

Almanac 2013: Las Revistas de las Sociedades Nacionales presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

## Insuficiencia cardíaca

**Andrew L. Clark**

Este artículo fue publicado en Heart 2013;0:1-5. doi:10.1136/heartjnl-2013-304761, y es reproducido y traducido con autorización

### Epidemiología, auditoría y guías

La Auditoría Nacional de Insuficiencia Cardíaca sigue siendo un recurso invaluable para comprender el manejo de la insuficiencia cardíaca en Inglaterra y Gales. El informe más reciente<sup>(1)</sup> describe algo más de 37.000 hospitalizaciones. Coincidiendo con publicaciones previas, menos de la mitad de los pacientes fueron manejados en salas de cardiología; sin embargo, los que sí lo hicieron tuvieron una mejor evolución; tras el alta, la mitad fue derivada a cardiólogo para su seguimiento, presentando también mejores resultados. Una innovación que se hizo en esta auditoría fue publicar el análisis a nivel hospitalario. Aunque sería ingrato mencionar nombres, es muy llamativo ver la variabilidad de los índices de uso de herramientas tan básicas como la ecocardiografía, la disponibilidad de un cardiólogo para manejar a los pacientes y la tasa de prescripción de diferentes medicamentos.

Los estudios muestran que durante los seguimientos prolongados, los pacientes manejados por especialistas en insuficiencia cardíaca –incluyendo “enfermeros especializados en insuficiencia cardíaca”– son más propensos a tratarse con la medición apropiada y a dosis apropiadas, tienen tasas de (re)internación hospitalaria más bajas y tienden a tener un mejor pronóstico<sup>(2)</sup>. Existen pruebas razonables que indican que mejoran los resultados si parte de la intervención multidisciplinaria se realiza en el domicilio<sup>(3)</sup>. Existe una fuerte evidencia que indica que las clínicas de especialistas reducen el riesgo de readmisión con insuficiencia cardíaca inmediatamente después de un ingreso índice<sup>(4)</sup>.

El clínico también dispone de las guías de insuficiencia cardíaca publicadas por el Instituto Nacio-

nal para la Salud y Excelencia de los Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)<sup>(5,6)</sup> y las normas de calidad correspondientes<sup>(7)</sup>. Las normas NICE establecen claramente a qué deben apuntar las prestaciones del Servicio Nacional de Salud (NHS) en Inglaterra y Gales. Junto con el análisis del nivel hospitalario que surge de la auditoría, las normas de calidad deben dar a los equipos clínicos las armas necesarias para discutir la atención de los pacientes en los Servicios de Insuficiencia Cardíaca con los equipos gerenciales, tanto en atención primaria como secundaria.

Sin embargo, queda cada vez más claro que es improbable que los sistemas utilizados para manejar la insuficiencia cardíaca en la actualidad vayan a ser adecuados en el futuro: un estudio realizado en Estados Unidos<sup>(8)</sup> predice que los costos que representa el manejo de la insuficiencia cardíaca ascenderán a más del doble para 2030, fundamentalmente debido al envejecimiento de la población. Los servicios de salud no tienen una capacidad infinita para asistir números cada vez mayores de pacientes. Parte de la solución tendrá que ser aumentar la eficiencia del uso de los limitados recursos, pero, ciertamente, otro importante aporte será la reducción del riesgo de que aparezca una insuficiencia cardíaca. Algo que puede dar un cierto alivio a los médicos: ¡El café parece ofrecer algo de protección!<sup>(9)</sup>.

Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en 2012, tratan en conjunto el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica<sup>(10)</sup>. Siguen destacando el papel central que juega el péptido natriurético para el diagnóstico, algo de lo que todavía no se dispone universalmente en el Reino Unido, pero que constituye una parte

---

Recibido el 31 de julio de 2013.

Aceptado el 4 de agosto de 2013.

