

Novedades en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Antonia Agustí^{a-c}, Inmaculada Danés^a, Dolores Rodríguez^a y José Casas^d

^aFundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona. España.
^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.
^cUniversitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
^dEAP Raval Sud. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un importante y creciente problema de salud pública. Su incidencia y prevalencia van en aumento, sobre todo por el envejecimiento de la población y el aumento de la proporción de pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio con una función ventricular alterada. Sigue asociándose con una elevada morbimortalidad y supone una causa frecuente de consulta en atención primaria y también de ingreso hospitalario. Por todas estas razones, no es de extrañar que se sigan publicando estudios para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos, conocer mejor la toxicidad o el grado de utilización de otros ya disponibles o incluso el posible impacto sobre la morbimortalidad de estrategias o abordajes no farmacológicos. En este artículo se comentan novedades relevantes publicadas durante los últimos 3 años (desde octubre de 2003) sobre el tratamiento de la IC. Para ello, se ha realizado una búsqueda en la base de datos SIETES (Sistema de

Información Esencial en Terapéutica y Salud), disponible en www.sietes.org, con las palabras clave «insuficiencia cardíaca» y «tratamiento» y en PubMed con las palabras «Heart Failure, Congestive», «Clinical Trial», «meta-analysis» y «Review». Se han seleccionado los estudios que, a criterio de los autores, se consideraran más relevantes. No se han incluido estudios en los que se abordaran dispositivos implantables u otros abordajes quirúrgicos por considerarse un aspecto muy especializado.

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

Novedades del tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina

Los resultados del estudio ELITE II (Evaluation of Losartan In The Elderly)¹ no mostraron diferencias de mortalidad ni de ingresos por IC en pacientes con IC tratados con losartán o con captopril, lo que desmintió una posible superioridad de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) frente a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Los resultados del estudio Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial)² tampoco mostraron una reducción de la mortalidad al añadir tratamiento con valsartán en pacientes con IC tratados con un IECA, aunque sí se observó reducción de los ingresos por IC en los tratados con la combinación. En el estudio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)³, realizado en pacientes con infarto agudo de miocardio e IC, tampoco se observaron diferencias en la mortalidad entre los tratados con losartán o con captopril. Recientemente, otros estudios han aportado más información.

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

Candesartán en comparación con placebo, con o sin la asociación de un IECA, ensayo clínico CHARM (The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity). *Lancet*. 2003;362:759-66,767-71,772-76,777-81.

Objetivos y método. Los estudios CHARM están constituidos por 3 ensayos clínicos coordinados pero realizados de forma separada. Se compara el candesartán con el placebo en un total de 7.601 pacientes con IC, en 3 situaciones distintas: IC con alteración de la

Correspondencia:
D. Rodríguez.
Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: dr@icf.uab.es

Manuscrito recibido el 13 de enero de 2006.
Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de enero de 2006.

contractilidad (fracción de eyección < 40%) en tratamiento con un IECA (CHARM-Added trial); IC con alteración de la contractilidad y sin tratamiento con IECA por haber presentado efectos indeseados (CHARM-alternative trial), e IC sin alteración significativa de la contractilidad (fracción de eyección > 40%) con o sin tratamiento con IECA (CHARM-preserved trial). La mortalidad total fue la variable principal en el conjunto de los 3 estudios, y la variable combinada de muerte cardiovascular o ingreso por IC fue la de cada uno de los ensayos por separado.

Resultados. Durante un tiempo medio de seguimiento de 38 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total entre los tratados con candesartán y los tratados con placebo en el conjunto de los 3 ensayos (el 23% con candesartán y el 25% con placebo; $p = 0,055$), ni en cada uno de los estudios por separado. El candesartán redujo el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular en comparación con el placebo, tanto en el estudio CHARM-added (el 14,1 frente al 16,6%; $p = 0,011$) como en el CHARM-alternative (el 13,8 frente al 18,2%; $p = 0,0004$). Sin embargo, en el estudio CHARM-added, la adición de candesartán se asoció, en comparación con el placebo, con una mayor frecuencia de retiradas por aumento de la creatinina (el 7,8 frente al 4,1%; $p = 0,0001$) y por hiperpotasemia (el 3,4 frente al 0,7%; $p < 0,0001$). En el CHARM-alternative, las retiradas del estudio por aumento de la creatinina, hiperpotasemia o hipotensión también fueron más frecuentes con candesartán que con placebo, sobre todo entre los pacientes a los que ya se había suspendido el tratamiento con IECA por estos efectos indeseados. En cambio, la mayoría de los pacientes en que el tratamiento con IECA se había retirado por tos o angioedema, toleraron el tratamiento con candesartán. Finalmente, en el estudio CHARM-preserved, el tratamiento con candesartán sólo redujo de forma estadísticamente significativa la incidencia de ingresos por IC en comparación con el placebo (el 15,9 frente al 18,3%; $p = 0,047$).

