

Falla cardíaca avanzada

Juan Manuel Sénior¹, Nelson Darío Giraldo-Ramírez²

RESUMEN

Introducción: la falla cardíaca avanzada es una enfermedad grave con síntomas persistentes y limitación funcional grave, a pesar del tratamiento médico óptimo.

Metodología: para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social.

Resultados: se establecen las recomendaciones para el tratamiento de la falla cardíaca avanzada.

Conclusión: existen algunas alternativas terapéuticas como los dispositivos de asistencia ventricular y el trasplante cardíaco que impactan la mortalidad en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE

Cuidados Paliativos; Guía; Insuficiencia Cardíaca

SUMMARY

Advanced heart failure

Introduction: Advanced heart failure is a serious disease with persistent symptoms and severe functional limitations, despite optimal medical management.

Methodology: We followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation in the General System of Social Security of the Colombian Ministry of Health and Social Protection to develop the clinical practice guidelines based on evidence (GPC).

Results: In this issue we present the recommendations for advanced heart failure.

¹ Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Médico intensivista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

Conclusion: There are some treatment alternatives for this group of patients, such as ventricular assistance devices and heart transplantation, which had proven to change mortality and improve functional class.

KEY WORDS

Guidelines; Heart Failure; Palliative Care

INTRODUCCIÓN

La falla cardíaca avanzada es un enfermedad grave con síntomas persistentes y limitación funcional que se caracteriza por tener: 1) síntomas graves: clase funcional NYHA III-IV; 2) episodios de sobrecarga hídrica y/o hipoperfusión periférica; 3) evidencia objetiva de disfunción cardíaca grave, que incluye alguno de los siguientes: fracción de eyección < 30 %, flujo mitral restrictivo o pseudonormal, presiones de llenado ventricular izquierdo y/o derecho altas y péptido natriurético tipo B elevado; 4) deterioro grave de la capacidad funcional demostrado ya sea por imposibilidad para hacer ejercicio, por prueba de caminata de 6 minutos menor de 300 metros o por consumo de oxígeno menor a 12-14 mL/kg/min; 5) historia de al menos una hospitalización por falla cardíaca en los pasados 6 meses y 6) presencia de estas características a pesar de terapia óptima (1). Esta definición es importante, puesto que identifica un grupo de pacientes con mala calidad de vida y riesgo alto de eventos clínicos y muerte, por lo que es vital el uso de diversas alternativas terapéuticas.

METODOLOGÍA

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social (MSP) (Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADA%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

Fase preparatoria: 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente, en este caso el MSP: Falla cardíaca etapas B y C; de acuerdo con su importancia se propuso incluir el tema de la falla cardíaca avanzada, entre otros no contemplados inicialmente; 1. Se constituyó el grupo multidisciplinario desarrollador de la guía (GDG) con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, que se actualizaron cada año.

Formulación de la GPC: 4. Definición del alcance y los objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas generales tipo PECOT (**P**oblación, **E**xposición, **C**omparación, **R**esultados (**O**utcomes) y **T**iempo) y se refinaron las específicas, se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización del alcance, los objetivos, las preguntas y los desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

Desarrollo de la GPC: 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles de diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9. Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

Redacción y preparación de la GPC: 12. Definición de indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

Validación de la GPC: 15. Socialización de la GPC, se hizo en formatos electrónico y presencial con la participación de todos los actores interesados en el foco de la guía, además de la consulta con las sociedades/asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

Proceso de difusión: 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación en revistas especializadas de aspectos conceptuales y temáticos; 18. Se hizo una propuesta de actualización al MSP.

TRASPLANTE CARDÍACO

Introducción

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para muchos pacientes con falla cardíaca avanzada que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia médica óptima y que tienen una esperanza de vida menor de 1 año. Para los pacientes cuidadosamente seleccionados, el trasplante cardíaco ofrece mejoría marcada de la supervivencia y la calidad de vida. La medición y la estratificación del riesgo de un grupo numeroso de pacientes con falla cardíaca avanzada es esencial para identificar a los que más se benefician, particularmente donde los recursos económicos son escasos y el número de donantes limitado (2,3).

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y alto riesgo según el *Heart Failure Survival Score* (HFSS) o el *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) con consumo de oxígeno menor de 14 mL/kg/minuto, ¿la realización de trasplante cardíaco comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?

Resultados

Selección de los candidatos a trasplante cardíaco

Para los pacientes con falla cardíaca avanzada que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo, se han utilizado diversos criterios de selección como posibles candidatos a trasplante cardíaco y para remitirlos a centros especializados para considerar su ingreso a lista de espera. Dichos criterios incluyen, entre otros, la evaluación clínica, las comorbilidades, las alteraciones ecocardiográficas, la activación neurohormonal y la prueba cardiopulmonar, y cobra importancia la utilización de modelos de predicción clínica para la medición del pronóstico a mediano plazo sin trasplante (4).

Modelos pronósticos

Se han estudiado varios instrumentos para evaluar el pronóstico del paciente con falla cardíaca. Los más utilizados son las escalas y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PCP); la puntuación en el HFSS (*Heart Failure Survival Score*) es una de las más estudiadas y

utilizadas en la práctica clínica, al igual que la *Seattle Heart Failure Model*.

HFSS (*Heart Failure Survival Score*)

Es un modelo de supervivencia de riesgo proporcional multivariado a un año, que fue desarrollado en 268 pacientes con falla cardíaca avanzada tratados en forma ambulatoria, con 80 variables, referidos para consideración de trasplante cardíaco desde 1986 hasta 1991, y luego fue validado en otros 199 pacientes similares, entre 1993 a 1995 (5). Utiliza siete parámetros, a saber: la frecuencia cardíaca en reposo, la presión arterial media, la fracción de eyección, el nivel de sodio sérico, la presencia de defecto de conducción intraventricular, la etiología isquémica de la falla cardíaca y el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$). Según el resultado del HFSS se estratifica en 3 niveles de riesgo: bajo ($> 8,1$), medio (7,2 a 8,09) y alto ($\leq 7,19$). La supervivencia al año fue para los de riesgo bajo, medio y alto de $93 \% \pm 2 \%$, $72 \% \pm 5 \%$ y $43 \% \pm 7 \%$, respectivamente; la capacidad de discriminación por AUC fue 0,81 (5).

SHFM (*Seattle Heart Failure Model*)

El SHFM se derivó de una cohorte de 1125 pacientes con falla cardíaca por medio de un análisis multivariado de regresión de Cox. El modelo fue validado prospectivamente en 5 cohortes adicionales para un total de 9942 pacientes con falla cardíaca y 17.307 personas-año de seguimiento. La escala SHFM consta de 20 predictores, con versión electrónica para calcular la supervivencia a 1, 2 y 5 años (<http://depts.washington.edu/shfm>, probada en marzo 24 de 2015). La escala clasifica en 0, 1, 2, 3 y 4. La AUC fue de 0,729 (IC: 95 %: 0,714-0,744); este modelo también permite la estimación del beneficio potencial de adicionar medicaciones y dispositivos al régimen terapéutico del paciente (6).

Comparación

En un estudio que comparó el HFSS y el SHFM en 715 pacientes referidos para trasplante cardíaco, con seguimiento de 962 días, 354 pacientes murieron o recibieron un trasplante cardíaco urgente o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. La supervivencia al año libre de eventos fue del 89 %, 72 % y 60 %, respectivamente, para los pacientes de riesgo bajo, medio y alto del HFSS, y para el SHFM reagrupado así 0 = riesgo bajo, 1 = riesgo medio y 2 o más = riesgo alto, fue de 93 %, 76 % y 58 %, respectivamente. La correlación

entre ambos modelos fue baja (R: 0,48; $p < 0,001$). La comparación de la discriminación fue levemente mejor para el SHFM (AUC a 1 año 0,72 versus 0,73; a 2 años: 0,70 versus 0,74, respectivamente) y hubo una mejoría pequeña de la discriminación cuando se combinaron el HFSS-SHFM con AUC a 1 y 2 años de 0,77 y 0,76, respectivamente (7).

En una revisión sistemática de modelos de predicción de mortalidad en pacientes con falla cardíaca al 2012, se encontraron 34 estudios con 20 modelos. De estos, solo 5 fueron validados en cohortes independientes, a saber: HFSS, SHFM, PACE (incorpora enfermedad arterial vascular periférica, edad, creatinina y fracción de eyección), el modelo de Frankenstein y SHOCKED. El HFSS fue validado en 8 cohortes (2240 pacientes) y mostró discriminación de baja a moderada (AUC: 0,56-0,79), siendo menor en las cohortes recientes. El SHFM fue validado en 14 cohortes (16 057 pacientes), y describieron discriminación moderada a aceptable (0,63-0,81). Los otros 3 modelos se validaron en una cohorte y la discriminación fue regular (0,66-0,74) (8-11).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PCP)

La PCP es la mejor forma de medir la capacidad funcional y la más reproducible, puesto que incluye variables como el consumo de oxígeno pico ($\dot{V}O_2$) y la eficiencia ventilatoria definida como la relación de volumen minuto ventilatorio y la producción de CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) (4,7,12). El consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) pico fue el primer parámetro validado para seleccionar los pacientes con clase funcional NYHA III y IV para trasplante cardíaco y ha sido por mucho tiempo el estándar de oro. En su trabajo magistral Mancini mostró cómo los pacientes con $\dot{V}O_2$ pico mayor de 14 mL/kg/min tenían una supervivencia de 94 % y 84 % a 1 y 2 años, la cual era igual o mejor que la supervivencia del paciente trasplantado. Por el contrario, los pacientes con $\dot{V}O_2$ pico menor de 14 mL/kg/min tenían una supervivencia de solo 48 % al año (13). Las guías existentes aceptan un valor de $\dot{V}O_2$ máximo menor de 10 mL/kg/min (AHA/ACC) (2) en pacientes que reciben betabloqueadores como criterio para indicar el trasplante cardíaco, mientras que la guía europea deja un valor de 12-14 mL/kg/min (3).

