

ANTAGONISTA: JORGE THIERER

Consideraciones preliminares

El uso de inotropicos endovenosos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada se popularizo a fines de la decada de los '70 y comienzos de los '80, cuando el arsenal terapeutico contaba solo con diureticos, digital y eventualmente vasodilatadores directos para los pacientes ambulatorios. Coincidió con la introduccion del cateter de Swan-Ganz y el predominio del modelo hemodinamico para interpretar el cuadro clinico. (1) Disminuir la precarga y la poscarga y aumentar la contractilidad eran los objetivos considerados para lograr la mejoría de los pacientes intemados. Rapidamente se demostro que con drogas inotropicas endovenosas (inicialmente

dobutamina y amrinona, reemplazada luego por la milrinona) se conseguian resultados significativos en pacientes descompensados. Basicamente, con ambos tipos de droga (agonistas simpaticos como la dobutamina, que incrementa los niveles de AMPc intracelular, o inhibidores de la fosfodiesterasa III, como amrinona y milrinona, que impiden la degradacion del AMPc) sucesivos estudios demostraron una mejoría significativa del volumen minuto, cada de las presiones de llenado y de las resistencias sistémica y pulmonar, con un efecto vasodilatador mas pronunciado en el caso de la milrinona. (2)

Los efectos beneficiosos de la dobutamina se adjudicaron (con dosis que no eleven significativamente la

frecuencia cardíaca) al incremento del flujo coronario por aumento del gradiente de presión de perfusión, el incremento del tiempo diastólico, las propiedades vasodilatadoras coronarias y la mejoría de las propiedades sistólicas y diastólicas. Pero más allá de los efectos centrales, se presta atención a los efectos periféricos: el aumento del volumen minuto se demostró en modelos de corazón artificial merced al aumento del retorno venoso, reducción de la impedancia aórtica y de la insuficiencia mitral y un mejor acoplamiento ventriculovascular. (3) Otro efecto citado es el de generar a nivel del músculo estriado cardíaco y esquelético un estado similar al logrado con el condicionamiento físico, con aumento de la capacidad oxidativa. (4) Entre las limitaciones al uso prolongado de la droga se destaca el desarrollo de tolerancia, si bien la pérdida absoluta del efecto rara vez ocurre. (5)

La milrinona es una alternativa válida al tratamiento con dobutamina, con algunos reparos: la vida media prolongada que retarda la corrección de efectos hemodinámicos no deseados, la necesidad de administrar un bolo (que muchas veces es dejado de lado en la práctica), el fuerte efecto vasodilatador con respuestas hipotensivas notables y el costo. (2)

Experiencias iniciales: aceptación y rechazo

Los efectos beneficiosos notados en pacientes descompensados y el modelo imperante en la época citada justificaron el inicio de experiencias tendientes a valorar el uso de infusiones intermitentes y su influencia en el seguimiento. Si el empleo de inotrópicos era tan útil en los pacientes internados y el déficit contractil una condición permanente, prácticamente la razón de ser de la enfermedad, ¿por qué no someter a los pacientes a infusiones periódicas, fuera de las internaciones por progresión del cuadro? A lo largo de la década de los '80 se publicaron estudios no aleatorizados sin grupo control (6) o aleatorizados con grupo control paralelo no ciegos en los que se evidenciaba mejoría clínica de pacientes en CF III-IV sometidos a diferentes esquemas de tratamiento: infusión continua de 72 horas, (7) infusión de solo 4 horas semanales a lo largo de 6 meses (4) u otros esquemas similares. (8,9) La aparición de bombas de infusión portátiles permitió la realización de ensayos domiciliarios (10) en forma no controlada. También con milrinona se presentaron ensayos clínicos de similar factura. (11, 12)

Y como era de esperar, en todos los estudios citados los resultados fueron favorables: mejoría clínica, reducción notable del número de internaciones respecto del control o del mismo grupo de pacientes antes de ser sometidos a la intervención.

Pero...

¿Cómo diferenciar los resultados de los que se podrían haber logrado con placebo?

¿Cómo excluir que la mejoría pudiera atribuirse al cuidado más intenso que se brinda a pacientes a los que se controla varias veces por semana?

¿Cuál es la confiabilidad de los resultados cuando las muestras son tan pequeñas?

Y además...