Conclusiones. Los autores concluyeron que el tratamiento con candesartán era, en general, bien tolerado y que reducía las muertes cardiovasculares y los ingresos por descompensación de la IC.

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

Pfeffer MA, McMurray JVV, Velásquez EJ, Rouleau J-L, Kober L, Maggioni AP, et al for the Valsartan in Acute Myocardial 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.

Objetivo. Comparar el efecto sobre la mortalidad del tratamiento con captopril, valsartán o la combinación de ambos en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con IC o alteración de la función ventricular izquierda.

Método. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico con 14.808 pacientes que, de 0,5 a 10 días después de presentar un infarto agudo de miocardio con síntomas de IC o alteración de la función ventricular izquierda, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con captopril, valsartán o la combinación.

Resultados. Después de un tiempo medio de seguimiento de 24,7 meses, no se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de tratamiento. En cambio, la proporción de pacientes que se retiró del estudio por hipotensión fue mayor en los tratados con valsartán o con la combinación que en los tratados con captopril (1,4; 1,9 y 0,8%; $p < 0,05$). En los tratados con la combinación, las retiradas por insuficiencia renal también fueron más frecuentes que con captopril solo (el 1,3 y el 0,8%; $p < 0,05$). En cambio, las retiradas por tos fueron menos frecuentes con valsartán que con captopril (el 0,6 y el 2,5%; $p = 0,05$).

Conclusiones. Los autores concluyen que el tratamiento con valsartán es igual de efectivo que el tratamiento con captopril en los pacientes con un riesgo elevado de presentar acontecimientos cardiovasculares después de un infarto de miocardio, y que la combinación de valsartán y captopril aumenta la frecuencia de efectos adversos y no mejora la supervivencia.

Comentario

Los resultados de los estudios realizados no indican que los ARA sean superiores a los IECA para reducir los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes con IC o infarto de miocardio reciente e IC o alteración de la función ventricular. Por lo tanto, los IECA continúan siendo los fármacos de referencia en estos pacientes. La adición de un ARA (básicamente candesartán o valsartán) al tratamiento con IECA en los pacientes con IC aporta un beneficio modesto y, en cambio, aumenta el riesgo de efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves (hipotensión, hiperpotasemia y/o insuficiencia renal). En estos pacientes es más prioritario añadir tratamiento con un bloqueador beta-adrenérgico y, en las fases avanzadas de la enfermedad, con espirolactona, ya que reducen la mortalidad. Por otro lado, hay dudas sobre una posible interacción desfavorable entre los ARA y los bloqueadores betaadrenérgicos. En cambio, en los pacientes con IC o con un infarto de miocardio reciente e IC o alteración de la función ventricular que han presentado efectos indeseados con un IECA, está justificado utilizar un ARA (candesartán en los primeros y losartán o valsartán en los segundos). Dicha justificación es clara para la tos, pero para la hipotensión, la hiperpotasemia o la insuficiencia renal es necesario hacer un seguimiento estrecho del paciente, puesto que hay la posibilidad de recidiva con el ARA. Si el efecto indeseado previo ha sido un angioedema, hay que considerar los datos como preliminares, pero sugieren que se podría tolerar el tratamiento con un ARA.

Bibliografía

1. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. 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.
2. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
3. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.

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

Nuevos datos sobre el uso de los bloqueadores betaadrenérgicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

En los últimos años ha aparecido mucha información sobre cómo los bloqueadores betaadrenérgicos mejoran significativamente la supervivencia y reducen los ingresos de los pacientes con IC crónica. En prácticamente todas las guías se recomienda su uso con un grado de evidencia máxima. Sin embargo, hay 2 cuestiones que preocupan. Por un lado, el hecho de que continúa siendo uno de los grupos farmacológicos más infrutilizados¹ y, por otro, que aunque parece claro que el beneficio que se obtiene con los distintos bloqueadores betaadrenérgicos no es el mismo, disponemos de pocos datos comparativos entre ellos que nos proporcionen información relevante para la práctica clínica.

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

Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, et al. Adverse effects of β -blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:1389-94.

Objetivo. Cuantificar el riesgo de los efectos adversos asociados a los bloqueadores betaadrenérgicos en los pacientes con IC.
Método. Se trata de una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados con placebo. Se identificaron los estudios a través de búsquedas electrónicas en Medline entre 1966 y 2002. La variable principal fue el riesgo de retirada por cualquier causa.