En una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de las pruebas cardiopulmonares en pacientes con falla cardíaca, buscaron el rendimiento del $\dot{V}O_2$

pico, la $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, la ventilación oscilatoria con el ejercicio ($\dot{V}OE$) y la forma eficiente de toma de oxígeno (*oxygen uptake efficiency slope*, OUES); se incluyeron 30 estudios. La población total fue de 7319 pacientes para el $\dot{V}O_2$ pico, de 5044 para la $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, de 1617 para la $\dot{V}OE$ y de 584 para la OUES. El valor pronóstico fue adecuado para el $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ y la $\dot{V}OE$, con OR diagnóstico de 4,1 o más. Solo hubo 2 estudios con OUES y parece promisorio con OR diagnóstico de 8,08 (14). Otro metaanálisis de las PCP incluyó los mismos cuatro criterios más la presión de CO_2 exhalado; se incluyeron 19 artículos con 3032 pacientes con falla cardíaca. El análisis apoya el uso de estos tres parámetros: el $\dot{V}O_2$ pico, la $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ y la $\dot{V}OE$, con OR cercanos a 5 (15).

Una comparación de las PCP más utilizadas se hizo en otro metaanálisis; encontraron 12 estudios, con 2628 pacientes. El punto de corte para la $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ fue 35 (32-45). En los 12 estudios la sensibilidad fue 0,68 (0,64-0,72) y la especificidad 0,71 (0,69-0,73), OR diagnóstico 5,02 (4,06-6,21), inconsistencia 0 % y AUC 0,75 (0,72-0,78). La comparación de $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ con $\dot{V}O_2$ pico se hizo en 6 estudios (2171 pacientes). El valor promedio de $\dot{V}O_2$ pico fue 14 (13-16); la sensibilidad 0,67 (0,62-0,72), la especificidad 0,65 (0,63-0,68), OR 4,01 (2,76-6,01), AUC 0,72 (0,66-78). Ello sugirió igual capacidad discriminativa de ambos (16).

Modelo de predicción de supervivencia en el paciente trasplantado cardíaco

Otro de los modelos para los que se reporta utilidad es el derivado del estudio IMPACT para predecir la supervivencia del trasplantado cardíaco a 30 días, 1 año y 5 años. Este modelo se derivó de una cohorte de pacientes trasplantados entre 2001-2010 y se validó en una muestra independiente de 2009-2010. Hay una validación en 29 242 pacientes llevados a trasplante cardíaco. Con este modelo la supervivencia a un año fue 92,3 % para los pacientes con puntajes por debajo de 5, de 88,5 % para los que tenían puntajes entre 5 y 10; y de 75,1 % para pacientes con puntajes mayores de 10 (11).

¿Cómo cambia la supervivencia el trasplante cardíaco?

El tiempo medio de supervivencia en casi 100.000 trasplantados cardíacos es de 10 años. Los que sobreviven el primer año tienen una probabilidad del 63 % de estar vivos a los 10 años y del 27 % a los 20 años (17).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró moderada, teniendo en cuenta el bajo riesgo de sesgos dada la utilización de desenlaces objetivos en morbilidad y obviamente mortalidad, identificables desde el inicio del seguimiento de las cohortes evaluadas, tanto en el desarrollo de los modelos como en su validación, reproducible en otras poblaciones, aunque con AUC modestas, con intervalos de confianza relativamente estrechos y adecuado control de variables de confusión, que podrían disminuir la capacidad pronóstica (18).

Efectos adversos: no se esperan efectos adversos de la aplicación de modelos pronósticos, excepto cuando su baja capacidad limita la utilización de una estrategia indicada en un escenario específico.

Balance entre beneficios y daños: la utilización de modelos de predicción clínica como el *Heart Failure Survival Score* (HFSS) o el *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) permite establecer el pronóstico a mediano y largo plazo en pacientes con falla cardíaca avanzada, sin eventos adversos relacionados dada su capacidad discriminativa, y se convierte en una herramienta sumamente útil para la remisión a centros especializados con el objetivo de considerar en el tratamiento la opción del trasplante cardíaco en el subgrupo de pacientes que obtienen beneficios en mortalidad y calidad de vida.

Costo efectividad: no hay estudios en este contexto de modelos de predicción clínica. Se ha explorado la utilidad con respecto al puntaje del SHFM por el modelo de regresión lineal generalizado, que sería la base para hacer estudios de costo-efectividad; sin embargo, no se encontró en la literatura un análisis de tal tipo (19).

Recomendación

Recomendación	Trasplante cardíaco
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de escalas de medición del riesgo de mortalidad en el paciente ambulatorio con síndrome de falla cardíaca en estadio funcional NYHA III-IV y FE < 30 % que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, para definir el pronóstico y la remisión a un programa de trasplante con la SHFM o el HFSS y las pruebas cardiopulmonares como VO ₂ pico o VE/VCO ₂ para definir los candidatos para trasplante cardíaco.
	Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Seguimiento en programa de clínica de falla cardíaca

Introducción

La mayoría de los pacientes con falla cardíaca son atendidos por médicos sin la experiencia necesaria, solo el 22 % son tratados por cardiólogos, con diferencias sustanciales en la utilización de métodos diagnósticos y de alternativas terapéuticas en el escenario hospitalario, reproducibles en el ámbito ambulatorio (20,21). Las razones no están claramente establecidas, pero se aducen algunas de índole biomédica para la prescripción de I-ECA/ARA II como falla renal, hipotensión e hipercaliemia, y para la de

betabloqueadores bradicardia, hipotensión, enfermedad o síntomas respiratorios (22), por mencionar solo dos alternativas; otras razones denominadas contextuales (23) son tratamiento junto con otros clínicos, preferencias del paciente o no adherencia y hasta en el 20 % por creencia del clínico que la medicación no está indicada (24). Estudios recientes sugieren que el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca crónica en centros especializados puede cambiar el panorama, con la introducción de estrategias que permitan conectar el plan de tratamiento hospitalario con el seguimiento ambulatorio, mejorar la adherencia, la educación y promoción en salud del paciente y su familia, la atención ambulatoria precoz en caso de signos de alarma y otras actividades; sin embargo,

existe en la literatura un sinnúmero de alternativas, mal estandarizadas, conocidas como *clínica de falla cardíaca*, por lo que su evaluación e impacto son difíciles de establecer.

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada, ¿el seguimiento en un programa de clínica de falla cardíaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 254 artículos, 20 se evaluaron por resumen y 24 se analizaron completos, tres se incluyeron en el análisis. Se excluyeron los artículos de revisión, las series de casos, los ensayos con tamaño de muestra insuficiente o pequeña y los estudios con descripción de otras estrategias diferentes al manejo integral o con desenlaces sustitutos.

Descripción de la evidencia

Se ha intentado clasificar la estrategia de clínica de falla cardíaca de la siguiente forma: programas de visita domiciliaria, soporte telefónico estructurado, telemonitoreo, cuidado ambulatorio multidisciplinario (clínica de falla cardíaca), educacional y otros. Estos métodos se pueden combinar para generar tres diferentes modelos: 1) manejo de casos, 2) clínico y 3) multidisciplinario; el modelo de manejo de casos consiste en el monitoreo intensivo de los pacientes luego del alta hospitalaria, que usualmente lo lleva a cabo una enfermera especializada e incluye visitas domiciliarias y/o llamadas telefónicas; el modelo clínico establece el tratamiento ambulatorio de pacientes en clínica de falla cardíaca, usualmente a cargo de un cardiólogo con experiencia en dicho tratamiento o de una enfermera con protocolos establecidos, y el modelo multidisciplinario ofrece manejo integral que incluye no solo intervención médica, sino también sicosocial, comportamental y financiera con el concurso de diversas profesiones.

Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure. A systematic

review and meta-analysis (25). El metaanálisis detectó 2419 citaciones que pudiesen ser relevantes, de las cuales se incluyeron 47 ensayos clínicos; la mayoría comparan alguna de las estrategias mencionadas con el cuidado usual y solo dos de ellos comparan más de una intervención. Los programas con visita y monitoreo en casa reducen la readmisión por cualquier causa y el desenlace compuesto de readmisión y muerte. En el seguimiento de 3 a 6 meses los programas hacen visita y monitoreo en casa y los multidisciplinarios reducen la readmisión hospitalaria; los programas con soporte telefónico estructurado reducen la readmisión por falla cardíaca, pero no de cualquier causa. Los programas con seguimiento domiciliario, las clínicas con apoyo multidisciplinario y el soporte telefónico estructurado reducen la mortalidad.

Clinical Service organisation for heart failure (review). The Cochrane Collaboration 2012 (26). El metaanálisis incluye ensayos clínicos con asignación aleatoria de pacientes con al menos una hospitalización por falla cardíaca, que compararan tres tipos de intervención: modelo de manejo de casos, modelo clínico y modelo multidisciplinario. La población incluida tuvo tamaños de muestra entre 100-350 individuos en 21/24, el estudio COACH se hizo con 1049 y con menos de 100 pacientes hubo solo 2 estudios. La encargada de la intervención era una enfermera especialista en 12 de ellos, una enfermera comunitaria en 4, el encargado de la farmacia en 3 y solo 5 eran coordinados por profesional médico. En cuanto al modelo: 17 fueron manejo de casos, 6 modelo clínico y 2 modelo multidisciplinario.

Los estudios incluidos se consideraron como de bajo riesgo de sesgos. Las intervenciones consideradas como modelo manejo de casos demostraron reducción de la mortalidad por cualquier causa a los 12 meses (OR: 0,66; IC95 %: 0,47-0,91), pero no a los 6 meses, y la hospitalización por falla cardíaca a los 6 meses (OR: 0,64; IC95 %: 0,46-0,88) y a los 12 meses (OR: 0,47; IC95 %: 0,30-0,76); el modelo clínico no demostró disminución de la mortalidad a los 6 y 12 meses, ni de las rehospitalizaciones por cualquier causa o por falla cardíaca; el modelo multidisciplinario no reduce la mortalidad, pero si la rehospitalización por cualquier causa (OR: 0,46; IC95 %: 0,46-0,69) y por falla cardíaca (OR: 0,45; IC95 %: 0,28-0,72).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró alta por los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, que son de buena calidad metodológica, con bajo riesgo de sesgos, en la población motivo de esta guía, con estimativos puntuales que demuestran las bondades del uso de esta alternativa terapéutica, sin efectos adversos serios.

