

Actualización en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica

J.M. Lobos Bejarano^a y A. González González^a

^aMédico de familia. Coordinador de Grupo de Trabajo semFYC sobre Enfermedad Cardiovascular. Centro de Salud Villablanca. Área 1. Madrid. España.

^bGrupo de Trabajo semFYC sobre Enfermedad Cardiovascular. Responsable S. Sanitarios Área 10. Madrid. España.

Introducción

En los últimos años hemos asistido a importantes aportaciones en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, hasta el punto de que el esquema terapéutico ha cambiado significativamente. Hoy día sabemos que la estrategia terapéutica ha de centrarse en dos aspectos: *a)* el alivio sintomático, y *b)* el efecto sobre la estabilidad clínica a medio y largo plazo y sobre el pronóstico vital de los pacientes.

Los diuréticos siguen siendo necesarios en la gran mayoría de los pacientes para controlar de forma rápida y eficaz los síntomas congestivos y la retención hidrosalina, que suelen acompañar de forma ineludible a la IC crónica en mayor o menor grado según la fase del síndrome. Una vez conseguida la estabilización del paciente, debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanza una dosis baja de mantenimiento. La digoxina, sobre todo tras el estudio DIG, resiste el paso de los años y sigue siendo un fármaco claramente indicado en el paciente con IC y fibrilación auricular, así como en pacientes en ritmo sinusal con el objetivo de mejorar los

síntomas y reducir las hospitalizaciones por desestabilización de la IC.

La activación neurohormonal, tanto del sistema adrenérgico como del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es la auténtica base fisiopatológica de la IC crónica y provoca importantes efectos deletéreos sobre el organismo a medio y largo plazo, con un desenlace final generalmente fatal. Su control se ha convertido en la base del tratamiento de la IC de cara a modificar el pronóstico vital y las complicaciones. Sin embargo, no todos los fármacos capaces de inhibir el SRAA o el sistema adrenérgico producen el mismo beneficios en los pacientes con IC crónica. Hasta el momento, únicamente los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores betaadrenérgicos (BB) han demostrado un beneficio inequívoco y consistente sobre la morbilidad a medio y largo plazo. Otros antagonistas de la angiotensina (antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II) o de la aldosterona (espironolactona) poseen actualmente un papel en el tratamiento de la IC, que ha quedado definido por los estudios que posteriormente revisaremos.

Dentro del grupo de los IECA, aunque generalmente se admite su efecto de clase, no todos tienen la indicación admitida en el tratamiento de la IC, prefiriéndose en la clínica aquellos que disponen de estudios de supervivencia (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros). Los BB, que poseen mayores diferencias farmacológicas entre sí, son un claro ejemplo en este aspecto, ya que por el momento sólo unos pocos han demostrado su beneficio en la IC. Los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA-II) han sido evaluados frente a IECA y además de IECA en la IC. Los dos ensayos más relevantes (ELITE-II y Val-HeFT) serán también revisados.

Obviamente, desde la consolidación de los IECA y BB en el tratamiento de la IC, los fármacos que pretendan demostrar beneficio

Correspondencia:
José M. Lobos Bejarano.
C/ Torrelaguna, 61, 7.º E.
28027 Madrid.
Correo electrónico: jmlobos@arrakis.es

adicional sobre la morbimortalidad en la IC habrán de hacerlo, además del actualmente considerado hoy como tratamiento estándar de la IC: diuréticos (necesarios para el control sintomático), IECA, BB y opcionalmente digoxina.

En esta actualización vamos a considerar los estudios o revisiones sistemáticas más relevantes publicados desde 1999 que han definido la actual estrategia terapéutica en el paciente con IC crónica por disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección deprimida).

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Eficacia del tratamiento a largo plazo con IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática

Flather MD, Yusuf Y, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al, for the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.

Objetivo. Valorar la eficacia del tratamiento con IECA a largo plazo en términos de reducción de morbimortalidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) o disfunción ventricular izquierda (DVI) asintomática.

Método. Se incluyeron todos los ensayos que habían evaluado la eficacia clínica de los IECA, añadidos al tratamiento habitual de la IC, con al menos 1.000 pacientes. Tres de ellos (SAVE, AIRE y TRACE) habían incluido a pacientes en la primera semana (pero no antes del tercer día) tras sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) (en total, 5.966 pacientes). Además, se incluyeron los ensayos SOLVD tratamiento y SOLVD prevención (6.797 pacientes entre ambos), cuyos pacientes presentaban IC de causa isquémica o no isquémica, que recibieron IECA o placebo algo más tarde (a partir de un mes en el caso del post-IAM). Se diseñó un protocolo de forma prospectiva para analizar los datos que provenían de cada uno de los pacientes incluidos en los estudios.

