

# Falla cardíaca aguda

Juan Manuel Sénior<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** se han considerado como falla cardíaca aguda el inicio rápido de síntomas sugestivos de disfunción ventricular o el cambio significativo de estos en un paciente previamente diagnosticado con la enfermedad, que usualmente requiere atención urgente y tratamiento hospitalario.

**Metodología:** para la realización 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 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

**Resultados:** se establecen las recomendaciones de tratamiento de la falla cardíaca aguda.

**Conclusión:** las metas del tratamiento de la falla cardíaca aguda están dirigidas a la rápida compensación del paciente para introducir posteriormente las terapias que han demostrado cambiar la morbilidad y la mortalidad a largo plazo.

## PALABRAS CLAVE

*Guía; Insuficiencia Cardíaca; Cardiotónicos*

## SUMMARY

### Acute heart failure

**Introduction:** Acute heart failure is defined as the rapid onset of symptoms suggestive of ventricular dysfunction or significant changes of these in a patient previously diagnosed with the disease, which usually requires urgent attention and hospital 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 Health Ministry of Health and Social Protection, to develop the clinical practice guideline based on evidence (GPC).

---

<sup>1</sup> Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 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

**Results:** In this issue we present the recommendations to treat acute heart failure.

**Conclusion:** The goals in the treatment of acute heart failure are directed to rapid compensation of the patient to subsequently introduce therapies that have proven to change morbidity and mortality in the long term.

## KEY WORDS

*Cardiotonics; Guideline; Heart Failure*

## INTRODUCCIÓN

Se ha considerado como falla cardíaca aguda el rápido inicio de síntomas sugestivos de disfunción ventricular o el cambio significativo de estos en un paciente previamente diagnosticado con la enfermedad, que usualmente requiere atención urgente y tratamiento

hospitalario. La mayoría de las veces corresponde al deterioro clínico de pacientes con diagnóstico previo de falla cardíaca crónica, en menor porcentaje a pacientes que debutan con la enfermedad y se consideran como falla cardíaca *de novo*, y afortunadamente en raras ocasiones como choque cardiogénico. Aunque el tratamiento está enfocado básicamente al subgrupo de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida, un porcentaje significativo de ellos se presentan con función sistólica normal o levemente deteriorada. La mayoría de los episodios de descompensación están relacionados con un evento precipitante como falta de adherencia al tratamiento, hipertensión arterial no controlada, isquemia miocárdica, disfunción renal y arritmias, entre otros. Los pacientes con falla cardíaca aguda presentan síntomas y signos de sobrecarga de volumen o congestión e hipoperfusión (tabla 1), lo cual permite establecer la clasificación por perfiles clínicos, que podría ser útil desde el punto de vista terapéutico (tabla 2) (1).

**Tabla 1. Clínica de congestión e hipoperfusión**

| CONGESTIÓN                  | HIPOPERFUSIÓN                        |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Ortopnea                    | Hipotensión sintomática              |
| Disnea paroxística nocturna | Presión de pulso estrecha            |
| Ingurgitación yugular       | Alteración del sensorio              |
| Reflujo hepatoyugular       | Hiponatremia                         |
| Hepatomegalia               | Frialdad                             |
| Edemas                      | Palidez                              |
| Crépitos                    | Disfunción renal                     |
| P2 > A2                     | Pulso alternante                     |
| S3                          | Presión proporcional de pulso < 25 % |
| Ascitis                     | Extremidades frías                   |

**Tabla 2. Perfiles clínicos en falla cardíaca aguda. Clasificación por cuadrantes**

|               | Congestión |                 |                   |
|---------------|------------|-----------------|-------------------|
|               | No         | Sí              |                   |
| Hipoperfusión | No         | Caliente-Seco A | Caliente-Húmedo B |
|               | Sí         | Frío-Seco L     | Frío-Húmedo C     |

## 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 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSP) (Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica\\_Web.pdf](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; por su importancia, se propuso incluir el tema de 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 de sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron 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 (*Outcomes*) 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 formato 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 llevó a cabo 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 planteó una propuesta de actualización al MPS.

## Ventilación mecánica

### Introducción

La ventilación con presión positiva no invasiva (VPPN) se refiere a la ventilación de presión positiva entregada mediante una interfaz no invasiva (mascarilla nasal, máscara facial o tapones nasales), en lugar de una interfaz invasiva (tubo endotraqueal). La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) que puede ser con presión positiva continua (CPAP) o binivel (BiPAP) puede reemplazar la ventilación mecánica invasiva en algunos pacientes con dificultad respiratoria que no requieren intubación endotraqueal de urgencia. En teoría, la ventilación con presión positiva disminuye el retorno venoso al corazón y frecuentemente los pacientes con edema pulmonar secundario a descompensación de falla cardíaca son llevados a VMNI. Sin embargo, el impacto de esta intervención sobre los desenlaces considerados clínicamente importantes no está bien establecido hasta ahora.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento estándar de oxígeno disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

## Resultados

### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 4 revisiones sistemáticas publicadas recientemente (2-5), pero se descartaron las dos primeras: una por poco rigor

metodológico (2) y otra porque evaluó la VMNI en falla respiratoria secundaria a varios tipos de enfermedades (3). La tercera revisión incluyó los estudios publicados hasta 2009 (4) y la última fue una revisión de Cochrane publicada en 2008 (6) y actualizada en 2013 (5). Además, se encontró que en la guía de NICE 2014 de falla cardíaca aguda (7) se decidió revisar los estudios individuales de las dos últimas revisiones y hacer nuevos metaanálisis debido a inconsistencias entre las dos publicaciones (estudios incluidos, estudios excluidos y datos extraídos); para responder esta pregunta se decidió utilizar la información presentada en la guía NICE. En esta revisión se incluyeron 20 ensayos clínicos (8-27) que evaluaron si la VMNI reduce la mortalidad y la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes con falla cardíaca. Se encontraron 3 publicaciones (15,28,29) relacionadas con el estudio 3CPO por lo que solamente una se incluyó en los análisis y dos estudios (30,31) que hicieron comparaciones diferentes a las estudiadas en la pregunta (CPAP temprana vs tardía, y BiPAP versus dosis altas de isosorbide por vía intravenosa) no se tuvieron en cuenta en el análisis.

## Descripción de la evidencia

El metaanálisis de 19 estudios (9-27) con 2253 pacientes demostró que la VMNI es efectiva para disminuir la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, en 2 de los estudios incluidos (14,15) (n = 1129) no se encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días. Al evaluar la intervención por escenario, no se encontraron diferencias en el ámbito prehospitalario, ni en la unidad de cuidados intensivos y en un estudio (24) con apenas 22 participantes se encontró disminución de la mortalidad con VMNI en la unidad coronaria. El metaanálisis de estudios en urgencias demostró menor tasa de mortalidad en los que recibieron la VMNI en comparación con el cuidado médico, pero este resultado no se considera confiable porque fue dado por estudios de menor tamaño. En el ensayo clínico de mayor tamaño publicado hasta ahora, el 3CPO (15,28,29) que aporta más de la mitad del total de pacientes en este metaanálisis (n = 1069) no se observaron diferencias en la mortalidad a corto término en pacientes con edema pulmonar cardiogénico llevados a VMNI comparados con el tratamiento estándar. Lo que sí demostró el 3CPO (15,28,29) fue más rápida mejoría de la disnea, la acidosis y la hipercapnia en los pacientes sometidos

a VMNI. Con respecto a la necesidad de intubación, el metaanálisis de 19 estudios (8-26) (n = 2.359) demostró que la VMNI reduce las tasas de intubación en pacientes con edema pulmonar cardiogénico.

## Calidad de vida

Los datos de calidad de vida (EQ-5D) fueron reportados en el 3-CPO para los pacientes después de 1, 3 y 6 meses de seguimiento para cada grupo de atención médica, CPAP y BiPAP. Solamente se proporcionan las tasas de respuesta global y los porcentajes por grupo de manera que no está claro el número total de pacientes que respondieron en cada grupo. No hubo diferencias entre los grupos en EQ-5D (moderada calidad de evidencia).

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** la evidencia varía de alta a muy baja de acuerdo con los criterios de GRADE. El estudio 3CPO proporcionó la evidencia de calidad más alta (15).

**Efectos adversos:** no se reportaron otros efectos diferentes a los desenlaces evaluados sobre impacto en mortalidad, estancia hospitalaria y calidad de vida ya discutidos.

**Balance entre beneficios y daños:** el metaanálisis demostró que la ventilación no invasiva se asoció con tasas más bajas de mortalidad y de intubación, sin aumento en los eventos cardiovasculares mayores, incluyendo infarto de miocardio. No hubo mejoría en la calidad de vida relacionado con el uso de la ventilación no invasiva, ni cambio en la duración de la estancia hospitalaria, pero un estudio (16) informó una estancia más corta en la unidad de cuidado intensivo y más larga en la unidad de cuidado coronario asociada con la ventilación no invasiva.

**Costo efectividad:** el análisis económico efectuado en el estudio 3CPO sugiere que la ventilación mecánica no invasiva es probablemente costo-efectiva, aunque esto parece impulsarse por pequeñas diferencias en calidad de vida, por lo que se debe tomar con precaución; sin embargo, en pacientes que tienen edema pulmonar cardiogénico con disnea grave y acidemia, probablemente sea realmente costo-efectiva.

