

¿Es útil la infusión intermitente de inotrópicos en la insuficiencia cardíaca avanzada?

AGONISTAS: HECTOR O. VENTURA, HOLGER P. SALAZAR

Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

Arrededor de 4,8 millones de personas en los Estados Unidos padecen de insuficiencia cardíaca; de estos, 400.000 a 700.000 son casos nuevos que se presentan cada año. Se estima que aproximadamente 20 millones de pacientes asintomáticos tienen algún grado de disfunción cardíaca y posiblemente desarrollarán síntomas en los próximos 1 a 5 años. Esta enfermedad es responsable de alrededor de 3,5 millones de admisiones hospitalarias anuales y es la primera causa de hospitalización en individuos mayores de 65 años. (1-3)

Los gastos anuales generados por el tratamiento de insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos fluctúan entre 20 y 40 mil millones, pero en este costo no está incluida la pérdida que sufren tanto los pacientes como el país por incapacidad laboral. (2, 3) Estos pacientes, especialmente cuando su enfermedad está avanzada, tienen readmisiones frecuentes y es así que alrededor de un tercio son readmitidos dentro de los 90 días que siguen a su alta hospitalaria. (4,5)

Características clínicas y terapéuticas de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un síndrome causado por cualquier factor que provoque la disminución en la capacidad del corazón para expulsar sangre. El síndrome se caracteriza por disnea, fatiga y retención de líquidos. Esta enfermedad es progresiva y conduce a un deterioro en la calidad de vida del paciente al punto de que llega a experimentar síntomas con esfuerzos mínimos o incluso en reposo. Por este motivo, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca no debe estar enfocado solamente en la prolongación de la vida del paciente, sino que también debe estar orientado a mejorar su calidad de vida, a disminuir el número de ingresos hospitalarios y, por ende, a disminuir el alto costo que el tratamiento de esta enfermedad genera.

Hoy en día no existe todavía un medicamento que pueda tratar de una manera efectiva a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y refractaria a tratamientos convencionales, como digoxina, diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión o antagonistas de aldosterona. Estos pacientes se caracterizan porque a pesar de estar en tratamiento máximo con estos agentes todavía presentan insuficiencia cardíaca descompensada, caracterizada por un índice cardíaco bajo acompañado de edema pulmonar, edema periférico, hipotensión relativa, oliguria, elevación de urea y creatinina. En ellos no hay otra opción que someterlos a cirugía para implantarles un asistidor ventricular izquierdo o la infusión endovenosa de agentes inotrópicos. (6) Pero el problema estriba en que muchos de estos pacientes son mayores de 65 años y por lo tanto muy difícilmente tendrán la posibilidad de acceder a un trasplante, esto sin tomar en cuenta el limitado número de trasplantes que se realizan frente a la creciente demanda existente, debido fundamentalmente al reducido número de donaciones.

Uno de los tratamientos que más controversia genera y que provocó una división en dos escuelas de pensamiento es el uso de inotrópicos de manera intermitente en la insuficiencia cardíaca avanzada. El uso de este tipo de medicamentos es controversial debido a su costo, a la incomodidad de su administración y fundamentalmente debido a que su eficacia y seguridad en el largo plazo no se demostraron convincentemente. Es más, los estudios aleatorizados con inotrópicos orales demostraron un impacto negativo en la insuficiencia cardíaca avanzada. (7) Sin embargo, la aplicación de estos estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria inestable nos parece muy incierta, ya que en esos trabajos se evaluó el uso de inotrópicos orales en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, pero estable. Además, la dosis diaria de inotrópicos em-

pleada se administro sin monitoreo continuo de los pacientes, lo cual difiere del use intermitente de inotropicos endovenosos. Finalmente, el impacto positivo o negativo del use de inotropicos de manera intermitente en pacientes con insuficiencia cardiaca inestable y refractaria a tratamientos convencionales no se estudio adecuadamente. Esta revision explorara dos puntos muy importantes en relacion con el use de terapia inotropica: 1) los mecanismos fisiopatologicos sobre los cuales se basa el use de esta terapia y 2) la aplicacion de la infusion intermitente de agentes inotropicos en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

ZExiste una razon clinicopatologica en el use de infusion inotropica intermitente?

