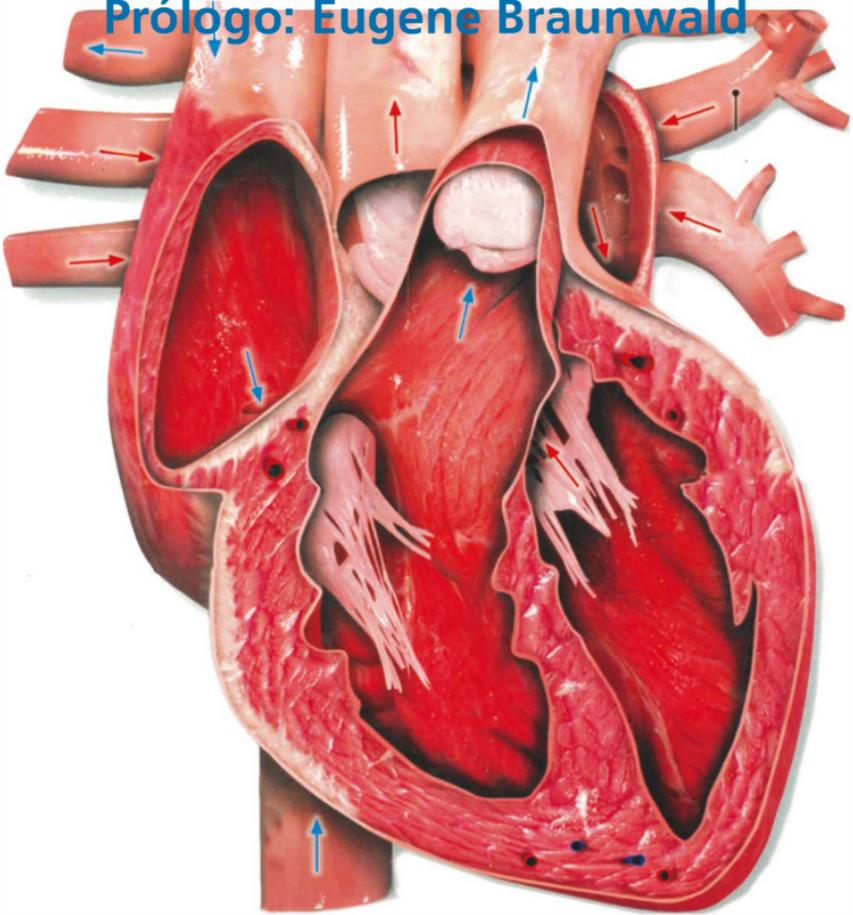


INCLUYE acceso a:
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Fármacos para el Corazón

Lionel H. Opie | Bernard J. Gersh
Prólogo: Eugene Braunwald



Octava edición

FÁRMACOS PARA EL CORAZÓN

Lionel H. Opie, MD, DPhil, DSc, FRCP

Estudiante senior y profesor emérito
Hatter Institute for Cardiovascular Research en África
Departamento de medicina y Groote Schuur Hospital
Facultad de ciencias de la salud
University of Cape Town
Ciudad del Cabo, Sudáfrica

COEDITOR

Bernard J. Gersh, MBChB, DPhil, FACC, FRCP

Profesor de medicina
Enfermedades cardiovasculares
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

PRÓLOGO

Eugene Braunwald, MD

TRABAJO DE ARTE ORIGINAL

Jeannie Walker

Prólogo por Eugene Braunwald, viii
Editorial de The Lancet, 1980, ix

- 1** *Agentes de bloqueo β , 1*
LIONEL H. OPIE
 - 2** *Nitratos y nuevos antianginos, 38*
LIONEL H. OPIE • JOHN D. HOROWITZ
 - 3** *Bloqueadores del canal de calcio, 64*
LIONEL H. OPIE
 - 4** *Diuréticos, 93*
LIONEL H. OPIE • RONALD G. VICTOR • NORMAN M. KAPLAN
 - 5** *Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, 119*
LIONEL H. OPIE • MARC A. PFEFFER
 - 6** *Insuficiencia cardíaca, 169*
JOHN R. TEERLINK • KAREN SLIWA • LIONEL H. OPIE
 - 7** *Terapia antihipertensiva, 224*
LIONEL H. OPIE • HENRY KRUM • RONALD G. VICTOR • NORMAN M. KAPLAN
 - 8** *Fármacos y estrategias antiarrítmicas, 272*
STANLEY NATTEL • BERNARD J. GERSH • LIONEL H. OPIE
 - 9** *Agentes antitrombóticos: inhibidores de plaquetas, anticoagulantes agudos, fibrinolíticos y anticoagulantes crónicos, 332*
KEITH A.A. FOX • HARVEY D. WHITE • BERNARD J. GERSH • LIONEL H. OPIE
 - 10** *Fármacos modificadores de lípidos y antiateroscleróticos, 398*
ANTONIO M. GOTTO, Jr. • LIONEL H. OPIE
 - 11** *Síndrome metabólico, hiperglucemia y diabetes tipo 2, 436*
LIONEL H. OPIE • JURIS MEIER
 - 12** *¿Qué terapia para qué condición?, 463*
BERNARD J. GERSH • LIONEL H. OPIE
- Índice, 542*

Insuficiencia cardíaca

JOHN R. TEERLINK • KAREN SLIWA • LIONEL H. OPIE

“Solo hay un significado para el término insuficiencia cardíaca, se refiere a la incapacidad del corazón para descargar su contenido de forma adecuada”.

Sir Thomas Lewis, 1933¹

“El manejo de [la insuficiencia cardíaca] solo puede crecer como una preocupación para los pacientes, los médicos y los arquitectos del sistema de salud en todo el mundo”.

Editorial, Lancet, 2011²

“Ningún criterio de valoración puede captar todos los elementos del curso clínico de los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y, por lo tanto, ningún criterio de valoración único será apropiado para todas las intervenciones o poblaciones de pacientes”.

Felker GM, et al., 2010³

Insuficiencia cardíaca aguda versus crónica

La insuficiencia cardíaca es una condición clínica en la cual una anomalía funcional o estructural del corazón resulta en síntomas comunes de falta de aire y cansancio por esfuerzo. A pesar de esta definición simple, establecer la presencia y la causa de la insuficiencia cardíaca es a menudo desafiante. La insuficiencia cardíaca crónica es frecuente (prevalencia del 1% al 3% en las poblaciones, y aumenta con la edad hasta el 10%), debilitante, detectable, tratable y tiene un efecto económico importante en los sistemas de salud pública. El pronóstico es malo y depende de la gravedad en el momento de la presentación; en el pasado hasta el 50% de los pacientes tratados morían dentro de los 4 años. La terapia integral actual está mejorando la perspectiva. Las dos causas principales en los países occidentales son la hipertensión y la enfermedad coronaria (figura 6-1), con la cardiomiopatía como otra causa común en África. Las causas menores incluyen anomalías genéticas y familiares, y se ha reconocido recientemente la cardiomiopatía periparto (PPCM por sus siglas en inglés) de causalidad hormonal molecular.

La insuficiencia cardíaca ha sido reconocida y descrita durante muchos siglos. Como consecuencia, se han establecido numerosas palabras o frases en la práctica clínica. Estas incluyen términos más antiguos tales como *insuficiencia anterógrada y retrógrada, insuficiencia de gasto alto y bajo e insuficiencia cardíaca derecha e izquierda*. La terminología más útil y actual incluye *insuficiencia cardíaca aguda y crónica, insuficiencia cardíaca sistólica* (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida [HFrEF por sus siglas en inglés], aumento del corazón y reducción de la fracción de eyección) y *diastólica* (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada [HFpEF por sus siglas en inglés]), y adjetivos tales como *manifiesta, tratada, compensada, recurrente, congestiva u ondulante*.

Dos categorías clínicas reconocibles son prácticamente útiles. (1) *Insuficiencia cardíaca aguda versus crónica*: la insuficiencia cardíaca aguda se caracteriza por la aparición de síntomas graves, generalmente falta de aliento, lo cual requiere tratamiento urgente o emergente, y la terapia se dirige a la rápida mejoría de estos síntomas. La insuficiencia cardíaca crónica también puede caracterizarse

EVOLUCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Opie 2012

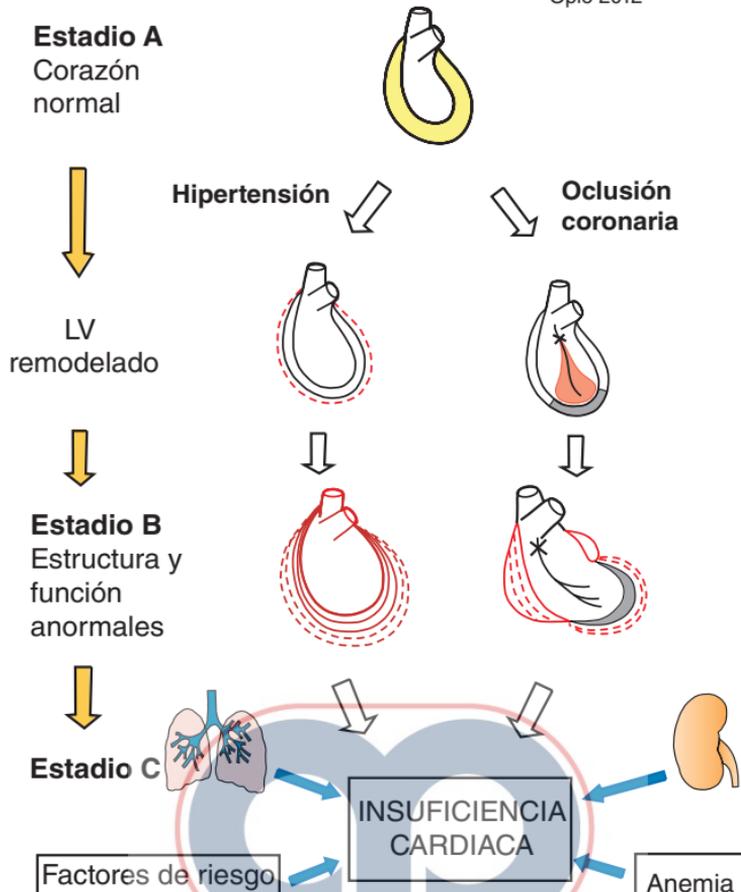


Figura 6-1 Evolución de la insuficiencia cardiaca. Las dos vías principales para la insuficiencia cardiaca son, primero, la hipertensión crónica y, segundo, la enfermedad coronaria. La enfermedad renal es una de las enfermedades predisponentes, que incluye diabetes. La cardiomiopatía es más común en África. LV, ventrículo izquierdo. (Figura © L.H. Opie, 2012).

por síntomas persistentes, pero generalmente estables, y también se ha demostrado que la terapia mejora la mortalidad y la morbilidad. Aunque hay casos de insuficiencia cardiaca aguda *de novo*, la mayoría de los casos de insuficiencia cardiaca aguda son descompensaciones de la insuficiencia cardiaca crónica. Aún se debate si la insuficiencia cardiaca aguda y crónica representan entidades fisiopatológicas distintas o son simplemente expresiones de distinta gravedad, y eso está fuera del alcance de este capítulo. (2) *Gasto hipervolémico versus bajo*: la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan signos y síntomas de sobrecarga de volumen, estos incluyen por lo general edema periférico, estertores, presiones venosas centrales elevadas y disnea. La insuficiencia cardiaca de bajo gasto, cuya manifestación extrema es un shock cardiogénico, es reconocida por la constricción periférica (periferia fría, confusión, sudoración), la disminución de la función final del órgano (generalmente insuficiencia renal con anuria u oliguria) y la baja presión sistólica (BP; menos de 90 mm Hg). Sin embargo, la disfunción renal también puede estar presente en la insuficiencia cardiaca hipervolémica y no debe considerarse como único indicador de una insuficiencia de bajo gasto. La insuficiencia cardiaca hipervolémica y de bajo gasto no se excluyen mutuamente y pueden estar presentes de forma simultánea.

