



EDITORIAL

Tratamiento farmacológico inicial del paciente con insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida: ¿es importante el orden de inicio y las dosis conseguidas?

Initial pharmacological treatment of the patient with heart failure with reduced systolic function: is the order of the initial and subsequent doses important?

Francesc Formiga^{a,*} y Julio Nuñez^{b,c}

^a Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA. Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^c CIBER in Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Madrid, España



La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con una elevada prevalencia que actualmente constituye la causa más frecuente de hospitalización en las personas mayores de 65 años¹. Si nos centramos en el tratamiento farmacológico en este momento la mayor evidencia científica se dispone en el grupo de pacientes con IC con función sistólica reducida (fracción de eyección ventricular izquierda < 40%) (IC-FEr)^{2,3}. Los pilares básicos del tratamiento farmacológico lo constituyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II), los bloqueadores beta y los antagonistas de la aldosterona. Recientemente se incluyó en los algoritmos a los inhibidores de la neprilisina/bloqueantes del receptor de la angiotensina II como nueva opción farmacológica^{2,3}.

La evidencia científica proveniente de estudios controlados avala que los anteriores grupos farmacológicos disminuyen la morbimortalidad particularmente en fases estables de la enfermedad. Sin embargo, no está bien definida la secuencia óptima de administración y, mucho menos, la dosis a alcanzar en cada paciente^{2,3}.

Las recomendaciones europeas vigentes sitúan en primer lugar la administración de IECA o ARA II más un bloqueador beta a las dosis máximas toleradas en pacientes con IC-FEr². Los antagonistas del receptor mineralocorticoide estarían en segunda línea en aquellos pacientes que sigan sintomáticos². Como tercera línea, en caso de persistencia de los síntomas, a pesar del tratamiento previo a dosis optimizadas, se sitúan: a) el sacubitrilo/valsartán, sustituyendo a IECA o ARA II; y b) la adición de ivabradina para casos en los que se constate ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm².

En el presente editorial pretendemos abordar la relevancia clínica en IC-FEr del orden de inicio de los distintos grupos far-

macológicos y la importancia de las dosis conseguidas de estos fármacos.

Orden de inicio de la terapia farmacológica

Actualmente, hay consenso en cuanto a que los bloqueadores beta y los IECA/ARA II son complementarios y se pueden instaurar al mismo tiempo cuando se confirma el diagnóstico de IC-FEr, iniciando a bajas dosis hasta alcanzar las dosis máximas toleradas. No obstante, en ocasiones, se debe individualizar priorizando uno sobre otro en función del estatus clínico, comorbilidades acompañantes (asma, insuficiencia renal), frecuencia y ritmo cardíaco. Sobre este último punto resulta interesante recordar los resultados de un reciente metaanálisis de datos individuales de pacientes incluidos en los estudios más importantes sobre bloqueadores beta en pacientes con IC-FEr, en el cual no se observó beneficio alguno en cuanto a hospitalizaciones y mortalidad en el subgrupo de pacientes que estaba en fibrilación auricular (FA)⁴.

Con respecto a los antialdosterónicos la situación cambia. El algoritmo terapéutico recomendado por las guías europeas sugiere su indicación en el paciente que persiste sintomático una vez se han instaurado IECA/ARA II y bloqueadores beta². Llama la atención que los antialdosterónicos queden relegados a un segundo escalón (persistencia de síntomas) cuando en el estudio RALES, que avala la eficacia de la espironolactona en IC-FEr (incremento en un 30% de supervivencia), la gran mayoría de pacientes estaba sin tratamiento bloqueador beta (alrededor del 90%). Además, cabe destacar que la definición de paciente sintomático es vaga y que en la práctica clínica diaria es difícil encontrar pacientes con función sistólica $\leq 35\%$ totalmente asintomáticos. De esta manera, pensamos que la indicación de esta triple terapia (IECA/ARA II, bloqueadores beta y antialdosterónicos) debería plantearse precozmente y en corto espacio de tiempo para todos los pacientes con IC-FEr sin contraindicaciones formales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

Con respecto al inicio de sacubitrilo/valsartán en el estudio PARADIGM-HF, que aporta evidencia sobre la superioridad en eficacia de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril, se realizó un periodo de *run-in* (periodo de pre-inclusión) antes de la aleatorización que aseguraba la tolerancia a dosis altas de enalapril y de sacubitrilo/valsartán⁵. Este hecho podría justificar su indicación en la práctica clínica diaria una vez asegurada ya la tolerancia a IECAS/ARA II. Además, esta posición conservadora también se respalda en razones de índole económica cortoplacista. De otro lado, una posición más proactiva a introducir sacubitrilo/valsartán podría estar justificada por los datos de eficacia ampliamente demostrada sobre enalapril, y por nuevos datos que van apareciendo (mejor calidad de vida y perfil de seguridad a largo plazo)⁶⁻⁸. Sin duda, próximos estudios nos perfilarán con mayor precisión su momento óptimo de inicio.