Calidad de vida y estado funcional: el manejo integral de la falla cardíaca demuestra mejoría del estado funcional, del consumo de oxígeno pico y de la calidad de vida, aunque estos no han sido incluidos en forma consistente como desenlaces primarios (27,28).

Eventos adversos: no reportados directamente relacionados con la intervención.

Preferencia de los pacientes: un estudio analiza la preferencia de los pacientes y encuentra diferencias de acuerdo con ciertas características basales: los pacientes socialmente activos, con estados menos avanzados prefieren un programa basado en seguimiento clínico institucional, en contraposición a los

pacientes de mayor edad, que viven solos y tienen bajos ingresos que prefieren un programa con seguimiento domiciliario (29). Esta estrategia tiene aceptación similar en nuestra población.

Balance entre beneficios y riesgos: a pesar de la heterogeneidad clínica de la estrategia, en cuanto a las alternativas de monitoreo utilizadas, los profesionales encargados de dirigirlos y las diferentes opciones de manejo, la calidad de la evidencia se considera alta, con efectos benéficos importantes en desenlaces considerados críticos y sin eventos adversos relacionados con la intervención. Aunque no hay datos propios, se considera una estrategia que alcanza costo-beneficio. Se deben implementar programas estructurados que puedan estar conectados con centros especializados para el adecuado manejo y remisión de los pacientes de difícil tratamiento.

Costo-efectividad: un estudio demuestra menores costos en el manejo de este grupo de pacientes (30). Otro análisis de costo-beneficio demuestra resultados similares a favor de la estrategia considerada como clínica de falla cardíaca (31).

Recomendación

Recomendación	Seguimiento en programa de clínica
Fuerte a favor	Se recomienda la implementación de una estrategia de manejo y seguimiento ambulatorio tipo clínica de falla cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV para disminuir el desenlace de mortalidad y la hospitalización por falla a los 12 meses. En pacientes con dificultades de ingreso a un programa institucional se recomienda un programa con monitoreo en casa.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none">• El programa debe tener un profesional de la salud como líder, preferiblemente especialista en cardiología o medicina interna con entrenamiento en falla cardíaca.• Los programas liderados por una enfermera especialista en falla cardíaca deben tener relación directa con medicina interna o cardiología o con otra institución de salud que cuente con el recurso.• Debe incluir como componentes básicos: monitoreo con consultas de control programadas y preferenciales, educación, estimulación del autocuidado y considerar visitas domiciliarias.

Revascularización miocárdica con fracción de eyección < 35 %

Introducción

Los estudios iniciales demostraron beneficio con la revascularización quirúrgica en comparación con el

tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria, especialmente en el grupo de alto riesgo, pero excluyeron sistemáticamente aquellos con disfunción ventricular izquierda grave (32).

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de

eyección menor del 35 %, ¿la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 1140 artículos, 20 se evaluaron por resumen, 10 se analizaron completos, dos se incluyeron en el análisis.

Descripción de la evidencia

Revascularización quirúrgica

La evidencia inicial está basada en los estudios VACS (*Veterans Administration Cooperative Study*) (33,34), ECSS (*European Cooperative Coronary Study*) (35) y CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) (32,36,37) (tabla 1). El análisis conjunto de estos estudios dio por sentado que el tratamiento quirúrgico ofrecía beneficios en la supervivencia de pacientes con enfermedad coronaria establecida, especialmente aquellos considerados de alto riesgo por variables clínicas o anatómicas, como compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda o de tres vasos, o disfunción ventricular izquierda, aunque excluyeron pacientes con FE < 30 %. Las diferentes guías de práctica clínica

la incluyeron entre sus recomendaciones. Estudios observacionales más recientes reafirman los hallazgos de los ensayos clínicos iniciales, con mejores tasas de supervivencia en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica (38).

Revascularización percutánea

La utilización de técnicas de revascularización percutánea y el vertiginoso avance en la tecnología desplazaron la terapia quirúrgica en pacientes considerados de riesgo intermedio o bajo, con compromiso anatómico menos grave; sin embargo, fue ganando terreno en pacientes malos candidatos a cirugía, incluyendo enfermedad de múltiples vasos, compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda y disfunción ventricular izquierda. El reciente estudio COURAGE, aunque criticado por el diseño, no demostró diferencias entre la estrategia de terapia médica actual y la revascularización percutánea en pacientes con evidencia objetiva de isquemia miocárdica y enfermedad coronaria significativa; sin embargo, los pacientes asignados a revascularización percutánea tuvieron mejoría significativa de la angina y menor necesidad de revascularización posterior, ya sea percutánea o quirúrgica (39). Un metaanálisis reciente de 19 estudios con 4766 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (FE < 40 %) sugiere que la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo es similar entre las dos alternativas de revascularización: percutánea versus quirúrgica (RR: 0,98; IC95 %: 0,8-1,2) (40).

Tabla 1. Revascularización quirúrgica en pacientes con disfunción ventricular

Criterio	VACS	ECSS	CASS
Tamaño de la muestra	686	768	780
Edad en años	< 65	< 65	< 65
Fracción de eyección (FE) (%)	> 35	> 50	> 30
Estenosis (%)	> 50	> 50	> 70
Tres vasos	50	53	51
Mortalidad operatoria (%)	5,8	3,3	1,4

Estudio HEART

Estudio multicéntrico (41), no enmascarado, con asignación aleatoria, en 13 centros en el Reino Unido para comparar el efecto de la revascularización miocárdica, quirúrgica o percutánea, en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, con FE menor del 35 % y al menos 5 segmentos viables del esquema de 17, por cualquiera de los métodos imaginológicos. Se asignaron a dos grupos: terapia médica sin angiografía y angiografía con posibilidad de revascularización; a su vez este último grupo se dividía en solo terapia médica, intervención percutánea e intervención quirúrgica. Se incluyeron 69 pacientes en cada grupo, con mortalidad de 36 % versus 38 %, terapia médica versus revascularización, respectivamente. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en el desenlace primario de mortalidad (log Rank test $p = 0,63$), en la mediana de seguimiento de 59 meses. Se suspendió el estudio por la baja tasa de reclutamiento, dada la competencia con el estudio STICH en el ingreso de pacientes.

Estudio STICH

Estudio multicéntrico (42), no enmascarado, con asignación aleatoria para evaluar el efecto de la cirugía cardíaca en el tratamiento de la enfermedad coronaria en presencia de disfunción ventricular izquierda. Se incluyeron 1212 pacientes, asignados en forma aleatoria a terapia médica (602) versus quirúrgica (610); de los pacientes asignados a terapia médica, 17 % fueron revascularizados en forma quirúrgica en el seguimiento y 91 % de los asignados al grupo de tratamiento quirúrgico. El desenlace primario de muerte por cualquier causa se observó en 41 % en el grupo de terapia médica versus 36 % en el quirúrgico (HR: 0,86; IC95 %: 0,72-1,04; $p = 0,12$); muerte de causa cardiovascular 33 % versus 28 % (HR: 0,81; IC95 %: 0,66-1; $p = 0,05$); muerte de cualquier causa u hospitalización de causa cardiovascular 68 % versus 58 % a favor de la cirugía (HR: 0,74; IC95 %: 0,64-0,85). El análisis por tratamiento durante el primer año comparó 592 pacientes de terapia médica con 620 quirúrgicos, y demostró diferencias a favor de la cirugía (HR: 0,70; IC95 %: 0,58-0,84). También se hizo análisis por protocolo para comparar 537 pacientes asignados a terapia médica

con 555 a quienes se les hizo cirugía de puentes coronarios, y se encontraron diferencias a favor de la cirugía (HR: 0,76; IC95 %: 0,62-0,92) (42). En cuanto a la forma de morir se encontró reducción de la muerte súbita (HR: 0,73; IC95 %: 0,54-0,99; $p = 0,041$) y muerte por fallo de bomba (RR: 0,64; IC95 %: 0,41-1; $p = 0,05$) (43). Este ensayo clínico tuvo varias limitaciones que se deben tener en cuenta en el análisis de sus datos, tales como el entrecruzamiento del 17 % de pacientes en terapia médica que fueron revascularizados y el 9 % del grupo quirúrgico que no fueron operados; el análisis por intención de tratar no muestra diferencias significativas, y el único desenlace secundario que alcanza $p = 0,05$ desaparece la significancia al ajustar por múltiples comparaciones. La imposibilidad de enmascaramiento hace que los desenlaces no fatales como hospitalización puedan ser influenciados por el clínico. Se plantean la falta de poder y las diferencias de riesgo en cuanto al país, pero 76 % de los pacientes ingresados en países con bajo riesgo concuerdan con aquellos que enrolan pacientes con alto riesgo, de acuerdo con un índice construido para tal fin (44).

Un reciente análisis *post hoc*, no preespecificado, encuentra diferencias significativas, al agrupar los pacientes de acuerdo con 3 variables de riesgo: presencia de enfermedad de 3 vasos, la FE por debajo de la mediana (< 27 %) y el índice del volumen sistólico por encima de la mediana (> 79 mL/m²). La comparación del grupo con uno o menos factores versus 2 o 3 factores demuestra aumento del 49 % del riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes con solo terapia médica (HR: 1,49; IC95 %: 1,24-1,80) y del 64 % de la muerte por causa cardiovascular (HR: 1,64; IC95 %: 1,33-2,02) (45).