Las publicaciones que comunicaron mortalidad fueron muy pocas (4, 13,14) y en todas fue superior en los pacientes tratados con dobutamina, en algunos casos en forma estadísticamente significativa. En el estudio de Krell y colaboradores, (13) abierto y no aleatorizado, sobre 13 pacientes tratados (dosis media de 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en esquema de infusión intermitente de 48 horas) 10 murieron en el seguimiento. En el de Dies y colaboradores, (14) aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y con dosis media de 8,14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hubo 5 muertes en el placebo y 13 en el grupo tratado ($p = 0,147$ en análisis por intención de tratar y $p = 0,08$ en análisis por tratamiento actual). Si bien se esgrimió que en este último caso el protocolo empleado fue muy agresivo y que los pacientes tratados con dobutamina tenían más arritmia ventricular en condiciones basales, la coincidencia de distintas comunicaciones y un metaanálisis presentado por Yusuf y Teo en 1990, (15) que encontró un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con agonistas beta administrados por vía oral e inhibidores de la fosfodiesterasa, contribuyó a que la utilización de este tipo de drogas decayera y llevó al abandono del tratamiento con "pulsos" de inotrópicos como terapia de rutina a fines de la década de los '80. (16)

¿A qué atribuir la mayor mortalidad con el uso de inotrópicos? ¿A qué la exposición prolongada a un estímulo simpático se traduce en riesgo aumentado de arritmia, (17) isquemia, regulación en menos de los receptores beta y depresión inmune. El mayor riesgo se vincula sobre todo con el efecto proarrítmico del AMPc, (18) que aumenta la susceptibilidad a la fibrilación ventricular, incrementa el automatismo normal y anormal y favorece la aparición de actividad gatillada (por aumento de la entrada de calcio en la célula) y genera mayor dispersión de la refractariedad (por afectación de las corrientes de potasio).

El reintento

Sin embargo, el interés por reducir los costos que acarrea una enfermedad que consume recursos inagotables y la necesidad de los sistemas de salud de disminuir la tasa de internación reflejó el interés por este tipo de terapéutica. Desde 1995 y hasta el presente tuvimos oportunidad de conocer nuevas publicaciones sobre la utilización de dobutamina (19) y milrinona (20) que repiten una canción ya conocida: en estudios no controlados el empleo de ambas drogas en esquemas de administración breves y re-

petidos reduce la tasa de reinternación sin exceso aparente de riesgo.

Revisemos los últimos estudios publicados:

Cesario y colaboradores (21) presentaron un estudio abierto de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, que recibieron milrinona endovenosa durante 3 días (carga y mantenimiento entre 0,375 y 0,75 gg/kg/min). Aquellos que no presentaron efectos adversos (10 de 15) se incluyeron en un protocolo de administración domiciliar con infusiones variables de 6 horas diarias 3 veces por semana hasta 12 horas diarias 5 veces por semana, durante 3 meses. Los pacientes recibieron la visita de enfermeras especializadas al menos una vez por semana. El número de internaciones por insuficiencia cardíaca cayó de 18 en los 3 meses previos al estudio a 4 durante los 3 meses del estudio. No hubo mejoría de la caminata de 6 minutos, si del puntaje de calidad de vida de Minnesota. Un paciente murió durante el estudio y otros 3 en los 6 meses siguientes a su finalización (los 4 habían recibido infusiones con dosis elevadas). Nuevamente las limitaciones: un estudio abierto, no controlado, con población seleccionada (se incluyeron pacientes que habían tolerado la infusión inicial sin presentar intolerancia) y una fuerte presencia de personal paramédico que por sí sola podría justificar la reducción en la internación.

Hatzizacharias y colaboradores (22) comunicaron una población de 36 pacientes CF IV que internados recibieron una infusión de 72 horas de milrinona. Ninguno de ellos presentó efectos adversos atribuibles a la droga en ese periodo. Se excluyeron los pacientes con historia de arritmia ventricular maligna, *clearance* de creatinina < 50 ml/min o plaquetas < 120.000/mm³. El estudio fue abierto y los pacientes recibieron tras la carga 0,5 µg/kg/min por 72 horas durante 4 ciclos separados entre sí por 20 días. Los resultados fueron esperables: mejoría hemodinámica que se mantuvo en el seguimiento a 4 meses. El 60% de los pacientes permaneció en CF IV; no hubo muertes durante el estudio. No se publicaron datos sobre internación.