Insuficiencia cardiaca aguda

En la *insuficiencia cardiaca aguda*, el síntoma de falta de aliento suele estar relacionado con la alta presión auricular izquierda. El tratamiento está dirigido a la reducción inmediata de la presión auricular izquierda (precarga). Los diuréticos,

Tabla 6-1

Clasificación del shock		Congestión	
		-	+
Perfusión adecuada	+	Seco-caliente	Húmedo-caliente
	-	Seco-frío	Húmedo-frío

Basado en Nohria A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1797–1804.

los nitratos y posiblemente la morfina (antianxiolítica) se utilizan con rapidez. Los péptidos natriuréticos intravenosos (NP, nesiritide) ya están disponibles, pero su beneficio agregado es cuestionable. La vasopresina se utiliza en algunas situaciones agudas para el soporte de la BP y, recientemente se han investigado los antagonistas de la vasopresina, los cuales reducen la vasoconstricción y pueden ayudar a la diuresis.

Terapia para la insuficiencia cardíaca aguda

Una *nueva clasificación* de la insuficiencia cardíaca aguda es (1) insuficiencia cardíaca descompensada aguda, dominada por la retención de líquidos; e (2) insuficiencia vascular aguda causada frecuentemente por hipertensión aguda u otras causas hemodinámicas de edema pulmonar agudo.⁴ Aunque clínicamente es un edema pulmonar agudo y un shock cardiogénico, que deben manejarse de manera urgente. Aquí la clasificación de seco-caliente, húmedo-caliente, frío-seco y húmedo-frío (tabla 6-1) proporciona información pronóstica. El shock “húmedo” aumenta el riesgo de muerte aproximadamente dos veces.⁵ El examen clínico urgente decide si el problema dominante es un estado de shock con hipotensión (shock seco) o un edema pulmonar agudo con disnea aguda (shock húmedo), o ambos, los más graves. Esta situación compleja con frecuencia requiere múltiples fármacos que actúan en varios sitios y dependen del estado hemodinámico general (figura 6-2). Las principales elecciones de fármacos se muestran en la tabla 6-2. El tratamiento inmediato es ubicar en postura sentado verticalmente, oxígeno, diuréticos de asa intravenosos y quizás morfina con o sin un antiemético. No obstante, el uso de morfina se ha cuestionado en el establecimiento de síndromes coronarios agudos⁶ e insuficiencia cardíaca aguda,⁷ en los cuales la morfina se asoció con peores resultados clínicos, incluso después de los ajustes para las variables clínicas y pronósticas.

Diuréticos. Dado que la gran mayoría de pacientes presentan hipervolemia, los diuréticos intravenosos son la terapia más comúnmente administrada para la insuficiencia cardíaca aguda. Un pequeño estudio de 304 pacientes utilizó un diseño factorial para comparar las estrategias de infusión de dosis baja versus dosis alta y bolo versus furosemida continua, y sugirió que los pacientes tratados con estrategias de dosis altas (2,5× la dosis oral previa) tuvieron tendencia a una mayor diuresis, mejora de los síntomas y empeoramiento transitorio de la función renal.⁸ Aunque no hubo diferencia aparente a corto plazo entre el bolo comparado con las estrategias de infusión continua, la atención del personal del ensayo clínico y la frecuencia regular de la administración de la dosis en bolo pueden no ser representativas de un entorno clínico “real”.

Dosis diurética y mortalidad. No hay buenos ensayos aleatorios. Dos estudios que utilizaron la propensión a la mortalidad como resultado llegaron a conclusiones diferentes. El estudio ALARM-HF registró un tratamiento para la insuficiencia cardíaca intrahospitalario en 4.953 pacientes que recibieron furosemida intravenosa de dosis alta o baja si su dosis inicial total de 24 horas era superior o inferior a 1 mg/kg.⁹ No se encontró asociación entre la dosificación diurética y la muerte en ninguno de los subgrupos. En el segundo estudio, en 1.354 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada, los pacientes se dividieron en cuartiles de la dosis diurética de asa diaria total equivalente. Incluso después de un extenso ajuste de covariación, hubo una disminución en la supervivencia con el aumento de la dosis diurética, 0-40 mg, 41-80 mg, 81-160 mg y más de 160 mg (83%, 81%, 68% y 53% para los cuartiles 1, 2, 3 y 4, respectivamente).¹⁰

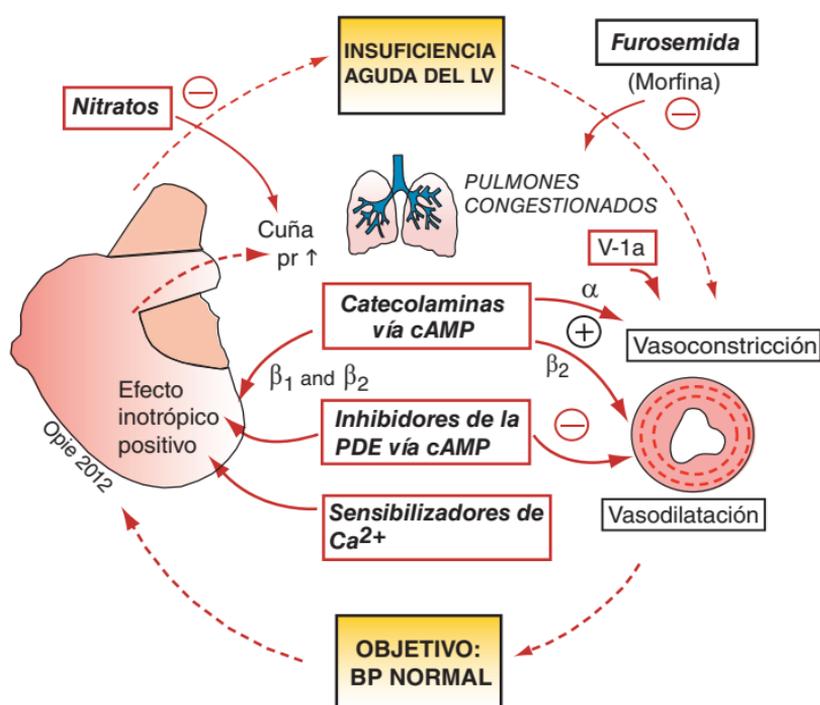


Figura 6-2 Sitios de acción de fármacos utilizados para la insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo (LV). Observe los efectos opuestos de (1) la vasoconstricción resultante de los efectos adrenérgicos α (norepinefrina, altas dosis de epinefrina o dopamina) y (2) la vasodilatación resultante de la elevación vascular de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) a partir de efectos β_2 o la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE) (ver figura 6-5). *Alpha*, adrenérgico α ; *BP*, presión arterial; *pr*, presión; *V-1a*, agonista de vasopresina que actúa sobre el subtipo del receptor 1a. (Figura © L.H. Opie, 2012).

Tabla 6-2

Fármacos usados para la insuficiencia cardiaca aguda

- Vasodilatadores**, si se mantienen signos de congestión y BP, nitratos, nitroprusiato sódico, nesiritide
- Diuréticos**, para la retención de líquidos, con estrategias contra la resistencia diurética (verificar electrolitos, combinaciones de diuréticos, dopamina añadida, dosis reducida de inhibidores de la ACE); antagonista 2 de la vasopresina para la hiponatremia
- Inotrópicos**, si se trata de hipoperfusión periférica, dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina, levosimendano, inhibidores de la fosfodiesterasa
- Vasopresina (AVP)** para shock séptico, CRP, hipotensión intraoperatoria

Papel de la BP en la elección del fármaco:

- Hipotensión grave y shock: dopamina 5-20 mcg/kg/min o NE 0,5-30 mcg/min
- Hipotensión moderada: vasodilatador o inotrópico (inhibidor de dobutamina o fosfodiesterasa o levosimendán)
- BP por encima de 100 mm Hg: nitroglicerina o nesiritide o BNP o nitroprusiato

Papel del tono simpático en la insuficiencia cardiaca aguda:*

- Taquicardia y fibrilación auricular.** Uso paradójico de bloqueo β cuando la AHF está relacionada con la AF con respuesta ventricular rápida: esmolol IV (ver tabla 8-2)
- Hipertensión aguda.** Se puede usar esmolol IV a una dosis superior a la anterior (80 mg durante 30 s, luego 150-300 mcg/min, ver capítulo 1, página 30)

ACE, enzima convertidora de la angiotensina; AF, fibrilación auricular; AHF, insuficiencia cardiaca aguda; AVP, vasopresina arginina; BNP, péptido natriurético de tipo B; BP, presión arterial; CPR, reanimación cardiopulmonar; IV, intravenoso; NE, norepinefrina.

*Datos de Pang PS, et al. The current and future management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:784-793.

Así pues, hay argumentos indirectos para ambos puntos de vista; tal vez se realice más adelante un ensayo aleatorio.

Empeoramiento de la función renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, la presión venosa central alta afecta la función renal.^{11,12} La producción de orina debe monitorearse de cerca. Los diuréticos, al aliviar la presión venosa central elevada, ayudan a preservar la función renal.

Terapia vasodilatadora. La terapia vasodilatadora suele combinarse con diuréticos en el tratamiento de elección para el edema pulmonar agudo. A veces la disnea es tan severa que se requiere ventilación asistida. La vasoconstricción anormal puede ser vista como el defecto central en muchos episodios de insuficiencia cardiaca aguda.^{13,14} El tratamiento vasodilatador generalmente obtiene beneficios dramáticos a corto plazo para salvar al paciente de ahogarse en sus propias secreciones, pero también es útil en pacientes con congestión pulmonar menos grave. Es probable que la terapia vasodilatadora esté subutilizada, particularmente en Estados Unidos. Un pequeño ensayo aleatorio de tratamiento con nitrato, en comparación con un abordaje diurético predominante en 110 pacientes con edema pulmonar agudo e insuficiencia cardiaca congestiva (CHF por sus siglas en inglés) sugirió superioridad clínica del abordaje vasodilatador. Los pacientes tratados con *dinitrato de isosorbide intravenoso* tuvieron menos necesidad de ventilación mecánica y menor frecuencia de infarto de miocardio (MI por sus siglas en inglés).¹⁵ Curiosamente, un análisis del registro ALARM-HF sugirió que los pacientes tratados con una combinación de diuréticos y vasodilatadores intravenosos tuvieron menor mortalidad hospitalaria que los pacientes tratados únicamente con diuréticos.¹⁶

Inotrópicos simpaticomiméticos y dilatadores inotrópicos. Los inotrópicos simpaticomiméticos y los dilatadores inotrópicos pueden proporcionar algún beneficio adicional limitado en algunos pacientes con presentaciones hipervolémicas, pero se usan usualmente para un bajo gasto cardiaco. Hay poca o ninguna evidencia de que proporcionen beneficios a largo plazo, incluso puede aumentar la mortalidad (ver “milrinona” más adelante en este capítulo). Tales fármacos se utilizan mejor como un medio para asistir temporalmente la insuficiencia cardiaca o como un puente hacia un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LV por sus siglas en inglés) o trasplante. Los inotrópicos o inodilatadores están indicados cuando la BP es baja y la perfusión renal se reduce. Una elección importante, que depende en gran medida de la BP y la perfusión periférica, es si se debe administrar un agente al aumentar o disminuir la resistencia vascular periférica al aumentar o disminuir la vasoconstricción y si se elige un agente inotrópico o un vasodilatador. Se proporcionan algoritmos útiles en las guías de manejo europeas sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.¹⁷ Una vez que la intervención aguda ha estabilizado al paciente, debe establecerse la causa del estado agudo de shock o del deterioro agudo. Posteriormente, el tratamiento es el de insuficiencia cardiaca crónica.