Resultados. *Mortalidad:* la media de duración del tratamiento en el SAVE, AIRE y TRACE fue de 31 meses (intervalo de confianza, 19-41). La mortalidad en el grupo de IECA fue del 23,4% frente a un 29,1% en el placebo (riesgo relativo [RR] \pm 0,74; intervalo de confianza del 95%, 0,66-0,83; $p < 0,0001$). Los resultados en los ensayos SOLVD fueron similares y no presentaron heterogeneidad con los otros. Para todos los estudios, la proporción de muertes en el grupo IECA fue del 23%, y del 26,8% en el grupo control (0,80 [0,74-0,87]).

Reingreso por insuficiencia cardíaca: en el grupo de IECA fue del 13,7%, y del 18,9% en el control (0,67 [0,61-0,74]). La combinación de muerte o reingreso por IC ocurrió en el 30,7% en el grupo IECA y en el 36,9% en el control (0,74 [0,69-0,80]).

Infarto de miocardio: la proporción de IAM en el grupo de IECA fue de un 8,9% frente a un 11% en el control (0,79 [0,70-0,89]).

Ictus: en los pacientes hipertensos (presión arterial sistólica > 140 mmHg en la inclusión) se observó en un 4,4% del grupo IECA y en un 5,1% del control (0,86 [0,67-1,11]). En el total de pacientes la proporción de ictus fue similar, con un amplio intervalo de confianza que no excluía un posible ligero beneficio de los IECA.

Por subgrupos, los pacientes que inicialmente presentaron una más baja fracción de eyección presentaron una mayor reducción de mortalidad y morbilidad. No se observaron diferencias por edad, sexo, presión arterial o uso de otros fármacos (aspirina, bloqueadores beta, diuréticos).

Sobre efectos adversos se dispuso de los datos de los ensayos SAVE, TRACE y SOLVD. La hipotensión aconteció en el 14,7% de los pacientes en el grupo IECA y en el 8,6% en el control (1,86 [1,65-2,1]); del mismo modo, se observó un empeoramiento de la función renal en un 5,2 frente al 3,6% (1,49 [1,23-1,79]).

Conclusiones. La utilización de IECA en pacientes con IC o DVI asintomática, con o sin un infarto de miocardio reciente, reduce la tasa de mortalidad, de incidencia de nuevos IAM, así como de reingreso hospitalario por IC. El uso de IECA debe formar parte del tratamiento habitual en estos pacientes.

Comentario

El uso de IECA a largo plazo en la IC así como en la DVI asintomática está ampliamente documentado. La mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos presentaba cardiopatía isquémica. Esto facilitó su inclusión tras un IAM con deterioro de la función sistólica, pero también se incluyó a pacientes con IC de otras causas (ensayos SOLVD).

Este metaanálisis refuerza de forma contundente los principales resultados observados en los ensayos clínicos. Para los tres estudios realizados en la IC o DVI postinfarto, la reducción de mortalidad global es del 26%. Para todos los ensayos, es del 20% (probablemente debido al mejor pronóstico global de los pacientes incluidos en el SOLVD). Por cada 1.000 pacientes tratados, pueden evitarse 60 muertes; es decir, para evitar una muerte es preciso tratar a 15 pacientes durante 30 meses (NNT = 15). El beneficio se observa desde el principio y es persistente con el paso del tiempo.

Una publicación en *The Lancet* sobre el estudio TRACE (1.749 pacientes con IC por disfunción sistólica postinfarto, fracción de eyección $< 0,35$)¹ ha puesto de manifiesto que el tratamiento a largo plazo con IECA puede mejorar la expectativa de vida de los pacientes en una media de 15,3 meses (6,2 frente a 4,6 años), igual a un incremento medio del 27% (intervalo de confianza del 95%, 7-51).

El beneficio de los IECA es similar en la gran mayoría de los pacientes, independientemente de la edad, el sexo, la presión arterial u otros tratamientos farmacológicos (aspirina, bloqueadores, diuréticos). La indicación de los IECA se extiende a todos los pacientes con IC o DVI independientemente de su etiología y del grado de la IC. Adicionalmente, como ya se puso de manifiesto en los ensayos, los pacientes con mayor deterioro de la función ventricular observan un mayor beneficio con el tratamiento.

Sin embargo, a pesar de la amplísima evidencia científica disponible, la infrautilización de los IECA sigue siendo un hecho demasiado común, poco admisible en el contexto actual de medicina basada en la evidencia². Este problema ha sido puesto de manifiesto en distintos medios (hospitalario/atención primaria) y por distintos especialistas (cardiólogos, internistas, médicos de familia), de modo que los pacientes que reciben IECA son poco más de la mitad de todos los pacientes con IC por disfunción sistólica³. El uso más generalizado de IECA podría contribuir sin duda alguna, tal como se refleja en esta revisión, a que un importante número de muertes o nuevos episodios coronarios o ingresos por IC pudieran evitarse.