Calidad de vida

El análisis de calidad de vida del estudio HEART (41) no demostró diferencias en la evaluación con el instrumento EQ-5D (-0,023; IC95 %: -0,144-0,097) o en el *Minnesota Living With Heart Failure* (-3,9; IC95 %: -11,4-3,5). En el estudio STICH se encontraron diferencias significativas con la evaluación del estado de salud con el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, a los 4 meses (1,8-7), 12 meses (3,1-8,6), 24 meses (1,2-7,1) y 36 meses (0,2-6,3), al igual que en el estado funcional NYHA, por la clasificación Canadiense y por el *Seattle Angina Questionnaire* (46).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se calificó como moderada dadas las limitaciones mencionadas del estudio STICH, que es la base para emitir la recomendación. La terapia no tiene beneficio demostrado en pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35 %, a diferencia de los pacientes con disfunción ventricular leve a moderada, por lo cual debe ser individualizada teniendo en cuenta algunas variables descritas en el análisis *post hoc* del mismo estudio. Los eventos adversos están directamente relacionados con la cirugía de puentes coronarios, por lo que se asume la frecuencia reportada en los registros al respecto, pero hubiera sido importante la comparación de estos en el ensayo clínico.

Eventos adversos: el estudio STICH no reporta eventos adversos directamente relacionados con la cirugía de puentes coronarios, pero se asumen los usuales de este tipo de procedimientos.

Balance entre beneficios y riesgos: la revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria con FE < 35 % no demuestra disminución de los desenlaces finales críticos como mortalidad de cualquier causa o de causa cardiovascular, con beneficios en desenlaces secundarios no críticos. La evidencia demuestra que el número de muertes es mayor durante los dos primeros años; sin embargo, es claro también que algunos pacientes con factores de riesgo podrían beneficiarse de la intervención específicamente para control de la angina cuando el estado funcional es bajo, por lo que la decisión debe incluir el análisis juicioso de las características clínicas y anatómicas, las comorbilidades especialmente disfunción renal y diabetes, las preferencias del paciente y la opinión conjunta del cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiovascular.

Costo efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este grupo de pacientes y en este escenario.

Recomendación

Recomendación	Revascularización miocárdica en pacientes con FE < 35 %
Débil en contra	No se sugiere la revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección < 35 %, para disminuir mortalidad, la tasa de hospitalización y el infarto de miocardio. Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○
Recomendación	Revascularización miocárdica en pacientes con FE < 35 %
Débil a favor	Se sugiere la revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección < 35 %, para mejorar la clase funcional por la angina con base en el criterio clínico, la anatomía coronaria, la presencia de comorbilidades, las preferencias del paciente y la consulta conjunta del cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Revascularización miocárdica con fracción de eyección < 35 % con base en viabilidad miocárdica

Introducción

La isquemia miocárdica produce deterioro de la función contráctil, que puede persistir por varias horas a semanas, a pesar de restaurar el flujo sanguíneo coronario, fenómeno conocido como aturdimiento

miocárdico (47). Episodios repetidos y persistentes de isquemia pueden llevar a disfunción ventricular crónica, secundaria a cambios en la actividad celular y la contractilidad para minimizar las demandas metabólicas de los cardiomiocitos y protegerlos del daño por necrosis, fenómeno conocido como hibernación (48). Estos dos fenómenos descritos hacen parte del mismo espectro de enfermedad como un continuo y pueden coexistir. El fenómeno cobra importancia dada la demostración de la recuperación funcional

luego de restaurar el flujo sanguíneo, observado desde el punto de vista clínico luego de infarto agudo de miocardio y reperfusión farmacológica o posterior a la intervención con revascularización percutánea o quirúrgica (49-51). A pesar de esta evidencia, en muchos casos no se produce recuperación funcional, lo que tiene origen multifactorial: la duración prolongada del fenómeno de hibernación, la remodelación ventricular, la presencia de cicatriz subendocárdica, la necrosis relacionada con el procedimiento de revascularización, la revascularización incompleta y la reoclusión de los puentes coronarios o reestenosis de los estents (52).

Por esta razón, se han desarrollado numerosas técnicas para detectar el miocardio hibernante, entre las cuales están la ecocardiografía con dobutamina a dosis bajas o altas, la ecocardiografía miocárdica con contraste, la perfusión miocárdica con radioisótopos como talio o tecnecio, la tomografía por emisión de positrones (PET) y últimamente la resonancia magnética cardíaca (RM) con protocolo de realce tardío. Por muchos años la PET fue el estándar de oro para su detección, pero en el último quinquenio la RM ha ganado considerable terreno (53). Numerosos estudios observacionales y metaanálisis han demostrado que la viabilidad miocárdica en pruebas no invasivas se relaciona con la recuperación funcional después de la revascularización y con disminución de la mortalidad (54); sin embargo, los recientes ensayos clínicos, incluyendo el STICH, han sembrado un manto de duda sobre la necesidad de su evaluación (41,42).

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección < 35 %, ¿la revascularización miocárdica con base en la evaluación de la viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 201 artículos, 10 se evaluaron por resumen y 4 se analizaron completos, de los cuales se incluyeron 3 en el análisis.

En la búsqueda manual libre se encontró un estudio relacionado y en la guía de práctica clínica se hallaron los mismos artículos, que se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico.

Descripción de la evidencia

Estudio PARR-2

Estudio multicéntrico (55) con asignación aleatoria para comparar la terapia guiada por FDG PET con el tratamiento estándar en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave. Los pacientes elegibles eran considerados para revascularización, trasplante, manejo de falla cardíaca y en quienes podría ser útil el PET.

Cuando el PET no identificaba miocardio viable, no se recomendaba la revascularización. El grupo control se manejó sin PET, aunque se podía hacer una prueba alternativa para definir la viabilidad de acuerdo con el criterio médico. Se incluyeron 430 pacientes, 218 en el grupo guiado por PET y 212 en el de cuidado usual. El desenlace compuesto de muerte de causa cardíaca, infarto u hospitalización de causa cardíaca, se presentó en 30 % del grupo PET y en 36 % del de control (RR: 0,78; IC95 %: 0,58-1,1; p = 0,15). Para la muerte de causa cardíaca el HR fue de 0,72 (IC95 %: 0,40-1,3; p = 0,25). En el grupo guiado por PET, 75,4 % de los pacientes se adhirieron a la recomendación del modelo de predicción; las causas para no seguir estas recomendaciones fueron, entre otras: la presencia de comorbilidades, la falla renal y la estabilización de los síntomas (56). Un análisis *post hoc* sugiere que la presencia de discordancia en el PET identifica un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse con la revascularización (57).

Estudio HEART

El diseño fue descrito para revascularización en pacientes con falla y disfunción ventricular grave, pero se debe resaltar que como criterio de inclusión se requería tener al menos 5 segmentos viables en el esquema de 17, y aunque se permitía cualquier método para su evaluación, la mayoría se hicieron con ecocardiografía. Los resultados no demostraron ninguna diferencia entre los grupos (42).

Estudio STICH

De los 1212 pacientes incluidos, se les estudió la viabilidad miocárdica a 601, de los cuales 487 tenían miocardio viable y en 114 no había viabilidad; del grupo con viabilidad, 244 se asignaron a terapia médica + CABG y 243 solo a terapia médica; del grupo sin viabilidad, 54 se asignaron a terapia médica + CABG y 60 solo a terapia médica. Durante una media de seguimiento de 5,1 años, se presentaron 236 muertes (39 %), 58 de los 114 sin viabilidad (51 %) y 178 de los 487 con viabilidad (37 %), con diferencia a favor de este último grupo (HR: 0,64; IC95 %: 0,48-0,86; $p = 0,003$); sin embargo, la significancia se pierde al ajustar por variables pronósticas como la fracción de eyección, los volúmenes ventriculares sistólico y diastólico y el puntaje de riesgo basal ($p = 0,21$). No hubo interacción significativa entre la viabilidad miocárdica y la asignación al grupo de estudio en cuanto a mortalidad ($p = 0,53$), muerte de origen cardiovascular ($p = 0,70$) o el desenlace compuesto de muerte u hospitalización por causa cardiovascular ($p = 0,39$) (58).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró moderada dado el diseño de los dos estudios mencionados (STICH y PARR-2), con estimativos

puntuales consistentes e intervalos de confianza amplios. El estudio PARR-2 se puede considerar como un estudio diagnóstico fase 4, puesto que los pacientes se manejaron de acuerdo con el resultado, sin poder demostrar diferencias importantes entre los grupos. Se requiere tecnología de punta para su realización, el costo es elevado y solo se hace en centros especializados. Es importante resaltar que los estudios no incluyen la resonancia magnética cardíaca y no se encontraron ensayos clínicos con diseño metodológico similar con esta estrategia.

Efectos adversos: no se describen efectos adversos de los métodos utilizados.

Balance entre beneficios y riesgos: no se ha demostrado que las pruebas para detectar viabilidad miocárdica diferencien claramente un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica con disfunción ventricular grave que se beneficien de la terapia de revascularización quirúrgica o percutánea, por lo que la decisión no puede estar basada en la detección de la presencia de miocardio hibernante. La opción se utiliza frecuentemente en la evaluación clínica y en la toma de decisiones, por lo que es importante la discusión y difusión de los resultados de los estudios mencionados.

Costo efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este escenario.

Recomendación

Recomendación	Evaluación de viabilidad miocárdica en pacientes con FE < 35 %
Fuerte en contra	No se recomienda la realización de métodos con imágenes de viabilidad miocárdica para definir la necesidad de revascularización en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección < 35 %.
	Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Cirugía valvular

Introducción

Los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda con frecuencia desarrollan insuficiencia o regurgitación mitral (RM) funcional como consecuencia de la remodelación y dilatación ventricular izquierda; es el mecanismo responsable en 75 %

de los casos; con menor frecuencia es secundaria a enfermedad degenerativa (21 %) (59). La RM se clasifica como primaria u orgánica cuando se produce por alteración estructural o degenerativa de la válvula mitral, ya sea de las valvas, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o el anillo (60); la secundaria, también conocida como funcional, ocurre en ausencia de una anomalía primaria del aparato valvular mitral, y se produce por dilatación del anillo o por

restricción del velo posterior (60). En 38 % a 50 % de los pacientes con miocardiopatía dilatada se encuentra RM de grado moderado a grave y su presencia se convierte en un factor pronóstico (61). En un estudio prospectivo de 2057 pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida sintomática, encontraron que 56 % tenían algún grado de RM, que era un predictor independiente de mortalidad y rehospitalizaciones (62). El tratamiento de la RM primaria es esencialmente quirúrgico para evitar la dilatación y disfunción ventricular izquierda, pero este enfoque es controvertido en el escenario de la insuficiencia mitral funcional. El tratamiento con vasodilatadores, β -bloqueadores, revascularización percutánea o quirúrgica y resincronización cardíaca parece llevar a disminución progresiva de la gravedad de la RM en el tiempo, con resultados clínicos favorables. El tratamiento médico óptimo, además de proporcionar beneficios en supervivencia, puede reducir la gravedad de la RM funcional; sin embargo, en muchos pacientes la RM funcional grave persiste o reaparece a pesar de las medidas anteriores, por lo que en ellos la reparación podría parecer una opción atractiva.