El corazon insuficiente se caracteriza por una serie de alteraciones en el aparato contractil, el sistema de receptores beta y cambios en los subsistemas de extraccion y utilizacion de energia a nivel bioquimico. Lowes y colaboradores (9) demostraron alteraciones en la expresion genetica de isoformas de las cadenas pesadas de miosina, en las que hay regulacion decreciente selectiva del 67% al 84% de la proporcion de isoformas de cadenas pesadas de alfamiosina. En un modelo de trasplante heterotopico en ratas, Geenen y colaboradores (10) estudiaron el papel de la estimulacion betaadrenergica intermitente en la expresion de las cadenas pesadas de alfamiosina y en la hipertrofia celular y demostraron una elevacion del 70% en los niveles de cadenas pesadas de alfamiosina. Esto sugiere que el tipo de miocito puede cambiar a un subtipo con movimiento de alta velocidad como consecuencia de la estimulacion catecolaminergica intermitente. Estudios anteriores de Bristow y colaboradores (11) demostraron una disminucion en la capacidad contractil del corazon desfalleciente en respuesta a betaagonistas, lo que se acompaña de una disminucion en la expresion y en la funcion de receptores cardiacos beta. Pero mas recientemente, Adamopoulos y colaboradores (12) demostraron que el use intermitente de inotropicos de corto plazo produjo regulacion creciente en los receptores beta con un incremento en la respuesta cronotropica al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca cronica. En una evaluacion de los efectos ultraestructurales de la infusion de inotropicos, Unverferth y colaboradores (13) encontraron que la morfologia de la mitocondria y sus niveles energeticos mejoraron con la infusion de dobutamina en comparacion con el reposo o con la infusion de solucion sauna. Patel y colaboradores (14) en una publicacion reciente sugieren que la funcion endotelial periferica puede mejorar con la administracion de inotropicos durante 72 horas y que pueden observarse efectos subclínicos hasta 2 sema-

nas despues de terminada la infusion, lo cual da una posible explicacion al efecto sostenido que tiene la terapia inotropica.

Agentes inotropicos y sus efectos hemodinamicos

Actualmente, en el tratamiento intermitente de la insuficiencia cardiaca avanzada solo se utilizan dos agentes inotropicos: dobutamina, un agonista betaadrenergico, y milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa. Ambos producen un aumento en la contractilidad cardiaca mediante un incremento en los niveles miocárdicos de adenosina monofosfato ciclico. Pero difieren en otras propiedades farmacologicas; por ejemplo, la milrinona reduce en un porcentaje mayor la presion capilar en curia y la presion arterial pulmonar en comparacion con la dobutamina; incrementa el gasto cardiaco sin aumentar pronunciadamente la frecuencia cardiaca, como ocurre con la dobutamina. El consumo de oxigeno es mayor con la dobutamina que con la milrinona. En resumen, la milrinona posee mayores propiedades vasodilatadoras y lusitropicas en comparacion con la dobutamina. Ademas, debemos recordar que, en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, el nivel de receptores betamiocárdicos se encuentran agotados y, junto con ello, estos pacientes mantienen un nivel persistentemente elevado de catecolaminas circulantes, lo cual conlleva un efecto deletereo. Parece ser mas racional entonces el use de milrinona que el de dobutamina. (6)

Infusion inotropica intermitente: estudios clinicos publicados

Estudios iniciales

El fundamento clinico del use de infusiones inotropicas intermitentes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada se basa sobre la presuncion de que estas drogas mantienen efectos hemodinamicos sostenidos despues de terminada la infusion, produciendo un condicionamiento vascular y muscular duradero. En un estudio preliminar no controlado, Leier y colaboradores (15) estudiaron 25 pacientes con insuficiencia cardiaca severa, los cuales fueron tratados durante tres dias con una infusion de dobutamina endovenosa en una dosis de 10-15 mg/kg/min. Despues de terminada la infusion de dobutamina, los pacientes demostraron una mejoria en la funcion ventricular y en la clase funcional. Ademas, el 68% de los pacientes mantuvieron esa mejoria en la clase funcional hasta una semana despues de concluido el tratamiento con dobutamina.