Bibliografía

1. Torp-Pedersen C, Kober L, The TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;354:9-12.
2. Deedwania PC. Underutilization of evidence based therapy in heart failure. *Arch Intern Med* 1997;157:2409-12.
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

La espironolactona a dosis bajas reduce la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

Objetivo. Valorar si la adición de espironolactona a dosis bajas al tratamiento habitual de la IC reduce la morbilidad en pacientes con IC crónica grave.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 195 hospitales de 15 países. Se incluyó a 1.663 pacientes (73% varones), con una edad media de 65 ± 12 años, con diagnóstico de IC, clase funcional IV de la NYHA y fracción de eyección $\leq 35\%$ dentro de los 6 meses precedentes, y clases III-IV en el inicio del estudio, con situación clínica estable y que estaban recibiendo el tratamiento estándar de la IC (100% diuréticos de asa; 95% IECA; 73% digoxina, y 10% BB).

Los principales criterios de exclusión fueron: tratamiento con otros diuréticos ahorradores de potasio, insuficiencia renal (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl) e hiperpotasemia ($K^+ > 5$ mmol/l).

Un total de 822 pacientes fue distribuido de forma aleatoria a recibir espironolactona (dosis de 12,5 a 50 mg/día) y 841 pacientes a recibir placebo, ambos añadidos al tratamiento convencional de la IC. La dosis más utilizada fue de 25 mg/día y se aumentó hasta 50 mg en sólo algunos pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 24 meses.

Resultados. El estudio tuvo que suspenderse de forma prematura debido a que los pacientes pertenecientes al grupo espironolactona presentaron una mortalidad total significativamente menor (RR, 0,7; intervalo de confianza del 95%, 0,60-0,82). Acontecieron 386 (46%) fallecimientos en el grupo placebo y 284 (35%) en el grupo de espironolactona (RR, 0,70; intervalo de confianza IC del 95%, 0,60-0,82). También fue inferior el riesgo de mortalidad de origen cardíaco (RR, 0,69; intervalo de confianza del 95%, 0,58-0,82), el riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares (RR, 0,70; intervalo de confianza del 95%, 0,59-0,82), el riesgo hospitalización por empeoramiento de IC (RR, 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,54-0,77) y la variable combinada de muertes y hospitalizaciones por cualquier causa (RR, 0,77; intervalo de confianza del 95%, 0,68-0,86). Los pacientes que recibieron espironolactona presentaron una mejoría significativa de los síntomas de IC ($p < 0,001$).

Conclusiones. La toma de una dosis única de espironolactona de 25 mg/día, junto con el tratamiento convencional de la IC, reduce significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con IC grave secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Comentario

Las concentraciones elevadas de aldosterona constituyen un marcador independiente de mal pronóstico en la IC. La aldosterona está íntimamente relacionada con la fibrosis vascular y miocárdica y con la activación adrenérgica. Cuando se emplea un IECA en la IC crónica, se produce una reducción de los valores iniciales de aldosterona, pero al cabo de unos meses estos valores vuelven a elevarse («*fenómeno de escape*» de la aldosterona). La espironolactona es un diurético clásico con un efecto antagonista de la aldosterona, evaluado en el estudio RALES bajo la hipótesis de que su acción antagonista neurohormonal podría mejorar el pronóstico de los pacientes con IC crónica, ya que a la dosis baja utilizada en este estudio carece de un efecto diurético significativo. Aunque estaba previsto un posible aumento de dosis hasta 50 mg/día, pocos pacientes al final del estudio alcanzaron esta dosis. La dosis final empleada en la mayoría de los pacientes fue de 25 mg/día. Ya que este fármaco puede favorecer un aumento en los valores séricos de potasio, sobre todo en presencia de un deterioro de la función renal (bastante frecuente en los pacientes mayores con IC) y/o asociación a IECA, la hiperpotasemia grave fue uno de los efectos adversos más observados en este estudio, junto con la aparición de ginecomastia en varones (un 2 y un 10%, respectivamente).

El estudio RALES es un ensayo clínico de gran tamaño y bien diseñado que aporta evidencia convincente sobre la utilidad de la espironolactona en la IC grave, con una reducción significativa de la mortalidad total tras dos años de tratamiento de un 25%. El NNT fue de 9 pacientes para evitar una muerte en dos años. El efecto beneficioso no sólo se observó en la mortalidad, sino también en los síntomas clínicos y los ingresos hospitalarios, de forma significativa. Los resultados del estudio RALES indican que los efectos beneficiosos de la espironolactona son aditivos al resto de fármacos empleados habitualmente en la IC grave (diuréticos, IECA, digoxina) y apuntan a que el tratamiento óptimo de esta entidad debería incluir también

espironolactona a dosis baja (como agente antialdosterónico), si no existen contraindicaciones, con un control cercano de la función renal y el potasio sérico.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

El losartán no es superior a captopril para reducir la morbimortalidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en personas mayores

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al, on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.

