



ARTÍCULO ESPECIAL

## Asistidores mecánicos: la etapa avanzada de la insuficiencia cardiaca

Héctor Ventura, Valentina M. Bichara

Sección Miocardiopatía y Trasplante Cardíaco. Ochsner Heart and Vascular Institute. New Orleans, Louisiana, USA.

Recibido el 25 de junio de 2010; aceptado el 6 de octubre de 2010.

### PALABRAS CLAVE

Asistencia mecánica; Insuficiencia cardiaca crónica; Puente al trasplante; Recuperación del miocardio; EEUU.

### Resumen

La insuficiencia cardiaca es considerada una de las enfermedades más prevalente de los últimos años. A pesar de los avances para su tratamiento con las nuevas drogas y dispositivos, como el cardiodesfibrilador implantable y la terapia de resincronización cardiaca, la progresión lleva a deterioro en la calidad de vida, frecuentes hospitalizaciones y altos porcentajes de mortalidad. En la etapa avanzada de esta enfermedad el trasplante cardiaco continua siendo de elección para su tratamiento, aunque no constituye la terapia adecuada para todos los pacientes. Muchos a la espera del mismo requieren soporte con drogas inotrópicas las cuales conllevan a deterioro progresivo y supervivencia limitada, cuando los tiempos de espera se prolongan o el trasplante no se realiza. Por esto, los avances en asistidores mecánicos permiten considerar a estos dispositivos como el tratamiento durante la espera del trasplante y como una alternativa en los cuales el trasplante no se considera una opción. Es nuestro objetivo realizar una revisión sobre los avances y la utilidad de los asistidores mecánicos en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, en los cuales la última opción es el trasplante cardiaco.

### KEY WORDS

Mechanical circulatory support; Chronic heart failure; Bridge to transplantation; Myocardial recovery; USA.

### Mechanical circulatory supports. Advanced stage of heart failure

### Abstract

Heart failure is considering one of the most prevalent diseases in recent years. Despite advances in the treatment with new drugs and devices such as implantable defibrillator and cardiac resynchronization therapy, the progression in heart failure leads to deterioration in the quality of life, frequent hospitalizations and high mortality rates. Advanced stage of this disease remains heart transplantation for treatment choice, although is not the adequate therapy for all the patients. Many of them require support with inotropic drugs, which lead to a progressive deterioration and limited survival, because waiting times are prolonged or transplantation is not performed. Therefore, progress in circulatory support devices allow to consider these as the treatment while awaiting transplantation and an alternative when the transplant is not considered an option. It is our objective to review the progress and the usefulness of circulatory support devices in patients with advanced heart failure, in which the last option is heart transplantation.

Correspondencia: Héctor O. Ventura. Ochsner Heart and Vascular Institute. 1514 Jefferson Highway, Jefferson, LA 70121. USA. Phone: (504) 842- 3000. Correo electrónico: hventura@ochsner.org

## Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) y su progresión a estadios avanzados continúa en ascenso asociada a morbilidad y mortalidad elevadas, ya que en la mayor parte de los casos los pacientes son refractarios a la terapia médica convencional.

En 2001 Stewart y colaboradores,<sup>1</sup> consideraron que hay muchos datos que sugieren que los porcentajes de supervivencia en IC son igual o peores que en los pacientes con diagnóstico de cáncer. Más de 100 000 pacientes presentan diagnóstico de IC refractaria (estadio D *American Heart Association/American College of Cardiology*), siendo desalentador el pronóstico en este grupo con una mortalidad al año de 50%. De los pacientes hospitalizados por IC aguda, entre 30% a 50% mueren al año.<sup>2,3</sup>

El trasplante cardiaco es de elección para el tratamiento en estos pacientes, aportando beneficios en términos de supervivencia.<sup>4</sup> Ante la falta de donantes, 10% de los pacientes en lista de espera mueren cada año y muchos durante ese periodo sufren deterioro hemodinámico, con alto riesgo al momento del trasplante.<sup>5</sup> En esta etapa, el uso obligado de fármacos inotrópicos se asocia con elevada mortalidad a mediano y largo plazo.<sup>6</sup> La terapia con estas drogas, proporciona apoyo hemodinámico hasta que el corazón de un donante esté disponible para la realización del procedimiento.<sup>7,8</sup>