## Recomendación

| Recomendación  | Ventilación mecánica rutinaria  |
|--|---|
| <b>Fuerte en contra</b>  | No se recomienda el uso rutinario de ventilación mecánica no invasiva comparada con el suplemento estándar de oxígeno para disminuir la mortalidad o las tasas de intubación endotraqueal en mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda.<br>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○   |
| Recomendación  | Ventilación mecánica  |
| <b>Débil a favor</b>   | Se sugiere considerar la ventilación mecánica no invasiva como ayuda al tratamiento estándar para disminuir la disnea o la acidemia en caso de no obtener mejoría con el tratamiento inicial.<br>Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕   |
| <br><b>Puntos de buena práctica</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aceptación por parte del paciente del uso de la técnica antes de iniciarla.</li><li>• Evaluar que el Glasgow sea mayor de 9.</li><li>• Asegurar la sincronía paciente-ventilador</li><li>• Asegurar secreciones escasas y descartar neumonía asociada</li><li>• Evaluar la respuesta una hora después de iniciado el tratamiento, corrección de la acidosis y la hipoxemia, para determinar en forma precoz la necesidad de intubación.</li></ul> |

## Diuréticos en falla cardíaca aguda con síntomas congestivos

### Introducción

La falla cardíaca descompensada de manera aguda es una de las principales causas de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años, y genera altos costos económicos (32). Los pacientes hospitalizados por falla cardíaca tienen peor pronóstico, con mayores tasas de rehospitalización o muerte a 6 meses (33,34) y los diuréticos de asa son fundamentales para el tratamiento agudo. Los datos de registros demuestran que aproximadamente el 90 % de los pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda en los Estados Unidos reciben diuréticos de asa por vía intravenosa durante la hospitalización (35). Sin embargo, los datos de eficacia y seguridad son escasos.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, con síntomas congestivos, ¿la utilización de diuréticos de asa comparada con no hacerla disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?

## Resultados

### Fundamentación de la evidencia

No se encontraron estudios en los que se comparara la utilización de diuréticos de asa contra placebo en pacientes con falla cardíaca aguda. Se encontraron dos análisis retrospectivos, uno del estudio SOLVD (36) y el otro del estudio DIG (37), pero, por tratarse de estudios en pacientes ambulatorios tampoco se pudieron incluir en este análisis. Se decidió entonces revisar las recomendaciones en las principales guías de práctica clínica (7,38-45) publicadas en los últimos 5 años.

### Descripción de la evidencia

La administración de furosemida por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda produce un efecto diurético rápido (dentro de los primeros 30 minutos) que alcanza el máximo a las 1,5 horas. Dicho efecto lleva a disminución en las presiones de llenado ventricular y con ello a mejoría de los síntomas en la mayoría de los pacientes. La guía actual del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*

recomienda la utilización pronta de diurético intravenoso para reducir la morbilidad en pacientes hospitalizados por sobrecarga de fluido, con una recomendación IB. La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda administrar diurético intravenoso a las personas con falla cardíaca aguda, pero no lo desarrolla como una pregunta de la guía. La guía de la *European Society of Cardiology* también recomienda usar diuréticos intravenosos para mejorar la disnea y la congestión, con un grado de recomendación IB. Otras guías internacionales hacen recomendaciones similares, pero en ninguna se referencian estudios que puedan respaldar dichas recomendaciones.

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** hasta la fecha de esta revisión no se encontraron estudios diseñados para responder la pregunta en cuestión.

**Efectos adversos:** aunque no se han hecho estudios controlados, varias consideraciones sugieren que los diuréticos de asa pueden desencadenar respuestas adversas, dado que pueden activar el sistema renina angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático (46-48); además pueden producir una disminución en la tasa de filtración glomerular (49). De manera paradójica, algunos pacientes con falla cardíaca

aguda pueden presentar mejoría de la función renal con el tratamiento diurético, posiblemente por disminución de la presión venosa intraabdominal (50). Los diuréticos de asa pueden llevar a desequilibrio electrolítico como hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia, lo que se relaciona con arritmias cardíacas, aumento del riesgo de muerte súbita (36), y desenlaces adversos en pacientes con falla cardíaca (36,37,51-54) especialmente cuando se usan dosis altas (55,56).

**Balance entre beneficios y daños:** a pesar de la amplia experiencia clínica con el uso de diuréticos en pacientes con falla cardíaca aguda, no se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta intervención. De acuerdo con las recomendaciones de las principales sociedades científicas, el grupo desarrollador de esta guía también considera que los diuréticos son el tratamiento de elección para los pacientes con falla cardíaca aguda y síntomas congestivos. Se debe preferir la vía intravenosa y vigilar estrechamente la función renal y los trastornos electrolíticos mientras se utilicen por esta vía. Se requieren estudios prospectivos, controlados para aclarar si realmente existe una asociación causal entre el uso de diuréticos y los desenlaces adversos en pacientes con falla cardíaca aguda.

**Costo efectividad:** no hay estudios de costo-efectividad por las razones previamente mencionadas.

## Recomendación

| Recomendación  | Diuréticos en falla cardíaca con síntomas congestivos   |
|--|---|
| <b>Fuerte a favor</b>  | <p>Se recomienda el uso de diuréticos de asa por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda con síntomas y signos congestivos. Se deben vigilar de manera estrecha la función renal y los electrolitos.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>  |
|  <p><b>Puntos de buena práctica</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar nivel de electrolitos, BUN y creatinina al inicio y controlarlos cada tercer día.</li> <li>• Considerar controles más frecuentes en pacientes ancianos (&gt; 65 años).</li> <li>• Reducir la dosis en caso de retención de azoados y plantear otra estrategia para el manejo de la sobrecarga de volumen.</li> </ul> |

## Diuréticos en bolo intravenoso versus infusión en falla cardíaca aguda

### Introducción

La falla cardíaca aguda se caracteriza por el empeoramiento rápido de sus síntomas y signos. La mayoría de las personas dentro del espectro de presentación, tienen varios grados de edema periférico o edema pulmonar, por lo que la terapia diurética para alivio de estos síntomas y signos se utiliza con frecuencia para aumentar el gasto urinario y con ello mejorar los edemas. En el cuadro agudo, la ruta venosa suele ser la recomendada para un efecto más rápido, pero en la práctica clínica hay variaciones respecto a la dosis y la forma de infusión intravenosa (continua versus intermitente), por lo que en la presente revisión se trata de dar las pautas para la correcta administración del tratamiento diurético.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la utilización de diuréticos de asa intravenosos en bolos comparada con la infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

### Resultados

#### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda recuperó 10 estudios primarios (57-66) y dos revisiones sistemáticas (67,68) que evaluaban la terapia diurética intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda. En los estudios primarios se comparaban 3 estrategias diferentes para administrar la furosemida intravenosa: en bolos contra infusión continua, en bolo comparado con infusión continua más solución salina hipertónica y en infusión continua contra infusión continua más solución salina hipertónica. Todos los estudios primarios así como las revisiones sistemáticas encontradas se incluyeron en la revisión de la guía NICE (7), en la que hicieron sus propios metaanálisis, por lo que se decidió utilizar estos datos para responder la pregunta. Finalmente, solo se usaron los datos de los 7 estudios en los que se evaluó el uso intravenoso de furosemida en bolos comparado con infusión continua, sin solución salina.

### Descripción de la evidencia

En el estudio de Felker y colaboradores (60) se comparó el uso de furosemida intravenosa en bolos contra infusión continua, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 60 días (RR: 0,79; IC: 0,39-1,59), la rehospitalización a 60 días (RR: 1,16; IC: 0,82-1,64), ni el número de visitas al servicio de urgencias a 60 días (RR: 0,74; IC: 0,40-1,37). En este estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en el área bajo la curva (AUC) del desenlace disnea a las 72 horas.

El metaanálisis de los estudios de Allen (58), Felker (60) y Thomson (65) y sus colaboradores, con un total de 405 pacientes (308 del estudio de Felker) encontró una mayor pérdida de peso a las 72 horas o al alta en el grupo de pacientes con la infusión continua, aunque no lo bastante grande como para indicar un claro beneficio clínico (diferencia media de 0,78 kg con un intervalo de confianza de 0,03 a 1,54 kg). Para evaluar la estancia hospitalaria se incluyeron en el metaanálisis los estudios de Allen (58) y Thomson (65) y colaboradores, sin encontrar diferencias significativas (diferencia media de 1,98 IC: -2,82-6,78).

Finalmente, el metaanálisis del gasto urinario incluyó los estudios de Aaser (57), Thomson (65) y Lahav (59), en los que se evaluó a las 24, 48 y 72 horas (o al alta) y mostró resultados muy heterogéneos. A las 24 horas, 72 horas (o al alta) y los resultados totales, no se observaron diferencias significativas entre la estrategia infusión continua contra bolos de furosemida; mientras que a las 48 horas, el estudio de Lahav (59), que tenía solo 9 pacientes, mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de infusión continua.

### Discusión

**Calidad de la evidencia:** en términos generales, la calidad de la evidencia es moderada para los desenlaces de mortalidad a 60 días, rehospitalización a 60 días, disnea a las 72 horas y efectos adversos, porque aunque los estimados puntuales fueron imprecisos los datos provienen de un ensayo clínico bien diseñado (60). La calidad de la evidencia se consideró muy baja para los desenlaces de estancia hospitalaria, gasto

urinario y función renal porque los estudios incluidos en los metaanálisis tienen riesgo de sesgos, en algunos casos son inconsistentes y los estimados globales fueron imprecisos.

**Efectos adversos:** los metaanálisis de NICE (7) evaluaron cambios en los valores de creatinina, efectos adversos serios y arritmias. Los resultados del análisis de los estudios de Allen (58), Felker (60) y Thomson (65) no mostraron diferencias significativas a las 72 horas o al alta en cuanto a los cambios en la creatinina basal (diferencia media total 0, IC: -0,06-0,06). El número total de eventos adversos serios a los 60 días se evaluó en el estudio de Felker y colaboradores (60), definiéndolos como la presencia de infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, paro cardíaco, taquicardia ventricular, gota, hipercaliemia, hipocaliemia, hipernatremia, falla renal y falla renal con requerimiento de diálisis, sin encontrar diferencias estadísticamente

significativas entre el uso de furosemida en bolos o la infusión continua (RR: 1; IC: 0,78-1,29).

**Balance entre beneficios y daños:** evidencia de moderada calidad demuestra que no hay diferencias en cuanto a los desenlaces clínicamente importantes entre la administración de furosemida por vía intravenosa bien sea en bolos o en infusión continua, en pacientes con falla cardíaca descompensada. Aunque se podrían usar ambas estrategias, desde el punto de vista práctico se debe considerar que el uso de la infusión continua requiere más equipos, como la bomba de infusión y posiblemente personal entrenado, mientras que el uso de bolos intravenosos puede ser más fácil de implementar.

**Costo efectividad:** no se encontraron estudios que evaluaran diferencias de costo-efectividad entre las estrategias de terapia diurética intravenosa con bolos o con infusión continua.