Correspondencia: Profesor Andrew L. Clark. Academic Cardiology, Hull York Medical School, Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham HU16 5JQ, UK. Correo electrónico: a.l.clark@hull.ac.uk

Traducción: Dra. Trinidad Ott

clave de las recomendaciones de NICE. Las guías destacan que actualmente se debe considerar a los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoïdes como parte del tratamiento estándar de quien se presente con una insuficiencia cardíaca sintomática, debiendo usarlos preferentemente a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina como terapia que se agrega a los inhibidores de la ECA y los betabloqueantes.

### Insuficiencia cardíaca aguda

Durante muchos años la investigación sobre insuficiencia cardíaca se ha concentrado en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y hubo muy pocos avances en el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda. Es difícil registrar pacientes para estudios con insuficiencia cardíaca aguda: los pacientes se presentan en agudo, a menudo en el medio de la noche, y frecuentemente están en muy malas condiciones. Sin embargo, están apareciendo ensayos clínicos que comienzan a cuestionar el manejo “estándar” de la insuficiencia cardíaca aguda.

Entre los desencadenantes comunes que motivan una internación hospitalaria por insuficiencia cardíaca se incluyen las enfermedades intercurrentes, los eventos isquémicos o las arritmias. Entre las listas de precipitantes a menudo se cita también el “medioambiente”, sin más especificaciones sobre a qué se podría referir; ahora tenemos algo de evidencia sólida al respecto. En un metaanálisis, Shah y colaboradores<sup>(11)</sup> hallaron relaciones muy fuertes entre el riesgo tanto de hospitalización por insuficiencia cardíaca como de muerte, con muchos contaminantes ambientales, como monóxido de carbono, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y partículas en suspensión. Hay un interés claro de salud pública por reducir la contaminación ambiental; ahora podemos percibir las consecuencias económicas de la polución ambiental en términos de las internaciones por insuficiencia cardíaca.

### Manejo de la volemia

La información que surge de la auditoría nacional sugiere que cerca de la mitad de los pacientes que ingresan a los hospitales con insuficiencia cardíaca tienen una retención de líquidos moderada o severa. El manejo tradicional ha sido el de la restricción de líquidos (a menudo con restricción de sal), pero hay curiosamente poca evidencia que muestre que este tratamiento sea efectivo. En un estudio pequeño pero interesante, Aliti y colaboradores<sup>(12)</sup> compararon 75 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente a un esquema de tratamiento que incluía una reducción radical de líquidos (800 mL/día) y po-

bre en sodio (800 mg/día) o un esquema sin dichas restricciones. Las restricciones en la dieta no tuvieron ningún efecto sobre los resultados clínicos (particularmente sobre la pérdida de peso y las tasas de reinternación a los 30 días), pero la restricción de líquidos sí llevó a una mayor aparición de sed. Si bien no se trata ciertamente de una evidencia definitiva, cuestiona la práctica estándar y justifica la realización de ensayos de mayor tamaño.

La terapia estándar para la retención de líquidos es el uso de diuréticos intravenosos, a menudo recurriendo al uso de infusiones durante varios días. Se podría utilizar la ultrafiltración para extraer líquido más rápidamente. Un ensayo inicial de 200 pacientes sugiere que la ultrafiltración podría reducir la necesidad de consultas a emergencia con insuficiencia cardíaca hasta tres meses después del alta comparado con la terapia estándar<sup>(13)</sup>. En CARESS-HF, sin embargo, se estudiaron los efectos de la ultrafiltración en 188 pacientes con una combinación de retención de líquidos debido a insuficiencia cardíaca y empeoramiento de la falla renal. El punto final primario fue la creatinina, y la pérdida de peso a las 96 horas. Tal vez resulte sorprendente observar que la función renal se deterioró más en el grupo de ultrafiltración que en el que recibió terapia estándar. No hubo diferencia entre los grupos, ya sea en la mortalidad o en la tasa de reingresos a los 90 días.