Objetivo. Determinar si losartán es superior a captopril para reducir la mortalidad en la IC crónica y en la tolerancia.

Método. Estudio aleatorizado doble ciego y controlado, con un seguimiento medio de hasta 1,5 años, realizado en 289 centros de 46 países. Se incluyó a 3.152 pacientes con edad ≥ 60 años (edad media, 71 años; 69% varones; 82% raza blanca) que presentaban IC en clases funcionales II-IV de la NYHA y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y habían recibido tratamiento con IECA durante ≤ 7 días durante los tres meses previos. Los criterios de exclusión específicos fueron intolerancia a los IECA, presión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica > 95 mmHg, o concentraciones de creatinina $> 2,5$ mg/dl.

Tras una estratificación según utilización o no de BB, los pacientes fueron distribuidos a recibir tratamiento con losartán (12,5 mg hasta 50 mg una vez al día) ($n = 1.578$), o captopril (12,5 mg hasta 50 mg tres veces al día) ($n = 1.574$).

Resultados. Los grupos de losartán y captopril no se diferenciaron en cuanto a mortalidad total (17,7 frente al 15,9%; RR, 1,13; intervalo de confianza del 95%, 0,95-1,35; $p = 0,16$), la combinación de muerte súbita y parada cardiorrespiratoria (9,0 frente al 7,3%; RR, 1,25; intervalo de confianza del 95%, 0,98-1,69; $p = 0,08$), ingresos hospitalarios por cualquier causa (41,8 frente al 40,5%; RR, 1,04; intervalo de confianza del 95%, 0,94-1,16; $p = 0,45$), ingreso hospitalario por IC (17,1 frente al 18,6%; RR, 0,92; intervalo de confianza del 95%, 0,78-1,08; $p = 0,32$). Tras excluir a aquellos pacientes que fallecieron (17,7% en el grupo de losartán y un 15,9% en el grupo de captopril), un número menor de pacientes del grupo losartán abandonó el tratamiento a causa de la tos (0,3 frente al 2,7%; $p < 0,001$) o efectos adversos en general (9,7 frente al 14,7%; $p < 0,001$) respecto al grupo captopril.

Conclusiones. En ancianos con IC sintomática, el tratamiento con losartán no fue superior a captopril en el aumento de la supervivencia, pero fue mejor tolerado fundamentalmente en relación con una menor incidencia de tos.

Comentario

La angiotensina II es una sustancia con una potente acción vasoconstrictora, sobre todo a través de la estimulación de sus receptores AT-1. Los ARA-II inhiben la angiotensina II de forma más completa que los IECA, y elevan menos los

valores de bradicinina, que es la responsable de algunos de los efectos adversos de los IECA como la tos. En un principio podría esperarse que los ARA-II pudieran reducir la mortalidad en la IC más que los IECA, así como causar una menor incidencia de tos. En el estudio ELITE¹, el precursor del estudio ELITE-II, la mortalidad fue inferior con losartán que con captopril, pero los resultados no eran concluyentes. El estudio ELITE-II, un ensayo bastante más amplio y específicamente diseñado para una variable con resultado principal de mortalidad total, no consiguió confirmar los hallazgos iniciales sobre mortalidad del ELITE.

Los resultados del ELITE-II no permiten concluir que losartán y captopril tengan efectos similares sobre la mortalidad, ya que los intervalos de confianza fueron demasiado amplios. De este modo, los IECA permanecen en la primera línea de tratamiento para la IC, aunque pueden verse limitados por una tos persistente hasta en el 15% de los pacientes o por la aparición de angioedema (mucho más rara). Un ARA-II es, probablemente, la mejor elección de segundo orden para tales pacientes. No se ha comprobado que los ARA-II produzcan una menor afección de la función renal o menos hipotensión que los IECA, por lo que la ventaja en cuanto a la tolerancia debe centrarse sobre todo en la tos.

En pacientes con insuficiencia renal establecida (creatinina $> 2,5$ mg/dl) y/o hiperpotasemia ($K^+ > 5,5$ mEq/l), situaciones que contraindican el uso de cualquiera de los dos (ARA-II o IECA), es necesario recurrir a la asociación nitratos-hidralacina, basados en el primer estudio de la administración de veteranos².