Se estimó también el riesgo de presentar empeoramiento de la IC, hipotensión, mareo, bradicardia y fatiga.

Resultados. Se seleccionaron 9 ensayos clínicos que incluyeron 14.594 pacientes con un seguimiento de 6-24 meses. Los principios activos evaluados fueron carvedilol, metoprolol, bisoprolol y bucindolol. El 16% de los pacientes asignados a recibir un bloqueador betaadrenérgico tuvo que abandonar el tratamiento frente a un 18% de los pacientes tratados con placebo (riesgo relativo [RR] = 0,89; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-0,98). La mortalidad en el grupo de tratamiento fue de un 13%, frente a un 17,4% en el grupo placebo (RR = 0,73; IC del 95%, 0,62-0,85). El tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos se asoció con aumentos anuales significativos del riesgo de hipotensión (11%; IC del 95%, 0-22), mareo (57%; IC del 95%, 11-104) y bradicardia (38 %; IC del 95%, 38-54). No se observó un aumento significativo del riesgo de fatiga (3%; IC del 95%, -2 a 9).

Conclusiones. Aunque el tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos se asocia con la aparición de hipotensión, mareo y bradicardia, el riesgo es pequeño y se ve compensado por los beneficios que aportan frente al placebo.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al, for the COMET investigators. 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.

Objetivo. Comparar el efecto de carvedilol y metoprolol en pacientes con IC sobre la mortalidad por todas las causas más el ingreso por cualquier causa.

Método. Ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego y de grupos paralelos, en el que 1.511 pacientes con IC crónica fueron aleatorizados a tratamiento con carvedilol (dosis diana de 25 mg 2 veces al día) y 1.518 a metoprolol (dosis diana de tartrato de metoprolol de 50 mg 2 veces al día). Los pacientes debían presentar IC (clase II a IV de la NYHA), antecedente de ingreso por causa cardiovascular, fracción de eyección < 0,35, y haber recibido tratamiento óptimo con diuréticos e IECA, excepto si no los toleraron bien. Las variables principales fueron la mortalidad por todas las causas y la compuesta de mortalidad por todas las causas más ingreso por cualquier causa.

Resultados. La duración media del estudio fue de 58 \pm 6 meses. La fracción de eyección media fue de 0,26 \pm 0,07 y la media de edad, 62 \pm 11 años. La mortalidad por todas las causas fue del 34% con carvedilol (512 de 1.511) y del 40% (600 de 1.518) con metoprolol, lo que se traduce en un RR = 0,83 (IC del 95%, 0,74-0,93; p = 0,0017). La reducción de la tasa de mortalidad por todas las causas fue consistente en todos los subgrupos predefinidos. La variable compuesta de mortalidad o ingreso por cualquier causa ocurrió en 1.116 de los 1.511 pacientes que recibieron carvedilol (74%) y en 1.160 (76%) de los 1.518 tratados con metoprolol (RR = 0,94; IC del 95%, 0,86-1,02; p = 0,122). La incidencia de efectos adversos y de retiradas no mostró diferencias.

Conclusiones. Estos resultados sugieren que el carvedilol da lugar a una mayor supervivencia que el metoprolol.

Comentario

Los motivos que podrían justificar una infrautlización de este grupo farmacológico pueden ser varios. Uno de los que se puede sugerir en primer lugar es el temor a la aparición de efectos adversos que lleven a la retirada. En este estudio se aporta información en el sentido de que los bloqueadores betaadrenérgicos son bien tolerados y, en cualquier caso, los efectos adversos no condicionan de manera importante su uso. Otros estudios publicados en los últimos años han ido produciendo información que, en cierto modo, desmitifica otras posibles justificaciones que se han apuntado para explicar la dificultad para implementar su uso. Krum et al, en un subanálisis del ensayo clínico COPERNICUS, muestran que la preocupación de que los beneficios inmediatos del tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos sean escasos y, en cambio, los riesgos sean importantes no está justificada, ya que durante las primeras 8 semanas no observan ningún incremento del riesgo cardiovascular en los tratados con carvedilol, sino más bien al contrario, menos pacientes mueren, son hospitalizados o se retiran de forma permanente del estudio (162 frente a 188; RR = 0,83; IC del 95%, 0,68-1,03). Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, los autores comentan que la dirección del efecto y la magnitud son similares a las del estudio original². Dulin et al, en un metaanálisis de 5 ensayos clínicos controlados con placebo, comparan los datos de eficacia entre los pacientes de más de 60-65 años y los de menor edad, y no encuentran diferencias en la mortalidad total entre los 2 grupos. Por tanto, la edad tampoco parece justificar su escaso uso³. Con toda esta información, cada vez resulta más difícil encontrar un motivo para no utilizar los bloqueadores betaadrenérgicos en el tratamiento de la IC.