Es difícil saber cómo interpretar estos datos. Los pacientes en CARESS-HF difirieron de los de UNLOAD al presentar un riesgo mucho mayor debido a su insuficiencia renal de base. Pese a que al ingresar al ensayo los pacientes tenían una “congestión persistente” y un empeoramiento de su función renal (creatininemia media al ingreso al ensayo de 180 µmol/L), los que fueron distribuidos aleatoriamente a terapia estándar perdieron más de 4 kg de peso, sin cambios en la creatinina a las 96 horas. Los que fueron destinados al grupo de ultrafiltración tuvieron una pérdida de peso similar. Puede ser sencillamente que la elevación de la creatinina de alrededor de 20 µmol/L con la ultrafiltración representara hemoconcentración más que reflejar algún cambio de importancia en la función renal. La ultrafiltración ofrece la esperanza de una remoción más rápida de líquido en aquellos pacientes que se presentan con insuficiencia cardíaca (la mediana de estadía hospitalaria para la retención de líquidos se mantiene en alrededor de 11 días), pero aún no se ha definido cuál es exactamente su papel.

### Relaxina

Ha habido mucho entusiasmo en torno a la serorelaxina, la relaxina-2 humana recombinante. La relaxi-

na es conocida fundamentalmente por su efecto en el embarazo, ya que provoca vasodilatación arterial con poco efecto sobre la venodilatación. Un pequeño ensayo para búsqueda de dosis sugirió que tal vez pudiera provocar un alivio más rápido de la disnea en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, sugiriendo que pudiera mejorar el resultado<sup>(14)</sup>. En el ensayo RELAX-AHF<sup>(15)</sup> se distribuyeron en forma aleatoria 1.161 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda para recibir infusiones de placebo o serelaxina durante 48 horas. Los pacientes tratados con serelaxina tuvieron una mejora modesta de su sed de aire, pero solo en una de dos escalas utilizadas. Sin embargo, lo más interesante es que hubo una reducción de la mortalidad a los seis meses en el grupo de serelaxina comparado con placebo.

No queda claro todavía cómo se va a traducir esto en la práctica clínica. Si bien la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos le ha dado a la serelaxina la designación de “terapia revolucionaria” (Breakthrough Therapy)<sup>(16)</sup>, sugiriendo que creen que representa una “mejora sustancial con respecto a las terapias disponibles a la fecha”, los datos de RELAX-AHF no son convincentes. Hubo solo un pequeño número de eventos; la serelaxina pareció no tener ningún efecto sobre los otros eventos y se comparó con placebo (no con otro vasodilatador como el nitrato). No obstante ello, si se confirman los resultados en otros ensayos, la serelaxina puede representar el primer avance importante para tratar la insuficiencia cardíaca aguda en muchos años.

### Inhibición de la neprilisina

LCZ696 es el primer medicamento de una nueva clase denominada ARNI (por su sigla en inglés), es decir, se trata de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartán) combinado con un inhibidor de la neprilisina. La neprilisina es la enzima responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos, por lo que al bloquearla se aumenta la cantidad de péptido natriurético en la circulación. En el ensayo PARAMOUNT<sup>(17)</sup> se distribuyeron al azar 301 pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección normal para recibir el inhibidor combinado o valsartán solo. Los que recibían LCZ696 tuvieron una mayor disminución de la pro hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral a las 12 semanas (un efecto se perdía a las 36 semanas), y mejoría sintomática. Es probable que estos resultados positivos justifiquen un estudio a gran escala, si bien habrá problemas en determinar con qué se comparará el LCZ<sup>(18)</sup>.