La mortalidad de los pacientes con soporte inotrópico a la espera del trasplante es superior a 50% a los seis meses, siendo muy pocos los pacientes que sobreviven al año.<sup>9</sup> Por todo esto, hoy en día la terapia con asistidores mecánicos (AM) es considerada una opción en los pacientes a la espera del trasplante. También como terapia de destino y recuperación del miocardio, alternativas en estudio y de las cuales se esperan resultados alentadores para el manejo en esta etapa de IC.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre los avances y la utilidad de los AM en los pacientes con IC avanzada en los que, hasta ahora, la opción es el trasplante cardiaco.

## Historia y avances de los asistidores mecánicos

Los AM son bombas implantables destinadas a proveer soporte hemodinámico en pacientes con falla cardiaca refractaria, aportando beneficios cuando las drogas inotrópicas y el balón de contrapulsación son insuficientes o inadecuados.<sup>10</sup>

En 1963 fue implantado el primer AM en el ventrículo izquierdo, y a partir del inicio del *USA artificial heart program sponsored by the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* en 1964, un gran número de AM han sido desarrollados.<sup>11</sup> Recién en 1980 la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) aprobó el AM para proveer soporte circulatorio en pacientes con IC avanzada y en 1984 es implementado el primer AM como puente para trasplante. En 1996, después que un paciente con este dispositivo mejoró su función cardiaca posterior a la explantación del mismo, el concepto de puente a la recuperación se convierte en el objetivo en algunos pacientes.<sup>11,12</sup>

**Tabla 1.** Indicaciones para asistidores mecánicos.

- **Puente al trasplante:** pacientes con reducción severa de la función cardiaca o comorbilidades no cardiacas, en los cuales la supervivencia y el éxito del trasplante es poco probable sin apoyo circulatorio mecánico.
- **Puente a la recuperación:** pacientes con severa disfunción cardiaca, donde la recuperación del miocardio es posible o probable.
- **Terapia de destino:** pacientes no elegibles para trasplante cardiaco por una o más contraindicaciones (edad, comorbilidades, razones sociales, etc.). Esta indicación está siendo cada vez más utilizada debido al avance en los nuevos dispositivos.

En 2001, el estudio REMATCH<sup>11</sup> mostró que los AM son una alternativa como terapia de destino en la etapa final de la IC en pacientes no elegibles para trasplante. En este estudio, 129 pacientes con IC avanzada fueron asignados aleatoriamente para AM y tratamiento médico óptimo sólo. Los resultados mostraron una reducción de 48% en el riesgo de muerte por cualquier causa en el grupo AM comparado con el grupo tratamiento médico (OR: 0.52, IC 95%: 0.34-0.78;  $p = 0.001$ ) y supervivencia al año de 52% en el mismo grupo.

Nuevos dispositivos están siendo evaluados en numerosos ensayos clínicos en EEUU y Europa. Aún son necesarios estudios aleatorizados y con mayor número de pacientes para evaluar su eficacia como puente a la recuperación y terapia de destino.

## Alternativas de tratamiento

Los AM usualmente están indicados en los pacientes que presentan diagnóstico de insuficiencia cardiaca avanzada refractaria al tratamiento médico convencional y son candidatos a trasplante cardiaco. Debido a la escasez de donantes y al hecho de no ser todos los pacientes candidatos para trasplante, se requiere de otras posibilidades.<sup>13</sup> Las indicaciones para implantación de AM a largo plazo son tres: puente al trasplante, puente a la recuperación y terapia de destino (Tabla 1). El uso de los AM como puente a la recuperación del miocardio es más exitoso en pacientes con insuficiencia ventricular tras cirugía cardiaca, miocarditis aguda o infarto de miocardio.<sup>14</sup> *The Harefield Recovery Protocol Study (HARPS)* señaló recuperación del miocardio en pacientes con IC severa con el uso de AM. En este estudio, los pacientes presentaban cardiopatía dilatada no isquémica y se asoció el AM con clenbuterol (agonista de los receptores  $B_2$ -adrenérgicos) para prevenir la atrofia del miocardio. Los resultados mostraron que en muchos casos con este tratamiento se logra reducir o posponer la necesidad del trasplante.<sup>15,16</sup> El estudio de Dipla y colaboradores,<sup>17</sup> mostró que los pacientes con AM mejoraron las propiedades de la contractilidad del miocito y el tiempo pico de contracción.