Carvedilol, metoprolol y bisoprolol son los bloqueadores betaadrenérgicos que han mostrado aportar un beneficio en pacientes con IC. Las razones que pueden explicar las diferencias entre los distintos bloqueadores betaadrenérgicos no están claras, aunque se han argumentado muchas: la mayor actividad bloqueadora β_1 del carvedilol, la vasodilatación a través de bloqueo adrenérgico α_1 , la actividad antioxidante, la elección de las dosis, y el efecto sobre el volumen de miocardio hibernado (miocardio viable con insuficiencia contráctil)⁴. En el ensayo clínico COMET, el carvedilol muestra más beneficios clínicos que el metoprolol en este tipo de pacientes, aunque se discute si las dosis y su efecto en la frecuencia cardíaca podrían haber contribuido a estas diferencias⁵.

Para acabar de clarificar algunas de estas dudas sobre el uso de los bloqueadores betaadrenérgicos, es necesario poner en marcha programas de seguimiento de los pacientes con el objetivo de poder establecer la efectividad de las diferentes estrategias de intervención y cuál sería la jerarquía de uso.

Bibliografía

1. Chatterjee K. The fear of β -blocker therapy in heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164:1370-1.
2. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJS, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study. *JAMA.* 2003;289:712-8.
3. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of > 12000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol.* 2005;95:896-8.
4. Dargie HJ. β blockers in heart failure. *Lancet.* 2003;362:2-3.
5. Cleland JGF, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, MacFarlane PW, Murray GD, et al, on behalf of the CHRISTMAS (carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success) investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:14-21.

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

Nuevos antagonistas de la aldosterona

El estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) demostró que la espironolactona mejora significativamente la evolución de los pacientes con IC grave¹. Algunos estudios han mostrado que la publicación del RALES se ha acompañado de un incremento en la tasa de prescripción de espironolactona y, a su vez, de la hospitalización y la morbimortalidad asociadas con la hiperpotasemia en pacientes que, además, tomaban IECA². Otros efectos adversos relacionados con la espironolactona son: aumento de la creatinina, hipotensión arterial, dolor torácico, ginecomastia, hiponatremia, náuseas y vómitos³. En este contexto se ha comercializado un nuevo antagonista de la aldosterona, la eplerenona, con la característica de tener una acción mínima sobre receptores de glucocorticoides, andrógenos y progestágenos.

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

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.

Objetivo. Evaluar la eficacia de la eplerenona en pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda e IC.

Método. Ensayo clínico en el que los pacientes eran asignados a recibir eplerenona o placebo añadidos al tratamiento convencional. Se evaluaron la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular, los ingresos por IC, infarto de miocardio, ictus o arritmias ventriculares. El estudio se siguió durante 16 meses, en los que se produjeron 1.012 muertes.

Resultados. Se incluyó a 6.632 pacientes. En el grupo asignado a eplerenona se produjeron 478 muertes y en el asignado a placebo, 554 (*odds ratio* [OR] = 0,85; IC del 95%, 0,75-0,96). Los resultados con respecto a la variable combinada de mortalidad cardiovascular o ingresos por cualquier causa fueron 885 casos en el grupo de eplerenona y 993 en el grupo placebo (OR = 0,87; IC del 95%, 0,79-0,95). En el grupo de eplerenona se produjeron más casos de hiperpotasemia grave (n = 180; 5,9%) que en el grupo placebo (n = 126; 3,9%) (p = 0,002).

Conclusión. La adición de eplerenona al tratamiento habitual de la IC disminuye la morbimortalidad en pacientes con IC, infarto de miocardio y disfunción ventricular.

Comentario

A pesar de que tanto la espirolactona como la eplerenona sean antagonistas de la aldosterona y actúen por mecanismos similares, no se puede considerar una alternativa a la espirolactona, puesto que se han evaluado en pacientes con características diferentes. En el estudio RALES con espirolactona se incluyó a pacientes con IC de causa isquémica y no isquémica en estadio funcional avanzado, mientras que en el EPHEBUS con eplerenona se ha incluido a pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción ventricular izquierda. Por otro lado, cabe pensar en la eplerenona como una alternativa a la espirolactona en pacientes que no la toleren o tengan una contraindicación relacionada con su toxicidad (por el hecho de que presente un perfil de toxicidad diferente y se asocie con un porcentaje menor de ginecomastia), pero no supone una ventaja sobre el efecto adverso que limita más el uso de la espirolactona, que es la hiperpotasemia. La eplerenona tiene, además, un precio mucho más elevado.

