

Actualización

Insuficiencia Cardíaca. Tratamiento Farmacológico.

Heart failure. Drug therapy.

Dr. Roberto Ricca Mallada

Profesor Adjunto del Departamento de Fisiología. Grupo UMIC. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Gabriela Silvera

Postgrado de Cardiología. Departamento de Cardiología. Grupo UMIC. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 1: 23-27

Nos proponemos reseñar el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, derivado de guías internacionales basadas en evidencia científica con el objetivo que los médicos y personal de salud encargados de la asistencia de sus pacientes con IC dispongan de la información. No se comenta en esta reseña el tratamiento no farmacológico el cual ocupa un sitio imprescindible en el tratamiento de esta enfermedad. Seguramente en próximas publicaciones nos referiremos a él.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Disfunción sistólica; Tratamiento farmacológico.

SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 1: 23-27

The purpose of this document is to summarize the currently evidence in the management strategies of heart failure with systolic dysfunction with the aim of assisting physicians and other healthcare providers take into account. Non pharmacological management, not commented in the present document, is very important so that surely we will wrote about it in next publication.

Keywords: Heart failure; Systolic dysfunction; Pharmacological therapy.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es la vía final común de la mayoría de las patologías cardíacas, y su incidencia y prevalencia van en aumento debido al envejecimiento de la población y menor mortalidad de eventos agudos en otras patologías como la cardiopatía isquémica o arritmias.⁽¹⁾

Los avances en el tratamiento de la IC, tanto farmacológico como no farmacológico, han conseguido reducir su morbimortalidad, al menos en los ensayos clínicos randomizados, donde se aplica el tratamiento óptimo. Por lo tanto en este trabajo nos proponemos reseñar el tratamiento farmacológico de la IC con disfunción sistólica, derivado de guías internacionales basadas en evidencia científica con el objetivo que los médicos y personal de salud encargados de la asistencia de sus pacientes con IC dispongan de la información. Este trabajo comenta solo el tratamiento farmacológico, pero no se debe desconocer la importancia del tratamiento no farmacológico ni de las opciones terapéuticas más sofisticadas a ser usadas en la insuficiencia cardíaca avanzada

OBJETIVOS

En la Tabla I se detallan los objetivos del tratamiento

de la insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica (IC-DS).

Tabla I. Objetivos del Tratamiento de la ICC

| | |
|---------------|--|
| 1. Pronóstico | Reducir la mortaidad |
| 2. Morbilidad | Aliviar signos y síntomas |
| | Mejorar la Calidad de Vida |
| | Eliminar edema y retención de líquidos |
| | Reducir fatiga y disnea |
| | Reducir hospitalizaciones |
| 3. Prevención | Suministrar cuidados terminales |
| | Daño miocárdico |
| | Remodelado del miocardio |
| | Reaparición de síntomas y retención de fluidos |
| | Hospitalización |

COMORBILIDADES

Es esencial considerar y detectar las enfermedades asociadas, sean éstas cardiovasculares o no.

No cardiovasculares: Anemia, Enfermedades Pulmonares, disfunción renal o tiroidea, Diabetes.

Cardiovasculares: Isquemia, hipertensión arterial, valvulopatía, disfunción diastólica, fibrilación atrial, arritmias ventriculares, bradicardia.

Tratamiento Farmacológico

Clasificación.

En el siguiente esquema se mencionan los principales fármacos utilizados en la IC-DS, clasificados de acuerdo a su impacto sobre la enfermedad.

- A) Fármacos que reducen la morbimortalidad
 - Inhibidores de la enzima convertora de Angiotensina (IECA)
 - Beta Bloqueantes (β B)
 - Antagonista de la Aldosterona (AA)

- B) Fármacos que mejoran la calidad de vida
 - Diuréticos
 - Digoxina
- C) otros fármacos
 - Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII)
 - Hidralazina-dinitrato de isosorbide
 - Warfarina
 - Estatinas

ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN LA IC-DS

En el esquema de la Figura 1, tomado de las guías europeas de 2008⁽²⁾ se propone una estrategia terapéutica para el uso de drogas en pacientes sintomáticos con IC-DS.