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30 %, ¿la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 476 referencias y se seleccionaron 7 estudios. Además, se identificó un protocolo de ensayo clínico con asignación aleatoria. Se revisaron también tres de las guías de práctica clínica.

También se revisó el estudio EVEREST II (63), ensayo clínico con asignación aleatoria, a pesar de no contestar la pregunta, porque evaluó la eficacia y seguridad de la reparación de la válvula mitral por vía percutánea, comparada con la reparación quirúrgica convencional o el reemplazo en una población con fracción de eyección mayor del 25 %; no hubo comparación con la terapia médica estándar.

Descripción de la evidencia

Se detectaron diversos estudios de intervención en pacientes con regurgitación mitral que describen los resultados, la mayoría de ellos sin grupo control y sin asignación aleatoria, los cuales se presentan en forma resumida (tabla 2) (64-70).

SMMART-HF (71). En 2008 se publicó el protocolo de un ensayo clínico que respondería esta pregunta. Este estudio quería comparar la seguridad y la efectividad de la valvuloplastia mitral quirúrgica con colocación de anillo anular añadida al tratamiento médico óptimo (TMO) versus TMO solo en las personas con RM significativa causada por dilatación del corazón; sin embargo, no fue terminado, por la baja tasa de reclutamiento de pacientes.

Regurgitación mitral en cardiopatía isquémica

El tratamiento de la RM concomitante durante la cirugía de puentes coronarios es aún motivo de controversia. Diversos estudios retrospectivos no aleatorizados no han demostrado consistentemente beneficio en la reparación valvular mitral en pacientes que van a cirugía y tienen RM secundaria grave (72,73); sin embargo, el análisis del subgrupo del estudio STICH sugiere reducción de la mortalidad ajustada a los 5 años (HR: 0,41; IC95 %: 0,22-0,77; $p = 0,006$) al compararlo solo con manejo médico (74). Otro estudio, de Grossi y colaboradores, extraído del ensayo RESTORE-MV, en 75 pacientes sugiere que la cirugía combinada mejora los índices de función ventricular y la clase funcional con reducción de las recurrencias (75). El estudio RIME asignó en forma aleatoria a 73 pacientes con RM moderada a cirugía de puentes coronarios sola versus combinada con anuloplastia; se demostró tiempo mayor de circulación extracorpórea, intubación, estancia hospitalaria y más transfusiones, con baja mortalidad intraoperatoria en ambos grupos, sin diferencias entre ellos, y mejoría en el consumo de oxígeno pico, la remodelación ventricular y la reducción de la gravedad de la RM; sin embargo, fue detenido prematuramente por encontrar diferencias significativas en el desenlace primario, que fue el consumo pico de oxígeno (76). Khalil Fattouch y colaboradores reportaron en 2009 un ensayo clínico con asignación aleatoria (77); un total de 102 pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG, por la sigla en inglés de *coronary*

Tabla 2. Resumen de las series de casos identificados

Reporte	Población	Seguimiento	Muertes perioperatorias	Supervivencia	Hospitalizaciones por falla cardíaca	Otros beneficios
Bach y Bollin 1996	20	1 año	Ninguna	1 año: 70 %; IC95 %: 50 %-90 %	No reportados	No reportados
Bollin 1998	48	Seguimiento medio de 22 meses	Muertes intraoperatorias: 1	1 año: 82 % 2 años: 71 %	Disminuyó el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	La clase NYHA mejoró de 3,9 +/- 0,3 a 2,0 +/- 0,6. El volumen del ventrículo izquierdo y la esfericidad disminuyeron. Aumentaron FE y GC
Bisha 2000	Total 44: Reparación mitral (n = 35) o sustitución (n = 9)	Media 40 meses, DS +/- 21 meses		1 año: 89 % 2 años: 86 % 5 años: 67 %.	Libre de reingresos por insuficiencia cardíaca: 88 %, 82 % y 72 % a 1, 2 y 5 años	La clase NYHA mejoró de 2,8 +/- 0,8 a 1,2 +/- 0,5 (p < 0,0001)
Bollin 2002	140	Media: 38 meses (rango: 1-68 meses)	Hubo 5 muertos a 30 días (una muerte intraoperatoria)	1 año: 80% 2 años: 70 %	No reportados	La clase NYHA mejoró en todos los pacientes: clase III/IV antes y I/II después. Todos los pacientes reportaron una mejoría subjetiva en el estado funcional. FE < 25 % antes de la cirugía, FE media del 26 % posteriormente. Mejoras en el GC y volumen telediastólico. Reducción del índice de esfericidad y la fracción de regurgitación.
Wu AH y col. 2005	682: 126 con cirugía	No reportados	No reportados	No hubo ningún beneficio en la mortalidad	No reportados	No reportados
Shah AS 2005	101	Media de seguimiento de 1124 días	La mortalidad a los treinta días fue del 2,9 %.	Supervivencia: 1 año: 94 % +/- 2 % 5 años: 70 % +/- 6 %,	5 años: libres de reintervención, trasplante el 54 % +/- 8 %	No reportados
Barisani y col. 2005	16	Seguimiento de 27 ± 17 meses	No reportados	Supervivencia: 62,5 %	Las hospitalizaciones por ICC se redujeron de 2,6 ± 1,3 a 0,3 ± 0,5 por año (p < 0,0001)	A los 6 meses postoperatorios el consumo de oxígeno máximo se elevó de 10,5 ± 3 a 17,3 ± 4 mL/kg/min (p = 0,001). FEV1: aumento de 20,8 ± 4 a 24 ± 6 % (p = 0,05)

artery bypass grafting), más reparación de la válvula mitral (grupo CABG más RVM: 48 pacientes, 47 %) o CABG sola (grupo CABG: 54 pacientes, 53 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. Se encontró una diferencia significativa entre los 2 grupos con respecto a la clase funcional NYHA media, el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, el fin de sístole del ventrículo izquierdo, la presión arterial pulmonar y el tamaño de la aurícula izquierda. Por último, Smith y colaboradores reportaron el resultado del tratamiento quirúrgico de la RM moderada en 301 pacientes asignados en forma aleatoria a revascularización quirúrgica más reparación valvular versus solo revascularización, sin demostrar cambios significativos en el remodelamiento reverso ventricular, con tiempos de cirugía más largos, mayor estancia hospitalaria y más eventos neurológicos (78).

Evidencia de las guías de práctica clínica

En la guía AHA/ACC 2014 para el manejo de los pacientes con enfermedad cardíaca valvular (79), concluyen que se puede plantear la reparación o sustitución de la válvula mitral para pacientes gravemente sintomáticos (NYHA clase III a IV) con RM secundaria crónica grave (estadio D) que tienen persistencia de los síntomas, a pesar del tratamiento óptimo (nivel de la evidencia B). La Guía NICE 2014 (80) recomienda considerar la reparación quirúrgica o sustitución de la válvula mitral para las personas con insuficiencia cardíaca debido a regurgitación mitral grave evaluados como aptos para la cirugía. No recomiendan la intervención percutánea por ausencia de evidencia suficiente, y concluyen que la tecnología de los tratamientos percutáneos aún está en evolución.

La guía ACCF/AHA 2013 (81) para el tratamiento de la falla cardíaca concluye que la reparación de la válvula transcáteter o por cirugía para la insuficiencia mitral funcional tiene un beneficio incierto y solo debe considerarse después de la selección cuidadosa de los candidatos.

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad total de los estudios incluidos es muy baja, todos fueron series de casos, la mayoría sin grupos de comparación, con alto riesgo de sesgos. Solo el reporte de Wu AH y colaboradores hace una comparación entre dos grupos con

y sin valvuloplastia, tratando de ajustar por variables clínicamente importantes, sin demostrar efecto sobre mortalidad. La RM recurrente es frecuente después de anuloplastia de la válvula mitral; a pesar de su desaparición en casi todos los pacientes en el postoperatorio inmediato, a los 6-12 meses 15 % a 25 % presentan insuficiencia moderada o mayor y alrededor de 70 % a los 5 años de seguimiento. El único ensayo clínico que se identificó para esta pregunta, no fue terminado por no completar el tamaño de muestra requerido. El estudio EVEREST II no hace comparación con la terapia médica estándar y se hizo en población con fracción de eyección mayor del 25 %, su evidencia es indirecta, con calidad baja. En pacientes con indicación de cirugía de puentes coronarios la evidencia de cirugía combinada para RM grave está basada en estudios observacionales y en el análisis de un subgrupo del estudio STICH; en la regurgitación mitral moderada no hay un claro beneficio; aunque el estudio RIME sugiere mejoría, fue detenido prematuramente por beneficio en un desenlace subrogado, en contraposición al estudio de Smith y colaboradores (76) que no encuentra ningún beneficio.

Efectos adversos: en las series reportadas, se informa una mortalidad entre 6 % y 30 % a un 1 año. En el estudio EVEREST II (63), con la cirugía se reportan los siguientes eventos adversos: más de dos unidades de transfusión de sangre, necesidad de ventilación mecánica más de 48 horas y eventos cerebrovasculares. En el estudio RIME y en el de Smith y colaboradores en pacientes con cirugía combinada se reporta mayor tiempo de circulación extracorpórea y de estancia hospitalaria y más transfusiones y eventos neurológicos.