Terapia inotrópica versus vasodilatadora. Existen pocos estudios de resultado que comparan la terapia inotrópica versus la vasodilatadora en la insuficiencia cardiaca aguda. En el registro ADHERE, una revisión retrospectiva de más de 65.000 pacientes sugirió que la mortalidad era menor con los vasodilatadores de nitroglicerina o nesiritide que con dobutamina o milrinona.¹⁸ Pese a ello, los pacientes tratados con vasodilatadores tenían una BP sistólica inicial más alta que los tratados con inotrópicos, como era de esperar. Se hicieron las correcciones, pero esto sigue siendo un estudio observacional *post hoc*. Se realizó un análisis más riguroso estadísticamente, aunque también *post hoc*, en más de 4.000 pacientes del estudio ALARM-HF, el cual usó técnicas de ajuste a la propensión. Estos análisis sugirieron que la mortalidad intrahospitalaria se incrementó 1,5 veces para el uso de dopamina o dobutamina y más de 2,5 veces para el uso de norepinefrina o epinefrina en comparación con pacientes tratados únicamente con diuréticos y vasodilatadores.¹⁶ En estos análisis no se consideraron combinaciones de agentes con diferentes mecanismos inotrópicos o incluso vasodilatadores combinados con inotrópicos positivos. Los objetivos generales siguen siendo, en primer lugar, mantener una adecuada pero no excesiva presión de llenado del LV idealmente con monitoreo del gasto cardiaco y, segundo, mantener un flujo de orina adecuado.

Inotrópicos agudos: simpaticomiméticos y otros

Fisiológicamente, la base de la respuesta inotrópica aguda a un aumento de la conducta adrenérgica es el rápido aumento de los niveles miocárdicos del segundo mensajero, el monofosfato de adenosina cíclica (cAMP por sus siglas en inglés, ver figura 1-1). Farmacológicamente, el soporte inotrópico agudo utiliza los mismos principios, ya sea mediante la administración de catecolaminas exógenas, que estimulan el β receptor o mediante la inhibición de la degradación del cAMP mediante los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE por sus siglas en inglés) tipo III (ver figura 6-2). Para dar soporte agudo a la falla de circulación se puede requerir vasoconstricción periférica temporal por estimulación β adrenérgica (figura 6-3). Por lo tanto, existe una variedad de agentes similares a la catecolamina que se utilizan para la insuficiencia cardiaca aguda y dependen de la combinación de estimulación inotrópica aguda, la vasodilatación aguda y la vasoconstricción aguda que pueda ser necesaria (tabla 6-3). Con frecuencia el riesgo de arritmias debe equilibrarse con el beneficio inotrópico. La lucha contra la congestión pulmonar y la disnea aguda requiere furosemida y nitratos intravenosos.

Efectos terapéuticos cardiovasculares de los agentes adrenérgicos

Efectos adrenérgicos sobre la presión arterial. En el caso de la norepinefrina, el efecto neto es la elevación de la BP (efectos α periféricos dominantes), mientras que en el caso de la adrenalina a dosis fisiológicas, los efectos vasodilatadores de la estimulación β_2 puede compensar los efectos de elevación de BP por la estimulación α (ver figura 6-2). El efecto neto de la epinefrina es una elevación solo de la BP sistólica (aumento del volumen sistólico) con una caída de la BP diastólica (dilatación periférica β_2). Solo a altas dosis farmacológicas de epinefrina la constricción α eleva la BP diastólica.

Estimulación β adrenérgica del corazón con insuficiencia aguda. Los agentes simpaticomiméticos pueden beneficiar al corazón con insuficiencia aguda: estimulación β_1 por efecto inotrópico, estimulación β_2 por reducción de la poscarga (vasodilatación arterial periférica) y estimulación α mediante restauración de la presión en estados hipotensores (ver tabla 6-2). Por desgracia, el trabajo experimental demuestra que la estimulación de la catecolamina, tal como se ejemplifica con la infusión de norepinefrina, debe utilizarse con precaución en el estado de bajo gasto del infarto agudo de miocardio (AMI por sus siglas en inglés). Los efectos β_1 pueden precipitar arritmias y taquicardia, las cuales potencialmente pueden aumentar la isquemia y promover la muerte celular causada por el agotamiento metabólico. Los efectos α excesivos aumentan la poscarga a medida que la BP aumenta a más de lo que se requiere para una perfusión adecuada, lo cual aumenta el trabajo miocárdico. A pesar de que la activación β_2 logra la vasodilatación benéfica y también media algún efecto inotrópico, tal estimulación también causa hipotasemia con mayor riesgo de arritmias. Un problema mayor y grave es que la estimulación β_1 prolongada o vigorosa puede estimular o incrementar la degradación del receptor con una respuesta inotrópica disminuida (ver figura 1-6). La toxicidad de la catecolamina conduce a la descomposición de los miocitos y a la muerte. Estas son las razones por las que los simpaticomiméticos se utilizan solo en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca aguda.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con descompensación aguda, aquellos admitidos en los β bloqueadores, y también al momento del alta, tuvieron una disminución de la mortalidad a los 180 días.^{18A}

Efectos adrenérgicos α . Si la BP es baja, como en la insuficiencia cardiaca de bajo gasto, una decisión crucial es si se desea incrementar la BP únicamente mediante un soporte inotrópico o por una combinación de efectos vasoconstrictores inotrópicos y periféricos, o solo por vasoconstricción periférica. Aunque este último objetivo puede conseguirse con *los estimulantes α* , tales como *fenilefrina* (5 a 20 mg en 500 mL de infusión lenta) o *metoxamina* (5 a 10 mg a 1 mg/min), esta opción no es lógica porque la insuficiencia cardiaca invoca automáticamente la vasoconstricción adrenérgica refleja. No obstante, estos dos estimulantes pueden ser útiles en la hipotensión anestésica.

NEURONA TERMINAL ADRENÉRGICA

Opie 2012

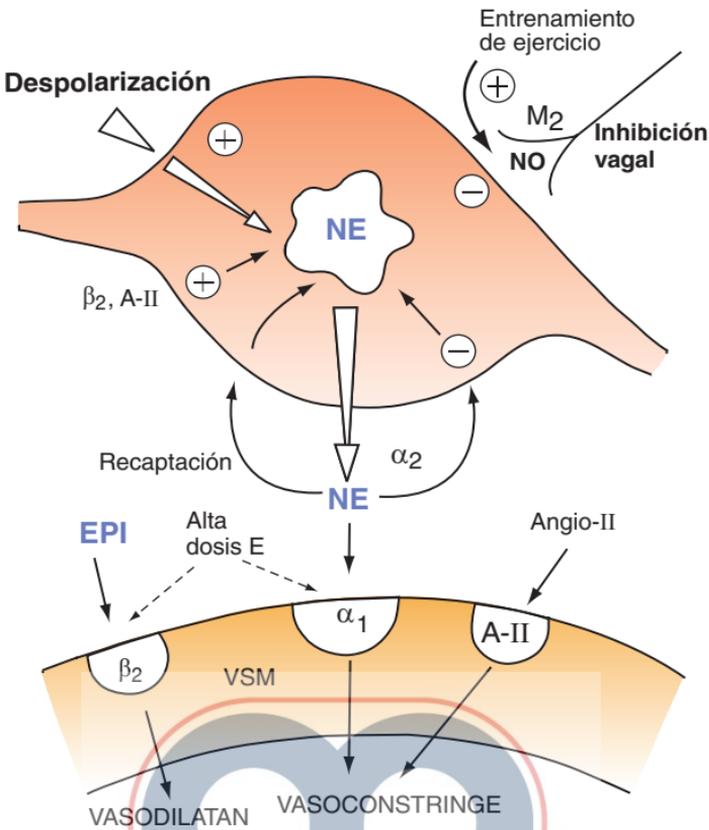


Figura 6-3 Función de la neurona terminal adrenérgica en la regulación del tono vascular. Control de la neuromodulación de la constricción y dilatación arteriolar. *Panel superior*, neurona terminal; *panel inferior*, músculo liso vascular (VSM). La despolarización simpática adrenérgica (*superior izquierda*) conduce a la liberación de norepinefrina (NE) de los gránulos de almacenamiento de las neuronas terminales en la hendidura sináptica que separa las terminales de la pared arterial para actuar sobre receptores β_1 vasoconstrictores posinápticos. La NE también estimula los receptores β_2 presinápticos para invocar la inhibición de retroalimentación de su propia liberación, para modular la liberación excesiva de NE. Por el contrario, la estimulación colinérgica vagal libera óxido nítrico (NO), que actúa sobre los receptores muscarínicos (subtipo dos, M_2) para inhibir la liberación de NE, lo cual causa vasodilatación de forma indirecta. La epinefrina circulante (EPI) estimula los receptores β_2 vasodilatadores vasculares, pero también los receptores presinápticos en el terminal nervioso que promueven la liberación de NE. La angiotensina II (A-II) formada en respuesta a la renina liberada de los riñones en estados de shock es también poderosamente vasoconstrictora, y actúa tanto por inhibición de la liberación NE (receptores presinápticos, mostrados esquemáticamente a la izquierda de la neurona terminal) como también directamente sobre receptores arteriolas. (Figura © L.H. Opie, 2012).

Efectos inotrópicos y vasoconstrictores combinados. En ocasiones se requieren efectos inotrópicos y vasoconstrictores combinados, como puede lograrse con dosis altas de dopamina. Además, por lo general hay defectos en la velocidad de formación de cAMP en corazones que fallan de forma crónica, de modo que una combinación potencialmente útil se convierte en dopamina más un inhibidor de PDE tal como milrinona. Si solo se requiere estimulación inotrópica, la dobutamina es el agente de elección, aunque existe el riesgo de disminuciones leves en la BP diastólica por su efecto β_2 periférico. Si se requiere estimulación inotrópica más vasodilatación periférica, entonces son apropiadas la dobutamina y un vasodilatador, dopamina en dosis baja o milrinona.

Inotrópicos intravenosos mixtos adrenérgicos. Los inotrópicos intravenosos mixtos adrenérgicos ($\beta >$ estimulación adrenérgica α) tienen como propiedad común la estimulación de receptores adrenérgicos tanto α como β en un grado variable. La estimulación adrenérgica α también da como resultado una res-

Tabla 6-3

Inotrópicos simpatomiméticos para la terapia de insuficiencia cardiaca aguda

Fármacos y receptores de mediación	Dobutamina $B_1 > \beta_2 > \alpha$	Dopamina (dopaminérgica > β : alta dosis de α)	Norepinefrina $\beta_1 > \alpha$ > β_2	Epinefrina $\beta_1 = \beta_2 > \alpha$	Isoproterenol $\beta_1 > \beta_2$	Milrinona, inhibidor PDE	Fenilefrina, agonista α
Infusión de dosis mcg/kg/min	2-15	2-5 efecto renal 5-10 inotrópica 10-20 SVR é	0,01-0,03 máx. 0,1	0,01-0,03 máx. 0,1-0,3	0,01-0,1	Bolo 50-75 (10 min) Goteo 0,375-0,75	0,2-0,3
t½ de eliminación en minutos	2,4	2,0	3,0	2,0	2,0	150	20
Efecto inotrópico	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑	0
Vasodilatación arteriolar	↑	↑↑	0	↑	↑	↑↑	↓
Vasoconstricción	HD ↑	HD ↑↑	↑↑	HD ↑	0	0	↑↑↑
Efecto cronotrópico	↑	0, ↑↑	↑	↑↑	↑↑↑	0	0
Efecto de presión arterial	↑	HD ↑	↑	0, ↑	↑↑↑	↓	↑↑↑
Efecto diurético (directo)	0	↑↑	↑	0	0	0	↓
Riesgo de arritmia	↑↑	HD ↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	0

T½ de eliminación; HD, dosis alta; PDE, fosfodiesterasa; SVR, resistencia vascular sistémica. ↑, aumento; 0, sin cambio; ↓, disminución.

puesta inotrópica moderada positiva en el corazón humano, probablemente de mayor importancia cuando los receptores α tienen una relativa mejora como en la CHF severa. Se incluye la dobutamina en este grupo de agentes adrenérgicos mixtos, previamente considerada como altamente selectiva para los receptores β_1 , pero ahora se considera que también estimula los receptores β_2 y α (ver tabla 6-2).

