante, detectar la disfunción ventri-

cular izquierda asintomática, generalmente presente en pacientes de alto riesgo cardiovascular, tales como diabéticos, pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) u otra forma de cardiopatía isquémica, o hipertensos de largo tiempo de evolución. Se estima que este tipo de disfunción ventricular asintomática puede ser tan frecuente o incluso exceder el número de IC sintomáticas. Los médicos clínicos que atienden estos pacientes deberían poner en marcha este cribado, ya que puede tener un impacto positivo en el pronóstico del síndrome, al actuar sobre una fase temprana de su historia natural.

Se deben valorar apropiadamente los distintos mecanismos patogénicos (fallo sistólico o diastólico), lo que facilitará su consideración pronóstica y el posterior manejo terapéutico¹⁴. Existe consenso en la necesidad de realizar un ecocardiograma al menos en la valoración inicial de todo paciente con sospecha clínica fundada de IC, lo que tiene inequívocas implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas¹¹⁻¹⁴. El ecocardiograma es además una prueba barata, cómoda y no agresiva, que tiene una buena correlación con el método de referencia. De diferente naturaleza es el problema de accesibilidad de la prueba, para lo que habría que buscar soluciones, que pueden diferir en cada ámbito. Además de la valoración ecocardiográfica, un número variable de pacientes necesitarán del concurso del cardiólogo clínico para una valoración más precisa, generalmente en busca de la causa potencial de la IC, que requiera un manejo diagnóstico y/o terapéutico específico (cateterismo, estudios isotópicos, etc.). La mayoría de los pacientes con IC precisan en algún momento de su evolución los cuidados de diversos profesionales de la salud (fig. 3) y en especial del cardiólogo.

Conseguir la estabilidad de la IC en el paciente hospitalizado, dependerá de programar un tratamiento farmacológico adecuado e individualizado, asociado a una serie de medidas higiénico dietéti-

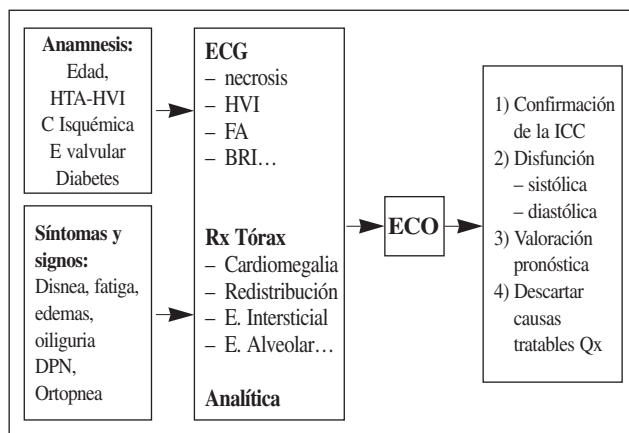


Figura 2.—Valoración inicial en el paciente con sospecha de IC.

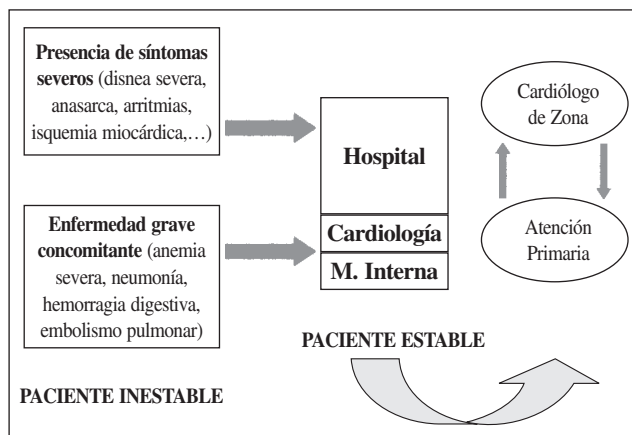


Figura 3.—Criterios de ingreso y manejo coordinado de IC.

cas. Posteriormente será de importancia establecer una educación sanitaria detenida y así como prevenir nuevos episodios de desestabilización. Ghali y cols. (15), comunicaron que en un grupo de pacientes con IC que sufrieron descompensación de su situación basal, el 65% presentaron como factor precipitante de dicha descompensación, la irregularidad terapéutica, un 43 % hipertensión arterial mal controlada, 28% arritmias, 19% factores ambientales, 12% infecciones respiratorias, 27% otros y en un 7% no se identificó un factor de descompensación¹⁵. Existen pues, muchos factores sobre los que se puede incidir con una labor preventiva y otros, sobre los que actuando de forma precoz (modificación de pautas de medicación o dietéticas), una vez aparecidos, permiten evitar el llegar a una situación de descompensación grave que requiera

ingreso hospitalario. El reconocimiento y control de la IC sólo se consigue con un seguimiento médico y/o paramédico muy estrecho, próximo al paciente, individualizado y lo suficientemente ágil como para permitir modificaciones terapéuticas precoces, junto a la valoración de su situación clínica en el momento preciso. La coordinación entre los médicos hospitalarios y los médicos de atención primaria, que están en contacto directo con el paciente, debe considerarse por ello crucial.

La actuación del clínico no se debe limitar al tratamiento farmacológico, y debe incluir las medidas generales higiénico-dietéticas (dieta pobre en sodio, vida activa con ejercicio físico moderado según tolerancia, control del peso corporal, etc.), así como educación e información al paciente y familia, optimización de la adherencia al tratamiento, tan importantes o más que las propias drogas. Diversos estudios han mostrado un claro efecto beneficioso en morbi-mortalidad con una aproximación multidisciplinaria en este sentido (tabla III).

Se ha observado como una buena planificación del alta hospitalaria es crucial para disminuir los ingresos. Existen una serie de criterios a tener en cuenta por el especialista hospitalario, a la hora de decidir el alta, y que deben observarse:

- 1) Se han controlado adecuadamente los síntomas de IC.
- 2) Se han tratado o estabilizado todas las causas reversibles.
- 3) Se ha educado al paciente y sus cuidadores en lo que concierne a medicaciones, dieta, recomendaciones de actividad y ejercicio y reconocimiento de síntomas de empeoramiento de la IC.
- 4) Se ha organizado un apoyo ambulatorio y un plan de seguimiento adecuado.

Tabla III Principales estudios de intervención multidisciplinaria no farmacológica en pacientes con IC

Estudio	Tipo de intervención	Ptes.	Seguimiento	↓ ingresos	P
Rich, 1995	Educación multidisciplinaria Optimización terapia	282	3 m	44%	0,02
Steward, 1998	Visita única domiciliaria Optimización de terapia	97	6 m	43%	0,03
Ekman, 1998	Policlínica de enfermería	158	5 m	4%	NS
Cline, 1998	Educación Policlínica de enfermería	190	12 m	36%	0,08

Los pacientes con IC tienen en general una alta comorbilidad, especialmente aquellos que son ingresados en los servicios de medicina interna. La diabetes mellitus, la EPOC y en menor medida, alteraciones del sistema nervioso, insuficiencia renal, artropatías crónicas, etc. son patologías concomitantes muy frecuentes. La introducción de fármacos para el tratamiento de otras patologías debe ser siempre valorada de cara a evitar efectos secundarios graves sobre la IC (antiinflamatorios no esteroideos –AINES–, esteroides, algunos antagonistas del calcio– verapamilo o diltiazem–, betabloqueantes a dosis inadecuadas, etc.).

PAPEL DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

El papel del médico de familia en la prevención y seguimiento de la IC merece ser enfatizado y presenta múltiples facetas (tabla IV). El médico de familia tiene un papel en el diagnóstico y reconocimiento de la IC, que habrá de sospecharse clínicamente en presencia de factores de riesgo para IC (edad avanzada, HTA, HVI, antecedentes de IAM, diabetes, etc.) y ante manifestaciones clínicas compatibles. En estos casos (cuando exista una sospecha clínica fundada de IC), es necesario valorar la realización de un ecocardiograma, para valorar de forma objetiva la función ventricular (fig. 2). Actualmente son pocos los centros de atención primaria que pueden acceder de forma directa a una prueba diagnóstica cada vez más necesaria como es la ecocardiografía. En un estudio multicéntrico reciente realizado en nuestro país sobre 350 pacientes con diagnóstico establecido de ICC, sólo el 32% tenían realizada ecocardiografía¹⁸. Es crucial la necesidad

de contar con el respaldo y el apoyo de la atención especializada (a nivel ambulatorio y hospitalario) para el establecimiento de forma suficientemente rápida de un estudio adecuado. La prescripción de pruebas complementarias durante el control clínico (Rx de tórax, determinación de iones y creatinina, hemograma, ECG, etc.) permiten al médico una completa valoración evolutiva del paciente. En general las pruebas habrán de realizarse en función de la evolución clínica del paciente y nunca de forma rutinaria. Habrá periodos de estabilidad que no precisen más que controles clínicos y otras situaciones que requieran el uso de alguna prueba adicional. Los cambios clínicos significativos (aumento de la disnea, edemas, etc.) requieren una valoración clínica exhaustiva, que incluya generalmente ECG, Rx de tórax y posiblemente analítica, con el fin de descartar factores precipitantes de desestabilización.

Una vez realizado el diagnóstico (con frecuencia tras un ingreso hospitalario), e iniciado el tratamiento, el abandono o mala adherencia al tratamiento, es la principal causa de ingreso o reingreso en los pacientes con IC¹⁶ y ello ha sido comprobado también en nuestro entorno. Todos los pacientes que hayan sido dados de alta tras un episodio de desestabilización de su IC, deben reevaluarse en los 7 días siguientes. Esta visita de seguimiento debe incluir los siguientes puntos:

1. Asegurar que la medicación se toma adecuadamente.
2. Comprobar la realización de la dieta hiposódica.
3. Monitorizar el peso corporal, respecto al peso de referencia del paciente (peso en situación estable, sin edemas).
4. Ajustar las dosis de diuréticos y otros fármacos en función de la situación clínica y/o la determinación analítica.
5. Realizar una analítica de control que incluya al menos creatinina sérica, sodio y potasio, a la semana del alta.
6. Comprobar la capacidad del enfermo y sus cuidadores de reconocer un posible deterioro clínico, para consultar de forma precoz con el médico.

En cada visita de seguimiento se debe preguntar a los pacientes por la presencia de síntomas y evaluar su capacidad funcional, referido a las actividades que puede realizar libre de disnea o fatiga. Es básica una buena exploración física, así como un interrogatorio detallado sobre cumplimiento de dieta y tratamiento farmacológico, y sobre efectos secundarios de los fármacos.

Es necesario valorar los cambios de una visita a otra y su situación en ese momento: su estabilidad, necesidad de reajuste de tratamiento, aparición de nuevos problemas. En un estudio realizado en nuestro medio en atención primaria que incluyó 112 pacientes con

Tabla IV Papel del médico de atención primaria en el manejo del paciente con IC

- Prevención de la IC: actuación frente a sus principales FR (HTA, C Isquémica, Diabetes, Tabaquismo, Dislipemias, etc.).
- Detección de pacientes de alto riesgo (HVI, post-IAM, etc.) evitar su evolución a IC.
- Pacientes con sospecha clínica fundada de IC: derivación programada cardiología para valoración; inicio de tratamiento si se precisa; derivación a Urgencias si paciente inestable.
- Prevención y manejo de factores precipitantes de descompensación.
- Control evolutivo y seguimiento. Ajustes de tratamiento farmacológico.
- Educación sanitaria paciente y familia: dieta, ejercicio físico regular, control peso, control HTA (objetivo TA < 130/85). Optimizar cumplimiento.

Tabla V Criterios generales de ingreso hospitalario

- IC grave: edema agudo de pulmón.
- Descompensación por enfermedad grave intercurrente: neumonía, hemorragia digestiva, TEP.
- IC refractaria con tratamiento oral a dosis óptimas.
- Isquemia de nueva aparición.
- Sospecha de intoxicación digitálica.
- Evidencia o sospecha de arritmia grave.
- Reajuste terapéutico si el ambiente familiar es desfavorable.

*Tomada de la Guía de US Department of Health and Human Services²³.

ICC, se constató un control insuficiente de la tensión arterial en el 38% de los pacientes (TA > 140/90), así como un defecto en los registros del peso corporal (sólo la tercera parte tenían determinado peso y talla o bien IMC) y de la clase funcional en que se encontraba el paciente (menos del 50%)²⁴. El médico de familia debe informar ampliamente al paciente y su familia sobre la enfermedad, ya que su comprensión facilitará la colaboración mutua. Se debe insistir en el cumplimiento, forma y pautas de administración de los fármacos, posibles efectos secundarios y siempre dedicar a ello el tiempo necesario.