En pacientes no elegibles para trasplante cardiaco por presión pulmonar y resistencia vascular pulmonar (RVP) altas, se observó que el implante de AM redujo la RVP. Posteriormente los pacientes fueron elegibles para trasplante.<sup>18,19</sup>

**Tabla 2.** Nuevos dispositivos emergentes.

Dispositivo	Flujo	Mecanismo	Aplicación	Estado
HeartMate XVE	Pulsátil	Neumático o Eléctrico	PT TD	Aprobado/ FDA
HeartMate II	Continuo	Neumático	PT	Aprobado/ FDA
Jarvik 2000	Axial	Eléctrico	PT	B/E en USA
HeartWare HVADTM	Continuo	Centrífugo	PT	S/E en USA
INCOR	Axial	Centrífugo	PT	S/E en USA
VentrAssist	Continuo	Centrífugo	PT	B/E en USA
DuraHeart	Continuo	Centrífugo	PT	S/E en USA

FDA: food and drugs administration. PT: puente a trasplante. TD: terapia de destino. S/E: sin evaluación. B/E: bajo evaluación.

El estudio *Intrepid*<sup>20</sup> evaluó el impacto del soporte inotrópico sobre la supervivencia y la calidad de vida en pacientes no elegibles para trasplante cardiaco. El grupo de pacientes tratados con AM tuvieron mayor supervivencia a los seis meses (46% vs. 22%;  $p = 0.03$ ) y 12 meses (27% vs. 11%;  $p = 0.02$ ) respectivamente.

Los resultados del REMATCH<sup>11</sup> demostraron una supervivencia de 52% al año de tratamiento en los pacientes con AM.

El rol de los AM como puente para al trasplante cardiaco, está definido. Se requieren nuevos estudios que nos aseguren su eficacia como alternativa en pacientes destinados a tratamiento médico.

## Elección al momento del implante

La garantía de resultados exitosos se logra con la adecuada selección de los pacientes y las estrategias oportunas al momento del implante, con base en un programa de AM y un equipo multidisciplinario con el conocimiento acerca del paciente y aspectos específicos de los AM.<sup>21</sup>

El dispositivo ideal debe tener una vida media útil prolongada y proporcionar un flujo sistémico suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas tanto en reposo como durante la actividad física. Debe ser pequeño, inmunológicamente inerte, resistente a las infecciones; con mínimo riesgo de trombosis, sangrado o hemólisis y sin la necesidad de anticoagulación.<sup>22</sup>

Si bien los AM no han igualado los porcentajes de supervivencia que se logran con el trasplante, son muchos los pacientes que pueden beneficiarse con esta terapia.<sup>23</sup> Por esto, la selección adecuada y la optimización en las técnicas son esenciales para obtener los mejores resultados en términos de supervivencia.

El estudio Post- REMATCH<sup>24</sup> evaluó los resultados de los AM como alternativa al trasplante cardiaco (terapia de destino), así como los predictores de mortalidad posteriores al implante. Para poder determinar la influencia de una selección adecuada de candidatos a esta terapia sobre los resultados, se seleccionaron 222 pacientes con IC

avanzada, a quienes se les implantó AM. La supervivencia al año fue de 56%. Este estudio concluyó que la selección adecuada de los pacientes y el momento de la implantación son esenciales para obtener los mejores resultados.

## Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes en este proceso son: falla multiorgánica, eventos embólicos, sangrados, infecciones, fallas en los AM y disfunción del ventrículo derecho.<sup>23</sup> En muchos casos, la falla en los AM requiere explantación del mismo o su reemplazo.<sup>24-26</sup> La frecuencia de eventos embólicos es de entre 2.7% a 48.8%. Las infecciones son frecuentes poco tiempo después del implante, y el riesgo se incrementa con el uso de AM.<sup>27</sup>