El tratamiento de los pacientes con IC es complejo. Esta complejidad es mayor en situaciones con enfermedad más avanzada, ya que las alternativas evaluadas son menores. Aunque los medicamentos son elementos útiles en el control de los pacientes con IC, en el abordaje de la enfermedad se han de tener también en cuenta otros aspectos que influyen en su calidad de vida.

Bibliografía

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez 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.
2. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351:543-51.
3. Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Tolerability of a spironolactone in patients with chronic heart failure: a cautionary message. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:554-7.

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

Nuevos datos sobre la digoxina

El principal resultado del ensayo del Digitalis Investigation Group (DIG), controlado con placebo y diseñado para evaluar la eficacia de la digoxina en pacientes estables con IC, fracción de eyección \leq 45% y ritmo sinusal, fue que no reducía de forma significativa la mortalidad (variable principal del estudio)¹. Sí se observaron mejorías en algunas variables secundarias, como la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC. Un subanálisis de este ensayo indica que estos efectos parecen ser independientes de la edad de los pacientes². Estudios más recientes se han centrado en valorar si estos resultados varían en función del sexo y de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

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

Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1403-11.

Objetivo. Analizar si hay diferencias en los efectos observados con el tratamiento con digoxina en función del sexo de los pacientes.

Método. Análisis *post hoc* del estudio DIG, en el que se incluyó a 5.281 varones y a 1.519 mujeres, que se distribuyeron aleatoriamente a recibir digoxina o placebo. Se analiza si los efectos de la digoxina varían en función del sexo en cuanto a la variable principal, que es la mortalidad por cualquier causa.

Resultados. Entre varones y mujeres se observó una diferencia absoluta en la tasa de muerte por cualquier causa con el tratamiento con digoxina del 5,8% (IC del 95%, 0,5 -11,1). En las mujeres tratadas con digoxina, la mortalidad fue más alta que con placebo (el 33,1 frente al 28,9%; diferencia absoluta del 4,2%; IC del 95%, -0,5 a 8,8), mientras que en varones fue similar (el 35,2% con digoxina y el 36,9% con placebo; diferencia absoluta del -1,6%; IC del 95%, -4,2 a 1,0). En el análisis multivariable, el tratamiento con digoxina se asoció con un riesgo de muerte significativamente mayor en mujeres (RR respecto a placebo = 1,23; IC del 95%, 1,02-1,47) pero no en varones (RR = 0,93; IC del 95%, 0,85-1,02).

Conclusión. Los efectos del tratamiento con digoxina difieren entre varones y mujeres. En mujeres (pero no en varones) con función ventricular deprimida, el tratamiento con digoxina se asocia con un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa.

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

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and

outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289:871-8.

Objetivo. Analizar la relación entre las concentraciones plasmáticas de digoxina y la mortalidad en pacientes con IC.
Método. Análisis *post hoc* del ensayo DIG. El análisis principal se limita a los 3.782 varones que seguían con vida al mes de ser incluidos y, en los distribuidos a recibir digoxina, a aquellos con concentraciones plasmáticas válidas al mes de tratamiento (determinadas al menos 6 h después de la dosis previa). Los tratados con digoxina (n = 1.171) se dividen en 3 grupos en función de dichas concentraciones plasmáticas (0,5-0,8 ng/ml, n = 572; 0,9-1,1 ng/ml, n = 322; y $\geq 1,2$ ng/ml, n = 277) y se comparan con los pacientes tratados con placebo (n = 2.611). La variable principal del estudio es la mortalidad por cualquier causa a una media de 37 meses de seguimiento. Se prevé un análisis del grupo de mujeres que cumplen estos criterios (330 tratadas con digoxina y 756 con placebo), aunque este tamaño de muestra no confiere suficiente poder para un análisis adecuado.

Resultados. A mayores concentraciones de digoxina se observó una mayor mortalidad en los varones, que fue del 29,9% en el grupo de concentraciones plasmáticas más bajas, del 38,8% en el de concentraciones intermedias y del 48% en el de concentraciones $\geq 1,2$ ng/ml (p = 0,006 para la tendencia). En comparación con el grupo tratado con placebo, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de concentraciones más bajas de digoxina (-6,3%; IC del 95%, -10,5 a -2,1), mientras que no disminuyó significativamente en los de concentraciones intermedias de digoxina (2,6%; IC del 95%, -3,0 a 8,3) y aumentó en el grupo de concentraciones altas (11,8%; IC del 95%, 5,7-18%). La asociación entre las concentraciones de digoxina y mortalidad se mantenía tras ajustar por distintas variables. En mujeres también se observó una mortalidad más elevada a mayores concentraciones de digoxina, que se mantenía tras ajustar por distintas variables, aunque sin alcanzar entonces la significación estadística.

