

Preguntas y respuestas

Novedades en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca avanzada



Novel approaches to the pharmacological treatment of advanced heart failure

Diego Rangel-Sousa*, Joaquín Szarvas-Barbella y Ernesto Lage-Gallé

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2014

Aceptado el 21 de octubre de 2014

On-line el 4 de diciembre de 2014

Introducción

Un 5% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) desarrollarán síntomas persistentes con deterioro progresivo de su capacidad funcional a pesar de tratamiento óptimo según guías de práctica clínica (TOGPC), que incluye antagonistas neurohormonales (ANH), terapia de resincronización, desfibriladores, etc. Un grupo de trabajo dentro de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó en 2007 un documento donde se define la IC avanzada (ICAv)¹ (tabla 1).

La ICAv se caracteriza por episodios repetidos de descompensaciones —principalmente por aumento de la congestión— y hospitalizaciones frecuentes-prolongadas, con grave detrimento de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Inicialmente existe cierto grado de reversibilidad explicable básicamente por la adecuada respuesta a diuréticos, y desafortunadamente algunos pacientes progresan hacia

un estadio final (*end-stage heart failure* o *stage D*) donde la refractariedad de los síntomas requerirá intervenciones avanzadas como inotropos, dispositivos de asistencia ventricular (DAV), trasplante cardíaco, e incluso cuidados paliativos².

Desde el punto de vista del abordaje farmacológico resaltamos que:

- La mayor parte de los pacientes no tolerarán (o solo dosis bajas) fármacos ANH, paradójicamente aquellos de mayor beneficio sobre la morbimortalidad.
- Asumiremos el uso de fármacos que, sin aumentar la supervivencia, aliviarán síntomas o, de forma más interesante, reducirán los ingresos, hecho de capital relevancia no solo desde un punto de vista pronóstico o de mejoría de calidad de vida, sino por el impacto sobre los costes económicos.
- El tratamiento de comorbilidades asociadas a IC (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.) es primordial.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: diegorangelsousa@yahoo.es, diegorangelsousa@icloud.com (D. Rangel-Sousa).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.10.010>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Definición de insuficiencia cardíaca avanzada de la ESC

1. Síntomas moderados o graves de IC: disnea de mínimos esfuerzos o de reposo (clase funcional III-IV de la NYHA)
2. Episodios de retención hídrica o de bajo gasto
3. Evidencia de disfunción cardíaca grave demostrada por al menos uno de los siguientes ítems:
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 30%
 - Patrón de llenado mitral por Doppler pseudonormal o restrictivo
 - Presiones altas de llenado izquierdas o derechas
 - Elevación de péptido natriurético B
4. Deterioro grave de la capacidad funcional demostrando incapacidad para el ejercicio, distancia en test de 6 min < 300 m, o consumo pico de O₂ < 12 a 14 ml·g⁻¹·min⁻¹.
5. Al menos una hospitalización por IC en los últimos 6 meses
6. Todo ello a pesar de TOSGPC

NYHA: New York Heart Association.
Adaptado de Metra et al.¹.

Simplificando, consideraremos 2 escenarios clínicos: el paciente con ICAv crónica (ambulatorio) y el paciente con descompensaciones agudas-subagudas (hospitalario). En el primero primará alcanzar la mayor dosis tolerable de ANH para aumentar la supervivencia, mantener la mejor clase funcional y evitar el ingreso. En el segundo, donde predominarán los síntomas de congestión y de bajo gasto cardíaco, emplearemos diuréticos, vasodilatadores e inotropos. El objetivo será buscar la euvolemia y asegurar la perfusión de órganos.

La clasificación *Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) para la estratificación del riesgo preoperatorio y del tipo de dispositivo de asistencia ventricular indicado aporta 7 perfiles más precisos de los pacientes con ICAv³ (fig. 1).

Desde la publicación de las últimas GPC ¿hay alguna novedad en el tratamiento de la ICAv dentro de los ANH?

Las GPC^{4,5} aconsejan en pacientes con FEVI reducida sintomática (clase II-IV NYHA) el uso de ANH para reducir la mortalidad e ingresos por IC.