Dobutamina

La dobutamina, un análogo sintético de dopamina, es un agente estimulante adrenérgico competitivo ($\beta_1 > \beta_2 > \alpha$). Su principal característica es un potente efecto inotrópico (figura 6-4). Pese a ello, su efecto estimulador β_2 puede conducir a hipotensión y a veces a una caída en la presión diastólica con taquicardia refleja. Además, se puede aumentar la mortalidad a largo plazo,¹⁹ así como incrementar la actividad simpática cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Farmacocinética, dosis e indicaciones. Una infusión se depura rápidamente (vida media de 2,4 minutos). La dosis intravenosa estándar es de 2,5 a 10 mcg/kg/min, con dosis más bajas (2,5-5 mcg/kg/min) con frecuencia suficiente y rara vez hasta 40 mcg/kg/min. El fármaco se puede infundir por hasta 72 horas con monitoreo. No hay preparación oral. *Las indicaciones* son insuficiencia cardiaca refractaria aguda sobre crónica, AMI grave (después de una cirugía cardiaca), shock cardiogénico y exceso de bloqueo β .

Uso de dobutamina, efectos secundarios y precauciones. El candidato ideal para la terapia con dobutamina es el paciente que tiene una función del LV severamente deprimida con un bajo índice cardiaco y una elevada presión de llenado del LV, pero en quienes no existe hipotensión extrema (BP media <70 mmHg, pero sin shock clínico). En la actualidad, el uso principal de la dobutamina es en la *ecocardiografía de esfuerzo*. Las desventajas potenciales de la dobutamina son que (1) en la CHF severa los receptores β pueden ser degradados o bloqueados terapéuticamente de manera que la dobutamina puede no ser tan efectiva como se anticipó,²⁰ (2) la BP puede disminuir o permanecer sin cambios y no aumentar, y (3) puede ocurrir taquicardia sinusal u otras arritmias más graves.¹⁹ Aunque hay menos arritmias y taquicardia que con isoproterenol, todos los agentes inotrópicos que aumentan el calcio citosólico tienen el riesgo de

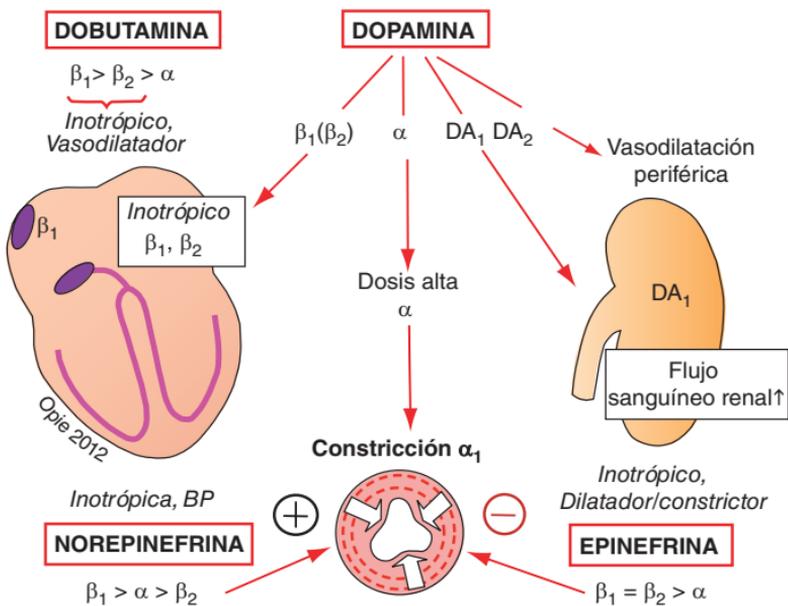


Figura 6-4 Terapia de catecolaminas. Efectos específicos del receptor de agentes fisiológicos y farmacológicos. BP, presión arterial; DA, dopaminérgico. (Figura © L.H. Opie, 2012).

mayores arritmias. La tolerancia al efecto inotrópico puede desarrollarse después de una infusión prolongada. Una *precaución* es diluirla en agua estéril o dextrosa o solución salina, no en soluciones alcalinas. Use en el plazo de 24 horas. Se requiere monitoreo clínico hemodinámico o cuidadoso del paciente. Controle el potasio en sangre para minimizar las arritmias.

Dopamina

La dopamina es un agente similar a la catecolamina, utilizado para la terapia de insuficiencia cardiaca severa y shock cardiogénico. Fisiológicamente, es el precursor de la norepinefrina y libera norepinefrina de las reservas en las terminaciones nerviosas del corazón (ver figura 6-4). A pesar de esto, en la periferia este efecto es anulado por la actividad de los receptores dopaminérgicos 2 prejunctionales, lo cual inhibe la liberación de norepinefrina y ayuda a la vasodilatación. Por lo tanto, la dopamina global estimula el corazón mediante las respuestas adrenérgicas tanto α como β y provoca vasodilatación a través de receptores de dopamina. Teóricamente, la dopamina tiene la valiosa propiedad, en una CHF o shock severos, de aumentar específicamente el flujo sanguíneo al lecho renal, mesentérico, coronario y cerebral, lo cual activa los receptores DA₁ de dopamina posoperatorios específicos, aunque los datos clínicos contradicen la utilidad de este efecto.²¹ A altas dosis, la dopamina provoca la estimulación del receptor con vasoconstricción periférica; la resistencia periférica aumenta y el flujo sanguíneo renal disminuye. Por lo tanto, la dosis debe mantenerse lo más baja posible para conseguir los resultados deseados.

Propiedades y uso de la dopamina. La dopamina, una “molécula flexible”, también se ajusta a muchos receptores para causar estimulación directa de los receptores β_1 y β_2 , así como estimulación α . Esto último explica por qué en altas dosis la dopamina causa vasoconstricción significativa. *Farmacocinética:* la dopamina es inactiva por vía oral. La dopamina intravenosa se metaboliza en cuestión de minutos mediante la hidroxilasa β de dopamina y la oxidasa de monoamina (MAO por sus siglas en inglés).

Dosis e indicaciones. La dopamina solo puede administrarse por vía intravenosa, lo cual restringe su uso a un tratamiento a corto plazo. La dosis comienza en 0,5 a 1 mcg/kg/min y se incrementa hasta que se alcanza un flujo urinario, una BP o un ritmo cardíaco aceptables; la vasoconstricción comienza a aproximadamente 10 mcg/kg/min y se marca en dosis más altas, lo cual requiere de vez en cuando la adición de un agente de bloqueo α o nitroprusiato sódico. En algunos pacientes la vasoconstricción puede comenzar con dosis tan bajas como de 5 mcg/kg/min. En el shock cardiogénico o AMI, 5 mcg/kg/min de dopamina es suficiente para dar un aumento máximo en el volumen sistólico, mientras que el flujo renal alcanza un pico a 7,5 mcg/kg/min y las arritmias pueden aparecer a 10 mcg/kg/min. En el shock séptico, la dopamina tiene un efecto inotrópico y aumenta el volumen de la orina. La dopamina se utiliza ampliamente después de la cirugía cardiaca. El empeoramiento de la función renal y la hipopotasemia relacionadas con el uso de diuréticos para la insuficiencia cardiaca aguda descompensada son frecuentes y se asocian con un mal pronóstico. La dosis baja de infusión de dopamina mejora la perfusión renal.

Combinación con furosemida. En pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, la combinación de dosis bajas de furosemida (5 mg/h) y dosis bajas de dopamina (5 mcg/kg/min) como infusión continua durante 8 horas fue igual de eficaz que la dosis alta de furosemida, pero asociada con un perfil mejorado de función renal y homeostasis de potasio.²²

Dosis “renoprotectora”. La dopamina se administra a veces para la protección renal o para la diuresis en pacientes críticamente enfermos en una dosis típica de 0,5 a 2,5 mcg/kg/min. Esta dosis no funcionó en un entorno de cuidados intensivos, lo cual argumentó contra el concepto renoprotector.²¹ Sin embargo, en un estudio de dosis-respuesta ajustado cuidadosamente y al utilizar ultrasonido intravascular en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica severa, una dosis de 3-5 mcg/kg/min aumentó el flujo sanguíneo renal y la dosis más alta aumentó el gasto cardíaco.²³ Este estudio restablece la “dosis renal” y constituye

la base de otros estudios en curso. En los pacientes hipóxicos críticamente enfermos, la dopamina puede tener efectos secundarios indeseables como la depresión de la ventilación y el aumento de la derivación pulmonar, que puede requerir oxígeno suplementario.²⁴ La “dosis renal” de dopamina no ha demostrado prevenir la *nefropatía de coloración por contraste*,²⁵ y la *dopamina ambulatoria intermitente* para la insuficiencia cardíaca crónica no funciona²⁶ y puede causar daño.

Precauciones, efectos secundarios e interacciones. La dopamina no debe diluirse en soluciones alcalinas. La BP, el electrocardiograma y el flujo urinario se monitorean constantemente, si es posible, con mediciones intermitentes del gasto cardíaco y la presión capilar pulmonar. Para oliguria, primera hipovolemia correcta; intente la furosemida. La dopamina está contraindicada en las arritmias ventriculares y en el feocromocitoma. Utilice con cuidado en la estenosis aórtica. La extravasación puede provocar desprendimiento, lo cual impide la infusión del fármaco en una vena grande a través de un catéter de plástico, y se trata mediante infiltración local con fentolamina. Si el paciente ha tomado recientemente un inhibidor de la MAO, la tasa de metabolismo de la dopamina por el tejido se reducirá y *la dosis debe disminuirse a una décima parte* de lo habitual.

Comparación de dopamina y dobutamina. La dopamina es el inotrópico preferido en el paciente que requiere tanto un efecto presor (efecto α de dosis alta) como un aumento del gasto cardíaco y que no presenta una marcada taquicardia o irritabilidad ventricular. En el shock cardiogénico, la infusión de concentraciones iguales de dopamina y dobutamina puede proporcionar más ventajas que cualquiera de los fármacos por separado. La clave para el uso efectivo de estos (y todos los inotrópicos intravenosos) es un cuidadoso seguimiento de la respuesta clínica y hemodinámica en el paciente individual.

Epinefrina (adrenalina)

La epinefrina a una alta dosis da una combinación de estimulación β_1 y β_2 con algunos efectos mediados (ver tabla 6-2). Una baja velocidad de infusión fisiológica ($<0,01$ mcg/kg/min) disminuye la BP (efecto vasodilatador), mientras que más de $0,2$ mcg/kg/min aumenta la resistencia periférica y la BP (efectos inotrópicos y vasoconstrictores combinados). Se utiliza principalmente cuando se necesita urgentemente una estimulación inotrópica-cronotrópica combinada, como en el paro cardíaco (ver figura 12-10), en donde el efecto estimulador α añadido de la dosis alta de epinefrina ayuda a mantener la BP y supera la vasodilatación periférica lograda por la estimulación del receptor β_2 . *La dosis* aguda es de $0,5$ mg por vía subcutánea o intramuscular ($0,5$ ml de 1 en 1.000), o de $0,5$ a 1 mg en las venas centrales, o de $0,1$ a $0,2$ mg intracardiaca. *La vida media terminal* es de 2 minutos. *Los efectos secundarios* incluyen taquicardia, arritmias, ansiedad, dolores de cabeza, extremidades frías, hemorragia cerebral y edema pulmonar. *Las contraindicaciones* incluyen el embarazo tardío debido al riesgo de inducir contracciones uterinas.