- A) Fármacos que reducen la mortalidad

Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina IECA

A menos que estén contraindicados o no sean tolerados, los IECA deben usarse en todos los pacientes sintomáticos con IC-DS $\leq 40\%$.

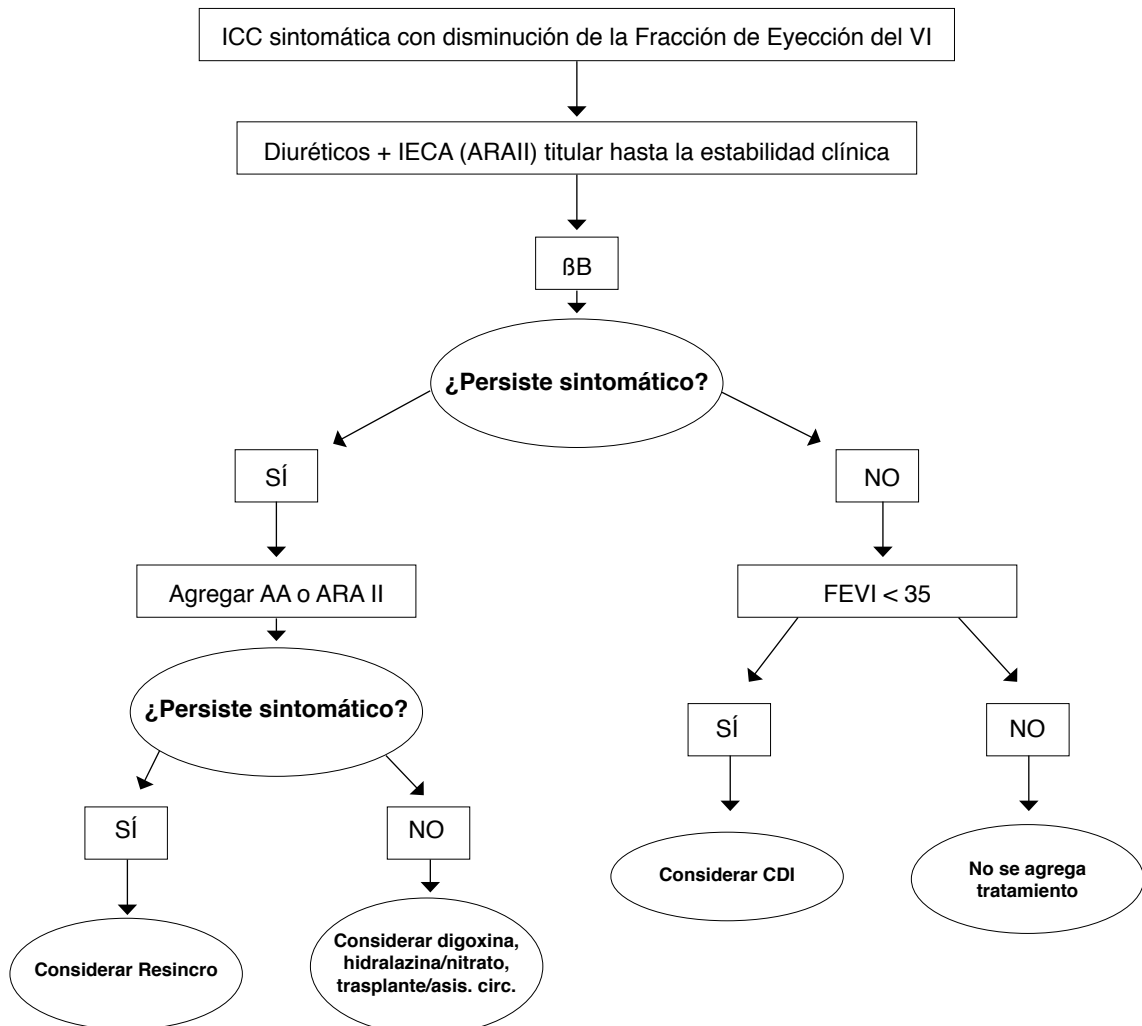


Fig. 1. Esquema terapéutico (ESC 2008). ICC= insuficiencia cardíaca congénita; VI= ???; IECA= inhibidores de enzima convertora de angiotensina; ARAII= antagonistas de receptores de angiotensina II; β B= beta-bloqueantes; AA= antagonista de la aldosterona; FEVI=???; CDI=

De diversos ensayos clínicos randomizados (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, AIRE, TRACE, SAVE) surge evidencia que el tratamiento con IECA mejora la sobrevida, la sintomatología y reduce el número de internaciones. (2-7)

Se pueden utilizar indistintamente ya que para la IC presentan efecto de clase (Tabla II).