Como novedades en ICAv destacaríamos:

- Un subanálisis retrospectivo del estudio COACH demuestra, en pacientes ingresados por IC descompensada que recibían espironolactona tras el alta, reducción de la mortalidad y del reingreso por IC a 30 días. Eran pacientes con FE reducida y clase funcional avanzada (63% disnea de esfuerzo y 67% ortopnea). El beneficio sobre la supervivencia era más llamativo en los pacientes de más riesgo (niveles de creatinina y biomarcadores más elevados).
- La publicación del estudio PARADIGM supone un hito tanto por el enfoque novedoso en el tratamiento de los pacientes con IC y FEVI reducida como por sus resultados. Comparó enalapril con LCZ696, una asociación de valsartán y de sacubitril, un inhibidor de la neprilisina, endopeptidasa involucrada en el metabolismo de numerosos péptidos vasoactivos. Con la inhibición de su degradación obtendremos efectos vasodilatadores, natriuréticos, antifibróticos... , añadiendo el beneficio del valsartán como ARA II. LCZ696

redujo la mortalidad cardiovascular en un 20% y la global en un 16%, los reingresos por IC, mejorando la calidad de vida. El porcentaje de pacientes en clase funcional III-IV era baja: 23,1% clase III y 0,8% clase IV NYHA, por lo que su eficacia en el subgrupo de pacientes con ICAv requerirá futuras investigaciones. No obstante, y a pesar de algunas críticas al diseño del estudio, consideramos que estos resultados beneficiosos supondrán un cambio en el modelo actual de tratamiento de los pacientes con IC reducida.

¿Qué papel posee la ivabradina en la ICAv?

Dada la mala tolerancia a betabloqueantes que pueden presentar los pacientes con ICAv fundamentalmente por hipotensión, la ivabradina poseería un papel significativo por su mecanismo de acción puramente bradicardizante en pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca > 70 spm a pesar de TOSGPC.

¿Hay alguna novedad en el tratamiento con agentes inotrópicos?

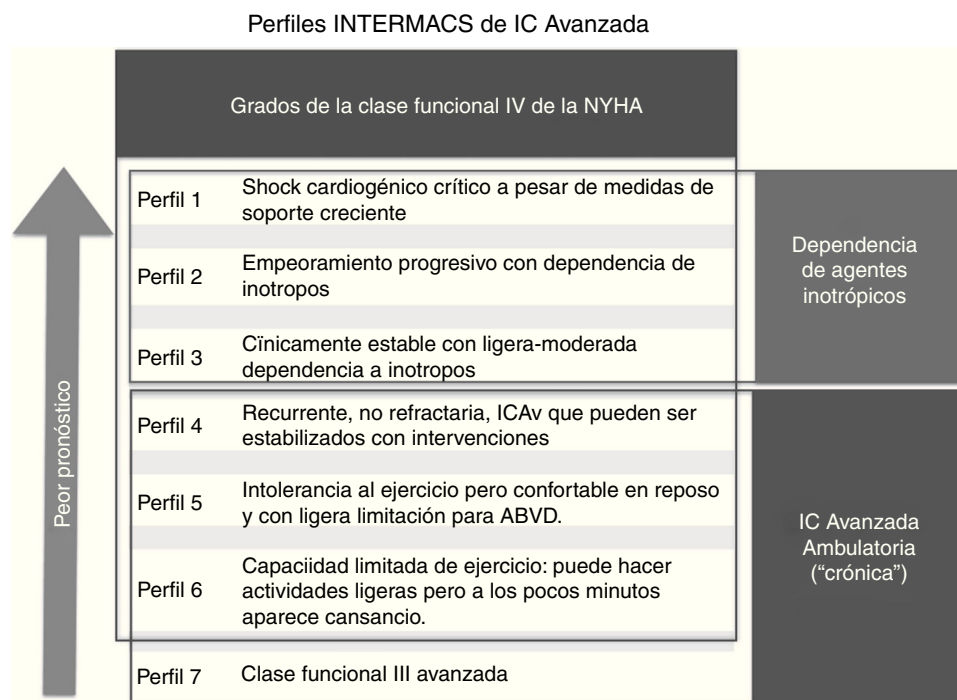
Los agentes inotrópicos intravenosos se inician normalmente en el contexto agudo para la estabilización hemodinámica y mejorar la perfusión de órganos diana (tabla 2).