Uso en shock séptico. En 330 pacientes ventilados mecánicamente con shock séptico y una BP media de 70 mmHg, la epinefrina a $0,2$ mcg/kg/min dio resultados similares y resultados de mortalidad para la norepinefrina $0,2$ mcg/kg/min más dobutamina 5 mcg kg/min.²⁷ No obstante, como no había grupo placebo, la epinefrina pudo haber causado tanto daño (o beneficio) como la norepinefrina más dobutamina.

Norepinefrina (noradrenalina)

La noradrenalina se administra en una *dosis intravenosa* de 8 a 12 mcg/min con una vida media terminal de 3 minutos. Esta catecolamina tiene efectos prominentes β_1 y α con menos estimulación β_2 . La norepinefrina estimula principalmente los receptores α en la periferia (con efectos α más marcados que la epinefrina) y los receptores β en el corazón. Evidentemente, la norepinefrina debe ser de mayor utilidad cuando un estado de shock se acompaña de vasodilatación periférica (“*shock caliente*”). En el futuro, los fármacos que inhiben la formación

de óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés) vasodilatador probablemente serán de mayor uso en estos pacientes. *Los efectos secundarios* de la noradrenalina incluyen dolor de cabeza, taquicardia, bradicardia e hipertensión. Como con todas las catecolaminas y vasodilatadores, tenga en cuenta el riesgo de necrosis con extravasación. *La terapia combinada* con inhibidores de la PDE ayuda a evitar los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE. *Las contraindicaciones* incluyen el embarazo tardío (ver “epinefrina” anteriormente en el capítulo) y el exceso de vasoconstricción preexistente.

Isoproterenol (isoprenalina)

Este estimulante β ($\beta_1 > \beta_2$) relativamente puro todavía se usa en ocasiones. Sus efectos cardiovasculares se parecen mucho a los del ejercicio, incluido un efecto inotrópico y vasodilatador positivo. Teóricamente, es más adecuado para situaciones en las cuales el miocardio es deficientemente contráctil y la frecuencia cardiaca es lenta, aunque con resistencia periférica alta, como, por ejemplo, después de la cirugía cardiaca en pacientes con bloqueo β previo. Otro uso ideal es en la sobredosis de bloqueo β . La dosis intravenosa es de 0,5 a 10 mcg/min, la vida media plasmática es de aproximadamente 2 minutos, y el mayor problema radica en el riesgo de taquicardia y arritmias. Además, puede disminuir la BP diastólica por su estimulación vasodilatadora β_2 . Otros efectos secundarios son dolor de cabeza, temblores y sudoración. Las contraindicaciones incluyen isquemia miocárdica, la cual puede exacerbarse, y arritmias.

Agonistas β_2

En voluntarios sanos, los receptores β_2 median respuestas cronotrópicas, inotrópicas y vasodilatadoras. Aunque no están bien probados en la CHF donde se conoce el desacople cardiaco del receptor β_2 , algunas pruebas sugieren beneficio clínico en pacientes ya tratados con diuréticos y digoxina. Los fármacos utilizados son básicamente broncodilatadores (terbutalina; salbutamol = albuterol) y por lo tanto, en teoría, serían ideales para la combinación de enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias y la CHF. Al inducir hipopotasemia y prolongar el intervalo QT, los agonistas β_2 pueden aumentar el riesgo de arritmias. Las características farmacológicas de algunos de los nuevos agonistas β_2 son complejos. *El clenbuterol* se ha utilizado en pacientes con dispositivos de asistencia del LV y cualquier ventaja puede atribuirse a los efectos hemodinámicos o a las acciones metabólicas.

Sensibilizadores de calcio

Cuando se utilizan sensibilizadores de calcio, el principio es que no hay ningún intento de aumentar el calcio celular, el mecanismo común de acción de los inotrópicos convencionales con el riesgo inevitable de arritmias. Más bien, el aparato contráctil se sensibiliza al nivel prevaleciente de calcio. Teóricamente, estos agentes deben aumentar la fuerza contráctil sin el riesgo de arritmias inducidas por calcio. Esta expectativa no se ha cumplido en el caso de varios miembros de este grupo que también tienen propiedades inhibitoras de la PDE con riesgos arritmogénicos. *El levosimendán* tiene licencia en algunos países europeos, pero no en Estados Unidos. Sensibiliza la troponina C al calcio, sin afectar la relajación diastólica.²⁸ Además, tiene efectos vasodilatadores mediados por la apertura de canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato vascular.²⁸ La vasodilatación, que puede promover la taquicardia refleja, también puede resultar de la inhibición de la PDE 3. En el estudio LIDO de 103 pacientes con insuficiencia cardiaca severa de bajo gasto, el levosimendán (infundido a 0,1 mcg/kg/min durante 24 horas después de una dosis de carga de 24 mcg/kg durante 10 min) se comparó bien con la dobutamina (5-10 mcg/Kg/min), ya que la mejoría hemodinámica se acompañó de una reducción de la mortalidad de hasta 180 días.²⁸ No se incluyó ningún grupo placebo de modo que la diferencia pudiera haber sido causada por los efectos dañinos de la dobutamina. En SURVIVE, en la insuficiencia cardiaca descompensada aguda en 1.327 pacientes, el levosimendán tuvo un resultado primario similar (mortalidad por todas las causas a los 180 días) a la dobutamina.²⁹ El levosimendán fue mejor en la reducción de la insuficiencia cardiaca (disminución temprana más rápida en el pép-

tido natriurético tipo B [BNP por sus siglas en inglés] plasmático, menos insuficiencia cardiaca a los 180 días) a costa de más fibrilación auricular e hipopotasemia. En el ensayo REVIVE II, los pacientes tratados con levosimendán tuvieron una estancia hospitalaria más corta y un costo menor para la admisión hospitalaria inicial en relación con los pacientes tratados con el estándar de atención.³⁰ Basado en el análisis de subgrupos de pacientes administrados por la etiqueta actual, el levosimendán parece rentable en relación con el estándar de atención.

Agentes con propiedades tanto inotrópicas como vasodilatadoras

Aunque *la inodilación* es un término acuñado por Opie en 1986,³¹ la justificación se remonta al menos a 1978, cuando Stemple et al.,³² combinaron las ventajas de los efectos vasodilatadores del nitroprusiato con el efecto inotrópico de la dopamina, lo cual redujo tanto la poscarga como la precarga. Estrictamente hablando, la dobutamina y la dosis baja de dopamina también deben incluirse como inodilatadores. No obstante, son los inhibidores de la PDE tipo III los que son agentes prototípicos (figura 6-5). Como grupo, los inodilatadores no han mejorado la mortalidad o la morbilidad en los ensayos, y su uso debe reservarse para situaciones hemodinámicas muy graves, tales como insuficiencia del LV con un gasto cardiaco bajo inadecuado, a pesar de la presión adecuada de llenado del LV.³³

Inhibidores tipo III de fosfodiesterasa

Los inhibidores de la PDE de tipo III, representados por milrinona, inhiben la descomposición de cAMP en el músculo liso vascular cardiaco y periférico, lo cual da como resultado una contractilidad miocárdica aumentada y vasodilatación arterial y venosa periférica (ver figura 6-5). La milrinona puede aumentar sustancialmente la frecuencia cardiaca y disminuir la BP. El componente dilatador añadido puede explicar la conservación relativa del consumo de oxígeno miocárdico. Pese a ello, el aumento de los niveles de cAMP miocárdico predispone a arritmias auriculares y ventriculares, lo cual podría explicar los hallazgos en el ensayo Milrinona-Digoxina en donde la milrinona no era mejor que la digoxina y esto condujo a un aumento de las arritmias ventriculares.³⁴ Actualmente, el único dilatador inotrópico con licencia en Estados Unidos es la milrinona, aunque tanto la milrinona como la enoximona están disponibles en Reino Unido.

Milrinona. La milrinona está aprobada para uso intravenoso en Estados Unidos y en Reino Unido. Su mecanismo de acción farmacológico es por inhibición de la PDE tipo III. El prospecto indica que no hay evidencia de eficacia o seguridad cuando se administra por más de 48 horas. La advertencia adicional es que el uso oral a largo plazo aumentó las arritmias ventriculares³⁴ y la mortalidad.³⁵ En el gran ensayo OPTIME-CHF en 949 pacientes con exacerbaciones agudas de insuficiencia cardiaca en un contexto de insuficiencia cardiaca crónica, la milrinona no dio ningún beneficio adicional al del placebo, pero causó más complicaciones como nueva fibrilación auricular e hipotensión sostenida sin ningún beneficio de mortalidad global.³⁶ Un análisis posterior reveló una tendencia de peores resultados en el beneficio de resultado para los pacientes isquémicos.³⁷ No hay evidencia de que la infusión continua o intermitente a largo plazo proporcione beneficios sin peligros potencialmente graves.

Las indicaciones y las dosis son las siguientes. La milrinona solo tiene licencia para el uso intravenoso en pacientes con insuficiencia cardiaca de bajo gasto que son monitoreados de cerca, con facilidades para tratar cualquier arritmia ventricular aguda que ponga en riesgo la vida. No hay experiencia en ensayos clínicos con infusiones de más de 48 horas. Se puede utilizar una dosis de carga intravenosa lenta (más de 10 minutos, diluida antes de su uso, 50 mcg/kg), aunque muchos médicos omiten la carga inicial para evitar efectos hipotensores, seguida de una infusión intravenosa a una velocidad de 0,375 a 0,750 mcg/kg/min, por lo general hasta 12 horas después de la cirugía o hasta 48 horas en la insuficiencia cardiaca aguda; la dosis diaria máxima es de 1,13 mg/kg. Reduzca la dosis en

DILATADORES INOTRÓPICOS

Opie 2012

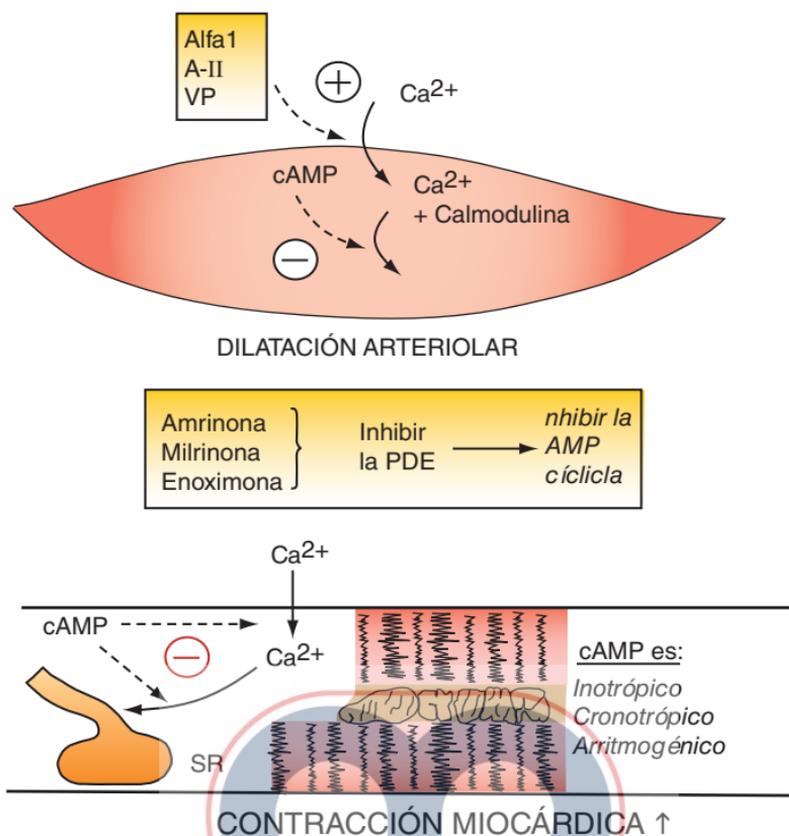


Figura 6-5 Los dilatadores inotrópicos ("inodilatadores") tienen como mecanismo de acción un aumento de monofosfato de adenosina cíclica en el músculo liso vascular (*arriba*) y en el miocardio (*parte inferior*). *Alfa₁*, estimulación adrenérgica alfa₁; *A-II*, angiotensina II; *PDE*, fosfodiesterasa; *SR*, retículo sarcoplásmico; *VP*, vasopresina. (Figura © L.H. Opie, 2012).

caso de insuficiencia renal según la depuración de creatinina (ver el prospecto del empaque). Por ejemplo, una depuración de 20 ml/min/1,73 m² da una velocidad de infusión de 0,28 mcg/kg/min. *Las contraindicaciones* son AMI, estenosis aórtica severa o estenosis subaórtica obstructiva hipertrófica. *El soporte inotrópico a corto plazo* por milrinona, además del manejo óptimo de las exacerbaciones de la insuficiencia cardiaca crónica, no puede recomendarse a menos que exista una clara necesidad clínica de inotrópicos o agentes presores.