El paciente y/o sus familiares deben comprender la importancia de realizar el tratamiento de forma correcta. En este punto adquiere una gran relevancia el profesional de enfermería. Sería muy útil contar con una enfermería especialmente motivada y formada, que a nivel ambulatorio instruyera al enfermo y sus cuidadores¹⁷. Como se comentó previamente, la posición privilegiada del médico de familia que permite un acceso rápido al paciente, favorece su control, pudiendo evitar que el paciente se descompense y pueda precisar un ingreso hospitalario. Los pacientes ancianos que salen de alta tras una hospitalización por IC, son particularmente vulnerables a sufrir un reingreso con porcentajes que varían entre un 29% y un 47%, según los estudios^{16,23,25}. Es prioritario por ello, valorar todos aquellos factores que pueden precipitar una descompensación, actuando precozmente sobre ellos e intensificando la vigilancia del paciente. Si el manejo ambulatorio no es posible, a pesar de optimizar el tratamiento y el número de visitas (si es preciso, cada día) debe remitirse el paciente al hospital de referencia, y valorar su ingreso hospitalario (tabla V) y estabilización. No hay que olvidar que el incumplimiento del tratamiento es la causa más común de reingresos hospitalarios en ancianos. La escasa adherencia se puede mejorar con la educación del paciente y de sus cuidadores, lo que se reconoce en múltiples estudios²⁷. Esta labor edu-

cativa debe incluir la explicación de la enfermedad, de sus principales manifestaciones y síntomas o signos de empeoramiento (incidir en el control de peso rutinario y de la tensión arterial), así como discutir sobre el pronóstico y la importancia de un buen seguimiento de las medidas generales y los fármacos. Hay que considerar la posible polimedicación e intentar limitar el número de fármacos a los realmente necesarios. Anotar los horarios de la administración, empaquetado (fácil de abrir), revisión de efectos secundarios (incontinencia con diuréticos, tos con IECAS, etc.) y evitar los continuos cambios innecesarios. Los errores más comúnmente detectados son²³:

1. No tratar la hipertensión arterial con suficiente decisión (objetivo TA < 130/85).
2. Seguimiento inadecuado de la dieta (consumo de sodio excesivo). Algunos comprimidos eferescentes muy utilizados en nuestro medio contienen cantidades de sodio importantes.
3. No instruir sobre el control rutinario del peso corporal (si es posible en domicilio).
4. No prevenir ni abordar adecuadamente el incumplimiento terapéutico.
5. Infrautilizar la prescripción de ejercicio físico regular adecuado.
6. No instaurar inhibidores de la ECA, o hacerlo a dosis insuficientes por temor a la aparición de efectos adversos.
7. Ignorar efectos potencialmente nocivos de ciertos agentes farmacológicos en la IC (AINES, algunos calcioantagonistas, etc.).
8. Manejo incorrecto de pacientes con ICC debida a fallo diastólico (el manejo de la IC diastólica requiere una estrategia en parte diferente).
9. No considerar la posibilidad de revascularización en pacientes que presentan una cardiopatía isquémica grave con disfunción sistólica ventricular izquierda.

La intervención de los servicios de enfermería, la implicación de la familia y un grupo de apoyo pueden ayudar a los pacientes a afrontar la insuficiencia cardíaca. La realización de una buena labor educativa conducirá a que el paciente afronte mejor su enfermedad y permitirá una mejor adaptación a su situación²⁶.

IC AVANZADA Y TERMINAL

La instauración de un tratamiento médico adecuado y el seguimiento estrecho del paciente, pueden frenar la progresión de la IC, pero este es un proceso generalmente irreversible y la muerte por fallo de bomba o por arritmias ventriculares suele ser el punto final, si antes no se ha producido por alguna de las posibles complicaciones. En estos pacientes en

situación de IC muy avanzada o terminal, con un deterioro importante de la función sistólica, el trasplante cardíaco supone actualmente la única expectativa para intentar mejorar el pronóstico y la calidad de vida¹³, pero desgraciadamente ésta es una solución viable sólo para unos pocos pacientes que cumplan una serie de criterios limitantes y con la dificultad que supone la escasez de órganos disponibles. El internista y el médico de familia deben conocer aquellas circunstancias en las que el trasplante sería desestimado, para evitar al paciente falsas esperanzas. Los candidatos a trasplante son enfermos con IC terminal en los que el seguimiento debe ser estricto por parte del especialista, para que lleguen en las mejores condiciones a la cirugía. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad muy evolucionada, pero que no son candidatos a trasplante, el seguimiento debe ser compartido entre el médico internista, cardiólogo y médico de familia, con un objetivo primordial: mantener la mejor calidad de vida posible mediante el alivio de los síntomas. Este tratamiento sintomático, cuando ya no es posible ni planteable un aumento de la expectativa de vida, entra dentro de la filosofía de los cuidados paliativos y merece también una atención esmerada.

APROXIMACIÓN AL MANEJO MULTIDISCIPLINAR

En los últimos años han sido varios los autores¹⁹⁻²² que han realizado estudios en los que se ha demostrado que la puesta en marcha de una intervención multidisciplinaria, incluyendo al personal de enfermería, con una monitorización frecuente en casa y seguimiento incluso telefónico, determina una disminución importante de los reingresos, mejora la calidad de vida del enfermo y disminuye los reingresos hospitalarios.

En el estudio de Rich y cols.¹⁹, uno de los más clásicos en este tema, tras una selección en un grupo de 1.306 pacientes ingresados por IC (selección realizada según los siguientes criterios: mayores de 70 años, con algún factor de riesgo para readmisión precoz –consideraron: historia previa al ingreso de IC, 4 o más ingresos previos por cualquier motivo en los últimos 5 años, IC precipitada por infarto agudo de miocardio o HTA no controlada) 282 fueron incluidos en el estudio, estableciéndose un grupo control, con atención convencional según indicaciones de su médico de familia y especialista, y un grupo intervención, con atención suplementada con el protocolo del estudio. El grupo intervención recibía: educación del paciente y su familia sobre IC (incluyendo material escrito), consejos sobre dieta individual; evaluación por servicios sociales para identificar posibles problemas en el seguimiento en el domicilio, revisión por cardiólogo simplificando su régimen terapéutico al

máximo, y seguimiento estrecho tras el alta con visita domiciliaria con contacto telefónico. Se realizó este seguimiento durante 90 días y se comprobó que se reducían de forma significativa los reingresos hospitalarios y se mejoraba la calidad de vida del paciente. Además, los beneficios de la intervención se prolongaban durante un mínimo de 9 meses después de suspender la intervención, al menos en términos de reducción de los reingresos.

CONCLUSIONES: NECESIDAD DE UN MANEJO COORDINADO DE LA IC

Diversos profesionales atienden en distintos momentos evolutivos al paciente con IC, todos ellos con responsabilidad inequívoca en el control de este importante síndrome clínico (fig. 3). Se necesitan protocolos consensuados, que pueden variar según las circunstancias, infraestructuras, recursos, accesibilidad de especialistas etc. de cada área sanitaria, para mejorar la calidad asistencial de estos pacientes y permitir un uso racional de los recursos disponibles. El control ambulatorio estrecho deseable para el adecuado seguimiento del paciente con IC es difícilmente asumible por el internista o el cardiólogo, debido a la limitación en la accesibilidad de los especialistas. La situación de proximidad del médico de familia respecto al paciente, el conocimiento de su situación sociofamiliar, le permiten realizar una labor preventiva (incidiendo sobre los factores etiológicos), e instaurar tratamiento, mejorando su pronóstico. Sin embargo es difícil que la atención primaria pueda asumir la responsabilidad del control ambulatorio de la IC, si no cuenta con el respaldo y el apoyo decidido en los niveles de atención especializada, en especial cuando el paciente es hospitalizado a causa de esta enfermedad. En este punto es crucial la coordinación con los servicios de cardiología y medicina interna de referencia. Con ellos han de consensarse los protocolos de seguimiento, y los criterios de derivación en ambos sentidos, así como las indicaciones de las pruebas complementarias más específicas. La accesibilidad de las pruebas diagnósticas básicas, incluyendo la solicitud de ecocardiografía, con unos criterios definidos, debe garantizarse por los servicios responsables, para agilizar el manejo de esta patología.

Debe reconocerse la importancia de la intervención en cada fase de la enfermedad, en los distintos niveles de atención sanitaria, y la coordinación y comunicación necesaria entre ellos. Esto nos permitirá mejorar la calidad y pronóstico de vida en la IC y disminuir el gasto sanitario que genera el gran número de ingresos hospitalarios, muchas veces evitables con una buena labor de la atención primaria. Los cambios cualitativos en el pronóstico de la IC se ha-

rán realidad cuando cada nivel sanitario, principalmente atención primaria asuma de forma decidida el control sistematizado de este síndrome, se mejore el grado de coordinación y se generen nuevos servicios de atención conjunta a nivel domiciliario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalon KL: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
2. McFate W: Epidemiology of congestive failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 3A-8B.
3. Cowie MR: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
4. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
5. Graves EJ: National Hospital Discharge. Survey; Annual Summary p. 91. Washington DC: National Center for Health Statistics; 1993.
6. Castro A, Crespo MG, Muñoz J: Definición de la IC. Epidemiología. En: Ferreira Ed. IC. Visión actual. Madrid. Pharmazam S.A.; 1995; 1-15.
7. Antoñanzas F: Costes de la ICC en España. *An Med Intern* 1997; 14 (1): 9-14.
8. Sharpe N: Heart Failure Management. Ed Martin Dunitz London 2000.
9. Cleland JF, Gemmell I, Khand A, Boddy A: Is the Prognosis of Heart Failure improving? *Eur J Hear Failure* 1999; 1: 229-41.
10. McMurray J: Heart Failure: we need more typical patients. *Eur Heart F* 2000; 21: 699-700.
11. Lobos JM, Díaz-Sánchez S, Redondo R: Evaluación de la insuficiencia cardíaca desde la consulta de atención primaria. *FMC* 1997; 4: 4-15.
12. Díaz Sánchez S, Lobos JM, Conthe P: Insuficiencia Cardíaca. Actualización terapéutica. Seguimiento en la consulta de atención primaria. *FMC* 1997; 4(2): 75-89.
13. Insuficiencia Cardíaca: Recomendaciones Diagnósticas y Terapéuticas. Sociedad Española de Medicina Interna. Ed Jarpoy 2000 Madrid.
14. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM y cols.: Use of Echocardiography in the management of congestive Heart Failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 164-70.
15. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R: Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2013-6.
16. Conthe P, Alonso MA, Farfán A: Precipitating factors of admissions by heart failure in a 2.500 beds General Hospital. Jerusalem: 4th World Congress on Heart Failure, 1996.
17. Perlman LV, Isenberg EL, Donovan I y cols.: Public health nurses and the prevention of recurrences of congestive heart failure. *Geriatrics* 1969; 24: 82-9.
18. Lobos JM, Conthe P, Villegas M, Sotillo J, Pérez-Medina A, Mosquera J: Chronic Heart Failure: a multicentric study in Spain from Primary Care. *J Heart Failure* 1998; 5: 74.
19. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL: A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-1195.
20. Stewart S, Pearson S, Luke CG y cols.: Effects of home based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1067-72.
21. Erhardt LR, Cline CMJ: Organization of the care of patients with heart failure. *Lancet* 1998; 1, 3525: 15-18.
22. Cline CMJ, Israelson BA, Willenberg C y cols.: Cost effective management program reduces hospitalization. *Heart* 1998; 80: 442-6.
23. US Department of Health and Human Services: Insuficiencia cardíaca: evaluación y cuidado de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. 1994; 11: 1-73.
24. Lobos JM, Calvo S, Rojo G, Sánchez M, Muñoz Y, Jubete T: Evaluación de la calidad de la atención a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *Atención Primaria* 1997; 20 Supl. 1: 355.
25. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shan AS, McNamara T: Early readmission of elderly patients with congestive Heart Failure. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1290-925.
26. Dracup K, Walden JA, Stevenson LW: Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1992; 2: 273-9.

Trasplante cardíaco

Jesús Palomo y Juan Fernández-Yáñez

Unidad de Trasplante Cardíaco. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante cardíaco (TC) con éxito en el hombre fue realizado en 1967 por Christian Barnard¹. Posteriormente debido a que los resultados no eran suficientemente satisfactorios, dicho procedimiento quedó restringido a determinados centros que mantenían una intensa investigación en este campo.

Fue a partir de 1982² con la introducción en la clínica de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor, cuando se extendió la práctica del TC, considerándose una opción terapéutica válida en la cardiopatía terminal o en fase avanzada.

Según los datos del Registro de la Sociedad Internacional de TC³ entre 1982 y 2000 se realizaron 57.818 trasplantes siendo la supervivencia a 1 año del 80% y la vida media del paciente (tiempo hasta alcanzar supervivencia del 50%) es de 9,1 años.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Dado que el número de TC que se pueden realizar está limitado por la escasez de donantes, hay que seleccionar cuidadosamente al receptor para utilizar los corazones en aquellos enfermos que tienen más posibilidades de beneficiarse y con mayores garantías de éxito.

Indicaciones. La mayoría de los pacientes remitidos a estudio para valoración de TC presentan una miocardiopatía fundamentalmente de origen isquémico o dilatada idiopática, en grado funcional III o IV de la NYHA. Menos frecuentemente valvulopatías y otras cardiopatías (fig. 1).

El uso de los vasodilatadores del tipo de los IECA ha mejorado la supervivencia de estos pacientes como se demuestra en los distintos estudios multicéntricos realizados⁴⁻¹⁰, pero aquellos con mala clase funcional siguen presentando una mortalidad a corto y medio plazo elevada. Así, los datos del CONSENSUS⁴ que fue realizado con pacientes en grado funcional IV, en tratamiento con enalapril, *versus* placebo, muestran una mejoría significativa de la supervivencia en el grupo tratado con enalapril, aun-

que continúan presentando una mortalidad muy elevada al cabo de un año, que es cercana al 40%.

En general van a tener, *a priori*, indicación de TC todos aquellos pacientes con miocardiopatía y disfunción severa del ventrículo izquierdo que estén en grado funcional IV. También los enfermos que a pesar de recibir tratamiento médico adecuado presenten una limitación importante en su capacidad funcional, normalmente en grado funcional III y especialmente aquellos en los que podamos sospechar que su expectativa de vida sea corta. Múltiples estudios¹¹⁻¹³ han revelado que alrededor del 40% de los fallecimientos de pacientes en insuficiencia cardíaca crónica, son repentinas. Por este motivo se han estudiado los posibles factores que pueden condicionar un mal pronóstico en estos enfermos y que apoyarían la indicación de TC¹⁴⁻²⁵. De estos factores (tabla I) los más importantes son: hiponatremia, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 0,20, niveles elevados de noradrenalina plasmática (> 500 pg/ml), taquicardias ventriculares sostenidas y consumo máximo de oxígeno bajo (< 13 ml/Kg/min) determinado mediante ergometría con cálculo del intercambio de gases.