En 1984, Liang y colaboradores (16) expandieron los hallazgos de la investigacion previa en un estudio aleatorizado a doble ciego, en el que se evaluaron 15 pacientes con miocardiopatía congestiva. A 8

de ellos se les administro dobutamina y a los 7 restantes placebo durante 72 horas; la dosis inicial de dobutamina fue de 5 gg/kg/min que fue aumentada cada 20 minutos hasta duplicar el gasto cardiaco. A las 4 semanas de seguimiento se comunico una mejoria significativa en los parametros hemodinamicos en reposo, en la capacidad para el ejercicio y en los sintomas, que en algunos casos se mantuvieron por meses.

Estudios mas recientes

Leier y colaboradores (17) estudiaron 26 pacientes con insuficiencia cardiaca severa, 11 constituyeron el grupo control y 15 fueron aleatorizados a recibir dobutamina 4-5 horas a la semana durante 24 semanas. El grupo que recibio dobutamina experimento una mejoria en los parametros ecocardiograficos, la capacidad de ejercicio y la clase funcional que fueron estadisticamente significativos. Ocurrieron tres muertes: una en el grupo placebo y dos en el de dobutamina; en este ultimo grupo, una se debio a insuficiencia cardiaca y la otra a embolia pulmonar y taquicardia ventricular.

Mas recientemente, Marius Nunez y colaboradores (18) evaluaron a 36 pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional III y IV. Cuatro pacientes recibieron dobutamina 5-10 gg/kg/min y 32 pacientes milrinona 50 gg/kg de entrada y luego 0,5 µg/kg/min por 4 horas. Las infusiones se administraron 1-2 veces a la semana, de manera ambulatoria, pero bajo monitoreo estricto. Se realizo un seguimiento por una media de 294 dias, al cabo de los cuales se demostro una disminucion estadisticamente significativa en el numero de visitas al servicio de emergencias, admisiones hospitalarias y una disminucion en el tiempo de ingreso hospitalario. No ocurrio ninguna muerte, pero hubo un incremento leve de taquicardia ventricular en los pacientes que recibieron milrinona y de arritmias supraventriculares en los que recibieron dobutamina.

En el Dobutamine Infusion Severe Heart Failure Multicenter Trial (DICE), (19) treinta y ocho pacientes en clase funcional III y IV fueron aleatorizados a dobutamina 2,5 gg/kg/min 48 horas a la semana por 6 meses en comparacion con 19 pacientes que continuaron en tratamiento convencional. Se encontro un incremento de hospitalizaciones en el grupo con tratamiento convencional y la mejoria en la clase funcional ocurrio solo en los que recibieron dobutamina. Tres pacientes murieron en el grupo control y 5 en el de dobutamina, el tiempo medio en el que fallecieron fue de 82 dias en el grupo control y de 94 dias en el grupo de dobutamina.

Otro estudio que demostro beneficios con el uso de dobutamina en forma intermitente es el de Adamopoulos y colaboradores. (12) Estos investigado-

res estudiaron pacientes con insuficiencia cardiaca severa que recibieron dobutamina en dosis altas por treinta minutos, cuatro veces por semana, por un total de tres semanas. La dosis de dobutamina que se utilizo en este estudio fue la que produjo un aumento del 70% de la frecuencia cardiaca basal. Este grupo de pacientes se comparo con un grupo control. Los resultados de esta investigacion demostraron que los pacientes que recibieron dobutamina tuvieron una mejoria en los sintomas y en la tolerancia al ejercicio. Ademas, la infusion de dobutamina produjo una regulacion creciente en los receptores beta con un incremento en la respuesta cronotropica al ejercicio y una disminucion en los niveles plasmaticos de norepinefrina en pacientes con insuficiencia cardiaca cronica.

Mehra y colaboradores (20) estudiaron durante 6 meses a 30 pacientes (edad media 61 anos) en clase funcional III y IV. Estos autores utilizaron infusion inotropica intermitente por 6 horas, dobutamina en 16 pacientes con una dosis promedio de 5 gg/kg/min y milrinona 0,5 gg/kg/min en los 14 restantes. La fraction de eyeccion promedio fue del 20%. Los pacientes fueron monitoreados adecuadamente, manteniendo el nivel de potasio > 4 mEq/L, niveles de magnesio > 2 mEq/L y niveles de digoxina < 2 ng/dl. El numero de hospitalizaciones fue significativamente reducido en ambos grupos ($p < 0,01$), los costos fueron significativamente menores en ambos grupos ($p < 0,01$) y hubo mejoria en la clase funcional en ambos grupos ($p < 0,01$). Ocurrieron tres muertes en el grupo de dobutamina y ninguna en el de milrinona. Tres pacientes en el grupo dobutamina y 1 en el de milrinona fueron trasplantados. Seis pacientes en el grupo de dobutamina que no demostraron mejoria fueron incluidos en el grupo de milrinona.