La terapia combinada y las interacciones medicamentosas son las siguientes. La milrinona aporta un beneficio hemodinámico añadido a los pacientes que ya reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE por sus siglas en inglés), con un alto riesgo de efectos secundarios vasodilatadores. La milrinona se puede combinar con dosis moderadas de dobutamina, lo cual mejora los efectos inotrópicos y reduce las presiones de llenado. Cuando la BP es baja, la milrinona puede combinarse con dosis altas de dopamina. Aparte del aumento de taquicardia y arritmias, parece haber pocas o ninguna interacción medicamentosa adversa.

Enoximona. La enoximona es un agente de investigación no disponible en Estados Unidos que está autorizado para uso intravenoso en Reino Unido (dosis de carga: 90 mcg/kg/min durante 10 a 30 minutos, luego 5-20 mcg/kg/min, dosis disminuida en la insuficiencia renal). Aunque tiene licencia para la CHF en los casos en donde el gasto cardiaco se reduce y las presiones de llenado aumentan, en la práctica se debe utilizar idealmente para la insuficiencia cardiaca aguda, no crónica, o en situaciones de puente, como en pacientes en espera de trasplante. Parece que la enoximona no ha superado el problema común de los

inhibidores de la PDE, es decir, el aumento de los niveles de cAMP con el consiguiente riesgo de arritmias graves. Esto último podría explicar por qué la enoximona aumenta la mortalidad en la insuficiencia cardiaca grave, mientras que los efectos centrales estimulantes del cAMP podrían explicar por qué la movilidad física y la calidad de vida mejoraron.³⁸ Esta inesperada paradoja desencadenó un debate, aún no resuelto, acerca de si es más importante mejorar la calidad o la cantidad de vida en la insuficiencia cardiaca crónica, grave y en etapa terminal.

Nuevos abordajes para incrementar el funcionamiento cardiaco

Como se señaló anteriormente, todos los inotrópicos e inodilatadores disponibles actualmente operan a través de un mecanismo que incrementa el cAMP y el calcio intracelular con los resultantes aumentos de la frecuencia cardiaca y la demanda de oxígeno miocárdico con el consecuente aumento de isquemia, arritmias y muerte. Se han desarrollado múltiples nuevos abordajes para mejorar el funcionamiento cardiaco de forma potencial sin estos inconvenientes. Un abordaje prometedor incluye la activación directa de la miosina cardiaca, y dos estudios en humanos informan sobre los efectos del activador de la miosina cardiaca, mecarbil omecamtiv, en voluntarios o en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. El primer estudio en humanos (34 hombres sanos) demostró un aumento de la función sistólica del LV altamente dependiente de la dosis en respuesta al mecarbil omecamtiv intravenoso y apoyó el uso clínico potencial del fármaco en pacientes con insuficiencia cardiaca.³⁹

En un artículo asociado a 45 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica estable, el mecarbil omecamtiv intravenoso dio aumentos dependientes de la concentración en el tiempo de inyección del LV (hasta 80 ms) y en el volumen sistólico (hasta 9.7 mL), con una pequeña caída de la frecuencia cardiaca (hasta 2.7 latidos por minuto, $p < 0,0001$ para las tres medidas).⁴⁰ Actualmente se está registrando un estudio de determinación de la dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ATOMIC-AHF), y la alta biodisponibilidad del mecarbil omecamtiv oral presenta el potencial para la administración oral crónica de esta terapia.

Otros potenciales nuevos mecanismos inotrópicos incluyen la inhibición del trifosfato de adenosina (ATPase por sus siglas en inglés) de sodio y potasio con activación de SERCA (istaroxime), activación de SERCA con vasodilatación (donadores de nitroxilo tales como CXL-1020), estabilización del receptor de rianodina (S44121) y modulación energética (etomoxir; piruvato).⁴¹

Reducción de carga y vasodilatación

Principios de la reducción de carga

Ya como un procedimiento especializado, la vasodilatación es ahora común en la terapia de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión, ya que la circulación periférica se ha convertido en uno de los principales lugares de acción de fármacos cardiovasculares. Los vasodilatadores pueden clasificarse según el sitio de acción en la circulación (ver figura 2-3). Los reductores de precarga (predominantemente venodilatadores) pueden estar separados de aquellos que reducen principalmente la poscarga (predominantemente dilatadores arteriulares), mientras que los agentes mixtos actúan tanto en la pre y poscarga como en los dilatadores venoarteriulares combinados. Los inhibidores de la ACE pueden considerarse como vasodilatadores especializados que tienen muchas otras propiedades adicionales (ver capítulo 5). Mientras que otros vasodilatadores, especialmente los dilatadores arteriulares, activan el eje de renina-angiotensina, los inhibidores de la ACE vasodilatan e inhiben este sistema, además de tener propiedades simpáticas.

Reducción de la precarga. Normalmente, a medida que aumenta la presión de llenado del LV, aumenta la presión sistólica máxima del LV, y el gasto cardiaco aumenta (rama ascendente de la curva de Frank-Starling). En los corazones enfermos, el aumento del gasto cardiaco es mucho menor de lo normal, y la producción no se eleva e incluso puede caer a medida que aumenta la presión de llenado (rama descendente aparente de la curva de Frank-Starling). Sin embargo, la presión de llenado óptima para el corazón enfermo es extremadamente

variable, no siempre al ser más alta de lo normal. La reducción de la precarga es generalmente, pero no siempre, útil. Clínicamente, los fármacos principales que reducen la precarga en la insuficiencia cardiaca son (1) la furosemida por su efecto diurético, y (2) los nitratos que dilatan las venas sistémicas para reducir el retorno venoso y así la presión de llenado tanto en la cámara derecha como en la izquierda del corazón.

Reducción de la poscarga. El objetivo terapéutico de la reducción de la poscarga es disminuir la resistencia vascular periférica para disminuir la carga sobre el corazón, mejorar la función renal y mejorar la perfusión del músculo esquelético. La reducción de la resistencia vascular sistémica (periférica) no es lo mismo que la reducción de la BP, porque en la insuficiencia cardiaca un aumento compensatorio en el gasto cardiaco tiende a mantener la presión arterial durante la reducción de la poscarga. Los reductores específicos de la poscarga son pocos y limitados en la práctica hasta dos. En primer lugar, la hidralazina es un agente inespecífico con un modo de acción celular que aún no se ha determinado, aunque bien puede actuar para facilitar la apertura del canal de potasio. En segundo lugar, los bloqueadores de los canales de calcio (CCB por sus siglas en inglés) son reductores de la poscarga y se utilizan ampliamente en la hipertensión. A menudo tienen un efecto inotrópico negativo, lo cual restringe su uso en la insuficiencia cardiaca, en donde están como un grupo contraindicado. El amlodipino y otros CCB de acción prolongada pueden ser una excepción, aunque con restricciones severas (ver capítulo 3).

Reducción combinada de precarga y poscarga. El nitroprusiato sódico, utilizado para hipertensión muy grave o CHF, debe administrarse por vía intravenosa bajo estrecha supervisión y monitoreo cuidadoso. Los *bloqueadores adrenérgicos α* dan una reducción combinada de pre y poscarga, esto último explica su efecto antihipertensivo. Teóricamente, también deberían trabajar en la CHF, pero no lo hacen. Más bien, como grupo, aumenta la incidencia de insuficiencia cardiaca cuando se administran como monoterapia para la hipertensión (ver capítulo 7, página 251). De los dos bloqueadores combinados α y β , labetalol y carvedilol, solamente este último está bien probado en la insuficiencia cardiaca (ver figura 1-10). El componente de bloqueo β de estos fármacos debería ser capaz de inhibir la toxicidad miocárdica mediada por β que resulta de la activación neuroadrenérgica en la insuficiencia cardiaca y el componente de bloqueo α para reducir la vasoconstricción periférica.

Nitroprusiato: el vasodilatador equilibrado prototípico

El nitroprusiato es un donante de NO que vasodilata por formación de monofosfato de guanosina (GMP por sus siglas en inglés) cíclica en el tejido vascular (figura 6-6). El nitroprusiato de sodio intravenoso continúa como el vasodilatador de referencia para la insuficiencia cardiaca izquierda grave de bajo gasto, siempre que la presión arterial sea razonable, ya que actúa rápidamente y tiene un efecto equilibrado sobre la pre y la poscarga (ver figura 2-3), lo cual dilata tanto arteriolas como venas. El nitroprusiato, un agente ultra rápido, parece particularmente útil para aumentar el trabajo del movimiento del LV en la insuficiencia cardiaca refractaria severa aguda causada por regurgitación mitral o aórtica. También se observan mejoras hemodinámicas y clínicas en pacientes con insuficiencia grave de bombeo que complica el AMI, en la insuficiencia cardiaca después de la cirugía cardiaca y en pacientes con exacerbación aguda de insuficiencia cardiaca crónica. Debido a la necesidad de un monitoreo cuidadoso y continuo y su sensibilidad a la luz, así como el riesgo de toxicidad por cianuro,⁴² el nitroprusiato se está reemplazando en la insuficiencia cardiaca aguda sobre crónica por nitratos, y en crisis hipertensivas por nicardipina, fenoldopam o labetalol intravenoso (ver tabla 7-4). No obstante, en muchos centros especializados de insuficiencia cardiaca, el nitroprusiato sigue siendo un agente de uso frecuente, apoyado por los resultados de un estudio no aleatorizado en 175 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada aguda y un índice cardiaco de 2 L/min/m² o menos, admitidos para terapia intensiva que incluía fármacos vasoactivos. Los pacientes tratados con nitroprusiato presentaron una mejoría hemodinámica mayor y menores tasas de mortalidad por todas las causas que los pacientes de control.⁴³

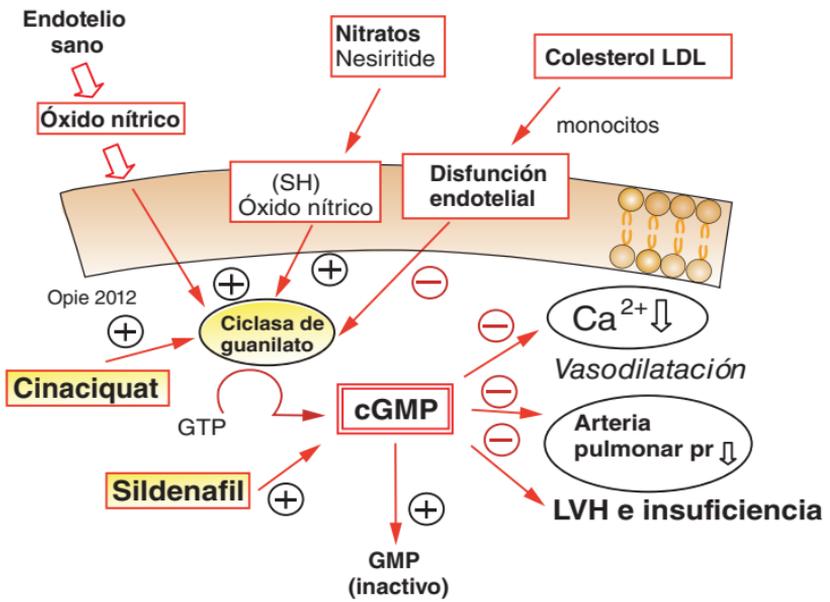


Figura 6-6 El óxido nítrico, el nitroprusiato y el nesiritide estimulan la ciclasa de guanilato para formar monofosfato de guanosina cíclica con propiedades vasodilatadoras. Observe el posible papel del sildenafil y de los compuestos relacionados (ver figura 2-6). *cGMP*, monofosfato de guanosina cíclica; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *LVH*, hipertrofia ventricular izquierda; *SH*, sulfhidril. (Figura © L.H. Opie, 2012).