Los pacientes con disfunción importante de ventrículo izquierdo y buena clase funcional (I, II), tienen

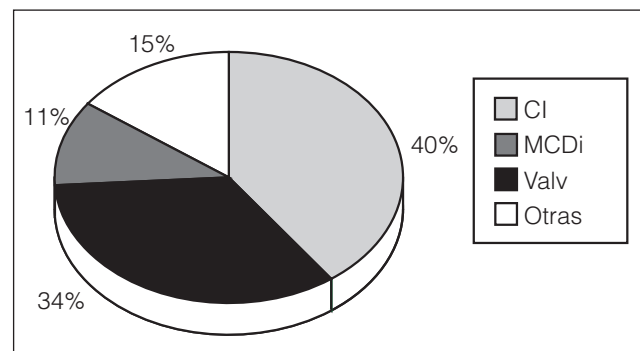


Figura 1.—Enfermedad de base que motiva el trasplante. CI: cardiopatía isquémica; MCDi: miocardiopatía dilatada idiopática; Valv: valvulopatía⁵¹.

Tabla I Factores de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

- Grado funcional III-IV de la NYHA.
- Fracción de eyección < 0,20.
- Taquicardia ventricular.
- Hiponatremia.
- Consumo máximo de O_2 < 13 ml/Kg/min.
- Noradrenalina plasmática > 500 pg/ml.
- Presión capilar pulmonar > 25-27.
- Índice cardíaco < 2,25.
- BCRI en ECG.
- Tercer ruido.
- Taquicardia sinusal persistente.

en general un pronóstico aceptable, por lo que no pensaríamos en ellos como candidatos a trasplante a corto plazo. Además, cuando estos pacientes fallecen, frecuentemente es por muerte súbita secundaria a taquiarritmias ventriculares. Debido a los resultados de los últimos estudios publicados, fundamentalmente en pacientes con cardiopatía isquémica (MADIT²⁶, MUSTT²⁷), existe una tendencia cada vez mayor a implantar desfibriladores automáticos, por lo que es de esperar que mejore aún más su pronóstico. Sin embargo, los pacientes en clase funcional III y IV tienen un pronóstico malo, por lo que es importante un ajuste individualizado del tratamiento y unos cuidados de valoración de los mismos por la posible indicación de TC.

Un subgrupo especial corresponde a los pacientes con disfunción ventricular izquierda importante y cardiopatía isquémica con anatomía coronaria susceptible de revascularización y que pueden presentar sintomatología de angina o de insuficiencia cardíaca. En estos pacientes se puede plantear la disyuntiva de someterlos a TC o a revascularización coronaria, ya que como es bien sabido la disfunción ventricular izquierda en la miocardiopatía isquémica no tiene por qué ser necesariamente un proceso irreversible. La función ventricular puede mejorar notablemente o incluso normalizarse en algunos pacientes después de la revascularización, por tratarse de miocardio hibernado²⁸⁻³⁰.

Hay muchos estudios publicados sobre esta cuestión y una de las series más amplias de pacientes revascularizados con disfunción ventricular severa ha sido publicada por Hausmann y cols.⁴⁰ con una serie de 514 pacientes revascularizados, con FE entre 0,10 y 0,30, de los cuales 225 habían sido enviados para TC y comparan los resultados de este grupo con los de 231 pacientes trasplantados por miocar-

diopatía isquémica. El criterio más importante para la indicación de cirugía coronaria era la documentación de isquemia mediante métodos isotópicos (talio), ecocardiografía de stress con dobutamina, positividad electrocardiográfica y angina como síntoma predominante. La mortalidad operatoria (30 días) en el grupo revascularizado fue del 7,1% y fue independiente de la FE previa. En su análisis ésta se relacionaba más con el número de infartos previos, el grado de insuficiencia cardíaca (grado IV) y datos hemodinámicos preoperatorios como la presión telediastólica de ventrículo izquierdo y el índice cardíaco. La supervivencia actuarial de los pacientes que fueron dados de alta fue del 78,9% a los 6 años. El 90% de los pacientes estaban en grado funcional I-II a los 6 meses de la cirugía, cuando previamente el 91% estaba en grado funcional III-IV. La mortalidad operatoria del grupo trasplantado fue del 18,2% con una supervivencia actuarial de los pacientes dados de alta del 68,9% a los 6 años (fig. 2). Todos los pacientes estaban en grado funcional I-II después del trasplante.

En general el paciente con miocardiopatía isquémica y disfunción ventricular severa debe ser considerado para cirugía de revascularización si tiene anatomía coronaria asequible y la clínica predominante es angina o se demuestra miocardio viable por técnicas isotópicas o ecocardiográficas. Apoyaría la indicación de trasplante cardíaco la ausencia de isquemia, la insuficiencia cardíaca de larga evolución,

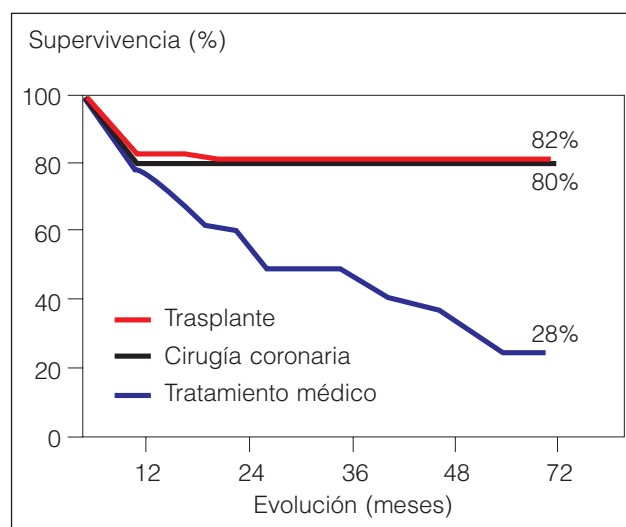


Figura 2.—Comparación de curvas de supervivencia entre la cirugía coronaria y el trasplante cardíaco en pacientes con miocardiopatía isquémica (Hausmann y cols.: Decision-Making in end-stage coronary artery disease: revascularization or heart transplantation? Ann Thorac Surg 1997; 64: 1296-302).

Tabla II Contraindicaciones absolutas de TC

- Edad.
- Diabetes Mellitus con macro-microangiopatía.
- EPOC severa.
- Hipertensión pulmonar severa.
- Enfermedad hepática irreversible.
- HIV.
- Enfermedad vascular periférica severa.
- Enfermedad sistémica grave.
- Neoplasias malignas de mal pronóstico.
- Persistencia de hábitos tóxicos.
- Alteraciones cognitivas y psíquicas.

la disfunción de ventrículo derecho, la marcada dilatación del ventrículo izquierdo con presión teledias-tólica elevada (> 24 mmHg) y el índice cardíaco bajo (< 2 l/min/m²).

Otro grupo de pacientes en los que se puede plantear indicación de TC son aquellos con insuficiencia cardíaca después de sufrir un infarto agudo de miocardio. Se pueden diferenciar dos tipos de enfermos: unos en situación de shock cardiogénico, que requieren dosis altas de inotrópicos i.v. e incluso balón de contrapulsación intraaórtico para conseguir remontar la situación de shock y, que no siendo subsidiarios de revascularización coronaria, necesitan trasplante cardíaco urgente⁴¹. Si la situación de shock persiste y no existe contraindicación para el TC, la única alternativa sería implantar una asistencia ventricular como puente al trasplante, o en espera de una hipotética mejoría de la función ventricular que permitiera progresivamente retirar dicha asistencia.

Por otra parte están los pacientes que presentan disfunción ventricular izquierda importante tras un infarto agudo de miocardio, que superan la situación de insuficiencia cardíaca, pero están en mala clase funcional (III). El manejo de estos enfermos requiere un ajuste óptimo del tratamiento médico y ser reevaluados unos meses después dado que pueden experimentar clara mejoría una vez establecidos los mecanismos de adaptación y remodelado ventricular.

Contraindicaciones. Hay que descartar en el posible candidato a TC enfermedades sistémicas u otros factores que puedan condicionar su esperanza de vida, con objeto de utilizar el corazón donado en el receptor que teóricamente más beneficio va a obtener. Esto es importante dada la desproporción existente entre la oferta y la demanda de órganos. Hay que tener en cuenta que en EE.UU. entre el 25 y el 30% de los pacientes en lista de TC fallecen en

Tabla III Contraindicaciones relativas de TC

- Ulcus péptico.
- Diverticulitis.
- Insuficiencia renal crónica.
- Infarto pulmonar.
- Infección activa.
- Factores psicosociales.
- Osteoporosis severa.
- Caquexia.
- Obesidad.

la espera, aunque este problema es menor en España dado que la mortalidad en lista de espera es alrededor del 10%. Las contraindicaciones absolutas y relativas están resumidas en las tablas II y III.

La mayoría de los centros limitan la edad a 60 años, ampliándose a 65 en aquellos enfermos con edad biológica inferior y que no presenten otras contraindicaciones relativas.

La diabetes mellitus insulín-dependiente, considerada clásicamente como una contraindicación absoluta, actualmente se puede considerar relativa salvo que se demuestre macro o microangiopatía diabética. Hay estudios que han mostrado aceptables resultados en pacientes diabéticos⁴².

La hipertensión pulmonar se considera contraindicación absoluta cuando a pesar de maniobras farmacológicas (oxígeno, inotrópicos y vasodilatadores) la resistencia pulmonar precapilar es superior a 4 U. Wood, o el gradiente traspulmonar (presión arterial pulmonar media menos presión capilar pulmonar) es mayor o igual a 15 mmHg, ya que condiciona un riesgo muy elevado de fracaso ventricular derecho en el postoperatorio inmediato^{43,44}. La única alternativa terapéutica en estos pacientes sería el trasplante cardíaco heterotópico (muy poco utilizado actualmente) o el trasplante de corazón y pulmón.

La úlcera péptica es una contraindicación cuando está activa, por el riesgo de hemorragia en el postoperatorio inmediato y la posibilidad de colonización vírica o fúngica. Se debe esperar a la cicatrización de la úlcera confirmándolo con endoscopia. En los casos de antecedentes de úlcera gástrica se debe realizar biopsia de la misma para descartar malignidad. Someter a inmunosupresión a un paciente con diverticulitis aguda conlleva un riesgo alto de sepsis por lo que el trasplante se debe diferir. Los portadores del virus C de la hepatitis no parecen tener mal pronóstico a medio plazo, pero tienen mayor riesgo de disfunción hepática y de muerte por hepatopatía después del trasplante⁴⁵. Actualmente la infección activa no se considera contraindicación siempre y

cuando esté controlada. En caso contrario constituye una contraindicación absoluta⁴⁶. Las alteraciones cognitivas y psíquicas que puedan comprometer el cumplimiento del tratamiento suponen una contraindicación absoluta.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva importante presentan un riesgo elevado de complicaciones respiratorias después del trasplante⁴⁷ y los pacientes con bronquiectasias tienen mayor riesgo de infecciones, que puede verse incrementado por la inmunosupresión. El infarto pulmonar obliga a posponer el TC al menos 6 a 8 semanas, que es el tiempo estimado en el proceso de cicatrización por el riesgo de formarse abscesos a dicho nivel. Los pacientes con neoplasias en remisión deben ser individualizados ya que no se conoce el papel que puede jugar la inmunosupresión en la posible recurrencia del proceso⁴⁸⁻⁵⁰.

CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

En general, para elegir el receptor adecuado para un donante dado, se tiene en cuenta la compatibilidad del grupo sanguíneo y el peso de ambos. El donante considerado «óptimo» sería aquel menor de 40 años de edad si es varón, o 45 años si es mujer, de peso no superior ni inferior al 25% del peso del receptor, que no presentara, obviamente, cardiopatía conocida, que no hubiera presentado parada cardíaca o ésta fuera de corta duración, que se mantuviera estable hemodinámicamente sin requerir drogas inotrópicas (admitiéndose una dosis máxima de dopamina de 10-15 mg/Kg/min), que el ECG, la Rx de tórax y el ecocardiograma fueran normales, que tuviera serología negativa para hepatitis B y C y HIV y por último un tiempo de isquemia máximo de 4 horas. El ecocardiograma se considera una prueba imprescindible si ha presentado parada cardíaca.

Naturalmente la rigidez con que se aplican estos criterios está en función de la estabilidad del receptor, de tal manera que es cada vez más frecuente aceptar corazones subóptimos para los trasplantes urgentes, así como para los electivos debido a la escasez de donantes⁵¹.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

1. *Trasplante cardíaco ortotópico*: la técnica más utilizada fue descrita en 1960 por Lower y Shumway⁵². El abordaje se realiza mediante esternotomía media y se coloca el injerto en la misma posición que el corazón nativo. Se extirpa el corazón del receptor dejando unos casquetes de ambas aurículas que engloban la entrada de las venas cavas y pulmona-

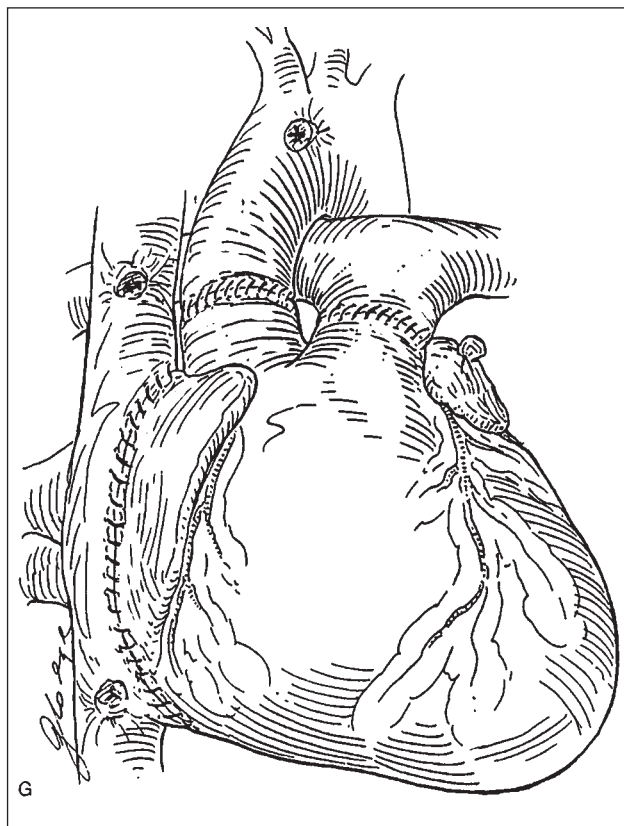


Figura 3.—Trasplante cardíaco ortotópico. Técnica convencional (de Kapoor AS y cols. *Cardiomyopathies and Heart-Lung Transplantation*. McGraw-Hill 1991).

res, a los cuales se suturan las aurículas del corazón donante. Posteriormente se suturan la aorta y la arteria pulmonar del donante y del receptor (fig. 3). El procedimiento técnicamente es sencillo y se suele llevar a cabo en unos 45-60 minutos.