### Levosimendán

Finalmente se publicaron los resultados de los estudios REVIVE (ocho años después de ser presentados por primera vez), donde se estudiaron los efectos de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda<sup>(19)</sup>. Levosimendán es un medicamento que sensibiliza el calcio y tiene efectos inotrópicos y vasodilatadores. Al principio hubo un gran entusiasmo con respecto a su posible papel en la insuficiencia cardíaca aguda, y en REVIVE hubo una mayor probabilidad de que hubiera una mejora clínica con levosimendán. Sin embargo, hubo un riesgo aumentado de muerte, si bien no significativo, en el grupo levosimendán.

La demora en la publicación permite destacar un tema muy importante en referencia a los ensayos clínicos, a saber: los ensayos neutros o negativos tal vez no se notifiquen. Levosimendán ha estado ampliamente disponible en Europa, pero es posible que quienes lo usan no reconozcan sus efectos potencialmente nocivos. Quienes diseñan y llevan adelante los ensayos clínicos tienen una obligación moral de publicar sus datos: los pacientes, después de todo, han acordado participar en ensayos clínicos considerando que los resultados pueden beneficiar a otras personas<sup>(20)</sup>.

### Insuficiencia cardíaca crónica

#### Ivabradina

El estudio SHIFT<sup>(21)</sup> sugirió que el agregado de ivabradina, un agente que enlentece la frecuencia cardíaca al inhibir la despolarización del nodo sinusal, mejora los resultados en los pacientes con insuficiencia cardíaca a causa de una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca  $\geq 70/\text{min}$ . El beneficio que se observó fue fundamentalmente una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero un análisis *post hoc* sugería que podría haber un beneficio en la sobrevida para los pacientes que tienen una frecuencia cardíaca de reposo  $\geq 75/\text{min}$ <sup>(22)</sup>.

Una única valoración tecnológica emprendida por NICE<sup>(23,24)</sup> recomienda ivabradina como agregado a la terapia para los pacientes con una frecuencia cardíaca de reposo  $\geq 75/\text{min}$  que ya están en terapia estándar (incluyendo un betabloqueante apropiado a la dosis máxima tolerada), pero luego sugiere que la ivabradina solo debe iniciarse si la indica un especialista en insuficiencia cardíaca. La necesidad de que la recete un especialista apunta a atender la gran preocupación de que pudiera ser vista como una alternativa aceptable a los betabloqueantes, cuando en realidad la evidencia que indica que

los betabloqueantes mejoran la supervivencia es abrumadora.

El análisis de la ivabradina pone de relieve la potencial importancia de la reducción de la frecuencia cardíaca como objetivo terapéutico. Una estimulante reinterpretación de los datos del ensayo DIG sugiere que la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal produjo una reducción similar en el punto final utilizado en el estudio SHIFT, a saber: muerte cardiovascular o internación posivabradina, siendo el efecto una reducción de la hospitalización más que un aumento de la supervivencia<sup>(25)</sup>. Si bien la digoxina es utilizada de forma muy variable en estos días, es posible que tengamos que reconsiderar su indicación y usarla como agente reductor de la frecuencia cardíaca.

### Aliskiren

La inhibición del sistema renina-angiotensina-alosterona (SRAA) ha sido la piedra angular del manejo de la insuficiencia cardíaca durante décadas. Si bien los lineamientos generales del sistema son bien conocidos, la totalidad de las ramificaciones del SRAA están todavía por definirse. Por ejemplo, la angiotensina II (Ang II) puede ser degradada por ECA2 para dar Ang 1-7, que en sí misma tiene actividad biológica<sup>(26)</sup>. Hay muchos objetivos potenciales disponibles en este sistema. Uno de ellos ha sido el paso inicial de la cascada, la inhibición de la actividad enzimática de la renina misma.