## Recomendación

| Recomendación         | Diuréticos en falla cardíaca. Bolos versus infusión  |
|-----------------------|--|
| <b>Fuerte a favor</b> | Se recomienda el uso de diuréticos de asa (furosemida) en bolos intravenosos sobre la infusión continua intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda. |
|                       | Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○   |

## Vasodilatadores en falla cardíaca aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

### Introducción

La falla cardíaca aguda o descompensada es un evento clínico complejo asociado con aumento en la morbimortalidad; su tratamiento es un reto, debido a que el impacto clínico de las estrategias terapéuticas empleadas no es claro, entre ellas los vasodilatadores, ampliamente usados en la práctica clínica por su efecto en reducir el trabajo del ventrículo izquierdo, con lo cual contribuyen a la mejoría de los síntomas de disnea y congestión; sin embargo, no hay un soporte claro en la evidencia y no están exentos de eventos adversos como hipotensión con hipoperfusión sistémica y, en el caso de los nitratos, cefalea y pérdida de la efectividad con el uso

continuo. Un estudio de cohorte que utilizó emparejamiento por puntaje de propensión (*propensity score*) y análisis instrumental entre pacientes con falla cardíaca aguda tratados con diurético, vasoactivo (nitroglicerina) e inotrópico, solos o combinados, reportó que la mortalidad en pacientes tratados con monoterapia con diuréticos no es mayor que la de aquellos tratados secuencialmente con nitroglicerina, pero que los tratados con inotrópicos sí tuvieron una mortalidad más alta que los que solo recibieron diuréticos o vasodilatador (69).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxina intravenosa, comparada con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

## Resultados

### Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 195 registros por búsqueda sistemática, se evaluaron 28 resúmenes, de estos se excluyeron 10 porque no respondían la pregunta planteada y 1 por duplicación. Se seleccionaron 17 artículos para revisión del texto completo y se incluyeron en el análisis 6 publicaciones.

### Descripción de la evidencia

#### Nitratos

En la revisión sistemática de Cochrane se evaluaron 4 ensayos clínicos que midieron la eficacia y seguridad de los nitratos (dinitrato de isosorbide y nitroglicerina) en el tratamiento de la falla cardíaca aguda; se incluyeron 634 participantes (70). Dos estudios incluyeron pacientes con falla cardíaca aguda postinfarto de miocardio, otro estudio con pacientes sin infarto agudo de miocardio y el cuarto incluyó pacientes con o sin síndrome coronario agudo. Dos estudios reportaron mejoría de la disnea, pero no se logró agrupar los datos por las diferencias en el comparador entre ellos. Basado en un solo estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los nitratos (nitroglicerina intravenosa) y los diuréticos para la mejoría de los síntomas, ni en los primeros 30 minutos (modelo de efectos fijos, diferencia de medias de -0,30; IC95 %: -0,65-0,05; a los 60 minutos: -0,20; IC95 %: -0,65-0,25; a las tres horas: 0,20; IC95 %: -0,27-0,67 y a las 24 horas: 0,00 IC95 %: -0,31-0,31). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los siguientes desenlaces: necesidad de ventilación mecánica, cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, ni diferencias consistentes en las variables hemodinámicas como la presión de oclusión de la arteria pulmonar. Se reportaron mayores eventos adversos con nitroglicerina en comparación con placebo (OR: 2,29; IC95 %: 1,26-4,16), principalmente cefalea y dolor abdominal.

#### Nitroprusiato

El estudio de Mullens (71) evaluó la eficacia y seguridad del nitroprusiato de sodio en pacientes con

falla cardíaca aguda descompensada y estado de bajo gasto. Los investigadores revisaron las historias de pacientes admitidos a unidades de cuidado intensivo entre los años 2000 y 2005, quienes tuvieran un índice cardíaco  $\leq$  a 2 L/min/m<sup>2</sup>. Fue un estudio sin asignación aleatoria, los médicos usaron el nitroprusiato con una meta de mantenimiento de la presión arterial media de 65 a 70 mm Hg. Los pacientes no tratados con nitroprusiato (n = 97) tuvieron presión venosa central más alta que los tratados (n = 78) (15 versus 13 mm Hg; p = 0,001). Los pacientes tratados mejoraron sus mediciones hemodinámicas y tuvieron menor mortalidad por todas las causas (29 % versus 44 %; OR: 0,48; IC95 %: 0,29-0,80; p = 0,005).

### Guías de práctica clínica

La Guía Canadiense (41), elaborada con la metodología GRADE, recomienda el uso de vasodilatadores para reducción de la disnea en pacientes hemodinámicamente estables, de tal manera que la presión sistólica sea  $\leq$  a 100 mm Hg; la recomendación es además sustentada en valores y preferencias de los pacientes, quienes consideran muy importante la mejoría de la disnea y le dan menos valor a la falta de efectividad en la reducción de la hospitalización y la mortalidad. Mientras que la Guía del Reino Unido (7), actualizada en marzo de 2014 con metodología GRADE, no recomienda el uso de nitratos en pacientes con falla cardíaca aguda, porque la calidad de la evidencia es muy baja y porque no impacta la mortalidad ni la hospitalización. Solo consideraron el desenlace disnea en la intervención con nitroglicerina.

### Discusión

**Calidad de la evidencia:** la revisión sistemática de nitroglicerina demuestra que hay diferencias entre los estudios, que no permiten la agrupación. El estudio de nitroprusiato es observacional y expuesto a diferentes sesgos; la evidencia es indirecta porque no todas las investigaciones evalúan la misma intervención, es consistente en términos de mostrar efectividad en reducción de la disnea, pero no en la mortalidad ni la estancia hospitalaria. Es imprecisa porque los desenlaces se miden de formas diversas y las intervenciones difieren entre los estudios (nitroprusiato,

nitroglicerina o serelaxina en diferentes esquemas posológicos).

**Efectos adversos:** el metaanálisis de nitroglicerina reporta cefalea y dolor abdominal; el estudio de Mullens (71) dice que no se presentaron más efectos adversos en el grupo de nitroprusiato comparado con el de manejo estándar; sin embargo, se debe tener presente la posibilidad de desarrollo de hipotensión, especialmente en pacientes con depleción de volumen

por diuréticos, que obligan a suspender la infusión del medicamento vasodilatador y en algunos casos el inicio de terapia con un vasopresor.

**Balance entre beneficios y daños:** los beneficios del tratamiento parecen relacionarse con disminución de la disnea, sin que haya impacto en la mortalidad ni la estancia hospitalaria.

**Costo efectividad:** no se han hecho análisis de costo-efectividad con estos medicamentos.

## Recomendación

| Recomendación        | Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: nitroprusiato  |
|----------------------|---|
| <b>Débil a favor</b> | Se sugiere la utilización de nitroprusiato en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, además del tratamiento estándar para la mejoría de los parámetros hemodinámicos.<br>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ |
| Recomendación        | Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: nitroglicerina   |
| <b>Débil a favor</b> | Se sugiere la utilización de nitroglicerina en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, para mejoría de la disnea.<br>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○  |



**Puntos de buena práctica**

- Vigilancia de los signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática.
- Se desarrolla tolerancia con infusiones continuas por más de 24 horas.

## Vasopresores en falla cardíaca aguda: dopamina versus norepinefrina

### Introducción

La falla cardíaca aguda en algunos pacientes se presenta con signos de choque como hipotensión con disminución de la perfusión tisular, la cual sin tratamiento puede producir daño celular irreversible y la muerte. Las estrategias terapéuticas incluyen: el uso de vasopresores, la expansión del volumen circulante, terapia adicional según el fallo multiorgánico producido, junto con la corrección de la etiología primaria. La dopamina ha sido el vasopresor más usado y junto con la norepinefrina son considerados como drogas de primera línea para el tratamiento del choque. Existe controversia acerca de si hay superioridad de un agente sobre el otro.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la utilización de vasopresores como dopamina comparada con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

### Resultados

#### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 312 artículos y la búsqueda manual, 7 artículos. Luego de retirar los duplicados y revisar los títulos y resúmenes, se evaluaron 7 artículos completos, de los que se excluyeron 6 porque no respondían la pregunta y finalmente se mantuvo 1 estudio para ser usado para la recomendación. No se encontró evidencia de la efectividad

clínica de los vasopresores en comparación con el tratamiento médico estándar.

## Descripción de la evidencia

Un estudio comparó la dopamina (dosis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  minuto titulada hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  minuto) con la norepinefrina (dosis 0,02  $\mu\text{g}/\text{kg}$  minuto titulada hasta 0,19  $\mu\text{g}/\text{kg}$  minuto) en pacientes hospitalizados con choque. Incluyó 1679 pacientes con choque cardiogénico. De estos, 39 presentaron choque cardiogénico posquirúrgico de puentes coronarios y 9 por taponamiento cardíaco. Adicionalmente, preespecificaron un subgrupo de pacientes con choque cardiogénico. El desenlace fue la mortalidad a los 28 días. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de mortalidad a los 28 días (52,5 % en el grupo de dopamina y 48,5 % en el de norepinefrina (OR con dopamina: 1,17; IC95 %: 0,97-1,42;  $p = 0,10$ ). Por subgrupos: en los pacientes con choque cardiogénico (135 grupo dopamina versus 145 grupo de norepinefrina) la mortalidad fue más baja en el grupo de norepinefrina ( $p = 0,03$ ). No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre las dos terapias en los pacientes con choque séptico o hipovolémico.

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2011 por Havel y colaboradores (73) incluyó 23 ensayos clínicos controlados, 3212 pacientes con 1629 muertes analizadas. Seis diferentes vasopresores (norepinefrina, dopamina, epinefrina, fenilefrina, vasopresina y terlipresina) solos o en combinación (norepinefrina con dobutamina o dopexamina) y estudiados en 11 diferentes comparaciones. No se encontraron diferencias en la mortalidad al comparar diferentes vasopresores o combinaciones. La principal comparación fue entre dopamina y norepinefrina con 1400 pacientes en 6 estudios, y mostró equivalencia (RR: 0,95; IC95 %: 0,87-1,03). Se observaron más arritmias en pacientes tratados con dopamina en comparación con norepinefrina.