Otra técnica muy utilizada es la anastomosis bica-va que consiste en la anastomosis directa de las venas cavas, resecaando totalmente el casquete auricular derecho del receptor (fig. 4). Aunque el tiempo quirúrgico es mayor, tiene la ventaja de mantener la forma auricular, preservar la función del nodo sinusal y mejorar la función de la válvula tricúspide. Esto mejora la situación hemodinámica en el postoperatorio pero sus ventajas a largo plazo no están demostradas.

2. *Trasplante cardíaco heterotópico*: en esta técnica el corazón del receptor permanece en su posición y se coloca el donante en paralelo. Ambas aurículas izquierdas se suturan lateralmente entre sí, la vena cava superior del receptor a la aurícula derecha del donante y se anastomosan las arterias pulmonares y aortas de forma termino-lateral. Su em-

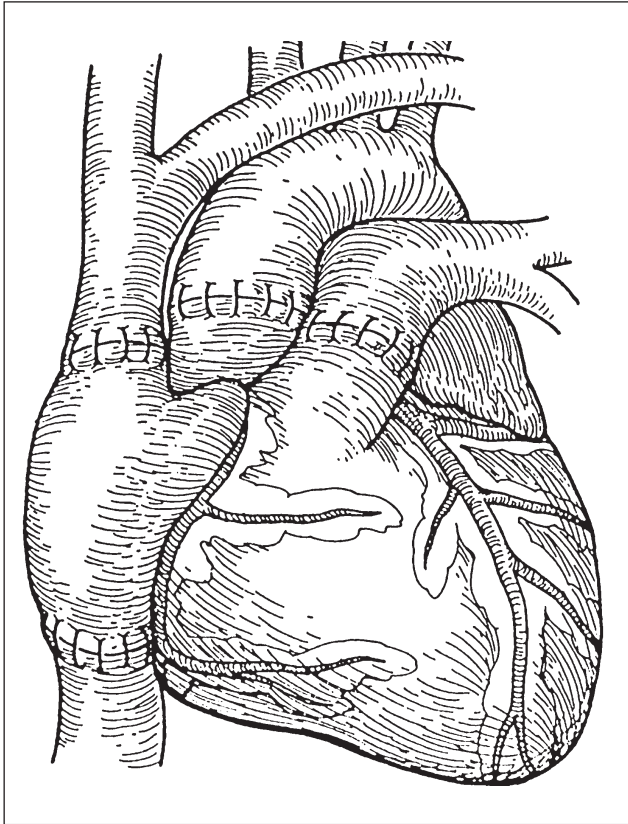


Figura 4.—Trasplante cardíaco ortotópico. Técnica bicava. (de McCarthy PM y cols. *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. Futura Publishing Company 1996).

pleo en la actualidad es muy poco frecuente y tendría una teórica indicación en los casos de hipertensión pulmonar severa.

INMUNOSUPRESIÓN

La generalización de la práctica del TC como terapéutica en la cardiopatía terminal dependió del desarrollo de un tratamiento inmunosupresor más eficaz y selectivo. Esto se consiguió con la aparición de la ciclosporina.

No existe un protocolo de inmunosupresión universalmente establecido, aunque la mayoría de los grupos utiliza terapia ternaria con ciclosporina, azatioprina y prednisona. El tratamiento inmunosupresor se inicia en el preoperatorio inmediato con corticosteroides (500 mg i.v. de metilprednisolona) y azatioprina (100 mg) o micofenolato mofetil (1.000 mg), añadiéndose en el postoperatorio la ciclosporina, y debiéndose mantener el tratamiento durante toda la vida del paciente.

Muchos grupos utilizan tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales (globulina antitimocítica de conejo o de caballo y globulina antilinfocítica), lo que permite retrasar el inicio del tratamiento esteroideo en el postoperatorio y comenzar con dosis más bajas de ciclosporina. No obstante, no se ha demostrado mayor eficacia de un régimen inmunosupresor u otro. Recientemente han aparecido en el mercado anticuerpos monoclonales humanizados (daclizumab y basiliximab), todavía poco introducidos en el trasplante cardíaco.

*Ciclosporina*⁵³: es un polipéptido de origen fúngico que inhibe la síntesis de interleukina-2 durante el proceso de activación de las células T. Aunque fue el fármaco que revolucionó la práctica clínica de los trasplantes, no está exento de efectos secundarios, algunos de ellos importantes. Los más frecuentes son: 1) Nefrotoxicidad, produciendo disminución del aclaramiento de creatinina, con incremento de la creatinina sérica, retención de líquidos, edema e hipertensión arterial. 2) Hepatotoxicidad, con incremento de la bilirrubina y de los enzimas hepáticos. Es dosis-dependiente y poco frecuente en el TC. 3) Neurotoxicidad, manifestada por temblor fino, parestesias y a veces convulsiones, y 4) Otros como hipertricosis, hipertrofia gingival, osteoporosis, coelitis... etc.

La dosis de la ciclosporina se ajusta según los niveles plasmáticos, manteniéndose en general en el primer mes entre 200 y 400 ng/ml en sangre total y posteriormente entre 100 y 200 ng/ml.

Glucocorticoides: se administran 500 mg en el preoperatorio y posteriormente una dosis de 1 mg/Kg/día por vía oral disminuyéndose progresivamente en el primer mes hasta la dosis de mantenimiento de 0,10-0,15 mg/Kg/día. Sus efectos secundarios pueden ser importantes, destacando: úlcera péptica, osteoporosis, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia y mayor susceptibilidad a infecciones. Por este motivo hay grupos de trasplante cardíaco que intentan suspenderlos a partir del 6^o-12^o mes, mientras otros mantienen bajas dosis de forma permanente o suspenden el tratamiento cuando aparecen efectos secundarios.

Azatioprina: la dosis usual está entre 1 y 2 mg/Kg/día y su efecto secundario más importante es la depresión de la médula ósea. Con menos frecuencia puede aparecer hepatotoxicidad.

Tacrólimus: es un fármaco con un mecanismo de acción similar a la ciclosporina pero con efecto inmunosupresor más potente, pudiendo ser utilizado en el tratamiento del rechazo⁵⁴. Los efectos secundarios son similares a los de la ciclosporina salvo que no produce hiperplasia gingival ni hipertricosis, aunque tiende a producir mayor hiperglucemia.

Micofenolato-mofetil: es un inhibidor de la síntesis de DNA y constituye una alternativa al uso de la azatioprina sobre la que tiene teóricas ventajas⁵⁵. Es un

Tabla IV Grados histológicos de rechazo

• 0. Ausencia de rechazo.
• 1. (leve) A: Infiltrado linfocitario focal sin necrosis. B: Infiltrado linfocitario difuso sin necrosis.
• 2. (leve-moderado) Un único foco con infiltrado linfocitario intenso y miocitólisis focal.
• 3. (moderado) A: Infiltrado linfocitario multifocal intenso con miocitólisis. B: Infiltrado linfocitario difuso con miocitólisis.
• 4. (severo) Infiltrado polimorfo difuso y agresivo, con necrosis, con o sin edema, hemorragia o vasculitis.

inmunosupresor más potente, menos mielotóxico y experimentalmente parece que puede disminuir la incidencia de enfermedad vascular del injerto⁵⁶.

RESULTADOS Y COMPLICACIONES

Según los datos del Registro de la Sociedad Internacional de TC³, la supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados entre 1982 y 2000 (57.818 registrados) a un año fue del 80% y la vida media del paciente es de 9,1 años. En España, según los datos del último registro publicado del año 2000⁵⁷, se habían realizado 3.445 TC y con resultados similares. La supervivencia actuarial a 1, 5 y 10 años fue del 75%, 63% y 51% respectivamente, con una vida media del paciente trasplantado de 10,5 años (fig. 5). Por otra parte la calidad de vida en general es excelente, encontrándose más del 80% de los pacientes en grado funcional I y volviendo muchos de ellos a realizar una vida laboral activa.

Las causas más frecuentes de muerte (fig. 6) son la infección, el fallo del injerto y el rechazo, especialmente durante el primer año, por lo que es en este período cuando se hace un seguimiento más estrecho del paciente realizándose biopsia miocárdica en cada revisión. Después del primer año la principal causa de muerte es la enfermedad vascular del injerto.

Rechazo: el rechazo agudo es una de las causas más frecuentes de muerte en el primer año post-trasplante. Es muy importante diagnosticarlo y tratarlo

precozmente. La biopsia endomiocárdica es el método universalmente utilizado para detectarlo y poder ajustar el nivel de inmunosupresión, ya que no se ha encontrado hasta ahora un procedimiento incruento fiable. El ecocardiograma juega un papel importante para valorar la función del injerto y la presencia de derrame pericárdico que, a veces, va asociado al rechazo. Los anticuerpos antimiosina se pueden utilizar para detectar la miosina expuesta debido a la muerte celular asociada al rechazo⁵⁸.

La mayoría de los pacientes van a presentar durante el primer año algún episodio de rechazo de mayor o menor magnitud y hay que mantener el menor grado de inmunosupresión posible para evitar un mayor riesgo de infección. La mayor incidencia de rechazo agudo aparece en los tres primeros meses, reflejándose en la tabla IV los distintos grados histológicos de rechazo⁵⁹. Normalmente el rechazo leve se vigila, adelantando la fecha de la siguiente biopsia, y el grado moderado o mayor se trata con choque esteroideo (250-1.000 mg de metilprednisolona i.v./día, durante 3 días). Cuando el episodio de rechazo es cortico-resistente o se acompaña de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se utiliza un tratamiento más agresivo con OKT3 o globulina anti-linfocítica o antitimocítica, junto con los corticoides.

Infección: constituye una de las principales causas de muerte en el primer año después del trasplante. La incidencia de complicaciones infecciosas oscila, según las series, entre el 40 y el 70% de los pacientes, siendo fundamental mantenerse en estado de alerta para conseguir un diagnóstico etiológico precoz e instaurar el tratamiento antibiótico adecuado⁶⁰⁻⁶². Se realiza profilaxis para neumococo, pneumocystis carinii, toxoplasma y tuberculosis cuando esté indicado. Existe mayor controversia en la profilaxis para el citomegalovirus.

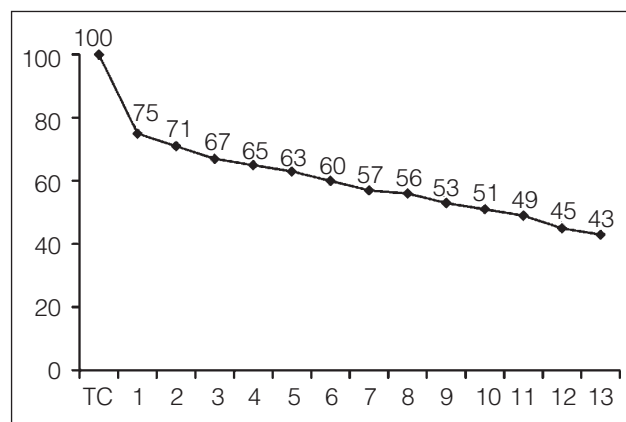


Figura 5.—Supervivencia actuarial. Abscisas: años desde el trasplante cardíaco⁵¹.

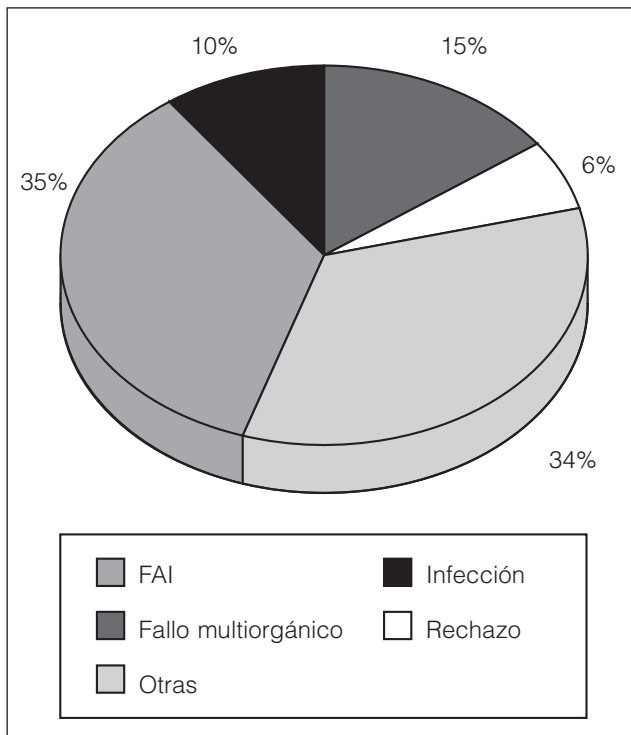


Figura 6.—Causas de mortalidad precoz. FAI: fallo agudo del injerto⁵¹.