Aunque la evidencia muestra un aumento de mortalidad asociado a su uso, no recomendándose las infusiones intermitentes salvo en un escenario paliativo⁴, destacamos la reciente publicación de un documento de consenso sobre el uso repetitivo de levosimendán (sensibilizador de la troponina C al calcio con propiedades inotrópicas, lusitrópicas y vasodilatadoras) para el tratamiento de ICAv crónica⁶. Este documento avala su uso en dosis de 0,05-0,2 µg/kg/min en infusiones desde 6-24 h cada 2-4 semanas sin administración previa de bolo (relacionado con eventos adversos tipo hipotensión o arritmias). Las indicaciones serían:

- Disfunción sistólica severa (FEVI < 35%),
- y/o clase funcional III-IV NYHA,
- y/o INTERMACS clase 4, 5, 6,
- y/o ingresos repetidos o visitas al servicio de urgencias (≥ 2 en el último año),
- todo ello bajo TOSGPC.

La digoxina sigue indicándose en pacientes con FEVI reducida sintomáticos bajo TOSGPC por reducir los ingresos por IC^{4,5}, independientemente de que el paciente esté en ritmo sinusal o no, de la causa de la IC o de la medicación concomitante.

Existen inotropos novedosos que se encuentran en diferentes fases de desarrollo y testados en escenarios tipo IC crónica descompensada pero que aún no han mostrado resultados contundentes en IC y mucho menos en el subgrupo de la ICAv, como omecamtiv mecarbil, un activador selectivo de la miosina cardíaca, enoximona, un inotropo inhibidor de la PDE-III e istaroxima, con mecanismo de acción dual: inhibición de la ATPasa sodio-potasio y estimulación la isoforma 2a de la calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico.



Adaptado de Stevenson et al (3)

Figura 1 – Perfiles INTERMACS de insuficiencia cardíaca avanzada.

Vasodilatadores: ¿hay algo nuevo más allá de la nitroglicerina intravenosa y el nitroprusiato sódico?

La nesiritida es un péptido natriurético tipo B recombinante vasodilatador con uso aprobado en IC aguda. No está disponible en todos los países de Europa. A pesar de los resultados negativos del estudio ASCEND-HF, la GPC americana recoge que tanto la nitroglicerina intravenosa, el nitroprusiato como la nesiritida pueden ser considerados como tratamiento adyuvante a los diuréticos en pacientes estables con IC⁴.

La ularitida, un análogo sintético de la urodilatina (isoforma renal del péptido natriurético A) muestra propiedades vasodilatadoras, neuromoduladoras, natriuréticas y diuréticas, testándose actualmente su eficacia y seguridad en un ECA para IC descompensada (TRUE-HF).

La serelaxina, análogo recombinante de la relaxina, tiene efectos vasodilatadores, aumentando el GC y el flujo renal. Los resultados parcialmente positivos del RELAX-AHF en IC aguda (reducción de disnea a los 5 días del tratamiento y la mortalidad global de 180 días —objetivo pre-especificado—) presentan cierta dificultad para su extrapolación a pacientes con ICAv, ya que de los pacientes del estudio el 45%

Tabla 2 – Agentes inotrópicos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada

Agente inotropo	Dosis (µg/kg)		Farmacocinética y metabolismo	Efectos				Reacciones adversas	Consideraciones especiales
	Bolo	Infusión(/min)		GC	FC	RVS	RVP		
<i>Agonistas adrenérgicos</i>									
Dopamina	N/A	5-10	T1/2: 2 a 20 min	↑	↑	↔	↔	T, CF, N, necrosis tisular	Precaución: I-MAO
	N/A	10-15	R, H, P	↑	↑	↑	↔		
Dobutamina	N/A	2,5-5	T1/2: 2 a 3 min	↑	↑	↓	↔	↑/↓PA, CF, T, N	Precaución: I-MAO
	N/A	5-20	H	↑	↑	↔	↔		
<i>Inhibidores de la PDE</i>									
Milrinona	N/R	0,125-0,75	T1/2: 2,5 h H	↑	↑	↓	↓	↓TA, T	Ajuste según FG Monitorizar FH

CF: cefalea; CI: contraindicado; F: fiebre; FC: frecuencia cardíaca; FG: filtración glomerular; FH: función hepática; GC: gasto cardíaco; H: hepático; I-MAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; N: náuseas; N/A: no aplicable; N/R: no recomendado; P: plasma; PA: presión arterial; PDE: fosfodiesterasa; R: renal; RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas; T: taquiarritmias; T1/2: semivida de eliminación.

Adaptado de Yancy et al.⁴

tenía FEVI > 40% y todos tenían TAS > 120 mmHg. Estos criterios probablemente aumentaban la probabilidad de eficacia y reducían los efectos adversos de un fármaco vasodilatador. Actualmente está en desarrollo un nuevo programa de ensayos clínicos RELAX AHF-II.