Aliskiren es un inhibidor directo de la renina. Los primeros trabajos sugerían que podría tener un efecto más profundo sobre la supresión de la producción del péptido natriurético que la terapia estándar<sup>(27)</sup>, y su capacidad de evitar cualquier escape a la inhibición de la ECA lo hace un agente atractivo. Sin embargo hubo dos ensayos que arrojan dudas en cuanto a su eficacia. En el ensayo ALTITUDE<sup>(28)</sup> se distribuyeron en forma aleatoria 8.561 pacientes con diabetes, nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular, o ambos, para recibir aliskiren o placebo además de la terapia estándar. El ensayo fue interrumpido precozmente luego de un análisis de eficacia provisional y sugirió (si bien no era estadísticamente significativo) que aliskiren podría resultar nocivo. En el estudio ASTRONAUT<sup>(29,30)</sup> se distribuyeron al azar 1.639 pacientes a recibir aliskiren o placebo unos cinco días después de un ingreso índice por insuficiencia cardíaca, también aquí agregado a la terapia estándar. No hubo efecto sobre los principales indicadores, muerte cardiovascular o rehospitalización con insuficiencia cardíaca a los seis y doce meses, pero sí una clara señal de que aliskiren podría ser deletéreo en pacientes con diabetes.

El estudio ATMOSPHERE<sup>(31)</sup> es bastante diferente. Es un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica debida a disfunción sistólica con un aumento del nivel del péptido natriurético. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria a recibir aliskiren o enalapril, o ambos. Hay menos pacientes con diabetes (alrededor de un tercio), y la función renal está considerablemente menos deteriorada en los pacientes del ensayo ATMOSPHERE que en los del estudio ALTITUDE<sup>(32)</sup>. Los resultados del ensayo ATMOSPHERE deberían dar una explicación mucho más profunda en cuanto al posible papel del aliskiren: ciertamente es posible que tenga cabida como alternativa al bloqueo convencional del SRAA más que como un agregado.

### Antagonistas de la aldosterona

El problema de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (ICFEN o HeFNEF por su sigla en inglés) sigue siendo complejo. A pesar de su aparente frecuencia en los estudios epidemiológicos, la definición clínica de esta entidad ha probado ser difícil, y todavía no hay ningún ensayo clínico que demuestre beneficios convincentes de cualquier estrategia de tratamiento. Otra decepción fue la espironolactona. En pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica, no hay duda que los antagonistas de los mineralocorticoides ayudan a mejorar la función cardíaca, los síntomas y la supervivencia<sup>(33)</sup>. Se podría pensar que los antagonistas de los mineralocorticoides fueran particularmente propensos a actuar sobre HeFNEF gracias a sus propiedades antifibróticas. Sin embargo, en el estudio Aldo-DHF, realizado en 422 pacientes con HeFNEF, la espironolactona no tuvo ningún efecto sobre la capacidad de ejercicio, los síntomas o la calidad de vida<sup>(34)</sup>. El nivel de la pro hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral en los pacientes incluidos en el estudio tuvo una media de tan solo 158 ng/L, lo que sugiere que nuevamente, como en otros estudios, los pacientes incluidos en este ensayo de HeFNEF realmente no tienen insuficiencia cardíaca o, si la tienen, son pacientes que tienen un pronóstico intrínsecamente bueno.

### Terapia con dispositivos y monitoreo

#### Monitoreo a distancia

Ha sido mucho el entusiasmo por hacer un seguimiento a distancia, particularmente entre los administradores, que lo ven como una manera de reducir las internaciones de los pacientes con enfermedad crónica. El papel del monitoreo a distancia de este tipo de pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido

muy discutido. Si bien los primeros estudios sugerían que podría ser sumamente beneficioso, ensayos más recientes han sido mucho menos positivos, tal vez debido a los avances logrados en el estándar de cuidado contra el que se comparaba el telemonitoreo.

Es posible que el mayor aprovechamiento del monitoreo a distancia sea un seguimiento selectivo e intensivo durante períodos de alto riesgo, como ser inmediatamente después del alta hospitalaria. En un metaanálisis de ensayos que incluyeron a 6.000 pacientes, Pandor y colaboradores<sup>(35)</sup> hallaron que el monitoreo a distancia, luego de un ingreso con insuficiencia cardíaca, se acompañó de una mejor supervivencia, particularmente cuando el manejo habitual no fue bueno.