En el primer mes del postoperatorio van a predominar las infecciones bacterianas, fundamentalmente en relación con el pulmón, la herida quirúrgica, catéteres endovenosos, vía urinaria, etc. Entre el primero y el cuarto mes van a ser las infecciones oportunistas las que predominen, fundamentalmente el citomegalovirus, pneumocystis carinii, aspergillus y nocardia. Pasado el primer año, son las bacterias de nuevo el agente etiológico más frecuente.

La infección por citomegalovirus es la más frecuente en el paciente trasplantado, con una incidencia que varía según las series entre el 60% y el 100%. Puede ser asintomática o producir problemas clínicos graves como neumonitis, hepatopatía, coriorretinitis, úlceras gastrointestinales, fiebre y leucopenia. Además se ha postulado su posible relación con el rechazo agudo y con la enfermedad vascular del injerto. Se realiza profilaxis para citomegalovirus en los casos en los que el donante es seropositivo y el receptor seronegativo, estando controvertido en los restantes casos.

Enfermedad vascular del injerto: la supervivencia del paciente con TC está condicionada por la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI), que constituye la principal causa de muerte a partir del primer año^{3,57,63}. La incidencia de la enfermedad os-

cila, según las series, entre el 2 y 28% el primer año y del 40 al 70% a los cinco años^{64,65}. La afectación coronaria puede ser difusa y predominantemente distal, aunque también puede afectar focalmente a los vasos epicárdicos como ocurre en la arteriosclerosis del paciente no trasplantado.

La etiopatogenia de la enfermedad no es conocida, siendo probablemente multifactorial y predominantemente de naturaleza inmunológica ya que, el engrosamiento de la íntima, característica de esta enfermedad, sólo aparece en los vasos del injerto respetándose otros lechos vasculares. Sin embargo, no está claro que exista una relación con la incidencia de episodios previos de rechazo celular. También se ha puesto en relación con otros factores como la infección por citomegalovirus, hiperlipemia, obesidad, tiempo de isquemia del injerto, miocardiopatía isquémica previa, etc.

El diagnóstico de la enfermedad es difícil dado que, como el corazón está denervado, los pacientes no suelen experimentar angina⁶⁶, estando asintomáticos. La enfermedad suele debutar clínicamente como infarto agudo de miocardio, muerte súbita, arritmias o insuficiencia cardíaca. Los métodos utilizados para detectar la enfermedad coronaria como son el ECG de esfuerzo, estudios isotópicos con ejercicio o dipiridamol o el ecocardiograma de esfuerzo o con dipiridamol, han mostrado resultados insatisfactorios en el paciente con trasplante cardíaco. Algunos autores^{67,68} han encontrado útil la ecocardiografía de stress con dobutamina para detectar la EVI aunque nuestra experiencia ha sido desfavorable⁶⁹.

Debido a la dificultad para diagnosticar la EVI, en la mayoría de los centros se realiza coronariografía anual a los pacientes con TC⁶⁵. Sin embargo, por el carácter predominantemente difuso de la enfermedad, la angiografía puede infraestimarla como se ha demostrado en estudios histopatológicos⁷⁰ y con ecografía intravascular^{71,72}. Esta última puede medir directamente el engrosamiento de la íntima y por lo tanto detectar la enfermedad cuando el angiograma es aparentemente normal, sugiriéndose que esta proliferación intimal es un marcador de mal pronóstico.

Una vez desarrollada la EVI el pronóstico es malo y está en función de su gravedad. Según la experiencia de Stanford⁷³, los pacientes con 70% de estenosis en un vaso coronario principal tienen una supervivencia anual del 46% y del 13% a 5 años respectivamente. La única alternativa terapéutica sería el retrasplante, del que se benefician muy pocos pacientes debido a la escasez de donantes. Por esto se han realizado distintos métodos de revascularización coronaria en pacientes seleccionados con objeto de mejorar la calidad de vida, aumentar la supervivencia y retrasar, si se diera el caso, el retrasplante.

La angioplastia coronaria en el paciente trasplantado con lesiones focales en vasos epicárdicos es eficaz, con un alto porcentaje de éxito inicial y una incidencia de reestenosis variable según las series, pero que puede ser mayor a la que aparece en la enfermedad coronaria nativa. Sin embargo, como la enfermedad es fundamentalmente difusa y continua progresando, no está claro si se logra modificar la evolución de los enfermos dado que el número de pacientes de las series es muy escaso.

La serie más amplia ha sido publicada por Halle y cols.⁷⁴ en una revisión retrospectiva de 3.710 pacientes trasplantados en 13 centros americanos. Se realizó angioplastia coronaria (ACTP) en 66 pacientes, con un éxito angiográfico inicial del 94% (153 de 162 lesiones). Hubo dos complicaciones con infarto agudo de miocardio y éxitus posterior. Se realizó seguimiento angiográfico en el 65% de los pacientes, objetivándose reestenosis en el 55% de los casos. El 60% de los pacientes estaban vivos sin retrasplante a los 19±14 meses después de la ACTP. El pronóstico era significativamente peor en los pacientes con afectación distal.

También se ha realizado cirugía coronaria en el paciente trasplantado con EVI pero hay referencia de muy pocos casos y con resultados poco satisfactorios. En la serie de Halle⁷⁴ hay 12 pacientes intervenidos con una mortalidad perioperatoria del 33% (4 pacientes), y un paciente murió dos meses después.

Otras complicaciones: la hipertensión arterial, es muy frecuente en los pacientes trasplantados y su etiología probablemente es multifactorial. Está condicionada por la nefrotoxicidad de la ciclosporina, la retención de líquidos y el tratamiento corticoideo, entre otros. Para su control, los fármacos más utilizados son los antagonistas del calcio, IECA y diuréticos.

La insuficiencia renal es uno de los efectos secundarios más importantes de la ciclosporina. Se manifiesta por una discreta elevación de la creatinina plasmática, fundamentalmente a lo largo del primer año. Produce disminución del filtrado glomerular y de la excreción de urea, elevación del potasio en sangre y excreción baja de sodio en orina.

La hipercolesterolemia es frecuente en el paciente trasplantado y, aunque no está demostrado, puede favorecer la aparición de EVI, por lo que es importante el control de la misma. Los fármacos más utilizados son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), aunque hay que tener precaución dado que está descrita la aparición de rhabdomiólisis en combinación con la ciclosporina.

En general, los receptores de trasplantes tienen una incidencia de neoplasias tres veces mayor que la población general. Las neoplasias más frecuentes son las de piel y labios, linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, neoplasias uterinas, cervicales, vul-

vares y perineales. El tiempo medio de aparición es alrededor de 5 años. Los tumores más importantes, quizá, son los linfoproliferativos que pueden aparecer precozmente, habiéndose puesto alguno de ellos en relación con el virus de Epstein Barr.

Por último, una complicación frecuente (hasta un 30-35%) es la osteoporosis, que puede ocasionar fracturas vertebrales e incide de forma importante en la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard CN: A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271.
2. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW y cols.: Cyclosporin-A in cardiac allografting. A preliminary experience. *Transplant Proc* 1983; 15: 1247.
3. Hosenpud, JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation Eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805-15.
4. The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. Captopril Multicenter Research Group: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J* 1985; 110: 439-47.
6. Cohn JN, Gary Johnson G, Susan Ziesche S y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
7. 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.
8. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
9. AIRE Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
10. Pfeffer MA, Braunwald E y Moyé LA: 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.
11. Defibrilat Study Group: Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 545-6.
12. Kjekshus J: Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 421-81.
13. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Bron K, Walden J: Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-80.
14. Gradman A, Deedwania P, Cody R y cols.: Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.
15. Stevenson LW, Tillisch TH, Hamilton M y cols.: Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction $\leq 20\%$ secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.

16. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW: Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
17. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH y cols.: Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
18. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, 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.
19. Cahalin IP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG: The sixminute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 10: 325-332.
20. Gradman AH, Deedwania PC: Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 25-35.
21. Bigger JT: Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75(Supl. IV): IV-28.
22. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO y cols.: Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996; 94: 3198-203.
23. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT y cols.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. 1984; 311: 819-23.
24. Aoronson 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.
25. Lee WH, Packer M: Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
26. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS y cols.: 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.
27. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1300.
28. Bonow R: The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 17-25.
29. Sheiban I, Tonni S, Marini A, Gionpacio T: Clinical and therapeutic implications of chronic left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 23E-30E
30. Rogosta M, Beller G, Watson D, Kaul S, Gimple L: Quantitative planar rest-redistribution ²⁰¹Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1630-1641.
31. Hochberg MS, Parsonnet V, Gielchinsky I, Hussain SM: Coronary artery bypass grafting in patients with ejection fractions below forty percent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 519-527.
32. Bounous EP, Mark DB, Pollock BG y cols.: Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988; 78(Supl. I): I-151-7.
33. Wechsler AS, Junod FL: Coronary bypass grafting in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1989; 79(Supl. I): I-92-6.
34. Kron IL, Flanagan TL, Blackburne LH, Schroeder RA, Nola SP: Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg* 1989; 210: 348-54.
35. Louise HW, Laks H, Milgater E y cols.: Ischemic cardiomyopathy: criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84(Supl. III): III-290-5.
36. Magovern JA, Magovern GJ, Maher T Jr y cols.: Operation for congestive heart failure: transplantation, coronary artery bypass, and cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 418-25.
37. Dreyfus G, Duboc D, Blasco A y cols.: Coronary surgery can be an alternative to heart transplantation in selected patients with end-stage ischemic heart disease. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1993; 7: 482-8.
38. Anderson WA, Ilkowsky DA, Mahan VL y cols.: Coronary artery bypass grafting in patients with chronic congestive heart failure: a 10 year experience with 203 patients. *J Card Surg* 1997; 12: 167-75.
39. Luciani GB, Faggian G, Razzolini R y cols.: Severe ischemic left ventricular failure: coronary operation or heart transplant? *J Soc Thorac Surgeons* 1993; 55: 719-723.
40. Hausmann H, Topp H, Siniawski H, Holz S, Hetzer R: Decision-Making in end-stage coronary artery disease: revascularization or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1296-302.
41. Champagnac D, Claudel J, Chevalier P, Desseigne P, Canu G y cols.: Primary cardiogenic shock during acute myocardial infarction: results of emergency cardiac transplantation. *European Heart Journal* 1993; 14: 925-929.
42. Muñoz E, Longuist JL, Radovancevic B y cols.: Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 943-9.
43. Costard-Jackie A, Fowler MB: Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 48-54.
44. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS: Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance inpatients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1775-80.
45. Lake KD, Smith CI, Milfred-La Forest SK, Pritzker MR, Emery RW: Outcome of hepatitis C positive (HCV+) heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 188-91.
46. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS y cols.: Cardiac transplantation: the Stanford experience in the cyclosporine era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 240-52.
47. Light RW, George RB: Serial pulmonary function inpatients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 2: 188-91.
48. Edwards BS, Hyunt SA, Fowler MB, Valentine HA, Stinson EB, Schroeder JS: Cardiac transplantation in patients with preexisting neoplastic diseases. *Am J Cardiol* 1990; 65: 501-4.
49. Dillon TA, Sullivan M, Schatzlein MH y cols.: Cardiac transplantation in patients with preexisting malignancies. *Transplantation* 1991; 52: 82-5.
50. Oechslin E, Kiowski W, Schneider J, Follath F, Turina M, Gallino A: Pretransplant malignancy in candidates and posttransplant malignancy in recipients of cardiac transplantation. *Ann Oncol* 1996; 7: 1059-63.
51. Ott GY, Herschberger RE, Ratkovec RR, Norman D, Hosenpud JD, Cobanoglu A: Cardiac allografts from high-risk donors: excellent clinical results. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 76-82.
52. Lower RR, Shumway NE: Studies in orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18-9.
53. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 9: 587-93.

54. Meiser BM, Überfuhr P, Fuchs A y cols.: Tacrolimus: a superior agent to OKT3 for treating cases of persistent rejection after intrathoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 795-800.
55. Sollinger HW, Rayhill SC: Mycophenolate mofetil. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1997; 2: 54-61.
56. Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW: Mycophenolate mofetil (RS-61443): mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993; 52: 528.
57. Almenar L: Registro Español de Trasplante Cardíaco. XII Informe Oficial (1984-2000). *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1305-10.
58. Ballester M, Obrador D, Carrió, I y cols.: Early postoperative reduction of monoclonal antilymphocyte antibody uptake is associated with absent rejection-related complications after heart transplantation. *Circulation* 1992; 85: 61-68.
59. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME y cols.: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-93.
60. Palomo J, Díaz MD, Muñoz R y cols.: Complicaciones infecciosas en el trasplante cardíaco. Experiencia en 89 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45 (Supl. 1): 109.
61. Novitzky, D: Selection and management of cardiac allograft donors. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1998; 3: 51-61.
62. Bouza E, Muñoz P: Complicaciones infecciosas de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48(Supl. 7): 96-107.
63. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt S, Stinson EB: Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 876-81.
64. O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR y cols.: Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease and three years after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1221-5.
65. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
66. Schroeder JS, Hunt SA: Chest pain in heart-transplant recipients (Editorial). *N Eng J Med* 1991; 324: 1805-7.
67. Spes CH, Mudra H, Schnaack S y cols.: Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996; 78: 168-174.
68. Akosah K, Mohanty PK, Funai JT y cols.: Noninvasive detection of transplant coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1024-38.
69. Palomo J, Moreno M, Fdez-Yáñez J y cols.: Eco-Dobutamina en el trasplante cardíaco: detección de la enfermedad vascular del injerto e implicaciones pronósticas. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51-Supl. 5: 95.
70. Billingham ME: Graft coronary disease: the lesions and the patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 3665-6.
71. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL y cols.: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients: *in vivo* evidence of «angiographically silent» intimal thickening. *Circulation* 1991; 85: 979-87.
72. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A y cols.: Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 171-7.
73. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA y cols.: Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenosis on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 892-901.
74. Halle AA, Disciascio G, Massin EK y cols.: Coronary angioplasty, arterectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 120-8.