Mecanismos probables

Los mecanismos probables por los cuales las infusiones inotropicas intermitentes producen efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca pueden resumirse en: 1) condicionamiento central o periferico, 2) mejoria en la funcion diastolica ventricular, 3) mejoria en los sintomas de congestion a traves de una mejoria en la resistencia a los diureticos y de esta forma permitir que la terapia oral sea mas efectiva y 4) reduction en la fatiga del diafragma.

Futuro

La modulation neurohormonal es fundamental para el exito en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el largo plazo. Los betabloqueantes, al actuar fundamentalmente inhibiendo los efectos del sistema nervioso simpatico, demostraron en nume-

rosos estudios un efecto beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca al mejorar los sintomas, la clase funcional, la fraccion de eyeccion, pero sobre todo al reducir la mortalidad. (21-23) El efecto beneficioso de los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional IV no es muy claro, ya que la mayoria de los estudios incluyeron pacientes en clases II y III. Quizas estos pacientes tengan mas efectos adversos cuando se los inicia en betabloqueantes y sea mas dificil en ellos alcanzar dosis maximas. (24)

Un concepto terapeutico que parece muy interesante es el uso combinado de agentes inotropicos y betabloqueantes, ya que es posible que ofrezcan un efecto sinergico en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria. Al parecer, los inotropicos, especificamente los inhibidores de la fosfodiesterasa, pueden mejorar la tolerancia de los pacientes a los betabloqueantes, ya que mantienen los efectos inotropicos positivos y vasodilatadores en presencia de betabloqueantes; mientras que estos, a su vez, pueden proteger de la posible perdida en la masa miocitaria y del efecto proarritmico que tienen los agentes inotropicos y, por lo tanto, pueden contribuir a prevenir la muerte subita. La razon por la cual preferimos el use de la milrinona sobre la dobutamina se debe a que al administrar un agonista beta a pacientes que esten recibiendo betabloqueantes, el agonista beta debe desplazar al betabloqueante del receptor antes de que pueda ejercer su accion inotropica, en contraste de lo que ocurre con la milrinona, que retiene sus efectos hemodinamicos positivos en presencia de betabloqueantes, ya que su mecanismo de accion no requiere la estimulacion directa de los receptores beta.

Shakar y colaboradores (25) comunicaron el use de la combinacion de un betabloqueante (metoprolol) con un inhibidor de la fosfodiesterasa (enoximone) en 30 pacientes. Se administro 1 mg/kg tres veces al dia de enoximone oral hasta poder estabilizar clinicamente a los pacientes en clase funcional IV; el 80% de ellos toleraron la adicion de metoprolol en dosis bajas, que en forma gradual se incremento a 200 mg/dia y posteriormente, en un 50% de ellos la dosis de enoximone pudo disminuirse hasta finalmente suspenderla. Los autores concluyeron que el use de esta combinacion es beneficioso para los pacientes con insuficiencia cardiaca en clase IV, ya que el inotropico oral actua como un puente hacia el use de betabloqueantes, mientras que estos disminuyen los efectos indeseables del agente inotropico y mejoran la condicion del paciente, con una reduccion en el costo de su tratamiento en el largo plazo. Este concepto se encuentra actualmente en investigacion en un gran estudio multicentrico (EMPOWER). Tambien la combinacion de metoprolol y milrinona se encuen-

tra en investigacion, en un estudio multicentrico aleatorizado a doble ciego de milrinona *versus* placebo, como un mecanismo terapeutico para permitir el use de metoprolol en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca en clase funcional III y IV (PROBE).