### Desfibriladores

Habitualmente se piensa que los choques apropiados o inapropiados de un cardiófibrilador implantable (CDI) en pacientes con insuficiencia cardíaca empeoran el pronóstico<sup>(36)</sup>. La causa más común de choques inapropiados es la fibrilación auricular con una respuesta ventricular rápida; además, cada vez hay más evidencia de que la estimulación antitaquicardia puede tratar la taquicardia ventricular sin necesidad de dar un choque. Según surge del ensayo MADIT-RIT<sup>(37)</sup>, las técnicas de programación que aumentan la estimulación antitaquicardia y retrasan las descargas del CDI disminuyen el riesgo de choques inapropiados. En el grupo con este tipo de programación la mortalidad por todas las causas se redujo a la mitad.

Lo curioso es que en un estudio de cohorte de 1.698 pacientes, Deyell y colaboradores<sup>(38)</sup> no encontraron ninguna asociación entre las descargas inapropiadas del CDI y un resultado adverso. Por el contrario, una descarga apropiada se acompañó de un “hazard ratio” (HR) de 3,11 para el punto final combinado de muerte y trasplante. Las razones de esa discrepancia no son claras: tal vez esté vinculado al hecho de que los pacientes de la cohorte de Deyell tenían sintomatología menos severa y eran mayores las probabilidades de que estuvieran recibiendo terapia betabloqueante. Sin embargo, independientemente de las implicancias pronósticas, al reducir los choques inapropiados la programación óptima de los CDI mejora la calidad de vida de los pacientes al reducir el riesgo de choques, que siempre son desagradables.

### Terapia de resincronización cardíaca

El otro dispositivo principal para la insuficiencia cardíaca es, por supuesto, el marcapaso de resincronización cardíaca (CRT). Si bien ha sido probado

que aumenta la expectativa de vida de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular sistólica, en ritmo sinusal y con bloqueo de rama izquierda, sigue habiendo controversias. Muchos autores están convencidos de que los pacientes con fibrilación auricular u otras formas de defectos de la conducción podrían beneficiarse, aunque de los ensayos clínicos no se desprenden evidencias para sustentar estas creencias<sup>(39,40)</sup>. Un tema recurrente en particular es el concepto de “respondedor”: se dice que alrededor de un tercio de los pacientes no responden a la CRT basándose ya sea en su sintomatología o en algún índice ecocardiográfico de función ventricular izquierda. El subtexto es que podría haber algunos pacientes con indicaciones convencionales para CRT a los que tal vez habría que negar el tratamiento, y otros sin ninguna indicación que podrían beneficiarse sobre la base de alguna medida preoperatoria de disincronía.

Como destaca Witte<sup>(41)</sup>, si se desactiva un dispositivo CRT en alguien que supuestamente no responde, se produce un empeoramiento hemodinámico<sup>(42)</sup>. La definición de “respondedor” en términos de cambios sintomáticos, o peor, una medida sustituta como el volumen del ventrículo izquierdo, está condenada a fracasar; no podemos saber qué habría pasado al paciente si no hubiera tenido el aparato. Resulta interesante destacar que aparentemente hay una relación inversa entre la duración de los síntomas de insuficiencia cardíaca antes de la implantación de CRT y la supervivencia posterior, particularmente en aquellos casos en los que hay función renal anormal<sup>(43)</sup>. Este hallazgo ciertamente era de esperar: cuanto antes intervengamos en la historia natural de la enfermedad, mayor será el efecto probable. Sin embargo, efectivamente se destaca la necesidad de pensar en implantar CRT en pacientes con síntomas menos severos si presentan bloqueo de rama izquierda<sup>(44)</sup>, en vez de esperar a que empeoren cuando tendrán menos que ganar.