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** el ensayo clínico de De Baker y colaboradores (72) de 2010, con adecuada asignación aleatoria de los pacientes a los dos

grupos de tratamiento así como un adecuado enmascaramiento en todos los niveles que fueron necesarios. La población de pacientes en ambos grupos fue similar desde el comienzo y puede decirse que quedaron aceptablemente equilibrados, incluso el tratamiento adicional que recibieron fue similar. Hicieron análisis por intención de tratar, el seguimiento fue adecuado y con pocas pérdidas, para el desenlace de interés, mortalidad a los 28 días, aún contaban con el 99 % de pacientes. No se reportaron violaciones al protocolo. Respecto de las limitaciones de este estudio, se señala la diferencia entre los grupos en el uso de vasopresores no incluidos en el estudio, incluyendo el uso antes de su inclusión. Por otro lado, en las comparaciones de las curvas de supervivencia no reportaron el estimador puntual adecuado y, finalmente, los intervalos de confianza fueron imprecisos, por lo que se le disminuye un grado en la evaluación de la calidad, que se califica como moderada.

**Eventos adversos:** en el estudio de De Backer (72) 309 pacientes (18,4 %) presentaron arritmias, la más común fue fibrilación auricular que ocurrió en 266 pacientes (86,1 %). Las arritmias fueron más frecuentes en el grupo de dopamina que en el de norepinefrina (207 eventos [24,1 %] versus 102 eventos [12,4 %],  $p < 0,001$ ). La droga en estudio fue suspendida en 65 pacientes por arritmias graves, 52 pacientes (6,1 %) en el grupo de dopamina y 13 (1,6 %) en el de norepinefrina.

**Balance entre beneficios y daños:** la evidencia no demuestra beneficio de la dopamina sobre la norepinefrina en pacientes con choque. Sin embargo, en pacientes con choque cardiogénico la norepinefrina demostró beneficio en reducción de la mortalidad y menos arritmias en comparación con la dopamina. El uso de vasopresores es apropiado en pacientes con hipotensión e hipoperfusión que amenaza la vida, con el objetivo de mejorar al paciente y administrar terapias enfocadas a la causa. La norepinefrina demostró en este grupo de pacientes con choque cardiogénico, beneficio en la mortalidad y menos efectos adversos.

**Costo-efectividad:** no se encontraron estudios de costo-efectividad que evalúen la intervención de interés.

## Recomendación

| Recomendación  | Dopamina versus norepinefrina en falla cardíaca aguda  |
|--|--|
| <b>Fuerte a favor</b>  | Se recomienda en pacientes con falla cardíaca aguda, que requieran vasopresores usar norepinefrina en lugar de dopamina para disminuir la mortalidad y el riesgo de arritmias.                       |
|  | Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○   |
| <br><b>Puntos de buena práctica</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Administrar por vena central.</li><li>• La infusión no debe ser administrada por la misma vía usada para medición de los parámetros hemodinámicos.</li></ul> |

## Inotrópicos en falla cardíaca aguda

### Introducción

La reducción de la contractilidad cardíaca es un componente principal en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda (74). Los pacientes pueden presentar hipotensión e hipoperfusión y los objetivos primordiales de la terapia son el alivio rápido de los síntomas, como la disnea, mediante la resolución de la congestión y el mantenimiento de la perfusión tisular. En este escenario, los inotrópicos, que aumentan la fuerza de la contracción miocárdica, pueden ser útiles como terapia de sostenimiento. Sin embargo, su uso es controversial porque, si bien son eficaces en mejorar los síntomas y el estado hemodinámico, pueden llevar a desenlaces clínicos adversos (75,76).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

### Resultados

#### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 593 referencias y la búsqueda manual, 2 referencias adicionales que no aparecían en la búsqueda sistemática. Además, en las referencias de los artículos de revisión se identificaron otras 18. Después de la revisión de títulos y resúmenes se identificaron 20 estudios primarios de

los diferentes inotrópicos por evaluar, y 4 revisiones sistemáticas que evaluaban específicamente el levosimendán, que podrían responder la pregunta. Una vez hecha la revisión de los artículos, finalmente se seleccionaron 10 publicaciones que evaluaron el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda con los desenlaces de interés para la pregunta.

Adicionalmente, se encontraron otros 15 estudios primarios en los que se describían desenlaces hemodinámicos y neurohormonales, los cuales se incluyeron en el análisis. Algunos estudios incluían tanto los desenlaces de interés para la pregunta como resultados hemodinámicos, por lo que en definitiva se incluyeron 22 estudios primarios.

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas (77-80) sobre el uso de levosimendán en falla cardíaca aguda y una revisión que solamente incluyó pacientes en cirugía cardíaca (81). En todas las revisiones se encontraron limitaciones serias que imposibilitan la obtención de conclusiones válidas. En la publicación de Landoni (77) se incluyó un estudio que posteriormente fue retractado (82) y tanto en esa revisión como en la de Huang (78) se mezclaron estudios en cirugía cardiovascular y falla cardíaca. Las otras dos revisiones sistemáticas (79-80) incluyeron estudios en los que solo se aleatorizaron pacientes con falla cardíaca, pero en el análisis se tuvieron en cuenta ensayos clínicos diferentes de los de las revisiones mencionadas inicialmente, y en ambas se incluyó el estudio CASINO (83) que como se explica más adelante tiene alto riesgo de sesgos.

Solamente se encontró una revisión sistemática con metaanálisis (84) sobre dobutamina en falla cardíaca, pero incluyó ensayos en los que se estudiaron infusiones prolongadas o periódicas y los resultados del CASINO.

Los demás estudios sobre dobutamina en falla cardíaca evaluaron parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos (85,86) o tratamientos ambulatorios de pacientes con falla cardíaca avanzada (87-89). Se encontraron 2 estudios (90,91) en los que se comparó milrinone contra placebo, un estudio pequeño en el que se comparó milrinone contra dobutamina (92) y ningún estudio en el que se comparara levosimendán contra milrinone.

## Descripción de la evidencia

### Levosimendán contra placebo

El levosimendán ha sido comparado contra placebo en 9 estudios (83,93-100). Del estudio CASINO (83) (101,102) se conoce poco, pues hasta la fecha no ha sido publicado por completo. Según el resumen presentado en un congreso internacional en el año 2004 (83) en el estudio se asignaron 227 pacientes con falla cardíaca crónica y FEVI < 35 % a levosimendán (n = 75), dobutamina (n = 75) o placebo (n = 77). En dicho resumen los autores muestran una diferencia a favor de levosimendán para el desenlace compuesto de muerte y rehospitalización a 6 meses (p = 0,01). En una publicación posterior (28) se anota que el estudio había sido planeado para reclutar 600 pacientes y fue detenido después de reclutar 299 por un claro beneficio sobre la mortalidad a favor del levosimendán. Además, mencionan que 8 pacientes se retiraron del estudio y no fueron tenidos en cuenta en los análisis. Sin embargo, en otra publicación (102) se muestran datos de un seguimiento completo y los porcentajes no coinciden con los presentados en la publicación previa (101). Los resultados resumidos de los estudios REVIVE I y II fueron presentados en 2003 (96) y 2006 (97) y apenas hace poco se publicaron los resultados completos en un artículo (103).

La mayoría de estudios en los que se comparó levosimendán contra placebo se hicieron en pacientes con disfunción sistólica y clase funcional NYHA III y IV. En el estudio de Nieminen (93) se probaron diferentes dosis de levosimendán. En los estudios RUSLAN (94) y LEAF (100) se incluyeron pacientes con falla cardíaca aguda postinfarto. El estudio de Kivikko (95) fue diseñado para evaluar los efectos del metabolito activo del levosimendán y el REVIVE I (96) para evaluar un novedoso desenlace basado en un conjunto de variables que fue usado en el REVIVE II (97) en una muestra más grande de pacientes.

Debido a que en las dos revisiones sistemáticas (79,80) sobre levosimendán en falla cardíaca aguda no incluyeron los mismos estudios, el grupo desarrollador de la guía decidió actualizar los metaanálisis para responder la pregunta en cuestión y por el alto riesgo de sesgos se excluyó el estudio CASINO (83) (101,102) de todos los análisis y solamente se incluyeron estudios con publicación completa. El metaanálisis de los 8 estudios (93-100) que compararon levosimendán contra placebo demostró una tendencia no significativa a favor del levosimendán (RR: 0,83; IC95 %: 0,67-1,04) para el desenlace de muerte por todas las causas.

### Levosimendán contra dobutamina

Se encontraron 10 estudios (83,94,98,102,104-110) en los que se comparó levosimendán contra dobutamina en pacientes con falla cardíaca descompensada. Los estudios más representativos para esta comparación son el LIDO (105) y el SURVIVE (108); en el LIDO se incluyeron 203 pacientes con FEVI < 35 % y falla cardíaca con bajo gasto. El estudio SURVIVE se hizo con 1327 pacientes con falla cardíaca aguda con FEVI < 30 % y necesidad de inotrópicos definida por respuesta insuficiente a los diuréticos y/o vasodilatadores. En ambos estudios se inició dobutamina a la dosis de 5 µg/kg/min con duplicación de la dosis a las 2 horas si no había respuesta. En el LIDO se encontró una disminución de la mortalidad en el grupo de levosimendán (HR: 0,57; IC: 0,34-0,95) (105) pero en el SURVIVE la diferencia no fue significativa (HR: 0,91; IC: 0,74-1,13) (108) y tampoco se encontraron diferencias en los días con vida por fuera del hospital (108). El metaanálisis de los 10 estudios que compararon levosimendán contra dobutamina, incluyendo los datos del CASINO, (102) demostró que el levosimendán disminuye de manera significativa la muerte por todas las causas (OR: 0,77; IC: 0,63-0,94), pero cuando se excluye el estudio CASINO el resultado deja de ser significativo (OR: 0,86; IC: 0,69-1,07).

### Dobutamina contra placebo

La evidencia sobre el uso de dobutamina en falla cardíaca aguda es mínima. Solamente se encontraron 5 estudios pequeños (93,98,102,111,112) en los que se la comparó contra placebo. En el metaanálisis de 4 estudios (93,98,111,112), con alto riesgo de sesgos, se

encontró una tendencia no significativa a favor del placebo (RR: 1,62; IC: 0,57-4,62).