Manejo: comenzar con dosis bajas. A las 2-4 semanas evaluar la respuesta e ir ajustando la misma hasta llegar a las dosis objetivo. Titular con la función renal e ionograma antes de las 4 semanas de iniciado el tratamiento.

Seguimiento: se recomienda re-evaluar la función renal y electrolitos séricos al mes, 3 y 6 meses, y luego cada 6 meses.

Efectos colaterales: la función renal puede empeorar al inicio, la urea puede aumentar hasta un 50% de la inicial o llegar a 3 mg/dl. Solo se suspende si pasa de 3.5 mg/dl. También se suspende si el potasio sérico es > 6 mEq/L.

La hipotensión sintomática es común y debe reducirse la dosis de diuréticos preferentemente. Si es asintomática no se requiere intervención.

La Tos puede obligar a la suspensión, en cuyo caso se utilizará un Bloqueante de receptores de Angiotensina (ARA II).

Tabla II. IECA con sus respectivas dosis

| Dosis de inicio y mantenimiento (mg) | | | |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------|
| IECA | Inicial | Objetivo | Máxima |
| Captopril | 12,5 c/8 h | 50 c/8 h | 100 c/8 h |
| Enalapril | 2,5 c/12 h | 10 c/12 h | 20 c/12 h |
| Lisinopril | 5 | 20 | 40 |
| Ramipril | 2,5 | 5 | 10 |

Tabla III. Beta bloqueantes en IC.

| Dosis inicial, dosis objetivo y esquema de regulación de la dosis de los agentes beta bloqueantes en ensayos clínicos radomizados (mg/día) | | | | |
|--|---------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| Beta bloqueantes | Primera dosis | Incremento | Dosis objetivo | Período de regulación |
| Bisoprolol | 2,5 | 2,5/5/7,5/10 | 10 | Semanas – mes |
| Metoprolol XR | 12,5/25 | 25/50/100/200 | 200 | Semanas – mes |
| Carvedilol | 3,125 | 6,25/12,5/25/50 | 50 | Semanas – mes |
| Nebivolol* | 1,25 | 2,5/5/10 | 10 | Semanas – mes |

Frecuencia de administración diaria similar a los ensayos que se hace referencia.

Tabla IV. Diuréticos.

| Tipo de diuréticos disponibles dosis diaria (mg) | | | | | |
|--|-------------------|---------------|-------|--------------------------|---------|
| | | Dosis inicial | | Máxima dosis recomendada | |
| | | +IECA | -IECA | +IECA | -IECA |
| De asa | Furosemide | 20-40 | | 240 | |
| Tiazídicos | Hidroclorotiazida | 25 | | 50-75 | |
| | Indapamida | 2,5 | | 2,5 | |
| Ahorradores de potasio | Amilorida | 2,5 | 5 | 20 | 40 |
| | Triamtereno | 25 | 50 | 100 | 200 |
| | Espironolactona | 25 | 50 | 50 | 100-200 |

Beta bloqueantes

A menos que estén contraindicados o no sean tolerados, el tratamiento con beta-bloqueantes (β b) debe indicarse a todos los pacientes sintomáticos con IC-DS \leq 40 %, ya que mejoran la función ventricular, los síntomas y reducen los ingresos por IC.

Evidencia: la mayor parte de los estudios clínicos randomizados con β b (CIBIS II, MERIT HF, COPERNICUS, SENIORS, US CARVEDILOL, COMET) demostraron beneficio adicional al obtenido con los IECA (8-14).

En pacientes con IC los β b no tienen efecto de clase, por lo cual no pueden utilizarse indistintamente. Están aceptados para su uso en IC los que se mencionan en la Tabla III.