Bibliografía

1. Pitt B, Segal R, Martínez FA, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan vs captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
2. Cohn JN, Archibald DG, Phil M, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1996;314:1547-52.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

El antagonista de los receptores de la angiotensina valsartán, añadido al tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, no mejora la mortalidad total, pero reduce las hospitalizaciones, mejora los síntomas clínicos y la calidad de vida

Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators (Val-HeFT). A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.

Objetivo. Valorar el efecto a largo plazo de un antagonista de los

receptores de la angiotensina II (ARA-II), valsartán, sobre la mortalidad, morbilidad y calidad de vida de los pacientes, cuando se añade al tratamiento estándar de la IC.

Métodos. Un total de 5.010 pacientes con IC crónica con disfunción sistólica (fracción de eyección < 0,40) y clase funcional de II-IV de la NYHA fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos para recibir valsartán (dosis titulada desde 40 mg/12 h hasta 160 mg/12 h), además del tratamiento de base de la IC: IECA (92%), diuréticos (86%), digoxina (67%) y bloqueadores beta (35%). Los objetivos primarios fueron mortalidad total y un objetivo combinado de mortalidad y morbilidad, definido como la incidencia de parada cardíaca con resucitación, hospitalización por IC o necesidad de tratamiento inotrópico intravenoso o terapia vasodilatadora durante al menos 4 h.

Resultados. La mortalidad total fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia del objetivo combinado primario fue un 13,2% menor en el grupo valsartán que con placebo (RR, relativo 0,87; intervalo de confianza del 95%, 0,79-0,96; $p = 0,009$), fundamentalmente debido a una reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC: 455 (18,2%) en el grupo placebo frente a 346 (13,8%) en el grupo valsartán ($p < 0,001$). El tratamiento con valsartán mejoró también la sintomatología clínica, la clase funcional de la NYHA, la fracción de eyección y la calidad de vida en relación con el placebo ($p < 0,01$).

En un análisis *post hoc* del objetivo primario combinado mortalidad-morbilidad en subgrupos definidos al comienzo del estudio, respecto al tratamiento con IECA, bloqueadores beta o ambos, se observó que valsartán tuvo un efecto favorable en los pacientes que no recibían ambos fármacos; sin embargo, evidenció un efecto desfavorable en el subgrupo de pacientes que recibían basalmente bloqueadores beta.

Conclusiones. Valsartán, añadido al tratamiento estándar de la IC, no mejora la mortalidad total, pero reduce las hospitalizaciones, mejora los síntomas clínicos y la calidad de vida. Los pacientes que ya están recibiendo bloqueadores beta presentan una tendencia desfavorable al añadir el ARA-II, lo que debe ser evaluado en próximos estudios.

Comentario

Hasta ahora, el papel de los ARA-II en el tratamiento de la IC permanece como una alternativa a los IECA cuando éstos no son bien tolerados, sobre todo en relación con la tos. Sin embargo, no se había evaluado la hipótesis de que el tratamiento combinado IECA más ARA-II podría ofrecer una beneficio adicional sobre la morbimortalidad, basado en un mayor bloqueo neurohormonal, en concreto del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Este estudio pone de manifiesto que la combinación de ambos (IECA + valsartán, además del tratamiento con diuréticos y digoxina) es capaz de proporcionar un beneficio clínico en términos de reducción de morbilidad (reingresos, síntomas clínicos, clase funcional, función ventricular izquierda, etc.) y de calidad de vida. Sin embargo, los datos sobre la mortalidad total no presentaron diferencias significativas.

Un hecho relevante observado en este estudio es que, en los pacientes que en el momento de entrada en el mismo recibían tratamiento con bloqueadores beta, no sólo no se observó mejoría en el objetivo primario combinado mortalidad-morbilidad, sino que los resultados fueron significativamente desfavorables en el análisis de subgrupos.

Esto indica quizá que este alto grado de bloqueo neurohormonal con esta múltiple combinación (bloqueador beta, IECA y ARA-II) pudiera ser excesivo para los pacien-

tes con IC crónica y ofrecer resultados adversos.

De forma práctica, puede ser razonable extraer de este estudio una consecuencia más, y es que los ARA-II, además de su indicación como sustitutos de los IECA, pueden estar indicados en asociación a éstos para aquellos pacientes que no toleren o en los que estuviera contraindicado el tratamiento con bloqueadores beta.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Los bloqueadores beta reducen la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable

Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blokeros in congestive Heart Failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.

Objetivo. Valorar el efecto sobre la morbilidad y la mortalidad del tratamiento con bloqueadores beta (BB) en pacientes con IC en situación estable, adicionalmente al tratamiento convencional.