Resumen

Es conveniente seleccionar adecuadamente a los pacientes en los que se administrara terapia con agentes inotropicos. Se deben destacar potenciales causas reversibles de insuficiencia cardiaca y evaluar factores que pueden precipitar una descompensacion. Los pacientes deben estar tratados con dosis maximas de medicamentos convencionales. Los niveles electroliticos, especialmente potasio y magnesio, deben controlarse periodicamente con el fin de evitar arritmias, manteniendo el potasio por encima de 4 mEq/L y el magnesio por encima de 2 mEq/L y evitar que los niveles de digoxina sean mayores de 2 ng/dl. Deben seguir adecuadamente las instrucciones medicas y ser educados en forma adecuada acerca de su enfermedad junto con sus familiares cercanos.

En conclusion, las indicaciones para el use de agentes inotropicos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada deberian estar limitadas a: 1) pacientes que est(-n en espera de trasplante cardiaco en los que puedan utilizarse como un puente hasta recibir el trasplante, 2) pueden utilizarse en una modalidad de corto plazo despues de la cirugia cardiaca para proporcionar un sosten apropiado, hasta que el corazon del paciente comience a funcionar adecuadamente, 3) como ya se discutió extensamente, pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca inestable y refractaria, como un puente hacia el use de betabloqueantes, 4) en pacientes con descompensacion aguda, 5) finalmente, deberian utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y que no son candidatos al trasplante cardiaco, a quienes es indispensable brindarles una calidad de vida mas digna. Idealmente, deben ser los pacientes los que escojan el tipo de medicamento que puede mejorar sus sintomas, pero a expensas de una disminucion de su sobrevivencia. Es decir, poder escoger entre calidad *versus* cantidad.

BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Statistical Update Dallas, Tx: American Heart Association; 1997.
2. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: Rational for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712.
3. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 128: S107-S112.

4. Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 595-601.
5. Rich MW, Feeland KE. Effect of DRG's on three-month readmission rate of geriatric patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1988; 78: 680-682.
6. Mehra MR, Ventura HO. Advanced heart failure. En: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds). *Critical care* (3rd ed). Philadelphia, JB Lippincott Company; 1997; pp 1749-1767.
7. Cohn JN. VEST Results. Presented at the Twelfth Plenary Session of the Sixty-ninth Scientific Session of the American Heart Association. New Orleans, LA: November 10-13; 1996.
8. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ y col. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 327: 685-691.
9. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT y col. Changes in gene expression in the intact human heart. Down regulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100: 2315-2324.
10. Geenen DL, Malhotra A, Schever J y col. Repeated catecholamine surges after cardiac isomyosin expression but not protein synthesis in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2711-2716.
11. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W y col. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human heart. *N Engl J Med* 1982; 307:205-211.
12. Adamopoulos S, Pieoli 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.
13. Unvarferth DV, Leier CV, Magorien RD y col. Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine: A quantitative ultrastructural study. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 527-532.
14. Patel MB, Kaplan IV, Patni RN y col. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 60-64.
15. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of continuous infusion of dobutamine patients with severe heart failure. *Circulation* 1977; 56: 468-472.
16. Liang CS, Sherman LG, Doherty JU y col. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short term infusion of dobutamine. *Circulation* 1984; 69: 113-119.
17. Leier CV, Huss P, Lewis RP y col. Drug induced conditioning in congestive heart failure. *Circulation* 1982; 65: 1382-1387.
18. Marius-Nunez AL, Heaney L, FernBndez RN. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: A cost effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 805-808.
19. DICE Collaborative Group. Ambulatory intermittent 6-month low dose dobutamine infusion in severe heart failure. Instituto "M. Negri", Milan, Italy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 326A: 1017-1147.
20. Mehra MR. Are the costs of outpatient intermittent inotropic therapy in severe heart failure justified? A randomized controlled clinical trial of dobutamine and milrinone. *Am Heart J* 1998; 135: 172-173.
21. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. The International Steering Committee. Rational, design, and organization of the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am J Cardiol* 1997; 80 (Suppl 9B): 54J-58J.
23. Lechat P, Packer M, Chalon S y col. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98:1184-1191.
24. Mc Donald PS, Keogh AM, Aboyou CL y col. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with NYHA class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-931.
25. Shakar SF, Abraham WT, Gilbert EM y col. Combined oral positive inotropic and beta blocker therapy for treatment of refractory class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1336-1440.