Manejo: el paciente debe estar bajo tratamiento con IECA, clínicamente estable, sin signos marcados de retención de líquidos (peso seco) y sin necesidad de tratamiento inotrópico por vía intravenosa.

Se inicia a bajas dosis, duplicándola cada 1-2 semanas si son bien tolerados y hasta alcanzar la dosis de mantenimiento sugerida en los ensayos clínicos.

Durante y/o después del período de titulación de la dosis se puede presentar una agravación transitoria de la IC, hipotensión arterial o bradicardia sintomática:

Monitorizar al paciente en busca de síntomas de falla cardíaca, retención hidrosalina, hipotensión arterial y bradicardia sintomática. En caso de síntomas de agravación, aumentar la dosis de diuréticos o de IECA y únicamente reducir temporalmente la dosis de β b si es necesario.

En caso de hipotensión arterial, primero reducir la dosis de vasodilatadores.

Contraindicaciones

- Asma o broncoespasmo severo
- Bloqueo AV de 2do o 3er grado excepto en pacientes con MPD
- Bradicardia sintomática

- Hipotensión arterial sintomática

Efectos adversos más frecuentes:

- Agravación sintomática con elementos de retención hidrosalina y aumento de peso
- Hipotensión arterial sintomática
- Bradicardia sintomática

Antagonistas de la Aldosterona (AA)

A menos que estén contraindicados o no sean tolerados, se debe considerar adicionar bajas dosis de AA in pacientes con FEVI \leq 35%, y síntomas severos de IC (NYHA CF III o IV) en ausencia de insuficiencia renal o hiperkalemia.

Los AA reducen los ingresos hospitalarios, y aumentan la sobrevida cuando se agregan al tratamiento habitual.

Evidencia: los estudios RALES (Espironolactona en pacientes con FEVI < 35% y CF III-IV y EPHEUS Esplere none en pacientes post infarto con FEVI < 40% o diabetes) demostraron beneficios cuando se agregan al tratamiento convencional⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Manejo: se debe indicar en pacientes con:

- FEVI < 35%
- Síntomas moderados a severos (CF NYHA III-IV)
- Con dosis óptimas de BB y IECA o ARAII.

Contraindicaciones:

- Potasio > 5 mEq/L
- Creatinina > 2.5 mg/dL
- Combinación de IECA y ARAII

B) Fármacos que mejoran los síntomas

Diureticos

Producen alivio de los síntomas y signos de congestión pulmonar y venosa sistémica en pacientes con IC.

Se los debe asociar a IECA o ARAII ya que los diuréticos causan activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. Se debe monitorizar clínicamente para detectar signos de hipovolemia, disonías y disfunción renal.

Se pueden combinar diuréticos de asa y tiazidas cuando existen signos congestivos resistentes a diuréticos individuales. En esta situación también se puede agregar un antagonista de la aldosterona o dar pequeños bolos intravenosos de furosemide.

Manejo: se inicia con dosis bajas y se aumenta hasta obtener mejoría clínica.

El ajuste de la dosis es necesario particularmente luego de que el paciente fue llevado a su peso seco, ya que de otra forma existe el riesgo de deshidratación y disfunción renal⁽²⁾.

Digoxina

Puede ser usada en pacientes con IC sintomática y fibrilación auricular (fa). En pacientes con FEVI \leq 40% y fa se puede agregar al tratamiento con β b para control de la frecuencia cardiaca, mientras que en aquellos con ritmo sinusal sumado a los IECA mejoran la función ventricular, reducen la sintomatología y las admisiones hospitalarias por IC, aunque no tienen efecto sobre la mortalidad.

Evidencia: el estudio DIG fue previo al uso de β b y demostró disminuir los ingresos hospitalarios por IC en los 3 años posteriores a su administración⁽²¹⁾.

Contraindicaciones:

- Bloqueo A-V de segundo o tercer grado (sin marcapaso)
- Síndromes de pre-excitación
- Intolerancia previa a digoxina.

Manejo: no se requiere dosis carga, se inicia con una dosis diaria entre 0.25 mg que se debe reducir a la mitad o cuarta parte en ancianos o disfunción renal.