Propiedades, precauciones y toxicidad de cianuro. Con la infusión de nitroprusiato, la respuesta hemodinámica (vasodilatación directa) comienza en cuestión de minutos y se detiene rápidamente. El nitroprusiato administrado por vía intravenosa se convierte en cianmetemoglobina y cianuro libre en los glóbulos rojos; el cianuro libre se convierte entonces en tiocianato en el hígado y se elimina por los riñones (vida media de 7 días). Se debe evitar la extravasación. La mezcla en solución salina normal (evitar soluciones alcalinas) debe estar recién hecha y protegida de la luz durante la infusión; debe desecharse cuando tiene 4 horas de edad, o antes si está descolorida. La toxicidad es un problema especial con el nitroprusiato, especialmente cuando se administra en dosis altas o durante largos períodos y, especialmente si hay insuficiencia hepática o renal para limitar el metabolismo del cianuro y la excreción de los productos finales.

Toxicidad por cianuro: la acumulación de cianuro puede destruir las células mediante la inhibición del metabolismo oxidativo, lo cual conduce al metabolismo anaeróbico con acidosis láctica. Esta secuencia es potencialmente mortal. Pese a ello, este último puede ser un evento terminal más relacionado con una falla circulatoria. El cuadro clínico es variable y oscila entre dolor abdominal y muerte inexplicable. Las características del sistema nervioso son prominentes e incluyen estado mental alterado, encefalopatía inexplicable, lesiones focales, convulsiones (apoplejía con cianuro) e incluso muerte cerebral.⁴² La toxicidad del cianuro puede evitarse (1) al mantener la dosis de infusión tan baja y tan corta como sea posible, y no más de 10 minutos en la dosis máxima en el tratamiento de la hipertensión grave; (2) al mantener la sospecha clínica; (3) al dar tiosulfato sódico concomitante; y (4) al buscar evidencia indirecta de toxicidad como el aumento del lactato sanguíneo y los niveles de tiocianato de sangre. Con este último, a veces se puede usar nitroprusiato de baja dosis durante 3 días cuando se usa este agente como un puente para un dispositivo de asistencia mecánica o para el trasplante (ver “Nitroprusiato: dosis, indicaciones y contraindicaciones” más adelante en este capítulo). A pesar de esto, los niveles de tiocianato solo reflejan de forma indirecta la toxicidad del cianuro y dan una guía imperfecta. La toxicidad del tiocianato es otro peligro (nivel tóxico de tiocianato 100 mcg/mL). El tiocianato es relativamente no tóxico, pero puede llegar a serlo en presencia de insuficiencia renal, lo cual presenta una variedad de caracterís-

ticas gastrointestinales (GI por sus siglas en inglés) y del nervio central, algunas de las cuales se cubren con la toxicidad del cianuro.

Nitroprusiato: dosis, indicaciones y contraindicaciones. La dosis habitual es de 0,5 a 10 mcg/kg/min, pero la infusión a la máxima velocidad no debe durar más de 10 minutos. El prospecto indica que, a menos que se utilice de forma breve y a velocidades muy bajas (<2 mcg/kg/min), el cianuro tóxico puede alcanzar niveles potencialmente letales. La velocidad de infusión necesita una valoración cuidadosa frente a la BP, la cual debe monitorearse continuamente para evitar el exceso de hipotensión, que puede ser mortal. En el tratamiento de la hipertensión grave, el prospecto previene que si la presión arterial no se ha controlado adecuadamente después de 10 minutos de infusión a la dosis máxima, el fármaco debe detenerse de manera inmediata. Por el contrario, el nitroprusiato no debe retirarse abruptamente durante el tratamiento de la insuficiencia cardiaca debido al peligro de hipertensión de rebote.

Las indicaciones incluyen las siguientes situaciones: (1) insuficiencia cardiaca crónica aguda severa, especialmente con la enfermedad de la válvula regurgitante, para “rescatar” al paciente o para actuar como un puente para el trasplante o un dispositivo de asistencia mecánica; (2) en crisis hipertensivas (ver tabla 7-4); (3) en la disección del aneurisma; (4) para hipotensión controlada en anestesia (dosis máxima 1,5 mcg/kg/min); y (5) después de la cirugía de bypass coronario, cuando los pacientes por lo general tienen hipertensión reactiva a medida que se elimina la hipotermia, de manera que el nitroprusiato o los nitratos pueden administrarse durante 24 horas, siempre que la hipotensión no sea un problema. *Las contraindicaciones* son las siguientes: hipotensión preexistente (sistólica <90 mm Hg, diastólica <60 mm Hg). Todos los vasodilatadores están contraindicados en la enfermedad cardiaca valvular obstructiva severa (estenosis aórtica o mitral o pulmonar, o cardiomiopatía obstructiva). Inesperadamente, el nitroprusiato monitoreado cuidadosamente puede mejorar el gasto cardiaco en la estenosis aórtica muy estrecha con insuficiencia cardiaca severa, lo cual actúa como un puente hacia la válvula de reemplazo y muestra que un aumento de la resistencia vascular total contribuye a la carga en el sufrimiento del ventrículo izquierdo.⁴⁴ El AMI no es una contraindicación, siempre que se evite el exceso de hipotensión. El nitroprusiato está contraindicado en la insuficiencia hepática o renal porque la depuración de los metabolitos tóxicos está deprimida.

Efectos secundarios del nitroprusiato. Los efectos secundarios del nitroprusiato, además de la toxicidad del cianuro, son los siguientes. El tratamiento excesivo puede causar una caída excesiva de la presión diastólica final del LV, hipotensión grave e isquemia miocárdica. La fatiga, las náuseas, los vómitos y la desorientación causados por la toxicidad tienden a surgir especialmente cuando el tratamiento continúa por más de 48 horas. En pacientes con insuficiencia renal, el tiocianato se acumula con altas dosis de infusiones y puede producir hipotiroidismo después de una terapia prolongada. La hipoxia puede ser el resultado de un aumento de la disfunción de perfusión de ventilación con vasodilatación pulmonar.

Tratamiento de la toxicidad del cianuro. Primero, esté atento para evitar la toxicidad del cianuro. Suspenda la infusión una vez que se sospeche el diagnóstico (los niveles de tiocianato en sangre son solo una guía indirecta). Administre solución de nitrito de sodio al 3% a menos de 2,5 ml/min a una dosis total de 10 a 15 ml/min, seguida de una inyección de tiosulfato sódico, 12,5 g en 50 ml de agua dextrosa al 5% durante 10 min. Repita si es necesario con la mitad de estas dosis.

Nitratos

Los nitratos se utilizan ahora en la terapia de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (ver capítulo 2, página 50). Funcionan al aumentar el GMP cíclico vascular vasodilatador. Su principal efecto es la dilatación venosa en lugar de la dilatación arteriolar, por lo cual es más adecuado para pacientes con presión capilar pulmonar elevada y características clínicas de congestión pulmonar. Los

nitratos producen una “flebotomía farmacológica”. Por lo general, los nitratos intravenosos se eligen en lugar del nitroprusiato para el edema pulmonar agudo de MI debido a la amplia experiencia con nitratos en ensayos grandes. Además de actuar como vasodilatadores, los nitratos pueden oponerse a los nocivos efectos estimulantes del crecimiento de la noradrenalina, aumentados en la insuficiencia cardíaca, en los miocitos cardíacos y en los fibroblastos.⁴⁵ Como se observó anteriormente, los nitratos intravenosos demostraron ser superiores a los diuréticos solos en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo.¹⁵ En el ensayo VMAC, dosis muy bajas de nitroglicerina intravenosa no mostraron diferencias significativas con respecto al placebo en el alivio temprano de la disnea o en la reducción de la presión capilar pulmonar (PCWP por sus siglas en inglés).⁴⁶ Sin embargo, un pequeño análisis de subgrupos de VMAC en el cual la nitroglicerina se ajustó de manera más agresiva,⁴⁷ demostró que la dosis más alta de nitroglicerina intravenosa mejoró significativamente la PCWP, aunque la taquifilaxia era evidente a las 24 horas.⁴⁷ La nitroglicerina intravenosa es probablemente subutilizada en Estados Unidos. Cuando se administra para la insuficiencia cardíaca aguda, las dosis iniciales deben ser de 20-40 mcg/min con un ajuste de aumento rápido cada 5-10 minutos hasta el efecto hemodinámico o sintomático deseado de hasta aproximadamente 200 mcg/min. Los principales efectos secundarios son dolor de cabeza e hipotensión, ambos de los cuales responden a la disminución o detención de la infusión.