## Milrinone contra placebo

Milrinone fue comparado contra placebo en 2 estudios (90,91). En uno pequeño en 52 pacientes (90) diseñado para evaluar variables hemodinámicas se encontró mejoría de los síntomas a los 60 minutos en los pacientes tratados con milrinone. La evidencia clínica más importante sobre este inotrópico proviene del estudio OPTIME-CHF (91) en el que 949 pacientes con falla cardíaca sistólica descompensada y que no requerían soporte inotrópico (pacientes sin choque, acidosis metabólica ni hipotensión grave) fueron asignados a milrinone o placebo durante 48 horas. No se encontraron diferencias significativas en los días de hospitalización (6 días con milrinone versus 7 con placebo, mortalidad hospitalaria ni mortalidad a los 60 días). Según los datos del metaanálisis de la Guía de NICE (7) el RR para muerte intrahospitalaria fue 1,62 (IC95 %: 0,77-3,39) y a los 60 días de 1,17 (IC95 %: 0,79-1,73). Un subanálisis del estudio OPTIME-CHF (113) mostró que los pacientes con etiología isquémica de la falla cardíaca tuvieron peores resultados, tanto para el desenlace días de hospitalización como para el combinado de muerte y hospitalización, con un efecto neutro a modestamente benéfico en los pacientes sin cardiopatía isquémica.

## Milrinone contra dobutamina

Se encontraron 2 estudios que compararon milrinone con dobutamina, que no reportaban resultados de mortalidad (114,115). Solamente un estudio (94) con 36 pacientes hospitalizados a la espera de trasplante cardíaco, asignados a milrinone (n = 19) y dobutamina (n = 17) reportó una muerte en el grupo de milrinone.

## Otros desenlaces

Los tres inotrópicos en mención tienen estudios que demuestran mejoría en los parámetros hemodinámicos y neurohormonales cuando se comparan con placebo, aunque con resultados variables dependiendo del que haya sido evaluado.

Con respecto al desenlace estancia hospitalaria, en los estudios REVIVE I y II (94,100,103) fue menor en el grupo de levosimendán, pero en ninguno de los dos

hubo diferencias significativas en los días fuera del hospital ni en la clase funcional NYHA.

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** en general, se calificó como muy baja la calidad de la evidencia para el desenlace muerte por todas las causas en las comparaciones de levosimendán contra placebo, levosimendán contra dobutamina y dobutamina contra placebo. Para las tres comparaciones, el riesgo de sesgos se calificó como serio porque en varios de los estudios incluidos en los metaanálisis no hubo ocultamiento de la asignación aleatoria, análisis por intención de tratar y en otros no hubo enmascaramiento de la intervención. Para las tres comparaciones, el cuerpo de la evidencia se consideró inconsistente por los resultados contradictorios de los diferentes estudios. Para el desenlace muerte por todas las causas en la comparación de milrinone contra placebo se consideró la evidencia imprecisa y de moderada calidad porque el intervalo de confianza del estimado puntual del estudio OPTIME-HF cruza el punto de no efecto.

**Efectos adversos:** en el estudio RUSLAN (94) que comparó diferentes dosis de levosimendán contra placebo no se encontraron diferencias en hipotensión y/o isquemia, aunque sí había una tendencia no significativa a más episodios en el grupo de dosis alta de levosimendán. La taquicardia sinusal también fue más común con dosis más altas de levosimendán, mientras que las arritmias, náuseas y cefalea fueron similares en ambos grupos. Por otro lado, en los estudios REVIVE I y II (103) la hipotensión, cefalea, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares se presentaron más frecuentemente en el grupo de levosimendán (todos con  $p < 0,05$ ). En el estudio LIDO (105) que comparó levosimendán contra dobutamina, se encontró mayor angina/isquemia miocárdica con dobutamina que con levosimendán ( $p = 0,013$ ) y también más episodios de alteraciones del ritmo con dobutamina ( $p = 0,023$ ), pero sin diferencias por arritmias individuales. No hubo diferencias en los demás efectos adversos evaluados (cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipotensión, rubor, entre otros) ni en el total de eventos adversos. En el estudio SURVIVE (108) se reportó mayor deterioro de la falla cardíaca con dobutamina, pero mayor frecuencia de cefalea, hipocaliemia y fibrilación auricular con levosimendán.

Con respecto al milrinone, en el estudio de Seino y colaboradores (90) se encontró un aumento en las arritmias ventriculares transitorias en 16 % de los pacientes, aunque no mencionaron la comparación contra el grupo placebo; además en el OPTIME-CHF (91) se encontró hipotensión que requería intervención más frecuente, en el grupo de milrinone que en el de placebo (10,7 % versus 3,2 %;  $p < 0,01$ ) y la presencia de arritmias atriales también fue más frecuente con milrinone que con placebo (4,6 % versus 1,5 %;  $p = 0,004$ ). En dicho estudio no hubo diferencias en cuanto a infarto del miocardio ni arritmias ventriculares.

**Balance entre beneficios y daños:** en conjunto la evidencia publicada es de muy baja calidad y no demuestra ningún beneficio sostenido sobre los desenlaces considerados clínicamente importantes con el uso de los inotrópicos milrinone, dobutamina ni levosimendán en pacientes con falla cardíaca aguda. Aunque los estudios son clínicamente heterogéneos y con alto riesgo de sesgos no se observa un efecto consistente de estos medicamentos sobre el placebo. En cambio, sí se ha observado una tendencia al daño con un efecto variable sobre la mortalidad, la hipotensión y las arritmias. Sin embargo, los estudios demuestran un efecto favorable de los inotrópicos sobre algunas variables hemodinámicas, especialmente consistente para levosimendán. Estos resultados sugieren que el

uso de inotrópicos podría ser más apropiado (aunque sin evidencia clara de ello) en pacientes con signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación cardíaca, mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente.

**Costo-efectividad:** en la evaluación económica se encontró en el caso base, y para un horizonte temporal de seis meses, que el levosimendán en comparación con la dobutamina no es una estrategia costo-efectiva para el sistema de salud colombiano. Sin embargo, en el mismo análisis se observó que dicho resultado es altamente sensible ante cambios en el horizonte temporal empleado, ya que a uno, cinco y diez años el levosimendán sería costo-efectivo, aunque pierde importancia la evaluación a mediano plazo de una alternativa terapéutica utilizada en la fase aguda para mejorar parámetros hemodinámicos. Es importante recalcar que no se consideraron los horizontes de largo plazo en el caso base, debido a la inexistencia de datos sobre efectividad y seguridad de los medicamentos con seguimientos mayores de 6 meses. Con base en los resultados de costo-efectividad, el grupo desarrollador de la guía recomienda el uso de dobutamina como primera elección en caso de ser necesario un inotrópico y de levosimendán como segunda línea de tratamiento para los casos de no mejoría, intolerancia o contraindicación para la dobutamina.

## Recomendación

| Recomendación  | Inotrópicos en falla cardíaca aguda, uso rutinario   |
|--|--|
| <b>Fuerte en contra</b>  | No se recomienda el uso rutinario de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda para disminuir la mortalidad.   |
| Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○   |  |
| Recomendación  | Inotrópicos en falla cardíaca aguda  |
| <b>Débil a favor</b>   | Se sugiere el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación para mejorar las variables hemodinámicas, mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente.  |
| Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○   |  |
| <br><b>Puntos de buena práctica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar los signos vitales para detectar hipotensión y taquicardia inducida por el uso de inodilatadores.</li> <li>• Considerar la no utilización del bolo inicial si se utiliza milrinone o levosimendán en pacientes con presión arterial sistólica <math>&lt; 90</math> mm Hg.</li> <li>• No utilizar milrinone en falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía de etiología isquémica.</li> <li>• Vigilancia continua del ritmo cardíaco por el aumento de la frecuencia de arritmias con su uso.</li> <li>• Considerar uso de catéter en la arteria pulmonar</li> </ul> |

## Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

### Introducción

Cada vez más pacientes que consultan por falla cardíaca aguda se encuentran en tratamiento crónico con betabloqueadores y los médicos que los atienden deben tomar una decisión sobre su continuación en el momento de la hospitalización. En teoría, los betabloqueadores podrían empeorar la descompensación cardíaca debido a su efecto inotrópico negativo. Desafortunadamente no se ha estudiado bien si se debe suspender o no el tratamiento betabloqueador durante un episodio de falla cardíaca descompensada; por tanto, es necesaria una recomendación en este sentido.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, que venían recibiendo betabloqueadores, ¿su continuación, la modificación de la dosis comparada con la suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?

### Resultados

#### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 435 referencias y también se hizo búsqueda libre y revisión manual de los estudios referenciados en las guías clínicas internacionales.

#### Descripción de la evidencia

No se encontraron revisiones sistemáticas que intentaran responder esta pregunta, pero se encontraron un ensayo clínico, el estudio B-CONVINCED (116) y varios estudios observacionales (117-121) relacionados. Tres de los estudios observacionales (117-1119) correspondían a subanálisis de ensayos clínicos diseñados con un propósito diferente, por lo que se decidió no tenerlos en cuenta en este análisis. Finalmente, solo se usaron el ensayo clínico (B-CONVINCED) (116) y un estudio observacional (datos del registro OPTIMIZE-HF) (121) para responder la pregunta de la guía.