Método. Búsquedas electrónicas en MEDLINE (1966-2000) o incluidas en las bases de datos de Cochrane y la Web of Science Database. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo no cruzados que valoraran la mortalidad entre los resultados. Se excluyeron los que utilizaron BB con actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), seguimientos menores de tres meses, así como pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio (IAM).

Resultados. Se identificaron 22 ensayos clínicos que incluían a 10.135 pacientes. Se produjeron 624 muertes en 4.862 pacientes que habían sido asignados a placebo (12,8%) y 444 en 5.273 pacientes asignados a BB (8,4%). Respecto a la morbilidad, 754 (15,5%) y 540 (10,2%) pacientes necesitaron hospitalización a causa de desestabilización de la IC. La probabilidad de que el tratamiento con BB reduzca realmente el número de hospitalizaciones y la mortalidad total es del 100%. La mejor estimación de esa diferencia positiva es de 3,8 vidas salvadas y 4 hospitalizaciones evitadas por cada 100 pacientes tratados en el primer año de tratamiento. La probabilidad de que esos beneficios sean clínicamente significativos (> 2 vidas salvadas o > 2 hospitalizaciones evitadas por cada 100 pacientes tratados) es del 99%. Los resultados fueron similares y consistentes para BB tanto cardiosselectivos como no cardiosselectivos.

Conclusión. El tratamiento con BB se asocia con una significativa reducción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con ICC en situación estable. Debe considerarse este tratamiento en todos los pacientes con ICC y características similares a los pacientes incluidos en los ensayos.

Comentario

El artículo revisado incluye los recientes ensayos con BB en la IC, CIBIS-II¹ y MERIT-HF², publicados en 1999, alcanzando por tanto un número elevado de pacientes (10.135), muy superior al del último metaanálisis publicado por Lechat³. Así pues, se trata, hasta la fecha, de la más amplia revisión sistemática que evalúa el efecto de los BB

en la IC.

La reducción de mortalidad total observada en este estudio (35%) es similar a la observada en los ensayos^{1,2}, pero esta revisión aporta datos adicionales importantes como la extensión del beneficio de los BB a distintas etiologías de forma homogénea (4.127 pacientes con etiología no isquémica y 6.005 con etiología isquémica). El perfil de los pacientes incluidos presentó un predominio de varones (78%), edad media de 62 años y uso generalizado de otros fármacos para la IC (diuréticos, IECA y opcionalmente digoxina). En los ensayos más recientes el uso de IECA es prácticamente la norma y el efecto positivo de los BB sobre el pronóstico ha demostrado ser aditivo al de los IECA. En general, los pacientes con clase funcional IV de la NYHA están poco representados (5%). Debido a que los BB están contraindicados en la IC inestable, es obvio que todos los pacientes incluidos se encuentran en una situación estable, en clases funcionales predominantemente II y III.

Aunque han sido evaluados varios BB, la mayoría de los pacientes recibió agentes cardioselectivos como *bisoprolol* o *metoprolol*, o bien un BB no selectivo con acción bloqueadora alfa (*carvedilol*). Por tanto, habría que elegir uno de ellos para su uso en la práctica clínica diaria. Aunque la dosis diana en los ensayos era alta (bisoprolol: 10 mg/día; metoprolol: 200 mg/día; carvedilol: 25 mg/12 h) y muchos pacientes no pudieron alcanzarla, el efecto beneficioso del tratamiento se ha observado claramente también con dosis menores. Actualmente, sólo bisoprolol y carvedilol se encuentran comercializados en España para su uso en la IC.

El modelo utilizado de efectos aleatorios que se ha seguido en este metaanálisis considera la variabilidad interestudios y ofrece unos resultados muy robustos y homogéneos. Puede decirse que es más conservador, proporcionando una mayor seguridad para ayudar al clínico a tomar decisiones. Sus resultados se aproximan más a la práctica diaria (clínicamente significativos), además de la significación estadística. Los datos finales son contundentes: 3,8 vidas salvadas y 4 hospitalizaciones evitadas por cada 100 pacientes tratados en el primer año (NNT = 26 y 25, respectivamente).

Existen pocos argumentos hoy día para no dar el paso definitivo y pasar de la investigación a la práctica clínica diaria, introduciendo de una forma generalizada los BB en el tratamiento habitual de la IC, para lo que se requiere un adiestramiento en el uso de estos fármacos en la IC y una coordinación estrecha con el nivel especializado.

Bibliografía

1. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double blind, placebo controlled, ran-

domised trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.

2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
3. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

El carvedilol reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave

Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.