Balance entre beneficios y daños: se ha considerado que los pacientes con RM funcional y baja FEVI son malos candidatos para cirugía valvular debido a la alta mortalidad quirúrgica y los malos resultados, por lo que se han preferido el tratamiento médico, la revascularización coronaria, la terapia de resincronización y finalmente el trasplante cardíaco. Los beneficios de la cirugía valvular son inciertos en ausencia de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria. La cirugía podría ser considerada en el paciente muy sintomático y no candidato a trasplante cardíaco, con evaluación por un grupo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de la

enfermedad valvular. La decisión se debe tomar junto con el paciente y su familia, haciendo un balance de los riesgos inherentes a este tipo de intervenciones, con los posibles beneficios como mejoría temporal en

la funcionalidad.

Costo efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este escenario.

Recomendación

Recomendación	Cirugía valvular
Fuerte en contra	No se recomienda la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) adicional a la terapia médica estándar, en los pacientes con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 25 %.
	Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Inotrópicos intravenosos

Introducción

Con relativa frecuencia se presentan pacientes con descompensación de la falla cardíaca refractarios al tratamiento convencional, con múltiples hospitalizaciones, deterioro del estado funcional (82) y mala calidad de vida, que además son malos candidatos a otro tipo de terapias por la presencia de comorbilidades. En este grupo de pacientes se ha evaluado el efecto de otras terapias tales como las infusiones prolongadas o intermitentes de inotrópicos, entre otras. Los estudios iniciales con dobutamina demostraron mejoría en algunos desenlaces, aunque con aumento de la mortalidad y mayor tasa de arritmias (83,84), por lo que algunos ensayos clínicos utilizaron la combinación con amiodarona como antiarrítmico (85-88); la experiencia con milrinone ha sido escasa con impacto en desenlaces subrogados (89). En la última década ha surgido interés por el efecto del levosimendán en pacientes con falla cardíaca descompensada y en el escenario de su utilización en forma intermitente.

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, ¿la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 368 publicaciones. De este total, finalmente se seleccionaron 6 estudios: 4 metaanálisis (uno de inhibidores de la fosfodiesterasa, otro de dobutamina y dos de levosimendán), un ensayo clínico reciente con levosimendán no incluido en anteriores metaanálisis y uno observacional de milrinone.

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Nony, 1994 (90). Metaanálisis de 13 ensayos aleatorizados, controlados con placebo con inhibidores de la fosfodiesterasa con un total de 2808 pacientes. Se encontró mayor riesgo de mortalidad con el uso de estos medicamentos (OR: 1,41; IC95 %: 1,11-1,79).

Dobutamina

Tacon, 2012 (91). Revisión sistemática y metaanálisis con 13 ensayos clínicos con asignación aleatoria, en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave tratados con dobutamina en comparación con la atención

estándar o el placebo; concluyen que no hay diferencias en la mortalidad (OR: 1,47; IC95 %: 0,98-2,21; $p = 0,06$). Cuando se analizan únicamente los 8 estudios de pacientes ambulatorios, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad (OR: 1,48; IC95 %: 0,98-2,21). El GDG al replicar los resultados del metaanálisis por efectos aleatorios y con riesgo relativo, incluyendo 6 estudios en pacientes que recibieron el medicamento en el escenario ambulatorio en forma intermitente y que reportaron mortalidad, encontramos estimativo puntual de 1,14 (IC95 %: 0,83-1,58).

Levosimendán

Silvetti, 2014 (92). Metaanálisis de 301 pacientes de 5 ensayos clínicos con asignación aleatoria evaluando la administración intravenosa intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en seguimiento promedio de $9 \pm 3,7$ meses que reportaron mortalidad. Este estudio tuvo alta heterogeneidad clínica por diferencias en dosis, frecuencia y seguimiento. El intervalo de la administración era semanal para un estudio, cada 3 semanas para otro, cada mes en tres estudios y 2 meses para un estudio. Dosis entre 3 y 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como bolo intravenoso y entre 0,1 y 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como infusión continua. Cuatro estudios con calidad moderada para riesgo de sesgos. El levosimendán se asoció con reducción significativa de la mortalidad (RR: 0,55; IC95 %: 0,37-0,84). No se encontraron diferencias en los valores del péptido natriurético cerebral, la fracción de eyección y la clase funcional NYHA.

Altenberger, 2014 (93). Ensayo clínico con asignación aleatoria, doble enmascarado, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos de infusiones pulsadas de levosimendán en 120 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada (FE ≤ 35 %, NYHA clase III o IV). El levosimendán (0,2 mg/kg/min) o el placebo se administraron durante 6 horas a intervalos de 2 semanas durante 6 semanas, además de la terapia estándar. El desenlace principal se alcanzó en 19 % de los pacientes que recibieron levosimendán y en 15,8 % de los que recibieron placebo (OR: 1,25; IC95 %: 0,44-3,59, $p = 0,810$). La incidencia de efectos secundarios fue comparable entre los grupos. Concluyen que el tratamiento ambulatorio

intermitente con levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no mejoró significativamente la capacidad funcional o la calidad de vida en comparación con el placebo.

Yi Gui-yan, 2015 (94). Metaanálisis de ensayos clínicos que incluyeran dos grupos para comparación de pacientes con falla cardíaca crónica, que reportaran desenlaces importantes como mortalidad y con seguimiento mínimo de un mes. Incluye 8 estudios, 5 de los cuales habían sido incluidos en el metaanálisis de Silvetti y colaboradores y además incluyen el anterior ensayo clínico descrito (93). Demuestran disminución de la mortalidad (RR: 0,28; IC95 %: 0,15-0,54; $p = 0,0001$, $I^2 = 0$ %), lo que implica reducción del 72 % (46 % a 85 %) al comparar con placebo; sin embargo, no hay diferencias contra dobutamina ni furosemida. Aunque no hay heterogeneidad estadística, ella es evidente desde el punto de vista clínico en población, comparador, dosis y seguimientos.

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad total de los metaanálisis incluidos es baja por sesgos en los estudios primarios y heterogeneidad clínica. Al tomar en cuenta únicamente el ensayo clínico con mayor tamaño de muestra y mejor diseño clínico y metodológico, se bajó la calidad de la evidencia por incluir un desenlace compuesto intermedio sin relación fisiopatológica (caminata a los 6 minutos y calidad de vida). También se bajó la evidencia en este estudio en mortalidad por no ser esta el desenlace primario, cuyo tamaño de muestra no fue calculado para este desenlace.

Efectos adversos: los inotrópicos causan taquicardia y pueden inducir isquemia miocárdica y arritmias. El metaanálisis de Tacon 2012 (91) reporta en el grupo con dobutamina aumento en la frecuencia de palpitations, hipertensión, taquicardia ventricular, arritmias, efectos que comparten el levosimendán y el milrinone en estudios discutidos en el uso de inotrópicos en el escenario intrahospitalario. La caída de la presión arterial sistólica fue más pronunciada en el grupo de levosimendán que en el de placebo ($p = 0,01$); sin embargo, no hubo diferencias en las medidas tomadas para manejar la hipotensión sintomática (por ejemplo, administración de líquidos o aplicación

de vasopresor). La frecuencia de hipotensión reportada fue de 8,9 % en ambos grupos. La frecuencia de efectos secundarios fue también similar en ambos grupos con respecto a taquicardia, FA *de novo* y taquicardia ventricular no sostenida.

Balance entre beneficios y daños: el uso intermitente de inotrópicos en pacientes ambulatorios con falla cardíaca avanzada no ha mostrado beneficio consistente en el escenario intrahospitalario ni en el extrahospitalario. Los betamiméticos y los inhibidores de la fosfodiesterasa pueden aumentar la mortalidad y el levosimendán no mejora la mortalidad, la calidad de vida ni la capacidad funcional. Los riesgos con este último medicamento podrían ser evidentes a largo

plazo, ya que no existen reportes con seguimiento después de 1 año de tratamiento. Los metaanálisis analizados demuestran gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, aunque no estadístico, pero la reducción de la mortalidad reportada está lejos de toda plausibilidad biológica, por lo que la confianza en sus resultados es baja.

Costo efectividad: sin evidencia disponible. Sin embargo, Silvetti y colaboradores, en el metaanálisis revisado, mencionan que el levosimendán es el fármaco inotrópico más costoso del mercado, por lo que, debido a las implicaciones económicas, todavía no hay consenso sobre los intervalos de la administración.

Recomendación

Recomendación	Inotrópicos intravenosos
Débil en contra	No se sugiere la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica en los pacientes con falla cardíaca avanzada para disminuir la mortalidad y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con NYHA IV y fracción de eyección < 25 %

Introducción

El soporte ventricular mecánico se desarrolló con el objetivo de proporcionar asistencia a un ventrículo con función sistólica gravemente comprometida, mediante la utilización de bombas de flujo continuo o pulsátil, que permiten derivar parte del volumen que entra al ventrículo y expulsarlo hacia la aorta, logrando no solo cambios hemodinámicos como aumento del gasto cardíaco, disminución de la presión arterial pulmonar y aumento del flujo y la perfusión de órganos vitales como riñón, hígado y pulmón, sino también disminución de la respuesta neurohormonal (95). La implantación de estos dispositivos se concibió inicialmente como terapia transitoria hasta la recuperación o la realización del trasplante, sin embargo, dados los resultados iniciales se utilizó como medida definitiva en algunos pacientes, lo que se conoce como terapia de destino.

En pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, con fracción de eyección menor del 25 % y consumo pico de oxígeno menor de 14 mL/kg/min, ¿la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparada con la terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual en las guías de práctica clínica, en el registro INTERMACS y otros que abordan el tema, recuperó 34 artículos. Se incluyeron dos en el análisis. La búsqueda libre recuperó 22 estudios de los cuales cinco se incluyeron en la evidencia. Se excluyeron los artículos de revisión, las series de casos y los estudios con descripción de los mecanismos de los dispositivos o con desenlaces sustitutos.

Descripción de la evidencia

Los estudios considerados para análisis fueron REMATCH (96), *Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device* (REMATCH II) (97), INTrEPID (98) y ADVANCE (99).