El estudio BLOCK-HF también concluye en el beneficio de la implantación temprana de CRT; en este trabajo se estudiaron pacientes con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo y una indicación convencional para implante de marcapasos por bloqueo auriculoventricular<sup>(45)</sup>. A todos los pacientes se les implantó un dispositivo para CRT, pero luego se los programó al azar a estimulación bicameral convencional o estimulación biventricular. Se incluyeron casi 700 pacientes, y la fracción de eyecisión promedio del ventrículo izquierdo fue de 40%. Ninguno tenía una indicación convencional para CRT. Los que reciben estimulación CRT activa tuvieron una reducción del punto final primario de

mortalidad por todas las causas, atención de urgencia relacionada con la insuficiencia cardíaca o un aumento mayor a 15% del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

### Estimulación del vago

Un nuevo dispositivo fascinante para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica es el estimulador vagal, el cual podría combinarse con dispositivos que ya están en el mercado<sup>(46)</sup>. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica habitualmente tienen un desequilibrio con una mayor actividad del sistema nervioso simpático y una atenuación de la actividad parasimpática. El estimulador vagal aplica una estimulación eléctrica al nervio vago en el cuello, sincronizada con el ciclo cardíaco. Los primeros trabajos sugieren que podría tener un cierto efecto sobre la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y la función del ventrículo izquierdo<sup>(47)</sup>. Está en curso un estudio de 650 pacientes para valorar sus efectos sobre la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>(48)</sup>.

### Insuficiencia cardíaca terminal

En el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal se ha discutido mucho si estaría indicado usar CDI. Las guías del Reino Unido sobre indicación para trasplante cardíaco<sup>(49)</sup> hacen referencia al tema del uso de los CDI de acuerdo a los términos de las guías de NICE, y destacan que no tenemos mucha información para guiar el manejo de quienes no presenten cardiopatía isquémica. Sin embargo, los pacientes que están en listas de espera para trasplante corren un mayor riesgo de muerte súbita. En un estudio observacional retrospectivo de más de 1.000 pacientes, Frölich y colaboradores encontraron un marcado beneficio en términos de supervivencia para los pacientes a los que se colocaba un CDI como prevención primaria, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca, solo alrededor de un tercio de los pacientes tenía cardiopatía isquémica<sup>(50)</sup>. El efecto fue mucho menos marcado para los pacientes que recibían un CDI para prevención secundaria. Tal vez se deba considerar un uso más amplio de los CDI en pacientes que estén en la lista de espera para trasplante.

Algunas células de las piezas de biopsia miocárdicas se aglomeran entre sí para formar cardioesferas que pueden diferenciarse en muchos tipos celulares. En un estudio muy pequeño para demostrar la seguridad, los pacientes tratados con células derivadas de la cardioesfera intracoronaria (CDCs), luego de infarto miocárdico, tuvieron volúmenes menores de cicatriz y volúmenes mayores de masa car-

díaca viable que aquellos que recibían los cuidados estándar<sup>(51)</sup>. Las células CDCs se agregan a una larga lista de posibles fuentes de células madre, ninguna de las cuales ha resultado fructífera a pesar del enorme entusiasmo.

Declaración de intereses: Ninguno.

### Bibliografía

1. National Heart Failure Audit April 2011–March 2012. National Centre for Cardiovascular Prevention and Outcomes, University College London, 2012. <https://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/additional?les/pdfs/annualreports/annual12.pdf>
2. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, et al. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD002752.
3. Holland R, Battersby J, Harvey I, et al. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. Heart 2005;91:899–906.
4. Thomas R, Huntley A, Mann M, et al. Specialist clinics for reducing emergency admissions in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2013;99:233–9.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure. Clinical guideline 108. London, 2010.
6. Al-Mohammad A, Mant J. The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines. Heart 2011;97:411–16.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure quality standard: QS9. London, 2011.
8. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013;6:606–19.
9. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, et al. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. Circ Heart Fail 2012;5:401–5.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–847.
11. Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet. Published Online