Nuevos estudios que justifican la oposición al uso de rutina de inotrópicos

Hay quien esgrime las observaciones del estudio FIRST como argumento para contraindicar la administración de rutina de inotrópicos en pacientes graves. (23) Como se recordara, ese ensayo clínico evaluó el efecto del epoprostenol sobre la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Al tiempo de la aleatorización, 80 de los 471 pacientes incluidos estaban recibiendo dobutamina en infusión endovenosa continua por indicación de los médicos tratantes, en dosis que oscilaban entre 2,5 y 20 gg/kg/min. En el seguimiento a 6 meses desde

la aleatorización, la mortalidad fue del 70,5% entre los pacientes que habían recibido dobutamina frente al 37,1% en los restantes ($p = 0,0001$). Por supuesto que los pacientes que recibían dobutamina eran más graves, pero tras ajustar por edad, sexo, Fey VI, etiología, tratamiento concomitante, aleatorización a epoprostenol, CF de la NYHA y caminata de 6 minutos, el uso de dobutamina apareció como un fuerte predictor de mortalidad. ¿Estos datos son suficientes para oponernos a la estrategia? Creemos que no. Los pacientes no recibieron dobutamina en forma aleatoria, seguramente fueron tratados con la droga aquellos más gravemente enfermos. Si bien el tratamiento estadístico permite salvar en parte el déficit de una observación que surge de un proceso no aleatorizado, no se puede excluir que una covariable desconocida o no incluida en el modelo sea en parte la responsable del exceso de mortalidad en los tratados con dobutamina.

Son datos de estudios aleatorizados los que emplearemos para justificar nuestra oposición al empleo de rutina de inotrópicos por vía endovenosa.

El DICE (24) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que evaluó el efecto de la dobutamina administrada en forma ambulatoria en pacientes en CF III-IV, que hubieran sido internados en los últimos 6 meses y hubieran requerido inotrópicos durante esa internación. Debían tener un índice cardíaco < 2,2 L/min/m² y una Fey VI < 30%. Casi todos ellos estaban tratados con digital, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora. No se comunicaron cifras de tratamiento con betabloqueantes o espironolactona, pero por los años en que fue llevado a cabo el estudio (1994-1995) es de suponer que deben ser bajas, o nulas. Con monitoreo hemodinámico se hizo una prueba de tolerancia a la droga en dosis de hasta 7,5 gg/kg/min y aquellos que no presentaron efectos adversos (FC > 100/min, aparición de fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares en número superior a 6/min o taquicardia ventricular) fueron aleatorizados a recibir o no dobutamina (en dosis de 2,5 gg/kg/min durante 48 horas semanales, llegando hasta 5 gg/kg/min o 72 horas semanales) durante 6 meses. Tras haberse adjudicado a 19 pacientes por grupo, el estudio se suspendió, según se explicita, por ser tan elevado el número de médicos que incorporan la infusión intermitente a su práctica clínica que la tasa de aleatorización se tornó inaceptablemente baja. ¿Pero, hay razón para que se haya producido este vuelco espectacular? El número de hospitalizaciones fue menor en el grupo que recibió la droga: 17 versus 11. (ningún paciente del grupo tratado sufrió más de 1 hospitalización, contra 4 del control, que requirieron 2 o más por empeoramiento de su insuficiencia cardíaca). Ahora bien, un paciente del grupo trata-

do debió ser retirado del estudio por exacerbación de arritmia ventricular, 2 fueron trasplantados (ninguno del grupo control) y hubo 3 muertes entre los controles frente a 5 en el grupo tratado. Y para rematar, el tiempo al primer evento (muerte u hospitalización) no fue diferente entre ambos grupos.

El estudio OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) enroló 951 pacientes entre 1997 y 1999. (25) Los pacientes debían encontrarse normotensos con expansión adecuada, excluyéndose a aquellos con cuadro de shock cardiogénico. Alrededor del 90% recibía diuréticos, un 70% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y un 25% betabloqueantes. Dentro de las 48 horas de haber sido internados por empeoramiento de su cuadro de insuficiencia cardíaca recibieron una infusión de 48 horas de milrinona (0,5 gg/kg/min) o placebo. No hubo diferencias significativas en un puntaje de insuficiencia cardíaca o en la percepción del estado de salud entre los dos grupos, y casi la misma proporción de pacientes (35%) en cada grupo presentó rehospitalización o muerte en seguimiento a 60 días. Si bien en el análisis de subgrupos pareció que existía un efecto beneficioso del tratamiento en pacientes de etiología no isquémica o hiponatremicos, ya conocemos los riesgos de extraer conclusiones de este tipo de análisis.