Conclusión. Los resultados de este análisis indican que las concentraciones más altas de digoxina se asocian con un aumento de la mortalidad y sugieren que, en varones con IC y fracción de eyección $\leq 45\%$, se podría optimizar la efectividad de la digoxina manteniendo las concentraciones plasmáticas en un margen de 0,5 a 0,8 ng/ml.

Comentario

Los resultados de estos estudios hay que interpretarlos con cautela, puesto que se trata de subanálisis de un ensayo clínico cuyo diseño no estaba planeado para analizar los efectos del sexo ni de distintas concentraciones de digoxina sobre la mortalidad. Generan la hipótesis de que realmente el sexo y las concentraciones plasmáticas de digoxina que se alcanzan podrían modificar la eficacia de este fármaco, pero debería valorarse con nuevos ensayos clínicos diseñados para ello. En el caso del sexo, se especula que en mujeres podría haber una interacción entre el tratamiento hormonal sustitutivo (información no recogida en el DIG) y el tratamiento con digoxina, mientras que sobre la influencia de las concentraciones plasmáticas de digoxina en la respuesta al tratamiento se sugiere la posibilidad de que, en distintas concentraciones, el balance entre la modulación neurohormonal y los efectos inotrópicos varíe también, de forma que haya un margen con unos efectos más beneficiosos. Tras los resultados negativos del estudio DIG en cuanto a los efectos

de la digoxina sobre la mortalidad, estos subestudios dejan abierta la posibilidad de que los pacientes varones con IC estable, ritmo sinusal y fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 45\%$ puedan beneficiarse del tratamiento con digoxina si se mantienen concentraciones plasmáticas de 0,5 a 0,8 ng/ml, es decir, en el margen bajo de los valores habitualmente considerados. De todos modos, debería evaluarse en estudios diseñados con este fin.

Bibliografía

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
2. Rich MW, McSherry F, Wiliford WO, Yusuf S, for the Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: The DIG study. J Am Coll Cardiol. 2001;38:806-13.

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

Novedades sobre estrategias no farmacológicas: programas especiales para el seguimiento de pacientes y ejercicio físico

La morbilidad y la mortalidad en los pacientes con IC siguen siendo elevadas y se están investigando nuevos abordajes. En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos en los que se evalúa si distintos programas multidisciplinares de educación y seguimiento de pacientes con IC tienen algún efecto, especialmente sobre la necesidad de atención hospitalaria. También se han evaluado los efectos de distintos programas de ejercicio sobre la morbilidad y la supervivencia de pacientes con IC. Recientemente, se han publicado metaanálisis en los que se analiza la eficacia de estas estrategias no farmacológicas.

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

McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44:810-9.

Objetivo. Evaluar si los programas o estrategias multidisciplinares de atención y seguimiento de pacientes mejoran los resultados en los pacientes con IC.

Método. Metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria en los que se evalúa el impacto de estrategias multidisciplinarias sobre la mortalidad o la hospitalización en pacientes con IC. Se identificaron estudios publicados en distintas bases de datos electrónicas hasta el año 2003 y se complementó la búsqueda con la identificación manual y el contacto con investigadores. Dos investigadores clasificaron los ensayos que se proponían incluir en distintos grupos predefinidos, según el tipo de intervención que evaluaran: *a)* intervención de equipos multidisciplinarios especializados en el seguimiento de pacientes con IC, ya fuera en un contexto hospitalario o no; *b)* seguimiento telefónico de los pacientes, con consejos como visitar al médico en caso de deterioro clínico, y *c)* programas educativos para mejorar los cuidados que el propio paciente puede ejercer sobre su salud. La educación del paciente era un componente presente en cualquier tipo de intervención.

Resultados. Se incluyeron 29 ensayos clínicos con un total de 5.039 pacientes. No se analizaron conjuntamente por su elevada heterogeneidad, sino que se agruparon en grupos homogéneos como los definidos *a priori*. Con las estrategias que consistían fundamentalmente en un seguimiento especializado por equipos multidisciplinarios, se observó una disminución de la mortalidad de los pacientes (RR = 0,75; IC del 95%, 0,59-0,96), de la necesidad de ingreso por IC (RR = 0,74; IC del 95%, 0,63-0,87) y de ingreso por cualquier causa (RR = 0,81; IC del 95%, 0,71-0,92). Los programas centrados en las medidas educacionales no tuvieron efecto sobre la mortalidad (RR = 1,14; IC del 95%, 0,67-1,94), aunque se asociaron con una menor necesidad de ingreso por IC o por cualquier causa (RR = 0,66; IC del 95%, 0,52-0,83 y RR = 0,73; IC del 95%, 0,57-0,93, respectivamente). Por último, con las medidas centradas en el seguimiento telefónico de los pacientes, se observó una disminución del riesgo de ingreso por IC (RR = 0,75; IC del 95%, 0,57-0,99), sin efectos sobre la mortalidad (RR = 0,91; IC del 95%, 0,67-1,29) o la necesidad de ingreso por cualquier causa (RR = 0,98; IC del 95%, 0,80-1,20).