Estudio REMATCH

Estudio (96) con asignación aleatoria 1:1, en pacientes adultos con falla cardíaca avanzada y contraindicación para trasplante. Los criterios de ingreso incluían la presencia de síntomas con estado funcional NYHA IV, al menos por 60 días, a pesar de tratamiento médico con I-ECA, diuréticos y digoxina. Adicionalmente, FE < 25 % y consumo de oxígeno pico < 14 mL/kg/min o necesidad de soporte inotrópico intravenoso continuo, disminución de la función renal o empeoramiento de la congestión pulmonar. Se asignaron en forma aleatoria 68 pacientes al grupo de intervención con *Heartmate* y 61 al de tratamiento médico óptimo, y se encontró reducción del 48 % del riesgo de muerte (RR: 0,52; IC95 %: 0,34-0,78; p = 0,001). La supervivencia fue 52 % en el grupo intervenido versus 25 % en el de control al año de seguimiento (p = 0,002) y 23 % versus 8 % (p = 0,09), respectivamente, a los dos años.

REMATCH II

Estudio (97) con asignación aleatoria 2:1, en pacientes adultos con falla cardíaca avanzada, inelegibles para trasplante, refractarios al tratamiento médico, para comparar el efecto de un dispositivo de flujo pulsátil (*Heartmate XVE*) versus uno de flujo continuo (*Heartmate II*). Se asignaron en forma aleatoria 134 pacientes al *Heartmate II* y 66 al *Heartmate XVE* con tiempo promedio de asistencia de 0,6 años para el primero y de 1,7 años para el segundo; se encontró que el desenlace compuesto se presentó en 46 % del grupo con flujo continuo versus 11 % en el grupo con flujo pulsátil (p < 0,001); sin embargo, la curva de supervivencia de Kaplan Meier mostró diferencias a favor del dispositivo con flujo continuo (RR: 0,54; IC95 %: 0,34-0,86; p = 0,008). La supervivencia al año fue 68 % versus 58 % y a los dos años 55 % versus 24 %, continuo versus pulsátil, respectivamente. Los eventos adversos se relacionaron con el dispositivo, especialmente infecciones, falla ventricular derecha, falla respiratoria, falla renal y arritmias.

Estudio INTrEPID

Estudio (98) sin asignación aleatoria en pacientes con falla cardíaca etapa D, dependientes de inotrópicos con FE < 25 %, estado funcional NYHA IV al menos por 3 meses con tratamiento médico óptimo. Se incluyeron 55 pacientes, 37 en el grupo de intervención y 18 en el de control; se encontró mejoría de la supervivencia a los 6 meses: 22 % versus 46%, control versus intervención (HR: 0,47; IC95 %: 0,23-0,93; p = 0,03) y a los 12 meses 11 % versus 27 %, control versus intervención (HR: 0,48; IC95 %: 0,25-0,91; p = 0,02).

Estudio ADVANCE

Estudio prospectivo (99), no aleatorizado, abierto, en pacientes con falla cardíaca avanzada, elegibles para trasplante, en el que se comparó un grupo intervenido al cual se le implantó el dispositivo *HeartWare VAS* versus un grupo control incluido en el registro INTERMACS. Aunque fue diseñado como puente a trasplante, el seguimiento a largo plazo permite establecer similitudes con la terapia de destino. Se incluyeron 140 pacientes en el grupo intervenido y 499 en el de control, sin demostrar diferencias entre uno y otro a los 180 días (90,7 % versus 90,1 %, intervención versus control), cumpliendo el límite de no inferioridad, sin demostrar superioridad. Con esta evidencia la FDA aprobó el dispositivo, pero solicitó un nuevo estudio con la estrategia de terapia de destino.

Calidad de vida y estado funcional

Los pacientes a quienes se les implanta un dispositivo de nueva generación (*Heart Mate II*) como terapia de destino demuestran mejoría del estado funcional de su nivel basal (IV) en 80 % de los casos a estado NYHA I o II a los 6 meses y del 79 % a los 24 meses. La prueba de caminata de 6 minutos cambió de 204 metros en pacientes ambulatorios a 350 metros a los 6 meses y 360 metros a los 24 meses. La calidad de vida medida por el MLWHF mejoró 52 % a los 6 meses y 55 % a los 24 meses (100). De igual forma, el estudio REMATCH demostró cambios en el estado funcional NYHA: la mediana del grupo de terapia estándar era IV en contraposición al grupo intervenido en el que era II (p < 0,001); la calidad de vida medida por SF-36 fue mejor en el grupo intervenido, especialmente en el dominio de la función física.

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró baja teniendo en cuenta las limitaciones del estudio REMATCH, por riesgo de sesgos, un solo ensayo clínico e imprecisión del estimativo. Sin embargo, los otros estudios analizados sustentan el efecto benéfico de este tipo de terapia en pacientes con falla cardíaca no candidatos a trasplante.

Eventos adversos: aunque la tecnología ha avanzado en forma importante, los eventos adversos son relativamente frecuentes, lo que adiciona carga de enfermedad especialmente a pacientes en estados funcionales menos deteriorados, de acuerdo con la clasificación del registro INTERMACS 4-7. El 30 % de los pacientes están libres de un evento adverso mayor al año de seguimiento. Los eventos adversos mayores son: infección, sangrado, mala función del dispositivo, enfermedad cerebrovascular y muerte (5), aunque se debe tener en cuenta que los pacientes candidatos al procedimiento son de alto riesgo y tienen mala calidad de vida, dadas sus condiciones basales.

Balance entre beneficios y riesgos: la calidad de la evidencia se consideró baja, con beneficio importante en pacientes con estados avanzados de la enfermedad, especialmente en aquellos en estado funcional NYHA IV y dependientes de soporte inotrópico intravenoso, que no son elegibles para trasplante, pero cuya expectativa de vida no está afectada por otra enfermedad diferente a un año, puesto que la mejoría

de la supervivencia es importante, similar a la obtenida por el trasplante cardíaco con los dispositivos de nueva generación.

Costo efectividad: un análisis del *National Institute for Health Research* sobre la relación de costo-efectividad de los dispositivos de asistencia ventricular de tercera generación en el grupo de *punteo a trasplante* demostró que la razón de costo-efectividad incremental (RICE) a 3 años, 10 años y en el horizonte de tiempo de vida son más altas que lo que está determinado como límite aceptable para pagar en el Reino Unido; sin embargo, utilizado como *alternativa al trasplante* tiene un costo reducido, aunque disminuye QALYS con relación a la estrategia antes mencionada (101), y está alrededor del límite definido por el pagador.

Aunque no es de bajo costo y su relación costo-efectividad no está probada en Colombia, alcanza los niveles de aceptación en otros países como el Reino Unido, siempre y cuando se utilice como terapia de destino y no como puente a trasplante, en el horizonte de tiempo de vida. Teniendo en cuenta estas consideraciones, es importante que la terapia se considere con la aprobación de un grupo multidisciplinario, en instituciones definidas para tal fin por el ente regulador (MPS), que tengan experiencia en todo el proceso, que incluya tratamiento en clínicas de falla cardíaca adecuadamente estructuradas, con disponibilidad de asistencia ventricular temporal, no solo con balón de contrapulsación, sino con otros dispositivos y en soporte mecánico como terapia de destino.

Recomendación

Recomendación	Dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con NYHA IV y FE < 25 %
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular como terapia de destino en pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima, no candidatos a trasplante cardíaco, dependientes de soporte inotrópico intravenoso o con consumo pico de oxígeno menor de 14 mL/kg/min, con fracción de eyección < 25 %, cuya expectativa de vida no esté afectada por otra enfermedad, definida por un grupo multidisciplinario con experiencia en soporte mecánico ventricular definido por el Ministerio de Salud para tal fin. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
 Puntos de buena práctica	Tratamiento en clínica de falla cardíaca previo a la consideración de la implantación del dispositivo como terapia de destino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jun-Jul;9(6-7):684-94.
2. Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivasa R, Campo-Pérez R, Rodríguez-Fernández JA, Pérez-Pérez A, et al. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardiaco urgente. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Mar;64(3):193-200. DOI: 10.1016/j.reeesp.2010.08.001.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, 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 J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):803-69. DOI 10.1093/eurjhf/hfs105. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2013 Mar;15(3):361-2.
4. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Sep;25(9):1024-42.
5. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997 Jun;95(12):2660-7.
6. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006 Mar;113(11):1424-33.
7. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant.* 2011 Nov;30(11):1236-43. DOI 10.1016/j.healun.2011.05.012.
8. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail.* 2013 Sep;6(5):881-9. DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000043.
9. Velavan P, Khan NK, Goode K, Rigby AS, Loh PH, Komajda M, et al. Predictors of short term mortality in heart failure -insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol.* 2010 Jan;138(1):63-9. DOI 10.1016/j.ijcard.2008.08.004.
10. Scrutinio D, Ammirati E, Passantino A, Guida P, D'Angelo L, Oliva F, et al. Predicting short-term mortality in advanced decompensated heart failure - role of the updated acute decompensated heart failure/N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide risk score. *Circ J.* 2015;79(5):1076-83. DOI 10.1253/circj.CJ-14-1219.
11. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant.* 2013 May;32(5):492-8. DOI 10.1016/j.healun.2013.02.001.
12. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis.* 2014 Aug;6(8):1120-8. DOI 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.44.
13. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):778-86.
14. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013 Jan;18(1):79-94. DOI 10.1007/s10741-012-9332-0.
15. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Mar;182:476-86. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.01.029.
16. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1004-14. DOI 10.1016/j.ahj.2010.08.037.
17. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the