- First: 9 July 2013. doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8.
12. **Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al.** Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:1058–64.
  13. **Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–83.
  14. **Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al.** Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre RELAX AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009;373:1429–39.
  15. **Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al.** Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:29–39. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2013/1711047.shtml> (accessed 2 Jul 2013).
  16. **Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al.** The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.
  17. **Cleland JG, Clark AL.** Heart failure—does it matter whether LVEF is reduced? *Lancet* 2012;80:1363–5.
  18. **Packer M, Colucci W, Fisher L, et al.** Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103–11.
  19. **Goldacre B.** Are clinical trial data shared sufficiently today? *No. BMJ* 2013;347:f1880.
  20. **Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.** Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
  21. **Böhm M, Borer J, Ford I, et al.** Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
  22. **National Institute for Health and Care Excellence.** Ivabradine in chronic heart failure. 2012. <http://www.nice.org.uk/TA267>
  23. **Hardman SM.** Ivabradine in heart failure: NICE guidance. *Heart*. Published Online First: 18 June 2013. <http://heart.bmjjournals.org/content/early/2013/06/17/heartjnl-2012-303490.full.pdf+html?sid=29e1ec6a-5827-4d48-95ac-87be0a60b7c6>
  24. **Castagno D, Petrie MC, Claggett B, et al.** Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1137–41.
  25. **Chemaly ER, Hajjar RJ, Lipskaia L.** Molecular targets of current and prospective heart failure therapies. *Heart* 2013;99:992–1003.
  26. **McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al.** Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17–24.
  27. **Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.** Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13.
  28. **Gheorghiade M, Albaghda M, Zannad F, et al.** Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011;13:100–6.
  29. **Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al.** Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125–35.
  30. **Krum H, Massie B, Abraham WT, et al.** Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failURE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:107–14.
  31. **McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K, et al.** ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* 2012;14:341–3.
  32. **Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, et al.** Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012;98:1693–700.
  33. **Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al.** Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781–91.
  34. **Pandor A, Gomersall T, Stevens JW, et al.** Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*. Published Online First: 16 May 2013. <http://heart.bmjjournals.org/content/early/2013/05/15/heartjnl-2013-303811.full.pdf+html?sid=25776cbc-1e08-4e6f-abc1-638828de7d98>
  35. **Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al.** Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009–17.

36. **Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al.** Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–83.
37. **Deyell MW, Qi A, Chakrabarti S, et al.** Prognostic impact of inappropriate defibrillator shocks in a population cohort. *Heart* 2013;99:1250–5.
38. **Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, et al.** Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944–59.
40. **Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
41. **Witte KK.** Cardiac resynchronisation therapy for chronic heart failure: predicting and measuring ‘response’. *Heart* 2013;99:293–4.
42. **Mullens W, Verga T, Grimm RA, et al.** Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:600–7.
43. **Verbrugge FH, Dupont M, Vercammen J, et al.** Time from emerging heart failure symptoms to cardiac resynchronisation therapy: impact on clinical response. *Heart* 2013;99:314–19.
44. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Published Online First: 5 June 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/03/CIR.0b013e31829e8776.long>
45. **Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.** Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–93.
46. **Schwartz PJ.** Vagal stimulation for the treatment of heart failure: a translational success story. *Heart* 2012;98:1687–9.
47. **Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al.** Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail* 2008;10:884–91.
48. **Hauptman PJ, Schwartz PJ, Gold MR, et al.** Rationale and study design of the increase of vagal tone in heart failure study: INOVATE-HF. *Am Heart J* 2012;163:954–62.
49. **Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al.** UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–7.
50. **Fröhlich GM, Holzmeister J, Hübler M, et al.** Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart* 2013;99:1158–65.
51. **Makk RR, Smith RR, Cheng K, et al.** Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379:895–904.