¿Estos son resultados que alientan a extender las indicaciones de inotrópicos a un modelo de administración ambulatoria intermitente o a infundirlos habitualmente en la internación por insuficiencia cardíaca?

Argumentación final

Hemos revisado la literatura concerniente a los ensayos clínicos sobre el uso de rutina de inotrópicos endovenosos en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Enumeraremos las razones por las que no coincidimos con esa estrategia.

a El modelo que gobierna nuestro entendimiento de la enfermedad ha variado respecto del predominante en la década de los '80: la activación neurohormonal es ahora el enemigo que es necesario vencer. (26) Las drogas que efectivamente disminuyen la mortalidad (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora, espironolactona) tienen en forma directa o indirecta actividad antiadrenergica. ¿Como se encuadra en este contexto un tratamiento que aumente los niveles de AMPc?

* Todos los ensayos clínicos que evaluaron el uso de inotrópicos orales en los últimos años arrojaron resultados contundentes respecto del exceso de mortalidad en el grupo tratado: así sucedió con la milrinona, (27) la enoximona, (28) la ibopamina (29) y la vesnarinona. (30) La idea de que dosis bajas de ino-

tropicos orales podían ser beneficiosas (31) la desmintió la realidad de un ensayo controlado. (30) ¿Por qué suponer que drogas que aumentan la mortalidad cuando se dan por vía oral pueden ser beneficiosas administradas periódicamente por vía endovenosa? (32)

• Y como no basta con especulaciones fisiopatológicas o extrapolaciones, la evidencia de los ensayos clínicos con inotrópicos endovenosos. Como se vio, no hay datos de estudios de diseño adecuado, con un número suficiente de pacientes, que justifiquen el empleo de estas drogas más allá de la indicación tradicional de necesidad de sostén hemodinámico en el paciente descompensado. La aparente ventaja que en algunos estudios representa una disminución en la necesidad de internación se ve oscurecida por el exceso de efectos adversos: ¿Menos internación por mas mortalidad? En el estudio OPTIME, que, es cierto, no es un estudio de "pulsos" sino de una administración única, la tasa de eventos fue similar con droga o placebo.

Es cierto que la insuficiencia cardíaca es una enfermedad de elevada morbimortalidad y que la tasa de reinternación suele ser alta. (33) Sin embargo, suele deberse a factores evitables, tratamiento inadecuado o mala *compliance* con la medicación. La atención de los pacientes por grupos especializados y su seguimiento estrecho es de por sí una medida que reduce sustancialmente los costos y mejora la evolución de los enfermos. (34, 35) Creemos que los esfuerzos deben estar orientados fundamentalmente a extender la indicación de las drogas probadamente eficaces para lograr una mejoría pronóstica.

¿Hay lugar para los inotrópicos endovenosos en el tratamiento, más allá del paciente descompensado y en bajo gasto cardíaco? Compartimos inicialmente la postura del consenso americano publicado en 1999 en cuanto a que la infusión ambulatoria intermitente no puede recomendarse sobre la base de la información actual. (36) Justificamos solo el intento en el muy limitado grupo de pacientes en CF IV "real" pese a tratamiento médico completo, excluidos de la lista de trasplante cardíaco y en quienes la calidad de vida es notoriamente mala por la necesidad repetida de internación. Y aun así, el beneficio no es definitivamente claro: ¿Cuál es el riesgo potencial de mayor mortalidad en el corto plazo que aceptamos en un paciente terminal a cambio de un bienestar relativamente mayor? ¿Esta debidamente cuantificado ese riesgo?