Importancia de las dosis alcanzadas. ¿Objetivo terapéutico o marcador de riesgo?

Las guías de práctica clínica sin excepción recomiendan la titulación de los anteriores grupos farmacológicos a las máximas dosis toleradas^{2,3}. Este hecho se ve justificado porque en la gran mayoría de ensayos clínicos las dosis alcanzadas fueron altas. En un reciente artículo Packer se pregunta 2 temas básicos muy relacionados: ¿son efectivas estas dosis bajas? ¿Las dosis más altas proporcionan beneficios incrementales que valen la pena? El autor reflexiona sobre el hecho de que los ensayos de dosis-respuesta formalmente diseñados son escasos, analiza los estudios más importantes y añade información recientemente conocida⁹.

De los datos ofrecidos por estos, no se puede desprender con rotundidad que dosis altas de bloqueo neurohormonal con IECA o ARA II ofrecen mayor beneficio que las demás⁹. En efecto, los ensayos ATLAS y HEAAL que compararon dosis bajas vs. elevadas de lisinopril y losartán, respectivamente, mostraron una reducción modesta y no significativa de mortalidad (< 10%) con dosis elevadas a expensas de un mayor número de efectos adversos^{10,11}. Así, se podría deducir que en el caso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina la información disponible sugiere que incluso las dosis iniciales bajas pueden ser efectivas en muchos pacientes, y que es poco probable que los aumentos importantes en la dosis produzcan una ventaja importante en cuanto a la mortalidad⁹⁻¹¹. Sin embargo, sí se resalta el potente beneficio clínico aditivo que se observa al añadir un inhibidor de la neprilisa^{5,9}.

En el caso de los bloqueadores beta la evidencia disponible sí parece apoyar una relación dosis-respuesta, por lo que en este sentido sí parecen estar justificados los esfuerzos para lograr las dosis objetivo, ya que se podrían encontrar beneficios sustanciales en cuanto a la mortalidad⁹.

Por último, y en consonancia con lo expuesto anteriormente, es necesario destacar que registros recientes, incluso en aquellos donde se ha pretendido activamente la titulación al alza de fármacos de contrastada eficacia en IC-FE^{12,13}, esto solo se consigue en un porcentaje bajo de casos. En nuestra opinión, este hecho, lejos de ser un ejemplo de inercia terapéutica, representa que, en muchos casos, los profesionales no estamos convencidos de que

las dosis máximas representen un claro beneficio neto en cuanto a eficacia. Por el contrario, sí podrían representar algún perjuicio en cuanto a seguridad. Este hecho es especialmente llamativo en los subgrupos de población infrarrepresentados en los ensayos clínicos (pacientes ancianos, comórbidos y frágiles). Para terminar, e independientemente de que la asociación causal entre beneficio clínico y dosis esté aun por esclarecerse, lo que sí parece claro es que las dosis alcanzadas se comportan como un marcador de riesgo¹³. Aquel paciente que consigue dosis objetivo, probablemente porque su situación basal así lo permite, será aquel que presenta mejor pronóstico, hecho que, como se dijo anteriormente, puede ser reflejo de una mejor situación basal sin una relación causa-efecto.

Bibliografía

1. Chivite D, Franco J, Formiga F. Chronic heart failure in the elderly patient. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:237-46.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.
4. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384:2235-43.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and committees angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: A secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;4. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398>
7. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;11. pii: S2213-1779(18)30134-3.
8. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:79-85.
9. Packer M. Inferential characterization of the dose-response relationships of neurohormonal antagonists in chronic heart failure: A novel approach based on large-scale trials with active comparators. *Int J Cardiol.* 2018;261:130-3.
10. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100:2312-8.
11. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al., HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): A randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374:1840-8.
12. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al., QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: Data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:514-22.
13. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: A prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38:1883-90.