Objetivo. Valorar el efecto sobre la mortalidad y morbilidad (rehospitalizaciones por cualquier causa) del tratamiento con el BB carvedilol en pacientes con IC grave.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre una población de 2.289 pacientes (de 21 países distintos), con fracción de eyección del 25% o menor que presentaban síntomas de IC en relación con mínimos esfuerzos o en reposo (clase funcional IV de la NYHA) y se encontraban clínicamente «euvolémicos» (ausencia o mínima evidencia de retención hidrosalina). La edad media fue de 63,3 años ($\pm 11,5$) y el 79% eran varones. En el 67% de los pacientes la IC era de causa isquémica. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento estándar para su IC (IECA, diuréticos y opcionalmente digoxina u otros).

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: uno de ellos ($n = 1.156$) recibió carvedilol comenzando con dosis muy bajas (3,125 mg/12 h) hasta alcanzar de forma progresiva (duplicando dosis cada dos semanas) una dosis diana de 25 mg/12 h o bien la máxima dosis tolerada por el paciente. El otro grupo ($n = 1.133$) recibió placebo, además del tratamiento convencional de la IC. El período de aleatorización comenzó en octubre de 1997 y fue interrumpido prematuramente por el comité de seguridad del estudio en marzo de 2000.

Resultados. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad por cualquier causa. La combinación de muerte y hospitalización por cualquier causa fue uno de los 4 objetivos secundarios fijados. Se construyeron las curvas de supervivencia acumulada según el método de Kaplan-Meier. El efecto del carvedilol sobre la supervivencia y el riesgo combinado de muerte u hospitalización fueron definidos según algunas variables basales diferentes: sexo, edad (< 65 frente a ≥ 65 años), fracción de eyección (< 20 frente a $\geq 20\%$), etiología de la IC (isquémica frente a no isquémica) y antecedentes o no de hospitalización por ICC en el año previo.

Se produjeron 130 muertes en el grupo carvedilol y 190 en el grupo placebo (igual a una mortalidad en el primer año del 24%). La diferencia de la mortalidad global fue un 35% (19 al 48%; IC 95%) menor en el grupo carvedilol. Un total de 425 pacientes presentaron el objetivo secundario combinado de muerte u hospitalización con carvedilol, respecto a 507 pacientes con placebo (diferencia de un 24%). El efecto favorable de carvedilol fue observado en distintos subgrupos descritos, de forma consistente. Se produjeron menos interrupciones del tratamiento entre los pacientes que recibían carvedilol respecto a

placebo (14,8 frente al 18,5%; $p = 0,02$).

Conclusión. El tratamiento con carvedilol, que en ensayos clínicos previos ha demostrado un efecto beneficioso en términos de mortalidad y morbilidad en pacientes con IC crónica ligera o moderada, se extiende a los pacientes que presentan IC grave.

Comentario

Existe una evidencia consolidada sobre el beneficio de los BB en la IC con disfunción sistólica en grados ligeros y moderados, según ha sido puesto de manifiesto en ensayos clínicos y metaanálisis¹. El beneficio global en términos de reducción de mortalidad es de un 35%, precisamente la misma cifra que ofrece este estudio. Sin embargo, el número de pacientes incluidos con IC grave era muy escaso (5%), ya que los estudios se habían centrado fundamentalmente en pacientes con IC clases II y III de la NYHA. Este estudio evalúa este subgrupo de pacientes con IC grave en los que aún permanecía el interrogante y obtiene unos resultados prácticamente idénticos que en pacientes en mejor situación clínica.

Las aportaciones de este estudio van más allá. Hasta ahora, los BB estaban indicados en la IC dentro de una situación claramente estable (hasta dos meses sin haber precisado ajustes de tratamiento), sin síntomas congestivos ni signos de retención hidrosalina, situación exigida para la entrada en los ensayos previos^{2,3}, pero realmente difícil de obtener en la práctica clínica diaria. Este ensayo es más amplio en los criterios de inclusión, ya que en la IC grave son difíciles de obtener estas premisas. De forma similar a los estudios previos, se exigía un estado de «euvolemia», definido como ausencia o mínima evidencia de retención hidrosalina como, por ejemplo, ligeros edemas maleolares (a menudo esta situación es la basal en el paciente con IC), pero no se excluía a los pacientes que habían precisado tratamiento diurético (incluso parenteral) en los días previos a la inclusión. Fueron criterios de exclusión la estancia en UVI o UCI, la presencia de clínica evidente de congestión pulmonar o sistémica, así como la necesidad de agentes inotrópicos o vasodilatadores por vía intravenosa recientes. Por tanto, esta situación se aproxima más a la de la práctica cotidiana, permitiendo ampliar el espectro de posibilidades de uso de los BB, en concreto de carvedilol. Obviamente, se mantiene la forma de administración muy cautelosa, comenzando con dosis muy bajas (3,125 mg/12 h), duplicando dosis cada dos semanas, hasta una dosis de 25 mg/12 h o bien la máxima dosis tolerada por el paciente inferior a ésta. Aunque el beneficio con carvedilol es máximo a esta dosis diaria, también es significativo a dosis menores (12,5 mg/12 h).