Conclusión. Los programas o estrategias multidisciplinarios de atención de pacientes con IC reducen la necesidad de hospitalización por esta causa. Los programas que consisten en un seguimiento especializado de los pacientes por parte de un equipo multidisciplinario también pueden reducir la mortalidad y la necesidad de ingreso por cualquier causa.

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

ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189-92.

Objetivo. Evaluar los efectos de programas de entrenamiento físico sobre la supervivencia de los pacientes con IC por disfunción ventricular sistólica.

Método. Metaanálisis de ensayos clínicos controlados, paralelos y con distribución aleatoria en los que se evalúen los efectos de un programa de ejercicio durante un mínimo de 8 semanas, en pacientes estables con IC y disfunción sistólica ventricular (fracción de eyección < 50%) y para los que se disponga de datos de supervivencia de al menos 3 meses. La variable principal es la mortalidad.

Resultados. Se incluyen en el metaanálisis 9 ensayos clínicos con un total de 801 pacientes (395 realizaron un programa de ejercicios y 406 fueron controles). Los programas de ejercicios se realizaban siempre bajo supervisión y consistían en varias sesiones semanales de actividades como caminar, nadar o ciclismo, con periodicidad, duración e intensidad variables según el estudio. Se cuantificaron 88 muertes (22%) en el grupo que realizaba ejercicio y 105 (26%) en el grupo control; mediana de tiempo hasta la muerte de 618 y 421 días, respectivamente. El entrenamiento físico redujo significativamente la mortalidad (RR = 0,65; IC del 95%, 0,46-0,92; *p* = 0,015). También disminuyó la variable combinada de mortalidad o necesidad de ingreso hospitalario (RR = 0,72; IC del 95%, 0,56-0,93).

Conclusión. Los resultados de este metaanálisis indican que no hay pruebas de que la realización de un programa supervisado de entrenamiento físico sea perjudicial, sino al contrario, se observa que reduce la mortalidad en pacientes con IC por disfunción ventricular sistólica. Se necesitan estudios específicamente diseñados para establecer los programas óptimos y valorar qué poblaciones se podrían beneficiar más de ellos.

Comentario

Parece que realmente hay estrategias específicas de seguimiento domiciliario y programas de entrenamiento físico de pacientes con IC que pueden reducir la necesidad de ingreso hospitalario e incluso la mortalidad de estos pacientes. De los programas de seguimiento de pacientes, aquellos con los que se ha documentado una reducción de la mortalidad son los llevados a cabo por equipos multidisciplinarios especializados. Hay que tener en cuenta que estos beneficios se han documentado casi de forma exclusiva en pacientes dados de alta recientemente del hospital, y se desconoce cuál sería su impacto en pacientes más leves. Por otro lado, la reducción del riesgo de ingreso y de mortalidad en los casos en que se ha documentado es de un orden comparable a la demostrada con algunos fármacos como IECA y la información registrada en los ensayos incluidos en este metaanálisis no hace posible valorar en qué medida el efecto puede ser debido a una mejora del cumplimiento del tratamiento en el grupo de intervención respecto al control. Por otro lado, en este metaanálisis y en ensayos publicados con posterioridad¹, la eficacia documentada con programas de seguimiento telefónico de pacientes se limita básicamente a la reducción de la necesidad de ingreso por IC, aunque su aplicabilidad es más sencilla. El principal reto es valorar con detalle los distintos programas y el más idóneo en cada medio, preferentemente con análisis de su efectividad y coste-efectividad. Algo parecido sucede con los programas de entrenamiento o ejercicio físico, con los que vemos que se puede proporcionar algún beneficio adicional a los pacientes, pero faltarían estudios que permitieran valorar qué tipo de ejercicio sería preferible y más adecuado en cada caso.

Bibliografía

1. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ*. Disponible en: doi:10.1136/bmj.38516.398067.E0

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

Novedades en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica

La IC diastólica se define por la presencia de síntomas y signos de IC en pacientes con una fracción de eyección normal; algunos autores también requieren que se documente la presencia de una alteración de la relajación, del llenado o de la distensibilidad del ventrículo izquierdo. A diferencia de la IC sistólica, la información disponible a partir de ensayos clínicos sobre el tratamiento de la IC diastólica es muy limitada. Recientemente se han publicado 2 revisiones que actualizan el tratamiento de la IC diastólica.