El sildenafil (inhibidor de la 5-PDE), vasodilatador pulmonar y con cierto inotropismo sobre el ventrículo derecho, ha demostrado en pequeños estudios mejoría de parámetros hemodinámicos y pronósticos (consumo de O₂, distancia de test de 6 min y reingresos por IC) en pacientes con IC con FEVI reducida con o sin hipertensión pulmonar asociada (grupo II de Niza 2013). Un metaanálisis de ECA publicado recientemente avala este uso.

¿Cómo manejamos la congestión en los pacientes con IC avanzada?

La prevención de la congestión clínica y subclínica es esencial para reducir las tasas de rehospitalización. La restricción de sodio sigue siendo fundamental, especialmente en el período post-alta. En pacientes con ICAv no hay suficiente evidencia que justifique un nivel específico de sodio de la dieta, recomendándose de forma general < 3 g/24 h para el control sintomático⁴.

Los diuréticos de asa son piedra angular del tratamiento de las descompensaciones. En el hospital la furosemida intravenosa es el diurético preferente (ya sea en bolo o en perfusión continua), asociando dosis bajas de dopamina cuando no obtenemos la respuesta. La combinación de altas dosis de furosemida más suero salino hipertónico con restricción sódica en dieta ha mostrado en pequeños estudios ser una estrategia efectiva y segura.

En el paciente ambulatorio están recomendados tanto la furosemida como la torasemida, con quizá mejor perfil farmacocinético de esta última. La resistencia a los diuréticos de asa, fenómeno frecuente en fases finales de la ICAv, puede superarse con estrategias combinadas —bloqueo secuencial de la nefrona— como la asociación de tiazidas a dosis bajas e incluso la adición de un tercer diurético de tipo ahorrador de potasio, insistiendo en la monitorización cuidadosa de los parámetros de filtración glomerular y electrolitos. Otro abordaje de la resistencia de los diuréticos orales es el uso en régimen ambulatorio de bombas elastoméricas de infusión subcutánea de furosemida de flujo continuo. Este sistema ha mostrado en series de pacientes buena tolerancia, escasez de complicaciones y efectividad: mejoría de clase funcional, reducción de peso y disminución de ingresos, con muy bajo coste (aproximadamente 30 euros/elastómero).

En la IC, niveles elevados de hormona antidiurética o vasopresina ejercen efecto vasoconstrictor vía receptores V1a del músculo liso vascular y aumentando la retención hídrica favoreciendo la hiponatremia vía receptores V2 renales. Los pacientes que ingresan por IC descompensada e hiponatremia, aunque sea ligera, presentan peor pronóstico. La GPC americana considera que los antagonistas de la vasopresina pueden ser utilizados en pacientes hospitalizados por IC con sobrecarga de volumen e hiponatremia grave (IIb con nivel de evidencia B). El tolvaptán, antagonista selectivo del receptor V2 de la vasopresina, posee efecto acuareático (elimina agua

reteniendo sodio). El conivaptán, un antagonista combinado del receptor V1a/V2, produce un acuareisis, aumentando sodio plasmático y disminuyendo la poscarga, mejorando probablemente el estado hemodinámico en pacientes con IC, por lo que tendría utilidad en pacientes con IC e hiponatremia sintomática.

¿Tiene la reposición férrica intravenosa relevancia en el tratamiento de la ICAv?

Rotundamente sí. El déficit de hierro es una comorbilidad asociada a la IC, ya sea asociado a anemia o no. El hierro intravenoso en pacientes con IC y déficit de hierro mejora síntomas, capacidad funcional y calidad de vida. El estudio FAIR-HF sustentó que la GPC europea recomendara la reposición del hierro con carboximaltosa férrica en pacientes en clase II-III NYHA, FEVI < 40-45% y deficiencia de hierro⁵. El recientemente publicado CONFIRM-HF amplía los resultados del FAIR-HF, demostrando que el tratamiento con carboximaltosa férrica en pacientes con déficit de hierro, IC sintomática (47% clase III NYHA, test de 6 min basal medio de 295 m y NT Pro-BNP medio de 2.555 pg/ml) y FEVI < 40% aumenta la distancia en test de 6 min, mejora la clase funcional y la calidad de vida, reduciendo las hospitalizaciones por IC al año.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. José Manuel Sobrino Márquez por su revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:684-94.
2. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:1928-52.

3. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: The current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-41.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:938.e1-59.
6. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J Cardiol.* 2014;174:360-7.