Perspectivas futuras de aproximación terapéutica al paciente con insuficiencia cardíaca

José Luis López-Sendón* y Juan Tamargo**

* Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid.

** Departamento de Farmacología. Universidad Complutense. Madrid.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) ha cambiado drásticamente en pocos años^{1,2}. Esto ha sido debido al gran desarrollo de la investigación clínica que ha permitido demostrar el beneficio inequívoco de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (i-ECAs) y bloqueantes β -adrenérgicos, fármacos que en el momento actual deben considerarse indicados en todos los pacientes y que, junto con los diuréticos, constituyen los pilares fundamentales del tratamiento farmacológico del paciente con insuficiencia cardíaca.

A pesar de los logros conseguidos, el paciente con insuficiencia cardíaca sigue presentando una morbi-mortalidad muy elevada, lo que demuestra la necesidad de encontrar nuevas formas de tratamiento. En este artículo se revisan las posibles innovaciones en el futuro próximo. En la tabla I se resumen las alternativas terapéuticas más importantes y puede observarse que, si bien la más llamativa es la posibilidad de producir nuevas células miocárdicas, la más práctica es el saber aplicar los conocimientos adquiridos.

DIAGNÓSTICO CORRECTO: CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca se define como la presencia de síntomas (disnea, astenia, edemas, etc.), muy poco específicos, secundarios a una alteración de la función ventricular^{1,2}. Esta definición presenta dos problemas:

1. En muchos enfermos no se realizan las pruebas necesarias para demostrar una alteración de la función ventricular³, lo que se asocia a errores diagnósticos muy frecuentes. En algunas series, el porcentaje de pacientes con diagnóstico erróneo supera el 40%, especialmente en las mujeres⁴. Por tanto, es necesario hacer énfasis en la importancia de realizar el diagnóstico utilizando no solo los parámetros clínicos sino además algún tipo de técnica (la más común la ecocardiografía) que permita eva-

luar la función ventricular. La valoración correcta de la función ventricular en pacientes con síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca es imprescindible: a) para realizar el diagnóstico correcto; b) para valorar el pronóstico, y c) para establecer el tratamiento adecuado. Es incomprensible que en el momento actual en muchos pacientes se realice un diagnóstico asociado con una morbi-mortalidad muy elevada sin una valoración correcta del mismo, especialmente si se considera que el realizar un ecocardiograma es fácil y económico.

2. En segundo lugar, el concepto de insuficiencia cardíaca no debe limitarse solo a la situación en la que existen síntomas. Un porcentaje apreciable de pacientes presenta alteraciones graves de la función ventricular sin síntomas. La disfunción ventricular asintomática es tan frecuente como la insuficiencia cardíaca en su concepto clásico⁵; se relaciona con mal pronóstico⁶ y ciertos tratamientos retrasan la aparición de síntomas e incluso reducen la morbi-mortalidad a largo plazo^{7,8}. Ampliando el concepto, los pacientes con cardiopatía constituyen el grupo de población con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, que puede prevenirse con el tratamiento adecuado; incluso el control de los factores de riesgo clásicos como la hipertensión, reduce la aparición posterior de insuficiencia cardíaca⁹⁻¹³.

Tabla I Posibles estrategias futuras en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

1. Diagnóstico correcto. Concepto de insuficiencia cardíaca.
2. Aplicación de las guías clínicas.
3. Organización. Unidades de insuficiencia cardíaca.
4. Nuevos fármacos / viejos sin conocer bien.
5. Nuevas máquinas.
6. Angiogénesis. Trasplante de miocitos. Terapia génica.

Por tanto, el concepto de insuficiencia cardíaca no debe limitarse a la población con síntomas. El espectro completo de la insuficiencia cardíaca incluye desde los factores de riesgo a la presencia de síntomas refractarios y debe ser objeto de identificación y tratamiento (fig. 1).

APLICACIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

Las guías de actuación clínica sugieren el tratamiento más apropiado para amplios grupos de pacientes, siendo una especie de resumen del conocimiento actual sobre una enfermedad, pero su aplicación en la práctica es escasa¹⁴, lo que implica una pérdida de beneficio que puede y debe evitarse. La difusión de las guías terapéuticas y su aplicación adecuada debe ser un objetivo inmediato en el tratamiento de la población con insuficiencia cardíaca.

ORGANIZACIÓN: UNIDADES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una comorbilidad elevada, precisan controles frecuentes, ingresan periódicamente en los hospitales y son atendidos por múltiples profesionales incluyendo asistentes sociales, enfermeras, médicos de familia, especialistas en medicina interna, cardiólogos, especialistas en cuidados intensivos e incluso cirujanos. La coordinación de los diversos profesionales y la atención continuada, incluyendo la asistencia domiciliaria, puede agruparse en unida-

des funcionales, permitiendo, al menos, mejorar la calidad de vida de los pacientes¹⁵. El trabajo en equipo, más que la limitación de competencias, es uno de los retos importantes del futuro del tratamiento de la insuficiencia cardíaca¹⁶.

NUEVOS FÁRMACOS

Durante los últimos 15 años, la investigación farmacológica en insuficiencia cardíaca ha sido extraordinaria, pudiendo establecerse las siguientes conclusiones: 1. Se ha demostrado algún tipo de beneficio (mejoría de los síntomas, alteraciones hemodinámicas o capacidad funcional) con más de 100 fármacos. 2. El beneficio hemodinámico o incluso clínico no implica necesariamente un beneficio a largo plazo. De hecho, solo se ha demostrado una reducción consistente e inequívoca de la morbi-mortalidad a largo plazo con i-ECAs y bloqueantes β-adrenérgicos. 3. La mayoría de los grupos farmacológicos empeoran el pronóstico, incluyendo fármacos inotrópicos (xamoterol, pimobendan, vesnarinona, milrinona), antiarrítmicos e incluso algunos con efecto claro sobre el control neurohormonal como el flusequinan, moxonidina e ibopamina. 4. Algunos fármacos no mejoran el pronóstico pero son útiles para controlar los síntomas, entre los que se incluyen la digoxina y el amlodipino. 5. Los diuréticos son imprescindibles para el control de los síntomas, y no se considera necesario analizar su efecto sobre el pronóstico. 6. Un grupo de fármacos, potencialmente beneficiosos como los antagonistas de los receptores de la aldosterona y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II todavía no han completado la investigación clínica necesaria para establecer conclusiones definitivas respecto a sus indicaciones. 7. Por último, la morbi-mortalidad sigue siendo muy elevada por lo que es necesario incorporar nuevos tratamientos. A continuación se revisa la investigación clínica farmacológica actual en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, incluyendo nuevos moduladores neurohormonales, nuevos fármacos inotrópicos y un grupo ambiguo de fármacos con mecanismos de acción diferentes. Los fármacos en investigación son muy numerosos y diversos en su mecanismo de acción, y quizá con alguno pueda demostrarse un beneficio claro que permita incorporarlo al arsenal terapéutico.

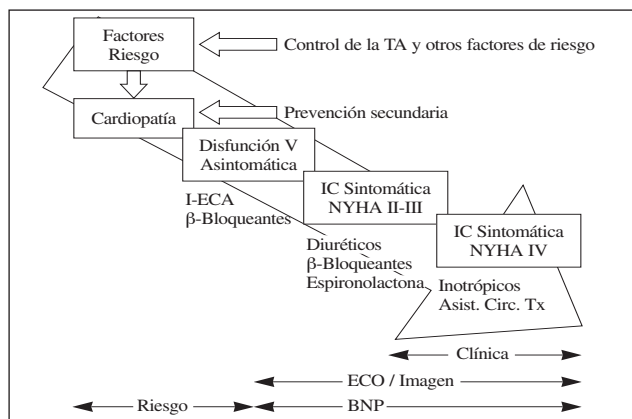


Figura 1.—Esquema terapéutico general del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Deben considerarse no solo los pacientes con síntomas sino también los que presentan disfunción ventricular asintomática, cardiopatía o simplemente factores de riesgo.

Moduladores neurohormonales

Incluye el grupo más numeroso de fármacos en investigación. El mayor inconveniente de este grupo de fármacos radica en que es necesario demostrar su eficacia frente al tratamiento establecido, que ya

incluye dos moduladores neurohormonales, excepto en subgrupos de pacientes o situaciones clínicas en las que i-ECAs y bloqueantes β -adrenérgicos todavía no se consideren indicados (ej. disfunción diastólica) o están contraindicados. Por ello, es poco probable que su incorporación añada un beneficio importante o suponga un cambio drástico en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Bloqueantes β -adrenérgicos. La administración de bisoprolol, metoprolol y carvedilol reduce la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología diversa y con variable deterioro de la función ventricular, estableciendo su indicación en todos los pacientes que no presenten contraindicaciones^{1,2}. No obstante, todavía no han sido completados varios estudios cuyo objetivo es determinar la utilidad de los bloqueantes β -adrenérgicos en la insuficiencia cardíaca crónica ligera (estudio CARMEN, bisoprolol vs placebo), en pacientes con miocardio hibernado (estudio CHRISTMAS, carvedilol vs placebo), en pacientes de edad avanzada (estudio SENIORS, nebulolol vs placebo) o comparan la efectividad de distintos bloqueantes β -adrenérgicos (estudio COMET, carvedilol vs. metoprolol y estudio BETACAM, carvedilol vs betaxolol). Los resultados de estos estudios aclararán las pocas incógnitas prácticas acerca de la utilidad de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.

Antagonistas de la aldosterona. En el estudio RALES se observó que la administración de espironolactona, un bloqueante selectivo de los receptores de la aldosterona, redujo de forma notable la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa¹⁷, aunque se desconoce el posible efecto beneficioso de la inhibición de los receptores de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca ligera-moderada y en pacientes con disfunción ventricular asintomática. El único nuevo bloqueante de los receptores de la aldosterona actualmente en estudio es la eplerenona, que presenta una menor afinidad por los receptores de los andrógenos y de la progesterona y produce una menor incidencia de efectos secundarios (ginecomastia, hiperpotasemia, impotencia sexual). La eficacia de su administración a largo plazo para mejorar el pronóstico, se está investigando en el estudio EPHEBUS, en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio.

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Los fármacos bloqueantes selectivos de los receptores AT1 de la angiotensina II tienen un efecto vasodilatador y antiproliferativo útil en la insuficiencia cardíaca y en la hipertensión arterial^{18,19}. De hecho, igual que los bloqueantes de los receptores de la aldosterona, su empleo se fundamenta en la relativa ineficacia de los i-ECAs para bloquear el sistema re-

nina-angiotensina-aldosterona a largo plazo²⁰. Diferentes antagonistas de los receptores AT1 demostraron su eficacia en el control de la hipertensión arterial y de las alteraciones hemodinámicas y síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los primeros estudios diseñados específicamente para analizar la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca no han ofrecido los resultados esperados. En el estudio ELITE 2, el efecto de la administración de losartán sobre la mortalidad a largo plazo en 3.152 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica fue similar a la observada en el grupo tratado con captopril²¹. En el estudio Val-Heft, se comparó el efecto de valsartán frente a placebo en la morbi-mortalidad a largo plazo en 5.000 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con i-ECAs; la mortalidad fue similar en ambos grupos y si bien se redujo la rehospitalización existen dudas sobre la inocuidad de la combinación de valsartán con bloqueantes β -adrenérgicos²². De estos dos estudios se concluye que, en el momento actual, la administración de bloqueantes de los receptores de la angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca solo está indicada en pacientes con intolerancia a los i-ECAs o a los bloqueantes β -adrenérgicos. Sin embargo, la investigación de este grupo farmacológico sigue muy activa en pacientes con hipertensión arterial, nefropatía o insuficiencia cardíaca. En el estudio VALIANT se compara el efecto de valsartán y captopril en pacientes con disfunción ventricular post-infarto agudo de miocardio; en el estudio OPTIMAAL el efecto de losartán y captopril, también en pacientes con disfunción ventricular post-infarto y en el estudio CHARM el efecto de candesartán y placebo en pacientes con disfunción ventricular sistólica o diastólica, grupo este último especialmente interesante al no existir muchos datos en la literatura, en pacientes con intolerancia a los i-ECAs y en aquéllos con insuficiencia cardíaca sin disfunción ventricular y que no reciben i-ECAs.