Podemos, sin embargo, plantearnos otras preguntas de cara al futuro. ¿Es posible que el uso más extendido de amiodarona y la indicación precisa de usar betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca disminuya la incidencia de arritmia ventricular maligna y favorezca el predominio de

los mecanismos beneficiosos de la milrinona o androgos por vía oral como la enoximona? ¿Podemos emplear estas drogas con mayor libertad en pacientes con cardiodesfibrilador implantable y no isquémicos? ¿Es factible que a su vez estas drogas permitan la introducción del tratamiento betabloqueante en pacientes en CF IV, hipotensos o con compromiso hemodinámico y que sin sosten adecuado no podrían recibirlos? (37)

En tanto no se cuente con una respuesta clara, nos remitimos a lo expuesto.

BIBLIOGRAFIA

- Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71 (Suppl): 3C-11C.
- Leier C, Binkley P. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Frog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-224.
- Stanek B, Pacher R. Intravenous therapy for advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:151-156.
- Leier C, Huss P, Lewis R y col. Drug-induced conditioning in congestive heart failure. *Circulation* 1982; 65: 1382-1387.
- Unverferth D, Blanford M, Kate R y col. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980; 69: 262-266.
- Unverferth D, Magorien R, Lewis R y col. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 100: 622-630.
- Liang C, Sherman L, Doherty J y col. Sustained improvement in cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusions of dobutamine. *Circulation* 1984; 69: 113-119.
- Hodgson J, Aja M, Sorkin R. Intermittent ambulatory dobutamine infusion for patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1984; 15: 374-375.
- Lewin R, Davidson E, Zafir N y col. Short and long term dobutamine treatment in chronic ischemic heart failure. *Clin Cardiol* 1987; 10: 335-339.
- Applefeld M, Newman K, Sutton F y col. Outpatient dobutamine infusion in the management of chronic heart failure: Clinical experience in 21 patients. *Am Heart J* 1987; 114: 589-595.
- Anderson J, Balm D, Fein S y col. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusion of milrinone in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 711-722.
- Anderson J. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: Results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J* 1991; 121:1956-1964.
- Krell M, Kline E, Bates E y col. Intermittent, ambulatory dobutamine infusion in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 787-791.
- Dies F, Krell M, Whitlow P y col. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986; 74 (Suppl It): 11-39 (abstract).
- Yusuf S, Teo K. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82:111-673.
- Cody R, Packer M, Colucci W. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 559-569.
- Anderson J, Askins J, Gilbert E y col. Occurrence of ventricular arrhythmias in patients receiving acute and chronic infusions of milrinone. *Am Heart J* 1986; 111: 466-474.
- Katz A. Therapeutic strategies for managing heart failure. *En: Katz A. Heart failure: pathophysiology, molecular biology and clinical management.* Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins; 2000; pp 309-339.
- Adamopoulos S, Piepoli M, Qiang F y col. Effects of pulsed beta-stimulant therapy on beta adrenoceptors and chronotropic responsiveness in chronic heart failure. *Lancet* 1995; 345: 344-349.
- Marius Nunes A, Heaney L, Ferns R y col. Intermittent inotropic therapy in outpatient setting: A cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 805-808.
- Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: A preliminary study. *Am Heart J* 1998; 135: 121-129.
- Hatzizacharias A, Makris T, Krespi F y col. Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:241-246.
- O'Connor C, Gattis W, Uretsky B y col. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
- Oliva F, Latini R, Politi A y col. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE Multicenter Trial. *Am Heart J* 1999; 138: 247-253.
- Datos presentados en el Congreso ACC marzo 2000.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-254.
- Packer M, Carver J, Rodeheffer J y col. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
- Uretsky B, Jessup M, Konstam M y col. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 774-780.
- Hampton J, van Veldhuisen D, Kleber F y col. Randomized study of the effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
- Cohn J, Goldstein S, Greenberg B y col. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
- Packer M. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: How have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119A-126A.
- Ewy G. Inotropic infusions for chronic congestive heart failure. Medical miracles or misguided medicinals? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 572-575.
- Massie B, Shah N. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventive strategies and comprehensive management. *Am Heart J* 1997; 133:703-712.
- Fonarow G, Stevenson L, Walden J y col. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725-732.
- Rich M, Beckham V, Wittenberg C y col. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-1195.
- Packer M, Cohn J. Consensus recommendations for the management of heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl A): 30A.
- Shakar S, Abraham W, Gilbert E y col. Combined oral positive inotropic and beta-blocker therapy for treatment of refractory class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1336-1340.