El B-CONVINCED (116) fue un ensayo clínico de no inferioridad en el que 169 pacientes con FEVI < 40 % que

recibían tratamiento betabloqueador previo fueron asignados a continuar o suspender el betabloqueador al ingreso por una descompensación aguda de la falla cardíaca. Al tercer día se observó mejoría de la disnea y el estado general, evaluada por un médico en forma enmascarada, en 92,8 % de los pacientes en el grupo que continuó el betabloqueador comparado con 92,3 % en el grupo que lo suspendió. De igual manera, después de 8 días se observó mejoría en 95,2 % versus 95,4 %. En ambos casos el límite superior del intervalo de confianza estuvo por debajo del punto de no inferioridad preestablecido por los investigadores. No hubo diferencias en los días promedio de hospitalización, la mortalidad intrahospitalaria ni la necesidad de dobutamina ( $p = 0,2$ ). A los 3 meses de seguimiento tampoco se observó diferencia en el número de muertes ( $p = 0,83$ ) ni en las rehospitalizaciones ( $p = 0,43$ ). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibían betabloqueadores a los 3 meses de seguimiento fue menor en el grupo de suspensión durante la descompensación ( $p = 0,04$ ). En los análisis publicados no se presentan las estimaciones puntuales para los desenlaces, pero en la guía NICE de falla cardíaca (7) sí lo hacen. Según lo presentado en los anexos de la guía, los riesgos estimados al comparar la suspensión contra la continuación de los betabloqueadores son los siguientes: para muerte a 3 meses RR: 0,88 (IC95 %: 0,30-2,62); para rehospitalización por falla cardíaca RR: 1,44 (IC95 %: 0,81-2,47), para mejoría de la disnea y sentirse bien a los 8 días evaluado por un médico RR: 0,99 (IC95 %: 0,92-1,07) y autorreportado RR: 1,01 (IC95 %: 0,93-1,09), y la diferencia de medias para días de hospitalización: -1,10 (IC95 %: -4,01-1,81) (7). Los datos del estudio B-CONVINCED (116) se utilizaron para graduar la calidad de la evidencia con la metodología GRADE.

En la publicación del registro OPTIMIZE-HF (121) se analizaron 2373 pacientes con falla cardíaca y FEVI < 40 % susceptibles de tratamiento betabloqueador; de estos, 1350 continuaron el tratamiento durante la hospitalización, 79 lo suspendieron y 303 no recibieron betabloqueadores en ningún momento. En el análisis ajustado se encontró que la continuación del tratamiento comparada con la no utilización de betabloqueadores en pacientes susceptibles se asoció con reducción de la mortalidad entre 60 y 90 días después del alta (HR: 0,60; IC95 %: 0,37-0,99). En la publicación no se presenta la estimación puntual al comparar

solo los pacientes que recibían el tratamiento y fue continuado (n = 1350) contra los que fue suspendido (n = 79). En la guía NICE (7) se muestra el riesgo instantáneo (*hazard*) de muerte a los 60-90 días de la suspensión versus continuación del betabloqueador, el cual fue de HR: 2,34 (IC95 %: 1,2-4,55).

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** la calidad de la evidencia para el desenlace mortalidad a 3 meses fue considerada baja por provenir de un único ensayo clínico (116) con alta tasa de pérdidas (cercana al 13 %) y diseñado para demostrar no inferioridad para otro desenlace (disnea y estado general). Para el desenlace rehospitalización por falla cardíaca, la evidencia se consideró de moderada calidad por venir del estudio en cuestión. Para los desenlaces estancia hospitalaria y disnea y sensación de bienestar la calidad de la evidencia se consideró moderada por venir del mismo estudio y porque en él se utilizó una herramienta no validada para medir el desenlace disnea (116).

**Efectos adversos:** no se encontraron estudios que evaluaran los efectos adversos de los betabloqueadores en pacientes que los continúan comparados con los que los suspenden durante una descompensación de falla cardíaca.

**Balance entre beneficios y daños:** la evidencia de un ensayo clínico de baja calidad mostró frecuencias similares de mortalidad a 3 meses entre los pacientes a quienes se les suspende el betabloqueador y los que se les continúa; mientras que un estudio observacional

mostró una reducción de la mortalidad a 60-90 días asociada con la continuación del betabloqueador durante la hospitalización. Por tanto, en la actualidad es incierto el efecto sobre la mortalidad de la suspensión o la continuación de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca crónica descompensada. Evidencia de calidad moderada demuestra que no hay diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, las tasas de rehospitalización por falla cardíaca y la mejoría de la disnea y la sensación de bienestar entre los pacientes que suspenden los betabloqueadores y aquellos que los continúan durante una descompensación. De manera llamativa, en el ensayo clínico analizado se observaron tasas más altas de tratamiento betabloqueador a 3 meses en los pacientes que continuaron el medicamento comparados con los que los habían suspendido durante la descompensación (116).

El grupo desarrollador de la guía consideró que teniendo en cuenta el efecto beneficioso del uso crónico de estos medicamentos sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con esta enfermedad se debe recomendar su continuación durante los episodios de descompensación, debido a que esta conducta se asocia con tasas más altas de continuación ambulatoria. Se aclara que esta recomendación solamente aplica para los pacientes que se encuentran con estabilidad hemodinámica, pues aquellos con hipotensión o choque fueron excluidos de los estudios analizados.

**Costo efectividad:** no se encontraron análisis de costo-efectividad para esta pregunta en Colombia ni en otros países.

## Recomendación

| Recomendación  | Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda   |
|--|--|
| <b>Fuerte a favor</b>  | Se recomienda continuar el tratamiento betabloqueador en pacientes con falla cardíaca crónica que reciben este tipo de medicamentos y presentan una descompensación aguda, a menos que presenten hipotensión, bloqueo AV avanzado o bradicardia.   |
| Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○   |  |
| <br><b>Puntos de buena práctica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia de los signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos.</li> <li>• Considerar la reducción de la dosis o la suspensión en caso de hipotensión.</li> <li>• Suspender su utilización en caso de requerir vasopresor en infusión.</li> </ul> |

## Catéter Swan Ganz

### Introducción

La falla cardíaca aguda o descompensada es un evento clínico complejo asociado con un aumento en la morbimortalidad; su tratamiento es un reto, debido a que las estrategias terapéuticas empleadas no han demostrado mejorar los desenlaces clínicos, y la supervivencia al año después de la hospitalización por falla cardíaca aguda puede ser tan baja como del 50 %. Existe controversia sobre el uso del catéter de flotación de la arteria pulmonar en pacientes críticos y en particular en el escenario de pacientes con falla cardíaca aguda y su contribución a guiar el tratamiento médico para reducir mortalidad y disminuir la estancia hospitalaria. El uso rutinario del catéter de arteria pulmonar no ha demostrado beneficio, pero constituye una herramienta valiosa para la monitoría hemodinámica y no una intervención terapéutica como tal y lo deben utilizar en pacientes seleccionados médicos entrenados para su correcta interpretación y aplicación de los datos al tratamiento.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, ¿la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

### Resultados

#### Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 367 artículos, y tres adicionales por la búsqueda manual. Una vez eliminados los duplicados y revisados los títulos y resúmenes, se evaluaron 10 artículos completos, de los cuales se excluyeron 8 porque no respondían la pregunta y finalmente se mantuvieron 2 estudios para ser usados para la recomendación.

#### Descripción de la evidencia

Se encontraron dos ensayos clínicos, el ESCAPE (122) y el estudio PAC-Man (123) ambos publicados en 2005. Todos los estudios compararon la terapia guiada por

la clínica más la información hemodinámica del catéter de arteria pulmonar versus terapia guiada por la clínica.

El estudio ESCAPE (122) incluyó 433 pacientes con falla cardíaca grave sintomática a pesar del tratamiento médico recomendado con FEVI del 30 % o menos. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a la terapia guiada por catéter de arteria pulmonar versus la terapia guiada por la clínica, con el objetivo de mejorar la congestión (ingurgitación yugular, ortopnea y edemas) y en los pacientes con catéter de arteria pulmonar se incluyeron además mejoría de variables hemodinámicas (presión en la cuña pulmonar menor de 15 mm Hg y presión en la aurícula derecha menor de 8 mm Hg). El uso de catéter de arteria pulmonar no afectó el desenlace primario días vivo a 6 meses: en el grupo de catéter de arteria pulmonar fue 133 versus 135 en el grupo control (HR: 1; IC95 %: 0,82-1,21; p = 0,99); la mortalidad fue similar: 43 versus 38 pacientes (OR: 1,26; IC95 %: 0,78-2,03; p = 0,35), ni tuvo impacto en la estancia hospitalaria; 8,7 versus 8,3 (HR: 1,04; IC95 %: 0,86-1,27; p = 0,67).

El registro ATTEND evaluó el impacto del uso de catéter de arteria pulmonar en una cohorte de 4842 pacientes con falla cardíaca aguda con hipotensión que recibieron inotrópicos, de los cuales 813 (16,8 %) fueron manejados con catéter de arteria pulmonar; al utilizar emparejamiento por puntaje de propensión (*propensity score*) 502 de ellos se compararon con un grupo control de 502 pacientes sin catéter y se observó menor mortalidad en los pacientes con manejo guiado por el catéter (HR: 0,3; IC95 %: 0,13-0,7; p = 0,006). La terapia guiada con el catéter redujo la mortalidad por todas las causas en pacientes hipotensos con presión sistólica menor de 100 mm Hg (HR: 0,09; IC95 %: 0,01-0,70; p = 0,021) o manejo inotrópico (HR: 0,22; IC95 %: 0,08-0,57; p = 0,002) (124).

El estudio PAC-Man (123) incluyó 1041 pacientes en unidades de cuidado intensivo, 11 % con falla cardíaca descompensada. No se observaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con la guía del catéter de arteria pulmonar y aquellos con tratamiento guiado por la clínica: 68 % versus 66 % (HR: 1,09; IC95 %: 0,94-1,27; p = 0,39). Se reportaron complicaciones asociadas a la inserción del catéter de arteria pulmonar en 46 de 486 (10 %) pacientes, ninguna fatal.

Se encontraron además dos metaanálisis que evaluaron el impacto del catéter de arteria pulmonar en pacientes críticos. El metaanálisis de Shah (125) de 2005 incluyó 11 ensayos clínicos controlados con 5051 pacientes en cuidado intensivo en postoperatorio, falla cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria y sepsis. El uso de catéter de arteria pulmonar tuvo un efecto neutro, no mostró beneficio en la reducción de la mortalidad ni en los días de hospitalización.

El metaanálisis de Cochrane (126) comparó el tratamiento de pacientes críticos con o sin catéter de arteria pulmonar. Incluyeron 13 estudios (5686 pacientes) entre los que se encuentran los del metaanálisis de 2005. Su conclusión fue que el catéter de arteria pulmonar es una herramienta diagnóstica y de monitoreo hemodinámico y no una intervención terapéutica. Su uso no cambia la mortalidad (RR: 1,02; IC95 %: 0,96-1,09).