Inhibidores de la vasopresina. La vasopresina es una neurohormona producida en el hipotálamo frente a diversos estímulos entre los que se incluyen el aumento de la osmolaridad plasmática, la hipotensión y la angiotensina II. La vasopresina actúa sobre dos tipos de receptores, V1 (de los que existen los subtipos V1A y V1B) y V2. La estimulación de los receptores V1A, situados en los vasos sanguíneos produce vasoconstricción e hipertrofia cardíaca, mientras que la estimulación de los receptores V2 a nivel del túbulo colector se acompaña de reabsorción de H₂O²³. Niveles elevados de vasopresina se han relacionado con peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Una posible situación en la que los inhibidores de la vasopresina podrían ser útiles es en pacientes con edemas e hiponatremia. El fármaco inhibidor de los receptores de la vasopresina

Tabla II Nuevos fármacos en la insuficiencia cardíaca

1. Moduladores neurohormonales:
 - Bloqueantes β -adrenérgicos.
 - Nebivolol, betaxolol.
 - Antagonistas de la aldosterona.
 - Eplerenona.
 - Antagonistas de los receptores de la AT1 de la angiotensina.
 - Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Telmisartán, Valsartán.
 - Antagonistas de los receptores de la vasopresina.
 - Conivaptán.
 - Antagonistas de los receptores de la endotelina.
 - ET-A: Sixtasentán.
 - ET-B: BQ788.
 - Ambos: Bosentán, Darusentán, Enrasentán y Tezosentán.
 - Péptidos natriuréticos auriculares.
 - ANP (28 aa), Anaritide (ANP de 25 aa), Mini ANP (15 aa).
 - Nesiretide (BNP humano recombinante).
 - Vasonatrine (quimera de ANP y CNP).
 - Inhibidores endopeptidasa neutra.
 - Candoxatril, Ecadotril.
 - Inhibidores de vasopectidasas.
 - Omapatrilato, Mixanprilato, Sampatrilato, Fasidotrilato.
 - Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.
 - Entanercept, Pentoxifilina, Toborina.
2. Inotrópicos:
 - Agonistas canales del calcio.
 - Activadores de los canales del sodio.
 - Sensibilizadores del calcio.
 - Levosimendán.
3. Otros fármacos:
 - Hormona del crecimiento.
 - L tiroxina.
 - Carnitina.
 - Antagonistas de los receptores A1 (BF9714).
 - Nepicastat.
 - Etoxomir.
 - Factores de crecimiento.
 - Eritropoyetina

con más desarrollo clínico es el conivaptán, cuya eficacia se analiza en el estudio OPTIME-CHF.

Antagonistas de la endotelina. La endotelina es un péptido que actúa sobre receptores de efecto contrapuesto. La estimulación de los receptores ET-A produce vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y efectos proliferativos (hipertrofia),

mientras que la estimulación de los receptores ET-B produce vasodilatación al liberar factores vasodilatadores endoteliales (NO, eicosanoides). En la insuficiencia cardíaca están aumentados los niveles de endotelina y la expresión de receptores ET-A, por lo que predomina su efecto vasoconstrictor asociándose además con peor pronóstico²⁴. Los principales antagonistas de los receptores de la endotelina utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se muestran en la tabla II²⁵. El efecto del bosentán se analiza en los estudios ENABLE y REACH, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y los resultados iniciales no ofrecen beneficio. El efecto de enrasentán se analizó en el estudio ENCOR en pacientes con disfunción ventricular, observándose un aumento en la incidencia de hospitalizaciones. La eficacia de tezosentán se analizó en los estudios RITZ, en enfermos con insuficiencia cardíaca en diversas situaciones clínicas; en el RITZ 1 no se observó mejoría clínica y en el RITZ 2 mejoró la situación hemodinámica en pacientes post-infarto. Los estudios RITZ 4 y 5 analizan el efecto en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema de pulmón. Todos estos resultados sugieren que los antagonistas de la endotelina no van a desempeñar un papel importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Una nota de precaución viene dada por la observación del aumento de transaminasas en pacientes tratados con estos fármacos²⁶.

Péptidos natriuréticos. Son una familia de péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular (péptido natriurético auricular-ANP), al aumento de la presión y volumen ventricular (péptido natriurético cerebral-BNP) y al cizallamiento endotelial (péptido natriurético tipo C-CNP). Estos péptidos estimulan receptores específicos (tipos A y B) y aumentan la producción de GMPc. Como consecuencia se producen vasodilatación arteriovenosa, aumento de la natriuresis e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la actividad nerviosa simpática²⁷. El nesiretide es el BNP humano obtenido por tecnología recombinante con el que todavía se tiene escasa experiencia, pero que ha demostrado su efectividad cuando se administra en infusión endovenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, siendo más efectivo que la nitroglicerina para mejorar la situación hemodinámica de los pacientes²⁸ y ha sido aprobado recientemente por la FDA para su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica descompensada. Nuevos estudios analizan el posible beneficio clínico de nesiretide a medio y largo plazo y permitirán definir la utilidad real, práctica, de este fármaco.

Inhibidores de la endopeptidasa. La semivida de los péptidos natriuréticos es muy corta (2-5 minutos), siendo degradados a péptidos inactivos por los receptores tipo C (clearance receptors) y por una

encima, la endopeptidasa neutra (EPN). La EPN también interviene en la degradación de bradiquininas, sustancia P, angiotensina I, endotelina, neurotensina y otros péptidos relacionados. Por tanto, la inhibición de la EPN tendría como resultado el aumento de los niveles de péptidos natriuréticos y bradiquininas, potencialmente beneficiosos en la insuficiencia cardíaca, pero podría incrementar los niveles de angiotensina I y endotelina²⁹. El ecadotril es un inhibidor de la EPN y la experiencia inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido desalentadora. Su efecto se estudió en 223 enfermos con insuficiencia cardíaca grave comparándolo con placebo, administrado en 56 enfermos. A las 13 semanas de seguimiento se observaron 7 muertes y 2 pancitopenias en el grupo de ecadotril frente a ninguna en el de placebo³⁰. Con candoxatril se ha demostrado una mejoría hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero sus efectos beneficiosos desaparecen al cabo de 7-10 días de tratamiento³¹.

Inhibidores de vasopectidasas. Son un grupo de fármacos que inhiben de forma simultánea la EPN y la encima convertidora de la angiotensina II²⁹. El fármaco más representativo de este interesante grupo farmacológico es el omapatrilato siendo los resultados iniciales de su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca muy prometedores. En el estudio IMPRESS se comparó el efecto de omapatrilato frente a enalapril en 550 enfermos con insuficiencia cardíaca crónica. El objetivo del estudio era comparar la capacidad funcional, en la que no se observaron diferencias entre ambos fármacos, si bien omapatrilato producía una reducción significativa de la mortalidad / rehospitalización por insuficiencia cardíaca a medio plazo con respecto al tratamiento con lisinopril³². La experiencia conjunta de omapatrilato en diversas dosis frente a lisinopril ofrece resultados similares³³. Estos resultados intentaron corroborarse en un estudio de mortalidad incluyendo 5.770 enfermos con insuficiencia cardíaca y FE-VI < 30% (OVERTURE) en el que se comparó omapatrilato con enalapril. La mortalidad fue similar en ambos grupos y la combinación de mortalidad y hospitalización fue un 6% inferior en el grupo de omapatrilato (ns). Uno de los posibles problemas de este fármaco es la aparición de angioedema. Debido a la baja incidencia de este efecto, el problema se analizó en otro estudio (OCTAVE), que comparó en 25.000 pacientes hipertensos la incidencia de angioedema producida por omapatrilato y enalapril. La incidencia de angioedema en el grupo de omapatrilato fue del 2%, algo superior a la observada con enalapril. A pesar de los resultados iniciales prometedores, los resultados de los estudios OCTAVE y OVERTURE, presentados en la reunión del ACC en marzo de 2002, han sido desalentadores.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral. Las citocinas son proteínas producidas en las células endoteliales, linfocitos T y macrófagos juegan un importante papel en las respuestas inflamatoria e inmunológica y en la hematopoyesis. Entre ellas se encuentran las interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF α y TNF β). Estos factores están aumentados en la insuficiencia cardíaca y guardan relación con el peor pronóstico de los enfermos. En pacientes con insuficiencia cardíaca interleucinas y TNF α producen depresión de la contractilidad, disfunción endotelial, dilatación e hipertrofia ventricular, activación neurohormonal, apoptosis y aumento del catabolismo proteico y caquexia³⁴, por lo que su control podría ser beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. El etanercept es un fragmento soluble del receptor humano del TNF α obtenido por tecnología recombinante que se une a éste bloqueando sus efectos. En los estudios iniciales en humanos, el etanercept se administró por vía subcutánea en pacientes con insuficiencia cardíaca observándose una mejoría del remodelado ventricular a los 3 meses de tratamiento. Su efecto sobre la morbi-mortalidad a largo plazo se analizó en poblaciones amplias de pacientes (estudios RENAISSANCE y RECOVER) suspendiéndose los estudios después de la inclusión de más de 2.000 pacientes, por la imposibilidad de demostrar beneficio; de hecho, lo que se observó fue una tendencia al aumento de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

La pentoxifilina

Antagoniza las acciones del TNF α y en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática mejora los síntomas y el estado hemodinámico sin aumentar la mortalidad, si bien el reducido número de pacientes y el corto seguimiento no permite conocer su utilidad. En fase de estudio se encuentran diversos antagonistas de citocinas: toborina (TNF α), FR167653 (TNF α , interleucina-1 β).

Inotrópicos

La administración de fármacos inotrópicos en la insuficiencia cardíaca se ha relacionado con mejoría de los síntomas y la capacidad funcional, pero también con un aumento de la mortalidad a largo plazo (inhibidores de fosfodiesterasa III, xamoterol, vesnarinona). A pesar de ello, continua la investigación de nuevos inotrópicos con diferentes mecanismos de acción, entre los que se incluyen agonistas de los canales del calcio, activadores de los canales del sodio y sensibilizadores del calcio.

El levosimendán es un fármaco cuyo efecto inotrópico no implica un aumento de la concentración intracelular de calcio, sino un aumento de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio. Además, produce una acción vasodilatadora arteriovenosa, que se atribuye al bloqueo de los canales de potasio regulados por ATP³⁶. Administrado por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica agudizada, mejora las alteraciones hemodinámicas, reduce la estancia hospitalaria y los reingresos y se acompaña de una mejoría de la supervivencia a medio plazo. En el estudio LIDO se incluyeron 203 enfermos con insuficiencia cardíaca grave descompensada que fueron tratados de forma aleatoria con dobutamina o levosimendán. A los 6 meses de evolución la mortalidad en el grupo de levosimendán fue 6,8% y en el grupo de dobutamina 15,0%³⁵. En el estudio RUSLAN se comparó levosimendán frente a tratamiento convencional y placebo en 504 enfermos con insuficiencia cardíaca aguda post-infarto de miocardio. La mortalidad observada a medio plazo en el grupo de levosimendán fue 11,4% frente al 19,6% en el grupo de placebo³⁶. Resultados similares han sido demostrados en otros dos estudios comparativos frente a placebo o dobutamina³⁶. Por tanto, existen datos suficientes para recomendar su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada, en sustitución de la dobutamina. No obstante, el impacto clínico real a largo plazo de esta modalidad terapéutica está por determinar, y es objeto de nuevos ensayos clínicos.

Otros fármacos

El posible efecto beneficioso de otros fármacos con un mecanismo de acción diferente también está siendo analizado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Entre ellos se incluyen antagonistas de los receptores A1 de la adenosina (BF9714), carnitina, hormona del crecimiento, etoximir (antidiabético que bloquea la carnitina-palmitoil-transferasa), nepicastat (inhibidor de la dopamina- β -hidroxilasa que aumenta la síntesis y liberación de dopamina) y la L-tiroxina. Es poco probable que alguno de ellos suponga una aportación relevante en la práctica, al menos en poblaciones amplias de pacientes. La hormona de crecimiento produce, en enfermos con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada, una mejoría hemodinámica y funcional después de tres meses de tratamiento, pero los resultados todavía distan de ser concluyentes³⁷. La administración de eritropoyetina mejora la clase funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia, especialmente si existe insuficiencia renal, si bien la experiencia clínica actual es todavía muy escasa.

NUEVAS MÁQUINAS

Estimulación biventricular: resincronización

Un porcentaje apreciable de pacientes con insuficiencia cardíaca presenta trastornos de la conducción intraventricular (bloqueos de rama) avanzados, que impiden la sincronización óptima en la contracción de ambos ventrículos y se traduce en un mayor deterioro de la función ventricular³⁸. La resincronización consiste en la estimulación simultánea de ambos ventrículos, en pacientes con trastorno de conducción intraventricular avanzada. Con ello se logra una mejoría de la función ventricular que clínicamente se traduce en un aumento de la capacidad funcional³⁸. Los posibles candidatos incluyen la presencia de bloqueo de rama izquierda con QRS > 150 ms, además de disfunción ventricular grave (FEVI < 30%) y síntomas importantes (clase funcional III-IV) a pesar de un tratamiento médico bien ajustado. Una condición adicional es la respuesta adecuada de los segmentos miocárdicos que se pretenden estimular, por lo que el procedimiento es más efectivo en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico. Una de las críticas a los estudios iniciales es la implantación del sistema de resincronización en todos los pacientes, con lo que se desconoce el posible impacto desfavorable de la propia implantación del sistema de estimulación. Su beneficio clínico a largo plazo está en proceso de investigación en múltiples ensayos clínicos, de los cuales destacan el COMPANION y el PACMAN cuyo objetivo es analizar si la resincronización ventricular reduce la morbi-mortalidad.

Desfibriladores automáticos implantables

Constituyen sin duda el método de tratamiento más eficaz en la prevención secundaria de muerte súbita³⁹, por lo que deben considerarse indicados en pacientes con antecedentes de fibrilación ventricular o taquicardias ventriculares sintomáticas, siempre que éstas no sean secundarias a una causa corregible (p.ej.: isquemia aguda, alteraciones electrolíticas, intoxicación por fármacos) y que la situación del paciente no sea terminal. En pacientes con insuficiencia cardíaca sin arritmias letales previas su utilidad se estudió en el estudio MADIT-2⁴⁰. En este estudio se incluyeron 1.232 pacientes con infarto previo NO revascularizado en los 3 meses previos a la inclusión y fracción de eyección inferior a 30%. Durante un período de seguimiento de 20 meses, la mortalidad en el grupo de desfibrilador fue del 14,2% y en el grupo sin desfibrilador del 19,8%. A pesar de los resultados impresionantes de este estudio, es poco probable que los resultados puedan traducirse en un

cambio drástico en la actitud práctica, debido al coste asociado. Por otra parte, es necesario recordar una vez más que los factores principales asociados con la muerte súbita son la isquemia miocárdica, el deterioro de la función ventricular y las alteraciones electrolíticas, teniendo como marcadores las arritmias. En el estudio MADIT-2 se excluyeron los pacientes con revascularización percutánea o quirúrgica en los 3 meses previos a la inclusión. En otro estudio (CABG), se incluyeron 900 pacientes sometidos a cirugía de revascularización distribuyéndolos aleatoriamente para implantación de desfibrilador. La mortalidad al final de un seguimiento medio de 36 meses fue similar en ambos grupos⁴¹. En el estudio CAT, más modesto, la implantación de desfibrilador en pacientes con miocardiopatía dilatada, no isquémica, tampoco redujo la mortalidad⁴². Por tanto, es necesario identificar los subgrupos de pacientes que realmente pueden y deben beneficiarse de la implantación de un desfibrilador⁴³.