¿Son aplicables estos resultados a otros BB? La respuesta por el momento es no, como se pone de manifiesto en el estudio BEST⁴, publicado en este mismo número del *New England Journal of Medicine*. Los resultados con bucindo-

lol, un BB no cardiosselectivo, en pacientes con una IC avanzada en clases funcionales III-IV no fueron superiores al placebo, con un efecto beneficioso pronóstico ligero y no significativo (33% de mortalidad en el grupo placebo frente a un 30% en el grupo bucindolol; $p = 0,13$). Alguna consideración merece hacerse como, por ejemplo, que en el estudio BEST la gran mayoría de los pacientes estaba en clase funcional III (92%) y se requería además una fracción de eyección menor a un 35% (superior a la del presente estudio, del 25%), lo que quiere decir que no presentaban una IC tan grave. Otro hecho curioso es que en el análisis de subgrupos, si exceptuamos a los pacientes de raza negra (627 sobre 2.708), el beneficio sobre la supervivencia sí alcanzó significación estadística.

La explicación más probable para los diferentes resultados en la IC con distintos BB debe buscarse en las características particulares de cada fármaco. El carvedilol es un BB no selectivo (bloqueador beta 1 y beta 2) con una acción bloqueadora alfa 1 (acción por tanto vasodilatadora periférica). El bucindolol es también un BB no cardiosselectivo que proporciona un importante bloqueo beta 2, con un ligero efecto bloqueador alfa 1. Ninguno de los dos posee actividad simpaticomimética intrínseca (al contrario, lo que se persigue en la IC es la inhibición adrenérgica crónicamente activada). Debemos recordar que tanto bisoprolol como metoprolol (CR/XL), BB cardiosselectivos, han demostrado también en ensayos amplios mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad en pacientes con IC ligera y moderada^{2,3}.

A la vista de los resultados de este importante estudio y de la evidencia acumulada actualmente (más de 13.000 pacientes incluidos en ensayos, un número mayor que con IECA), cabe insistir en la posición estratégica que el médico de familia ocupa de cara a la implementación del bloqueo beta en los pacientes con IC. Adicionalmente, ya que no todos los BB parecen ser iguales y presentan claras diferencias en concreto en este aspecto, nos corresponde conocer bien estos fármacos y en especial su manejo clínico en estos pacientes.

Bibliografía

1. Brophy JM, Joseph L, Roulou JL. Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.
2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
3. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
4. The Beta-Blocker Evaluation Survival Trial Investigators (BEST). A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.



Puntos clave

- Todos los pacientes con IC o disfunción ventricular asintomática, en ausencia de contraindicaciones, deben recibir IECA como tratamiento de base de la IC. Los IECA también producen alivio sintomático por su efecto vasodilatador.
- Los BB están actualmente indicados en la IC crónica, para todos los pacientes que permanecen sintomáticos (clases funcionales II-IV) con el tratamiento estándar (diuréticos, IECA), con el objetivo de conseguir un mayor control sintomático, la reducción de las desestabilizaciones a medio plazo y un aumento de la supervivencia.
- Los BB deben ser introducidos con el paciente estable, libre de síntomas congestivos y comenzando con dosis muy bajas, para aumentar lentamente la dosis en función de la tolerancia.
- Los ARA-II no han demostrado ser superiores a los IECA. Deben utilizarse en lugar de los IECA cuando éstos no se toleran (sobre todo por la tos).
- Las contraindicaciones de los IECA y ARA-II son básicamente las mismas: insuficiencia renal con creatinina > 3 mg/dl, hiperpotasemia ($> 5,5$ mEq/l) e hipotensión sintomática.
- La adición de un ARA-II (valsartán) al tratamiento con IECA ha demostrado mejorar los síntomas y reducir las hospitalizaciones, aunque este efecto no se observó en los pacientes que recibían también BB, los cuales presentaron unos resultados negativos.
- La espironolactona a baja dosis (25 mg/día), por su efecto antialdosterónico, es capaz de reducir la morbimortalidad en pacientes con IC grave en clases funcionales III-IV.
- El esquema terapéutico actual de la IC crónica por disfunción sistólica quedaría así: *a)* diuréticos (para el control sintomático); *b)* IECA; *c)* bloqueador beta; *d)* digoxina (si hay fibrilación auricular o persistencia de síntomas tras *a*, *b* y *c*); *e)* espironolactona (en pacientes con clases funcionales III-IV), *f)* ARA-II, si hay contraindicación o efectos adversos de los IECA (tos), y *g)* nitratos-hidralacina si hay insuficiencia renal y/o hiperpotasemia.