Periódicamente medir digoxinemia, la concentración sérica debe ser entre 0.6 y 1.2 ng/mL.

Recordar que ciertas drogas aumentan los niveles de digoxina: amiodarona, diltiazem, verapamil, algunos antibióticos).

C) Otros fármacos

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)

Se recomiendan en pacientes con IC y FEVI \leq 40% sintomáticos a pesar de recibir dosis óptimas de IECA y β b, salvo que no sean tolerados o estén recibiendo AA. Mejoran la función ventricular, los síntomas y reducen los ingresos por IC.

Se recomiendan también como alternativa a los IECA cuando estos no son tolerados.

Evidencia: los estudios Val-HEFT y CHARM demostraron que los ARAII reducían los ingresos por IC y las muertes. Mejoran los síntomas y la calidad de vida.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

Los estudios VALIANT Y OPTIMAAL, demostraron que el valsartan y losartan no eran inferiores a captopril.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Contraindicaciones: son las mismas que para los IECA salvo el angioedema.

Se debe monitorizar la función renal y electrolitos séricos.

Manejo: se inicia con valsartán 40 mg 2 veces al día o candesartán 4 a 8 mg. /día. Se puede aumentar luego de 2-4 semanas si no hay deterioro de la función renal o hiperkalemia.

Se puede llegar a 32 mg. /día de candesartan o 320 de Valsartan.

Hidralazina y dinitrato de isosorbide (H-DNI)

En pacientes sintomáticos con FEVI \leq 40% la combinación de H-DNI puede ser una alternativa si hay intolerancia a IECA y ARAII. También tiene su lugar en pacientes que persisten con sintomatología a pesar de tratamiento con IECA, BB y ARAII o AA. En estos pacientes estos fármacos podrán reducir el riesgo de muerte.

Evidencia: los ensayos clínicos randomizados "V-HeFT" I y II y "A-HeFT" tuvieron diferencias entre si, tanto en su diseño como en los resultados. Cuando los pacientes tenían el tratamiento completo hubo reducción de la mortalidad, mientras que si no recibían betabloqueantes aumentaba la mortalidad.⁽²²⁻²⁴⁾

Manejo: al inicio la dosis es de 37.5 mg de hidralazina y 20 mg de DNI

Se titula cada 2 a 4 semanas. No aumentar la dosis si hay hipotensión sintomática.

Si tolera se puede elevar a 75 mg de hidralazina y 40 mg. de isosorbide.

Efectos adversos: los efectos adversos más comunes en estos estudios fueron: cefalea, hipotensión y náuseas. Puede obligar a la suspensión la presencia de mio-artralgias, pericarditis, rash, fiebre, ya que podría tratarse de un síndrome lúdico-simil inducido por las drogas.

Contraindicaciones:

- Hipotensión Sintomática
- Lupus
- Insuficiencia renal severa

Warfarina

Se recomienda en pacientes con fa sin contraindicacio-

nes para la anticoagulación. Reducen el riesgo de embolias, incluido el accidente cerebro vascular.

También se recomienda en pacientes en los que se detecta un trombo intracardiaco por estudios imagenológicos o con evidencia de embolia sistémica

Estatinas

Solo se ha demostrado ser de utilidad en las IC de origen isquémicas. El estudio CORONA mostró una reducción de las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. ⁽²⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas J R; Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(2):163-70
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Task Force Members. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992;86:431-438.
- Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor myocardial infarction collaborative group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
- The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril*
- TRACE Study Group. Cardiac Evaluation. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
- CIBIS II. Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:525-530.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al, for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-1302.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344:1651-1658.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341: 709-717.
- Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001;15:79-87
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- Dickstein K, Kjeshus J, for the OPTIMAAL study group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients following acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal trial in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan. *Am J Cardiol* 1999; 83:825-81.
- Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, et al. The Effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003, 9. 4. 12
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn J; for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351 :2049 -2057.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
- Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn J; for the Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the Vasodilator-Heart Failure Trials. *J Card Fail*. 1999;5:178 -187.
- Kjekshus J, Apetrei R, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.