Sistemas de ayuda circulatoria mecánica

Diversos sistemas de ayuda circulatoria mecánica pueden ser útiles como puente al trasplante cardíaco o en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (shock) potencialmente reversible (miocarditis, post-cirugía con circulación extracorpórea). En los últimos años han mejorado notablemente los sistemas disponibles. Una alternativa es el corazón artificial, todavía en fase de investigación pero con resultados prometedores, de forma que en un futuro próximo puede constituir una alternativa al trasplante cardíaco^{44,45}. Por otra parte, el trasplante cardíaco es una forma de tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal que permite mejorar la calidad de vida y probablemente prolongarla^{1,46}; la mayor limitación es la carencia de órganos, de forma que el número de trasplantes anuales en el mundo probablemente no es muy superior a los 3.000. Deben considerarse posibles candidatos a trasplante cardíaco los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, refractaria al tratamiento médico y sin otras posibilidades de tratamiento (revascularización etc.). Una opción para superar el problema de la carencia de los donantes necesarios se centraba en los xenotrasplantes (trasplantes de órganos de animales), opción que por el problema de las posibles zoonosis parece no tener mucho futuro a corto plazo, a pesar de lo avanzado de la investigación.

ANGIOGÉNESIS

La isquemia miocárdica constituye una de las principales causas de deterioro de la función ven-

tricular, y la formación de nuevos vasos sanguíneos que irrigen áreas de miocardio isquémico, sin otras posibilidades de revascularización, ha sido objeto de investigación durante años, estando ya disponibles resultados iniciales de su aplicación clínica. Existen tres procesos biológicos relacionados con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos denominados vasculogénesis, arteriogénesis y angiogénesis⁴⁷, que hacen referencia, respectivamente, a la formación de nuevos vasos sanguíneos en general (p.ej.: en el embrión), de arterias (p.ej.: desarrollo de colaterales) y de nuevos capilares sin capa media (p.ej.: en la zona preinfarto). Los dos últimos procesos han sido demostrados en condiciones experimentales y en pacientes con cardiopatía isquémica⁴⁸, siendo dependientes de múltiples factores entre los que se incluye la isquemia, la respuesta inflamatoria y el estímulo de factores de crecimiento^{47,49,50}. Es precisamente mediante la administración intracoronaria, en infusión única o repetida, o bien mediante la inyección directa en el miocardio de factores de crecimiento en la zona isquémica, como se comienzan a obtener los primeros resultados clínicos aceptables⁵¹.

En uno de los estudios más notables se comparó frente a placebo la eficacia de una proteína angiogénica (vascular endothelin growth factor) en pacientes con miocardio isquémico pero viable⁵². La infusión intracoronaria del factor de angiogénesis durante 4 horas se acompañó de una mejoría significativa del tiempo de ejercicio a los tres meses de tratamiento. Un factor clave en los resultados fue la selección de los pacientes, siendo necesario que exista miocardio isquémico pero viable, ya que la neoangiogénesis en tejido necrosado o fibrótico no se acompaña de una mejoría funcional.

Una alternativa a la administración directa de factores de crecimiento es la administración de los genes que regulan los propios factores de crecimiento. En el estudio AGENT⁵³ se administró, por vía intracoronaria un adenovirus con capacidad para aumentar la expresión del factor de crecimiento FGF-4 a pacientes con isquemia miocárdica crónica. El resultado fue un aumento de la capacidad función y una mejoría de la función ventricular.

Los resultados iniciales con factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis son esperanzadores, pero existen todavía innumerables dudas acerca de cuales son los factores de crecimiento más adecuados, la forma de administración, la selección de pacientes, los resultados a largo plazo, los efectos secundarios y la interferencia con otros fármacos incluyendo la aspirina, las estatinas y los i-ECA (fármacos todos ellos que presentan propiedades antiinflamatorias).

TRASPLANTE DE MIOCITOS

La pérdida de tejido contráctil, generalmente secundario a necrosis miocárdica, constituye uno de los factores más frecuentes e importantes en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. La restauración del miocárdico necrótico puede conseguirse mediante el trasplante de células o bien mediante la estimulación de la formación de nuevas células miocárdicas que reemplacen el miocardio dañado^{54,55}. A pesar de las múltiples incógnitas sobre este tipo de terapéutica, los resultados iniciales en pacientes con infarto de miocardio son muy prometedores, habiéndose comprobado una mejoría notable de la función ventricular después del trasplante de células musculares autólogas, tratadas *in vitro* con diversos factores de crecimiento⁵⁶. El trasplante de células podría ser de varios tipos, incluyendo células no contráctiles con potencial de diferenciarse (células fetales o embrionarias, células madre autólogas del tejido hematopoyético) y células musculares contráctiles (lisas, cardíacas o esqueléticas). Las primeras presentan varios problemas, fundamentalmente el ético, por lo que la investigación avanza más rápido en la utilización de células musculares del propio receptor. El procedimiento técnico incluye la obtención del tejido muscular del paciente, el cultivo de las mismas con factores de crecimiento y la posterior siembra mediante inyección directa en los segmentos miocárdicos seleccionados. Otra opción podría ser la utilización de médula ósea autóloga, con gran capacidad de diferenciación específica.

NUEVOS MIOCITOS

Uno de los hallazgos recientes más sorprendentes es la evidencia de mitosis y proliferación de miocitos en el corazón adulto. Este sorprendente hallazgo ha sido comprobado en pacientes con insuficiencia cardíaca severa⁵⁵ así como después de un infarto agudo de miocardio⁵⁷, localizándose en esta patología en la zona limítrofe del tejido sano con el necrótico. Las células con mitosis podría ser cardiomiocitos residentes o bien miocitos derivados de células madre circulantes que a su vez serían estimuladas por concentraciones elevadas de citokinas^{57,58}. En este caso, probablemente, el índice espontáneo de mitosis es insuficiente como para suponer un mecanismo de compensación natural importante en situaciones patológicas, pero ofrece la posibilidad de nuevas intervenciones terapéuticas, con objetivos no explorados hasta el momento. Estas podrían incluir la estimulación de la migración y diferenciación de las células madre o de células precursoras, de la capacidad mitótica de cardiomiocitos o ambas estrategias. En cualquier caso, la regeneración de miocitos suponen

uno de los desafíos científicos más apasionantes en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca.

TERAPIA GÉNICA

En la actualidad se han obtenido resultados experimentales muy interesantes modulando el ciclo intracelular del calcio y la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos. Para disminuir la concentración intracelular de Ca durante la diástole, responsable de la disfunción diastólica y de la necrosis celular, se han utilizado estrategias que aumentan: a) la expresión del gen (NCX1) y actividad del intercambiador Na-Ca de la membrana celular cardíaca, y b) la actividad de la ATPasa Ca-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA-2). Recientemente se ha demostrado que los bloqueantes β -adrenérgicos aumentan la expresión de la SERCA-2. Dado que la actividad de la SERCA-2 es inhibida por el fosfolambano, otra posibilidad es reducir su actividad o utilizar inhibidores o anticuerpos contra el mismo. A nivel de la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos se ha aumentado la expresión de los receptores β 2-adrenérgicos y la actividad de la adenilato ciclasa y de la proteína Gs e inhibido la actividad de la protein cinasa del receptor β -adrenérgico (β ARK1) que juega un papel fundamental en los procesos de desensibilización de dichos receptores (este último efecto lo realizan los bloqueantes β -adrenérgicos). Sin embargo, no podemos predecir cuando estos experimentos podrán llevarse a la práctica clínica, aunque es muy poco probable que en los próximos 10 años estas nuevas opciones de tratamiento constituyen una realidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
2. Packer M, Cohn J: Consensus recommendations for the management of Chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 82: 2A1-38.
3. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP y cols.: For the OSCUR investigators Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
5. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A y cols.: Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
6. Volpi A, De Vita A, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F y cols.: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-29.

7. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA y cols.: 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.
9. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD y cols.: For the SHEP Cooperative Research Group: prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-6.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
12. 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.
13. Members of the CAPRICORN Steering Committee on behalf of the investigators and committees: CAPRICORN. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
14. Cleland J, Komajda M: Management of Heart Failure: from guidelines to clinical practice. Euro Heart Survey. European Congress Cardiology. 2001.
15. Chapman DB, Torpy J: Development of a heart failure center. A medical center and cardiology practice join forces to improve care and reduce costs. *Am J Man Care* 1997; 3: 431-7.
16. Anguita M, Valles F: ¿Quién debe tratar la insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 815-8.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y cols.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
18. Michael M: Givertz, Manipulation of the Renin-Angiotensin System. *Circulation* 2001; 104: e14-e18.
19. Burnier M: Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904-12.
20. Struthers AD: Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: 47-54.
21. Pitt B, Poole-Wilson Ph, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ y cols.: On behalf of the ELITE II investigators: effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study. ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
22. Val heft. Cohn J: ValHeft trial. Valsartan in chronic congestive heart failure. AHA scientific sessions. Dallas. 2000.
23. Schrier RW, Abraham W: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
24. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999; 77: 364-76.
25. Lüscher TF, Barton M: Endothelins and Endothelin Receptor Antagonists: Therapeutic Considerations for a Novel Class of Cardiovascular Drugs. *Circulation* 102: 2434-40.
26. Mylona P, Cleland JG, for the Cardionet Editorial Team: Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 197-200.
27. Levin EL, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
28. Mills RM, Le Jemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA y cols.: Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-62.
29. Corti R, Burnett J, Jr, Rouleau JL, Ruschitzka F, Lüscher T: Vasopeptidase Inhibitors. A New Therapeutic Concept in Cardiovascular Disease? *Circulation* 2001; 104: 1856-62.
30. Cleland J, Swedberg K: Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecdatriil in Heart failure. *The Lancet* 1998; 351: 7.
31. Westheim AS, Bostrom P, Cristensen CC, Parikka H, Rykke EO, Toivonen L: Hemodynamic and neuroendocrine effect of candoxatril and frusemide in mild stable chronic Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1794-801.
32. Rouleau JL, Pfeffer MA, Steward DJ y cols.: Comparison of the vasopeptidase inhibitor omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure. IM-PRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-20.
33. Ikram H, McClean DR, Mehta S y cols.: Long-term beneficial hemodynamic and neurohormonal effects of vasopeptidase inhibition with omapatrilat in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 32: 2 (Supl. A): 185A.
34. Feldman, AM, Combes A, Wagner D y cols.: The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-44.
35. Follath F: Efficacy and tolerance of iv levosimendan compared with dobutamine in patients with severe low-output Heart failure. Results of the LIDO study. *Circulation* 1999; 100: Supl. 1: I-646.
36. Figgitt D, Gillies P, Goa K: Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
37. Fazio S Domenico Sabatini D, Capaldo B, Vigorito A, Giordano A y cols.: A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996; 334: 809-14.
38. Auricchio A, Stellbrink C, Block M y cols.: For the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group: effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
39. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators: 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.
40. Moss A, Zareba W, Hall J, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS y cols.: 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.
41. Bigger T: For the Coronary Artery By-pass Graft (GABG) Patch Trial: CABG prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk of ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
42. Bänsch D, Antz M; Boczor S, Volkmer M, MD, Tebbenjohanns J, Seidl K y cols.: Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. The cardiomyopathy trial. *Circulation* 2002; 105: 1453-8.
43. Hayes DL, Zipes DP: Cardiac pacemakers and cardioverter defibrillator. En: Braunwald E, Zippes DP, Libby P, Eds. Heart diseases. WB saunders. Philadelphia 2001; 775-814.
44. Robert C, Bourge R, Gelijs A, Griffith B, Ray E. Hershberger RE, Hunt S, MD, Kirklin J y cols.: Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design. *J Am Coll Cardiol* 2001: 340-70.
45. Westaby S, Banning AP, Jarvik R y cols.: First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet* 2000; 356: 900-3.
46. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Report 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 611-26.

47. Simons M, Bonow RO, Chornos NA, Cohen DJ, Giordano FJ, Hammond K y cols.: Clinical Trials in Coronary Angiogenesis: Issues, Problems, Consensus. An Expert Panel Summary. *Circulation* 2000; 102: e73-86.
48. Gibson CM, Ryan K, Sparano A y cols.: Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis. *Am Heart J* 1999; 137: 169-79.
49. Li J, Post M, Volk R y cols.: PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 49-55.
50. Jones MK, Wang H, Peskar BM y cols.: Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5: 1418-23.
51. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER y cols.: Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100: 1865-71.
52. Henry T: The VIVA trial. *Circulation* 1999; 100: 570-5.
53. Grines C. The Angiogenic GENE Therapy (AGENT) Trial. *Am Coll Cardiol Sessions* 2001.
54. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S y cols.: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-9.
55. Kajstura J, Leri A, Finat N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P: Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8801-5.
56. Doevendans P, Taylor DA, Fukuda F, Asahara T: Towards cellular transplantation. Congress of the European Society of Cardiology. Stockholm. 2001.
57. Beltrami P, Urbanek K, Shao-Min Yan KJ, Finato N, Bussani R y cols.: Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750-7.
58. Fallon J, Reid S, Kinyamu R y cols.: *In vivo* induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14686-91.