- International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct;31(10):1052-64. DOI 10.1016/j.healun.2012.08.002.
18. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ*. 2015 Mar;350:h870. DOI 10.1136/bmj.h870.
 19. Li Y, Neilson MP, Whellan DJ, Schulman KA, Levy WC, Reed SD. Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION. *J Card Fail*. 2013 May;19(5):311-6. DOI 10.1016/j.cardfail.2013.03.008.
 20. Nagarajan V, Tang WH. Management of comorbid conditions in heart failure: a review. *Med Clin North Am*. 2012 Sep;96(5):975-85. DOI 10.1016/j.mcna.2012.07.006.
 21. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Outcome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J*. 2001 Apr;22(7):596-604.
 22. Stawicki S, Roik M, Jasik M, Kosior D, Scisło P, Kochanowski J, et al. Differences between cardiologists and internists in the management of heart failure. Medical guidelines compared with every-day practice. *Kardiol Pol*. 2004 Nov;61(11):431-9; discussion 440-1.
 23. Steinman MA, Dimaano L, Peterson CA, Heidenreich PA, Knight SJ, Fung KZ, et al. Reasons for not prescribing guideline-recommended medications to adults with heart failure. *Med Care*. 2013 Oct;51(10):901-7. DOI 10.1097/MLR.0b013e3182a3e525.
 24. Steinman MA, Patil S, Kamat P, Peterson C, Knight SJ. A taxonomy of reasons for not prescribing guideline-recommended medications for patients with heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Dec;8(6):583-94. DOI 10.1016/S1543-5946(10)80007-8.
 25. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Jun;160(11):774-84. DOI 10.7326/M14-0083.
 26. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep;(9):CD002752. DOI 10.1002/14651858.CD002752.pub3.
 27. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. 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 Sep;30(3):725-32.
 28. Hershberger RE, Ni H, Nauman DJ, Burgess D, Toy W, Wise K, et al. Prospective evaluation of an outpatient heart failure management program. *J Card Fail*. 2001 Mar;7(1):64-74.
 29. Whitty JA, Stewart S, Carrington MJ, Calderone A, Marwick T, Horowitz JD, et al. Patient preferences and willingness-to-pay for a home or clinic based program of chronic heart failure management: findings from the Which? trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58347. DOI 10.1371/journal.pone.0058347.
 30. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart*. 1998 Nov;80(5):442-6.
 31. Ledwidge M, Barry M, Cahill J, Ryan E, Maurer B, Ryder M, et al. Is multidisciplinary care of heart failure cost-beneficial when combined with optimal medical care? *Eur J Heart Fail*. 2003 Jun;5(3):381-9.
 32. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983 Oct;68(4):785-95.
 33. The veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1984 Nov;311(21):1333-9.
 34. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation*. 1992 Jul;86(1):121-30.
 35. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina

- pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982 Nov;2(8309):1173-80
36. The principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study CASS. *Circulation*. 1981 Jun;63(Suppl 1):1-81.
 37. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985 Jun;312(26):1665-71.
 38. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol*. 2002 Jul;90(2):101-7.
 39. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr;356(15):1503-16.
 40. Kunadian V, Pugh A, Zaman AG, Qiu W. Percutaneous coronary intervention among patients with left ventricular systolic dysfunction: a review and meta-analysis of 19 clinical studies. *Coron Artery Dis*. 2012 Nov;23(7):469-79.
 41. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):227-33. DOI 10.1093/eurjhf/hfq230.
 42. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011 Apr;364(17):1607-16. DOI 10.1056/NEJMoa1100356.
 43. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail*. 2013 Oct;1(5):400-8. DOI 10.1016/j.jchf.2013.04.012.
 44. Jones RH, White H, Velazquez EJ, Shaw LK, Pietrobon R, Panza JA, et al. STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial enrollment. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug;56(6):490-8. DOI 10.1016/j.jacc.2009.11.102.
 45. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favoloro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug;64(6):553-61. DOI 10.1016/j.jacc.2014.04.064. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct;64(14):1539.
 46. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, Wasilewski J, Howlett JG, Smith PK, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Sep;161(6):392-9. DOI 10.7326/M13-1380.
 47. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982 Dec;66(6):1146-9.
 48. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Jul;32(7):375-410.
 49. Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I, Ikeda K, Masakane I, Chiba J, et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? *Am Heart J*. 1991 Sep;122(3 Pt 1):665-70.
 50. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, Koch KT, Meuwissen M, Voskuil M, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb;43(4):534-41.
 51. Adel W, Nammias W. Predictors of contractile recovery after revascularization in patients with anterior myocardial infarction who received thrombolysis. *Int J Angiol*. 2010 Summer;19(2):e78-82.
 52. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J*. 2013 May;34(18):1323-36. DOI 10.1093/eurheartj/eh018.
 53. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008 Jan;117(1):103-14. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702993.
 54. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr;39(7):1151-8.

55. Beanlands R, Nichol G, Ruddy TD, deKemp RA, Hendry P, Humen D, et al. Evaluation of outcome and cost-effectiveness using an FDG PET-guided approach to management of patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction (PARR-2): rationale, design, and methods. *Control Clin Trials*. 2003 Dec;24(6):776-94.
56. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov;50(20):2002-12.
57. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Sep;2(9):1060-8. DOI 10.1016/j.jcmg.2009.02.017.
58. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011 Apr;364(17):1617-25. DOI 10.1056/NEJMoa1100358.
59. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan;63(2):185-6. DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.723.
60. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar;65(12):1231-48. DOI 10.1016/j.jacc.2015.02.009. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015 May;65(20):2265.
61. Allen LA, Felker GM. Advances in the surgical treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008 May;23(3):249-53. DOI 10.1097/HCO.0b013e3282f54fea.
62. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003 Mar;91(5):538-43.
63. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011 Apr;364(15):1395-406. DOI 10.1056/NEJMoa1009355. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jul;365(2):189.
64. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol*. 1996 Oct;78(8):966-9.
65. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Feb;115(2):381-6; discussion 387-8.
66. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ, Smedira NG, Mukherjee D, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Mar;17(3):213-21.
67. Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Heart Valve Dis*. 2002 Jan;11 Suppl 1:S26-31.
68. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb;45(3):381-7.
69. Shah AS, Hannish SA, Milano CA, Glower DD. Isolated mitral valve repair in patients with depressed left ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct;80(4):1309-14; discussion 1314.
70. Barisani JL, Chada S, Christen A. Resultados del tratamiento quirúrgico de la insuficiencia mitral funcional en la miocardiopatía dilatada idiopática. *Rev Argent Cir Cardiovasc*. 2005;3(1):17-22.
71. The Heart Failure Network Research Group. Effectiveness of surgical mitral valve repair versus medical treatment for people with significant mitral regurgitation and non-ischemic congestive heart failure (SMMART-HF) [Internet]. [cited 2015 Mar 15mar]. Available from: http://www.mmrf.org/MMRF/library/research/files/archived/SMMART_Protocol_Feb_1_2008_Amendment_1_FINAL.pdf
72. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun;49(22):2191-201.

73. Gelsomino S, Lorusso R, Caciolli S, Capecci I, Ros-tagno C, Chioccioli M, et al. Insights on left ventricular and valvular mechanisms of recurrent ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Aug;136(2):507-18. DOI 10.1016/j.jtcvs.2008.03.027.
74. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation.* 2012 May;125(21):2639-48. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072256.
75. Grossi EA, Woo YJ, Patel N, Goldberg JD, Schwartz CF, Subramanian VA, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting and reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation: a prospective multicenter study (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jan;141(1):91-7. DOI 10.1016/j.jtcvs.2010.08.057.
76. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation.* 2012 Nov;126(21):2502-10. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818.
77. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):278-85. DOI 10.1016/j.jtcvs.2008.11.010.
78. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2014 Dec;371(23):2178-88. DOI 10.1056/NEJMoa1410490.
79. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):e1-e132. DOI 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Oct;64(16):1763.
80. National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct. [Internet]. [cited 2015 Nov]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg187>
81. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
82. Thorvaldsen T, Benson L, Hagerman I, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Planned repetitive use of levosimendan for heart failure in cardiology and internal medicine in Sweden. *Int J Cardiol.* 2014 Jul;175(1):55-61. DOI 10.1016/j.ijcard.2014.04.243.
83. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang C, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1986;74:11-38.
84. Oliva F, Latini R, Politi A, Staszewsky L, Maggioni AP, Nicolis E, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J.* 1999 Aug;138(2 Pt 1):247-53.
85. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Nanas SN, Alexopoulos GP, Kanakakis J, et al. The long-term survival benefit conferred by intermittent dobutamine infusions and oral amiodarone is greater in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy than with ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2006 Apr;108(2):244-50.
86. Drakos SG, Kanakakis JV, Nanas S, Bonios M, Kaldara E, Katsaros F, et al. Intermittent inotropic infusions combined with prophylactic oral amiodarone for patients with decompensated end-stage heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Feb;53(2):157-61. DOI 10.1097/FJC.0b013e31819846cd.
87. Nanas JN, Tsagalou EP, Kanakakis J, Nanas SN, Terrovitis JV, Moon T, et al. Long-term intermittent dobutamine infusion, combined with oral amiodarone for end-stage heart failure: a randomized double-blind study. *Chest.* 2004 Apr;125(4):1198-204.
88. Tsagalou EP, Gounopoulos P, Terrovitis JV, Drakos SG, Katsaros FT, Kaldara EE, et al. Amiodarone attenuates the proarrhythmic effects of dobutamine in patients with advanced congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2009 May-Jun;50(3):193-8.

89. 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 Jan;135(1):121-9.
90. Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh MC, Fareh S, et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(3):191-6.
91. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):359-67. DOI 10.1007/s00134-011-2435-6.
92. Silvetti S, Greco T, Di Prima AL, Mucchetti M, de Lurdes CM, Pasin L, et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2014 Jul;103(7):505-13. DOI 10.1007/s00392-013-0649-z.
93. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014 Aug;16(8):898-906. DOI 10.1002/ejhf.1118.
94. Yi GY, Li JX, Zhang J, Niu LL, Zhang CY. Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015 Mar;21:895-901. DOI 10.12659/MSM.893736.
95. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation*. 1995 Nov;92(9 Suppl):II191-5.
96. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(20):1435-43.
97. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009 Dec;361(23):2241-51. DOI 10.1056/NEJMoa0909938.
98. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the IN-TrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug;50(8):741-7.
99. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*. 2012 Jun;125(25):3191-200. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058412.
100. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr;55(17):1826-34. DOI 10.1016/j.jacc.2009.12.052.
101. Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, Kandala NB, Suri G, Gurung T, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. *Health Technol Assess*. 2013 Nov;17(53):1-499, v-vi. DOI 10.3310/hta17530.