Los AM en el ventrículo izquierdo disminuyen las descargas de arritmias ventriculares sostenidas, pero se ha documentado un aumento de arritmias en el corto plazo.<sup>28,29</sup> Durante años, la experiencia estuvo centrada en AM de flujo pulsátil, los cuales demostraron ser eficaces a la espera del trasplante. Entre las limitaciones se encuentran alta incidencia de reoperaciones con cambios de los AM debido a disfunción y las infecciones asociadas.<sup>30,31</sup>

Las nuevas tecnologías, con dispositivos de flujo continuo, permiten una supervivencia igual o mayor;<sup>32</sup> son de menor tamaño y las complicaciones relacionadas con procesos infecciosos o fallas mecánicas se presentan en menor número de casos (Tabla 2).<sup>33, 34</sup>

## Conclusión

En la actualidad, los AM en la IC avanzada constituyen una herramienta eficaz para los pacientes en espera del trasplante cardiaco. Los resultados exitosos y el menor número de complicaciones se relacionan directamente con la selección adecuada de los pacientes, el momento oportuno para su utilización y un equipo entrenado. Si bien la falta de donantes y una espera que muchas veces termina con la muerte del paciente ha sido un problema en el manejo de estos pacientes, los nuevos avances nos permiten tener una mirada más optimista acerca de esta etapa de la enfermedad. A pesar, de ser necesarios mayores estudios aleatorizados que avalen su eficacia como terapia de destino y recuperación del miocardio, esto va a permitir aplicarlo en pacientes no elegibles para trasplante y brindar una mejor calidad de vida a los pacientes.

## Referencias

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
3. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW, et al. High mortality without eSCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *J Cardiac Fail* 2008;14:661-669.
4. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:796-803.

5. Russell SD, Miller LW, Pagani FD. Advanced heart failure: a call to action. *Congest Heart Fail* 2008;14:316-321.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-235.
7. Miller LW. Outpatient dobutamine for refractory congestive heart failure: advantages, techniques, and results. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:482-487.
8. Sindone AP, Keogh AM, Macdonald PS, et al. Continuous home ambulatory intravenous inotropic drug therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy. *Am Heart J* 1997;134:889-900.
9. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: Chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003;108:492-497.
10. Jessup M, Nuñez-Gil IJ. Heart failure and mechanical circulatory assist devices: new answers to old questions. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1231-1235.
11. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
12. Lietz K, Miller LW. Will left-ventricular assist device therapy replace heart transplantation in the foreseeable future? *Curr Opin Cardiol* 2005;20:132-137.
13. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation* 2003;108:3059-3063.
14. Delgado MS, Bernabeo G, Delgado DH. Avances en asistencias circulatorias mecánicas. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:S25-S32.
15. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-1884.
16. Mueller J, Wallukat G. Patients who have dilated cardiomyopathy must have a trial of bridge to recovery (Pro). *Heart Failure Clin* 2007;3:299-315.
17. Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V, et al. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation* 1998;97:2316-2322.
18. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation: a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:971-977.
19. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:689-695.
20. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotropedependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTRIPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:748-751.
21. Lund LH, Mathews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010 doi: 10.1093/eurjhf/hfq006.
22. Krishnamani R, DeNofrio D, Konstam MA. Emerging ventricular assist devices for long-term cardiac support. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:71-76.
23. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.
24. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, et al. INTERMACS: interval analysis of registry data. *J Am Coll Surg* 2009;208:755-761.
25. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1182-1187.
26. Esmore D, Kaye D, Spratt P, et al. A prospective, multicenter trial of the VentrAssist left ventricular assist device for bridge to transplant: safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:579-588.
27. Christiansen S, Klocke A, Autschbach R. Past, present, and future of long-term mechanical cardiac support in adults. *J Card Surg* 2008;23:664-676.
28. Andersen M, Videbaek R, Boesgaard S, et al. Incidence of ventricular arrhythmias in patients on long-term support with a Continuous-flow assist device (HeartMate II). *J Heart Lung Transplant* 2009;28:733-735.
29. Ziv O, Dizon J, Thosani A, et al. Effects of left ventricular assist device therapy on ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1428-1434.
30. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
31. Dowling RD, Park SJ, Pagani FD, et al. HeartMate VE LVAS design enhancements and its impact on device reliability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:958-963.
32. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, et al. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1082-1088.
33. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, et al. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:841-842.
34. Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier OH, et al. Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *Eur Heart J* 2005;26:1031-1038.