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** el estudio ESCAPE (122) es un ensayo clínico con asignación aleatoria, pero no fue enmascarado ni para los pacientes ni para los médicos. Esto conllevó alta heterogeneidad en la administración de medicamentos en cuanto a clase, número, dosis y tiempo. También pudo haber generado limitaciones en la medición del desenlace en cuanto a método, sistematicidad y estandarización. Para los desenlaces secundarios no reportaron estimaciones puntuales, gráficamente es posible observar que hay una tendencia hacia el efecto a favor, pero no es estadísticamente significativa. Por lo demás fue un estudio bien diseñado, con análisis por intención de tratar y manejo explícito de las pérdidas de seguimiento.

El estudio PAC-Man (123) presenta riesgo alto de sesgos ya que fue abierto, invitación generalizada a participar, escasos criterios de inclusión y exclusión lo cual permitió una población muy heterogénea; además, no fue exclusivamente con pacientes en falla cardíaca por lo que su calidad es baja y no se tuvo en cuenta. Sin embargo, este estudio arroja alguna directriz en cuanto a la utilidad del monitoreo y la toma de decisiones frente a parámetros hemodinámicos, ya que fue en lo único que mostró algún beneficio, si bien, los pacientes con tales alteraciones, recibieron más tratamiento con inotrópicos.

El metaanálisis de 2005 no fue concluyente y se ve subsumido por el metaanálisis de Cochrane (126), el cual a su vez tiene como desventaja el tipo de población dados los estudios incluidos. Esto genera alta heterogeneidad clínica y limita notoriamente la posibilidad de extrapolación al tipo de paciente objeto de la presente guía. Por ello el estudio que será tenido en cuenta será el ESCAPE (122).

**Efectos adversos:** el estudio ESCAPE evaluó los eventos adversos y reportó al menos uno en el 21,9 % de los pacientes versus 11 % del grupo control. Se reportó un evento de infarto de miocardio y uno cerebrovascular. No hubo diferencias en la frecuencia de disfunción renal. La infección local se reportó en 1,8 % de los pacientes del grupo de catéter de arteria pulmonar, sangrado en el 0,9 % y taquicardia ventricular en un paciente 0,45 %. No se presentó ninguna muerte atribuida al catéter de arteria pulmonar. En el estudio PAC-Man (123) la isquemia, el choque cardiogénico y el paro cardíaco fueron más frecuentes en el grupo de catéter de arteria pulmonar sin diferencias significativas. Se reportaron complicaciones asociadas a la inserción del catéter de arteria pulmonar en 46 de 486 (10 %) de los pacientes, ninguna fatal. La complicación más frecuente fue el hematoma (4 %), arritmias (3 %), una de ellas asociada a paro cardíaco. Otras complicaciones fueron neumotórax en 2 pacientes y hemotórax en uno. La infección fue igual en ambos grupos.

**Balance entre beneficios y daños:** el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca no ha demostrado disminuir mortalidad ni la estancia hospitalaria; tampoco se ha podido demostrar el impacto en la calidad de vida o la funcionalidad y se han reportado eventos adversos importantes asociados a su uso, dependientes de la experiencia del operador. Teniendo en cuenta que es una herramienta diagnóstica y de monitoreo y no una intervención *per se*, no debe recomendarse para uso de rutina en pacientes con falla cardíaca, máxime que la calidad de la evidencia es moderada y aún hay mucha incertidumbre acerca de los potenciales beneficios.

**Costo efectividad:** en el metaanálisis de Cochrane (126) se encontraron cuatro estudios en Estados Unidos que reportaron costos. Dos de ellos no encontraron diferencias significativas en costos, la diferencia promedio fue 900 dólares (IC95 %: -2620 -4420;  $p = 0,62$ ).

## Recomendación

| Recomendación           | Catéter Swan Ganz en falla cardíaca aguda  |
|-------------------------|--|
| <b>Fuerte en contra</b> | No se recomienda usar de rutina el catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca aguda para disminución de la mortalidad, la estancia hospitalaria ni para mejoría de la clase funcional.<br>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○              |
| Recomendación           | Catéter Swan Ganz en choque cardiogénico   |
| <b>Débil a favor</b>    | Se sugiere considerar el uso del catéter de arteria pulmonar en pacientes con choque cardiogénico refractario a la terapia médica óptima, soporte inotrópico, soporte ventricular o en candidatos a trasplante cardíaco.<br>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○ |



**Puntos de buena práctica**

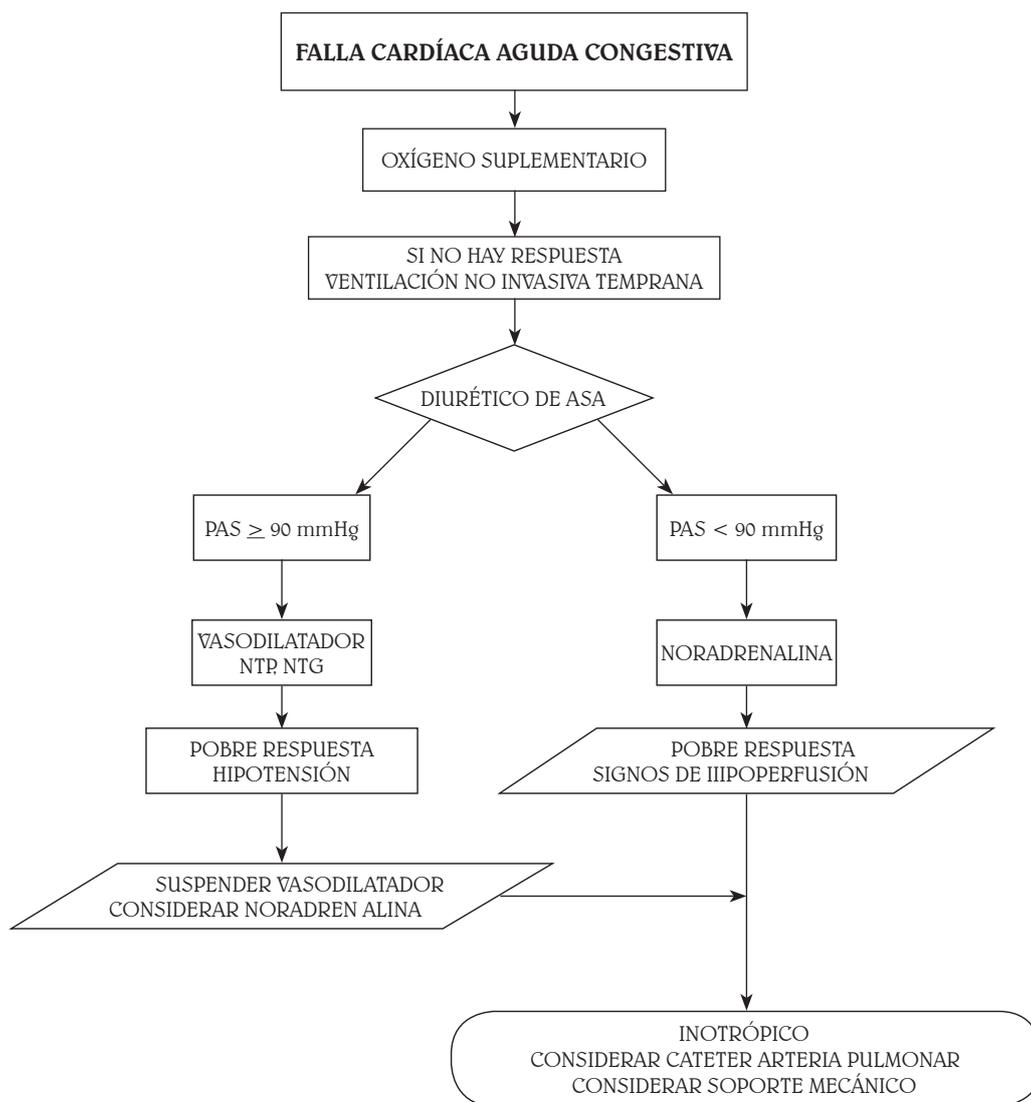
- Solicitar radiografía de tórax posterior a su implantación para determinar la posición del catéter y detectar complicaciones.
- En caso de acceso fallido en un lado, descartar las complicaciones antes de puncionar el lado contralateral.
- Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de inodilatadores solos o combinados.
- Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de dispositivos de asistencia ventricular.
- Evitar tiempos prolongados de inflado del balón del catéter.
- Revisar con frecuencia el acceso vascular para detectar infección.

## CONCLUSIÓN

Las metas del tratamiento de la falla cardíaca aguda están dirigidas a la rápida compensación del paciente para posteriormente introducir las terapias que han demostrado cambiar la morbilidad y la mortalidad a largo plazo; por ende, es necesario utilizar alternativas terapéuticas que permitan lograrlo (figura 1).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May;41(10):1797-804.
2. Mariani J, Macchia A, Belziti C, Deabreu M, Gagliardi J, Doval H, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.* 2011 Oct;17(10):850-9. DOI 10.1016/j.cardfail.2011.05.010.
3. Williams JW Jr, Cox CE, Hargett CW, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert JA, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 68)
4. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010 May;152(9):590-600. DOI 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2010 Jul;153(1):67. *Ann Intern Med.* 2010 Aug;153(4):280.
5. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May;(5):CD005351. DOI 10.1002/14651858.CD005351.pub3.
6. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul;(3):CD005351. DOI 10.1002/14651858.CD005351.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD005351.
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct. [cited 2016 May 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg187>



**Figura 1. Manejo de la falla cardíaca aguda congestiva**

8. Agmy GM, Ghanem MK. CPAP versus BiPAP in acute cardiogenic pulmonary edema: experience with 129 patients (NCT00912158) 2009 [Internet]. [cited 2015 Nov 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912158>
9. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway

pressure delivered by face mask. N Engl J Med. 1991 Dec;325(26):1825-30.

10. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, Richards K, Gray AJ. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. Emerg Med J. 2004 Mar;21(2):155-61.

11. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Nov;284(18):2352-60.
12. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011 Sep;37(9):1501-9. DOI 10.1007/s00134-011-2311-4.
13. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec;168(12):1438-44.
14. Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, Charpentier S, Houzé-Cerfon V, Ducassé JL. Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. *Am J Emerg Med*. 2011 Sep;29(7):775-81. DOI 10.1016/j.ajem.2010.03.007.
15. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess*. 2009 Jul;13(33):1-106. DOI 10.3310/hta13330.
16. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, Mackay TW, Barr J, Boon NA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema: effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J*. 2002 Sep;23(17):1379-86.
17. L'Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, Le Conte P, Renault S, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):882-8.
18. Levitt MA. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med*. 2001 Nov;21(4):363-9.
19. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*. 1995 May;107(5):1379-86.
20. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Dec;356(9248):2126-32.
21. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec;168(12):1432-7.
22. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, Nazário Viecili PR, Sangean MC, Volpe M, et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Mar;76(3):226-30. DOI 10.1590/S0066-782X2001000300005.
23. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2407-15.
24. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985 Feb;55(4):296-300.
25. Takeda S, Nejima J, Takano T, Nakanishi K, Takayama M, Sakamoto A, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 1998 Aug;62(8):553-8.
26. Takeda S, Takano T, Ogawa R. The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg*. 1997 May;84(5):1091-6.
27. Weitz G, Struck J, Zonak A, Balnus S, Perras B, Dodt C. Prehospital noninvasive pressure support ventilation for acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur J Emerg Med*. 2007 Oct;14(5):276-9.
28. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(2):142-51. DOI 10.1056/NEJMoa0707992.

29. Goodacre S, Gray A, Newby D, Dixon S, Masson M, Sampson F, et al. Health utility and survival after hospital admission with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J*. 2011 Jun;28(6):477-82. DOI 10.1136/emj.2009.089631.
30. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J*. 2007 Dec;28(23):2895-901.
31. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):832-7.
32. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb;113(6):e85-151. Erratum in: *Circulation*. 2006 Apr;113(14):e696. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):e630.
33. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2004 Dec;10(6):460-6.
34. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003 Nov;290(19):2581-7.
35. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail*. 2009 Jan;2(1):56-62. DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.821785.
36. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999 Sep;100(12):1311-5.
37. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1431-9.
38. Montera MW, Pereira SB, Colafranceschi AS, Rodrigues Dde A, Tinoco EM, Rocha RM, et al. Sumário de atualização da II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda 2009/2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):375-83.
39. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jan;98(1 Suppl 1):1-33. Portuguese.
40. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol*. 2011 May-Jun;27(3):319-38. DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.011.
41. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013 Feb;29(2):168-81. DOI 10.1016/j.cjca.2012.10.007.
42. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ; National Heart Foundation of Australia; et al. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust*. 2011 Apr;194(8):405-9.
43. 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 Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847. DOI 10.1093/eurheartj/ehs104. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(2):158.
44. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):e1-194. DOI 10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
45. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct;128(16):1810-52. DOI 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.

46. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990 Nov;82(5):1724-9.
47. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*. 1985 Jul;103(1):1-6.
48. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J*. 1987 Jan;57(1):17-22.
49. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*. 2002 Mar;105(11):1348-53. Erratum in: *Circulation* 2002 Sep;106(13):1743.
50. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(3):300-6. DOI 10.1016/j.jacc.2007.09.043.
51. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):351-8.
52. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007 Oct;9(10):1064-9.
53. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jun5;97(12):1759-64.
54. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS, Nohria A, Lewis EF, Fang JC, et al. The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2008 Jun;14(5):388-93. DOI 10.1016/j.cardfail.2008.01.015.
55. Philbin EF, Cotto M, Rocco TA Jr, Jenkins PL. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 Aug;80(4):519-22.
56. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan;43(1):61-7.
57. Aaser E, Gullestad L, Tølløfsrud S, Lundberg J, Hall C, Djøseland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997 Jul;57(4):361-7.
58. Allen LA, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol*. 2010 Jun;105(12):1794-7. DOI 10.1016/j.amjcard.2010.01.355.
59. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Aug;28(2):376-82.
60. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar;364(9):797-805. DOI 10.1056/NEJMoa1005419.
61. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*. 1992 Sep;102(3):725-31.
62. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*. 2003 Mar;145(3):459-66.
63. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Mezzero M, Cardillo M, et al. Changes in estimating echocardiography pulmonary capillary wedge pressure after hypersaline plus furosemide versus furosemide

- alone in decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011 Apr;17(4):331-9. DOI 10.1016/j.cardfail.2010.11.003.
64. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelić S, Bagatin J, Polić S, Ljutić D, et al. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1998;18(3):121-8.
  65. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE, Van Bakel AB. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):188-93. DOI 10.1016/j.cardfail.2009.11.005.
  66. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun;45(12):1997-2003.
  67. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003178. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003178.
  68. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014 Feb;29(1):2-9. DOI 10.1016/j.jcrc.2013.10.009.
  69. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, Gupta V, Saltzberg M, Hay J, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J.* 2007 Aug;154(2):267-77.
  70. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug;(8):CD005151. DOI 10.1002/14651858.CD005151.pub2.
  71. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul;52(3):200-7. DOI 10.1016/j.jacc.2008.02.083.
  72. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar;362(9):779-89. DOI 10.1056/NEJMoa0907118.
  73. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May;(5):CD003709. DOI 10.1002/14651858.CD003709.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD003709.
  74. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1 Suppl):S106-11. DOI 10.1097/01.CCM.0000296273.72952.39.
  75. Ruiz-Laiglesia FJ, Camafort-Babkowski M. [Vasoactive and inotropic drugs in acute heart failure]. *Med Clin (Barc).* 2014 Mar;142 Suppl 1:49-54. DOI 10.1016/S0025-7753(14)70083-1. Spanish.
  76. Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May;63(20):2069-78. DOI 10.1016/j.jacc.2014.01.016.
  77. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):634-46. DOI 10.1097/CCM.0b013e318232962a.
  78. Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL, et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013 May;14(5):400-15. DOI 10.1631/jzus.B1200290.
  79. Tacon CL, McCaffrey J, DeFaney 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.
  80. Ribeiro RA, Paim Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Aug;95(2):230-7. DOI 10.1590/S0066-782X2010005000072.
  81. Hernández A, Miranda A, Parada A. Levosimendan disminuye la mortalidad en cirugía cardíaca: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012 Jan;59(1):6-11. DOI 10.1016/j.re-ar.2012.02.001.

82. Retraction: De Hert SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, Cromheecke S, Van der Linden PJ. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:699-705. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Oct;25(5):897.
83. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Kouris N, Grassos H, Karidis K, et al. 273 Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure (CASINO) study. *Eur J Heart Fail Suppl*. 2004 Jun;3(S1):66. DOI 10.1016/S1567-4215(04)90194-4.
84. 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.
85. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation*. 1977 Sep;56(3):468-72.
86. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1980 Nov;100(5):622-30.
87. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, Hodgson JM, Dilworth LR, Laufer N, et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1986 Oct;112(4):787-91.
88. Sindone AP, Keogh AM, Macdonald PS, McCosker CJ, Kaan AF. Continuous home ambulatory intravenous inotropic drug therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy. *Am Heart J*. 1997 Nov;134(5 Pt 1):889-900.
89. 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.
90. Seino Y, Momomura S, Takano T, Hayakawa H, Katoh K. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. Japan Intravenous Milrinone Investigators. *Crit Care Med*. 1996 Sep;24(9):1490-7.
91. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar;287(12):1541-7.
92. Aranda JM Jr, Schofield RS, Pauly DF, Cleeton TS, Walker TC, Monroe VS Jr, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J*. 2003 Feb;145(2):324-9.
93. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov;36(6):1903-12.
94. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002 Sep;23(18):1422-32.
95. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003 Jan;107(1):81-6.
96. Packer M, Colucci WS, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young JB, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *J Card Fail*. 2003;9:S61-S.
97. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006 Jan;8(1):105-10.
98. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jul;98(1):102-6.
99. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 Dec;98(12):1641-5.

100. Husebye T, Eritsland J, Müller C, Sandvik L, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2013 May;15(5):565-72. DOI 10.1093/eurjhf/hfs215.
101. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004 Jun;6(4):501-8.
102. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2004 Aug;6(5):673-6.
103. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):103-11. DOI 10.1016/j.jchf.2012.12.004.
104. Follath F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp JG, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol.* 1999 Jun;83(12):21-5. DOI 10.1016/S0002-9149(99)00314-8.
105. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002 Jul;360(9328):196-202.
106. Duygu H, Nalbantgil S, Ozerkan F, Zoghi M, Akilli A, Erturk U, et al. Effects of levosimendan on left atrial functions in patients with ischemic heart failure. *Clin Cardiol.* 2008 Dec;31(12):607-13. DOI 10.1002/clc.20332.
107. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2008 Jul;127(2):284-7.
108. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007 May;297(17):1883-91.
109. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008 Fall;26(3):182-8. DOI 10.1111/j.1755-5922.2008.00050.x.
110. Bergh CH, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail.* 2010 Apr;12(4):404-10. DOI 10.1093/eurjhf/hfq032.
111. Liang CS, Sherman LG, Doherty JU, Wellington K, Lee VW, Hood WB Jr. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation.* 1984 Jan;69(1):113-9.
112. Bader FM, Gilbert EM, Mehta NA, Bristow MR. Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010 Nov-Dec;16(6):265-70. DOI 10.1111/j.1751-7133.2010.00185.x.
113. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar;41(6):997-1003.
114. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol.* 2001 Dec;81(2-3):141-9.
115. Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, Faxon DP, Firth BG, Fitzpatrick PG, et al. Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987 Jun;59(15):1345-50.
116. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED

- for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2186-92. DOI 10.1093/eurheartj/ehp323.
117. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2003 Jan;91(2):169-74.
118. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF Jr, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun;47(12):2462-9.
119. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail*. 2007 Sep;9(9):901-9.
120. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jan;11(1):77-84. DOI 10.1093/eurjhf/hfn008.
121. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul;52(3):190-9. DOI 10.1016/j.jacc.2008.03.048.
122. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005 Oct;294(13):1625-33.
123. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Aug;366(9484):472-7.
124. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol*. 2014 Mar;172(1):165-72. DOI 10.1016/j.ijcard.2013.12.174.
125. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005 Oct;294(13):1664-70.
126. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb;(2):CD003408. DOI 10.1002/14651858.CD003408.pub3.