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

Vasan RS. Diastolic heart failure. The condition exists and needs to be recognised, prevented, and treated. *BMJ*. 2003;327:1181-2.

Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:1097-105.

Comentario

En las 2 publicaciones se revisan los criterios diagnósticos, la fisiopatología y las evidencias disponibles sobre el tratamiento de la IC diastólica. Se hace énfasis en que los objetivos del tratamiento de la IC diastólica deben dirigirse a prevenir y controlar los factores predisponentes, como la hipertensión arterial, la taquicardia y la isquemia. Se reconoce que el número de estudios publicados sobre su tratamiento es muy limitado y que, por lo tanto, la mayoría de las recomendaciones sobre su tratamiento son empíricas. Los diuréticos son los fármacos recomendados para el tratamiento inicial o de la fase aguda para reducir la congestión, aunque hay que utilizarlos con precaución para no ocasionar hipotensión. La restricción de sal, los diuréticos (ajustando la dosis según la respuesta clínica) y los IECA son el tratamiento recomendado a largo plazo para controlar la congestión y tratar la hipertensión. Los ARA se pueden considerar en caso de intolerancia a los IECA y los bloqueadores betaadrenérgicos en caso de taquicardia o escaso control de la hipertensión. Los resultados de algunos ensayos clínicos actualmente en curso pueden ayudar a delimitar mejor el tratamiento de la IC diastólica.

Conclusiones

- Los ARA no reducen la mortalidad ni la frecuencia de ingresos en comparación con los IECA en los pacientes con IC o con infarto agudo de miocardio e IC o alteración de la función ventricular. Los IECA continúan siendo los fármacos de referencia para la mayoría de estos pacientes.
- Los ARA están justificados en los pacientes que no toleran los IECA básicamente por tos. Para otros efectos indeseados (angioedema, hiperpotasemia o insuficiencia renal) hay que hacer un seguimiento estrecho de los pacientes puesto que hay la posibilidad de recidiva con los ARA.
- La adición de un ARA en los pacientes con IC tratados con IECA aporta un beneficio modesto y, en cambio, incrementa el riesgo de efectos indeseados, algunos graves (hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal).
- En los pacientes con IC tratados con diuréticos y un IECA, es prioritario añadir tratamiento con un bloqueador betaadrenérgico y, en fases avanzadas de la enfermedad, con espironolactona, que han mostrado reducción de la mortalidad.
- Los resultados de estudios recientes no apoyan algunas de las razones a las que se atribuye la infrautilización de los bloqueadores betaadrenérgicos en pacientes con IC, como el riesgo de efectos indeseados. El riesgo de retiradas por esta causa es pequeño y se ve compensado por los beneficios que aportan en cuanto a reducción de mortalidad.
- En pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular e IC, la adición de eplerenona al tratamiento ha demostrado reducir la mortalidad en un ensayo.
- La eplerenona y la espironolactona se han evaluado en poblaciones algo distintas de pacientes con IC y éste puede ser el principal factor determinante para seleccionar uno u otro fármaco. Aunque el perfil de toxicidad sea algo distinto, ambos producen hiperpotasemia, que es el efecto adverso que limita más el uso de la espironolactona.
- El papel de la digoxina en pacientes estables con IC y ritmo sinusal se cuestiona a raíz de que no redujera la mortalidad en el ensayo clínico en que se evaluó este efecto. Subanálisis de éste sugieren que los efectos sobre la mortalidad pueden diferir según el sexo y las concentraciones plasmáticas, y generan la hipótesis de que los pacientes varones en los que se mantienen concentraciones plasmáticas en un límite bajo podrían beneficiarse del tratamiento con digoxina. Se necesitan ensayos clínicos para poder evaluarlo adecuadamente.
- Hay estrategias específicas de seguimiento domiciliario de pacientes con IC que pueden reducir la necesidad de ingreso hospitalario e incluso la mortalidad de estos pacientes. Los mejores resultados se han obtenido con la implementación de programas de seguimiento por parte de equipos multidisciplinarios especializados tras el alta hospitalaria.
- La realización de un programa supervisado de entrenamiento físico no parece perjudicial, sino al contrario, también se han descrito beneficios en términos de morbimortalidad en pacientes con IC por disfunción ventricular sistólica.
- Los diuréticos en la fase aguda y la restricción de sal, los diuréticos y los IECA a largo plazo son los fármacos recomendados en los pacientes con IC diastólica. Sin embargo, son necesarios los resultados de ensayos clínicos para poder hacer recomendaciones de tratamiento menos empíricas.