Nesiritide

El nesiritide es el primero de una nueva clase de fármacos NP terapéuticos pendientes de aprobación en Estados Unidos. Es una preparación recombinante del péptido natriurético tipo B humano idéntico a la hormona endógena producida por los ventrículos en respuesta al aumento del esfuerzo de la pared y la sobrecarga de volumen. En un estudio temprano, el nesiritide, cuando se agregó a la terapia estándar de insuficiencia cardíaca aguda por diuréticos intravenosos u orales, dio un mayor alivio de la disnea que la nitroglicerina.⁴⁶ El nesiritide aumentó la frecuencia de flujo espiratorio máximo con tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda durante las primeras 24 horas.⁴⁸

Un metaanálisis de cinco estudios en 2005 aumentó el riesgo de empeoramiento de la función renal,⁴⁹ así como el aumento de la mortalidad.⁵⁰ El ensayo definitivo aleatorizado (ASCEND-HF) comparó nesiritide con placebo además de la terapia estándar en 7.141 pacientes y mostró que los pacientes tratados con nesiritide presentaron una mejoría mínima en la disnea y ningún efecto beneficioso en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o muerte en 30 días. Aunque hubo un aumento de la incidencia de hipotensión sintomática en el grupo nesiritide, no hubo diferencias en las tasas de empeoramiento de la función renal.⁵¹

Vasodilatadores de investigación

Dado el papel central de la terapia vasodilatadora en la insuficiencia cardíaca aguda, ha habido un considerable entusiasmo por desarrollar otros tipos de terapias vasodilatadoras, que incluyen otros NP quiméricos (por ejemplo, cenderitida) y activadores o estimuladores solubles de ciclasa de guanilato (por ejemplo, cinaciguat). Otro agente investigativo novedoso es la relaxina, una neurohormona pleiotrópica con efectos vasodilatadores y potencialmente renoprotectores, que tuvo resultados alentadores en estudios iniciales⁵² y actualmente se encuentra en ensayos de fase III.⁵³

Vasopresina y “vaptanos”

Receptores de vasopresina. La vasopresina, u hormona antidiurética (ADH por sus siglas en inglés), se sintetiza en el hipotálamo y es crucial para la osmorregulación, el tono cardiovascular y la homeostasis (figura 6-7). Estudios clínicos previos han destacado el papel de la vasopresina y sus análogos en la reanimación cardiopulmonar (CPR por sus siglas en inglés), el shock séptico y la hipotensión intraoperatoria.^{54,55} Recientemente, el énfasis se ha desplazado hacia el síndrome de hipersecreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH por sus siglas en inglés), según lo revisado por Gassanov y colegas.⁵⁶

La ADH se libera en respuesta al aumento de la osmolaridad plasmática, la

VASOPRESINA Y HF AGUDA

Opie 2012

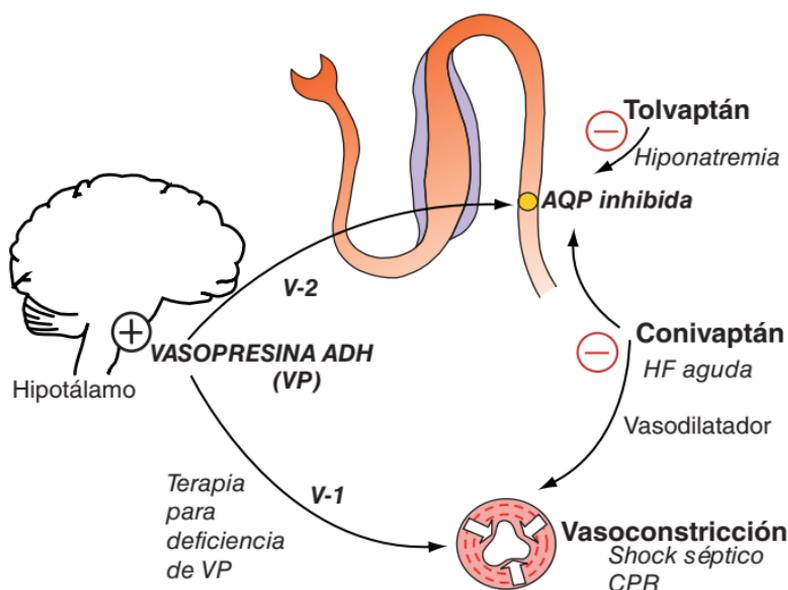


Figura 6-7 Vasopresina e insuficiencia cardiaca. Observe el uso de agonistas V-1 para tipos seleccionados de insuficiencia cardiaca aguda, y de antagonistas V-2 para la inhibición de la acuaporina (AQP) y la vasodilatación. ADH, hormona antidiurética; AQP, acuaporina; CPR, reanimación cardiopulmonar. (Figura © L.H. Opie, 2012).

disminución de la presión arterial y la reducción del llenado cardiaco. La ADH humana contiene arginina, y se llama *vasopresina arginina* (AVP por sus siglas en inglés) para distinguirla de otros análogos de la vasopresina. Se han identificado tres subtipos de receptores de vasopresina: V_1 , V_2 y V_3 . Los receptores V_1 son proteínas acopladas a G que operan a través de la vía de señalización de fosfoinosítido, lo cual provoca la liberación de calcio intracelular y la vasoconstricción. Los receptores V_2 también están acoplados a proteínas G, pero actúan vía ciclasa adenilil, al usar el cAMP como mensajero secundario. Los receptores V_2 se encuentran en los túbulos renales y median la retención de agua. Los receptores V_3 en la glándula pituitaria anterior están asociados con la liberación de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) y no se discuten aquí.

En la actualidad, no se han relacionado específicamente las enzimas con la formación o degradación de la vasopresina. Por lo tanto, la mayor parte de la investigación sobre la manipulación farmacológica de la vasopresina se ha centrado en identificar los agonistas y antagonistas de los receptores de la vasopresina (ver figura 6-4).

Efectos de la vasopresina arginina en el tono vascular. La administración intravenosa de AVP tiene un inicio rápido (minutos) y se distribuye rápidamente desde el plasma hasta el volumen extracelular. La mayor parte de la depuración ocurre como resultado del metabolismo del hígado y del riñón, y una pequeña porción de la depuración se debe a la eliminación renal. La vida media es breve (4-20 minutos), y por tanto la AVP debe administrarse como una infusión intravenosa continua para mantener los efectos fisiológicos. Los efectos del sistema de vasopresina se mitigan cuando el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina (RAS por sus siglas en inglés) y los sistemas neurohormonales están intactos. La liberación de AVP parece estar más estrechamente relacionada con el mantenimiento del volumen circulante de sangre que con la preservación de la presión arterial. Los aumentos severos en los niveles plasmáticos de AVP usualmente ocurren con hipotensión profunda, shock hemorrágico y paro cardiaco. No obstante, se han notificado niveles comparativamente bajos de AVP en pacientes con shock séptico y en donantes de órganos hemodinámicamente inestables, lo cual sugiere que pueden existir estados clínicos de “deficiencia relativa de vasopresina” y que estos pueden responder a la administración exógena de vasopresina. Por lo tanto, la AVP se ha introducido recientemente en la prác-

tica clínica como un vasopresor para varios entornos específicos: hipotensión intraoperatoria, shock vasodilatador, shock séptico y durante la CPR (ver más adelante). Los resultados adversos han incluido isquemia GI, isquemia renal, disfunción biventricular,⁵⁷ índice cardiaco reducido, reducción del suministro total de oxígeno y menor consumo de oxígeno.

Vasopresina arginina para el shock y la reanimación cardiopulmonar. Tanto en modelos humanos como en animales, la administración de AVP exógena durante la CPR da lugar a una mayor presión de perfusión coronaria y a mejores resultados de reanimación. La vasopresina es superior a la epinefrina al aumentar el flujo sanguíneo de órganos vitales y mejorar los resultados de la reanimación. Las guías de manejo anteriores de la American Heart Association (AHA) para la CPR recomendaban la repetición de bolos de 1 mg de epinefrina o la sustitución de la primera o segunda dosis de epinefrina por un bolo de 40 U de vasopresina, o el uso de vasopresina preferentemente por asistolia (ver séptima edición, figuras 12-10 y 12-11). La AVP se ha utilizado para tratar la hipotensión después de la circulación extracorpórea, lo cual parece asociarse con bajos niveles circulantes de vasopresina. En dosis de 0,1 U/min, la vasopresina mejora el shock poscardiotomía en adultos y niños.

Vaptanos para la hiponatremia. Dos antagonistas de la vasopresina (“vaptanos”) están ahora en el mercado para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica (Europa) o euvolémica e hipervolémica (Estados Unidos): conivaptán para uso intravenoso y tolvaptán para uso oral. Ambos fármacos están aprobados para (1) el tratamiento de la hiponatremia causada por el SIADH, y (2) la hiponatremia causada por CHF y cirrosis hepática.⁵⁸ Gross y Wagner plantean tres preguntas.⁵⁹ (1) ¿Estos fármacos disminuyen la alta mortalidad asociada con la hiponatremia? (2) ¿Es justificable utilizarlos para prevenir la recaída de la hiponatremia en la SIADH crónica? (3) ¿Puede justificarse el costo de la terapia crónica con vaptano? Ellos comentan que el régimen óptimo de vaptano (dosis, momento de los controles) para tratar la SIADH no está establecido actualmente, ni es el mejor procedimiento para evitar la corrección excesivamente rápida de la hiponatremia crónica. Por lo tanto, estos autores “dudan en considerar a los vaptanos como un tratamiento de elección (incluso) para las hiponatremias apropiadas”.

Conivaptán para la hiponatremia en la insuficiencia cardiaca. El conivaptán (Vaprisol) es un antagonista del receptor renal V_2 aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la *hiponatremia euvolémica* (sodio sérico <135 mEq/L) en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca subyacente. El beneficio clínico esperado de la elevación del sodio en suero podría compensar el aumento del riesgo de eventos adversos, estos incluyen flebitis en el sitio de infusión, hipopotasemia, cefalea y déficits neurológicos (por la corrección excesivamente rápida de la hiponatremia), aunque esta hipótesis no se ha demostrado de forma adecuada en ensayos clínicos. Dosificación del conivaptán: una dosis de carga intravenosa de 20 mg durante 30 minutos es seguida, si es necesario, por una infusión intravenosa continua de 20 mg durante 24 horas. Esto puede ajustarse a 40 mg/día si el sodio en suero no aumenta a la frecuencia deseada.

Tolvaptán para la hiponatremia en la insuficiencia cardiaca. El tolvaptán (15-60 mg diarios) es un antagonista oral de V_2 que aumentó el sodio en suero en los días 4 y 30 de la administración en el estudio SALT.⁶⁰ En los pacientes con insuficiencia cardiaca con signos de sobrecarga de volumen y con una dieta baja en sodio, la monoterapia con tolvaptán, sin terapia concomitante con diuréticos de asa, redujo el peso corporal en comparación con el placebo sin cambios adversos en los electrolitos séricos, mientras que las medicaciones previas incluían inhibidores de la ACE y β bloqueadores.⁶¹ A pesar de esto, en el estudio EVEREST, pese a la pérdida de peso beneficiosa a corto plazo y de una ligera mejoría de la disnea,⁶² no hubo beneficio a largo plazo sobre la mortalidad o la morbilidad en la insuficiencia cardiaca.⁶³ La indicación aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) es para la hiponatremia (<125 mEq/L) que es sintomática y resistente a la restricción de líquidos. La caja negra advierte contra una corrección demasiado rápida que puede causar desmielinización osmótica.

Otros vaptanos. Otros vaptanos incluyen mozavaptán, lixivaptán y satavaptán, todos ellos actúan sobre el receptor V_2 .

Orientaciones futuras

Además de los nuevos abordajes señalados anteriormente, actualmente están en desarrollo una serie de intrigantes orientaciones terapéuticas. Las terapias dirigidas hacia la cardioprotección y el *estado metabólico mejorado* del miocardio (por ejemplo, piruvato, etomoxir) están emergiendo como fármacos potenciales para la insuficiencia cardiaca aguda. El tratamiento con glucosa-insulina-potasio (GIK por sus siglas en inglés) se comparó con placebo en 217 pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico para estenosis aórtica crítica y evidencia de hipertrofia del LV.⁶⁴ El tratamiento con GIK redujo la incidencia del bajo gasto cardiaco (proporción de probabilidades, 0,22; $P = 0,0001$) y redujo el uso de inotrópico de 6 a 12 horas después de la operación (proporción de probabilidades, 0,30; intervalo de confianza [CI por sus siglas en inglés] de 95%, 0,15 a 0,60; $P = 0,0007$) y las biopsias del LV mostraron marcadores moleculares incrementados de cardioprotección (adenosina monofosfato quinasa, fosforilación de Akt y [O-GlcNAc]-ilación de acetilglucosamina N ligada a O de bandas de proteína seleccionadas). Se están llevando a cabo estudios a largo plazo con esta y otras terapias para proporcionar cardioprotección durante la insuficiencia cardiaca aguda. La *activación neurohumoral* incluye la activación del sistema inflamatorio y el sistema inmune, como lo sugieren los niveles elevados de proteína C reactiva, interleucina 6, y los niveles de activador del plasminógeno tisular, todos los cuales se correlacionaron con mortalidad a los 180 días.⁶⁵

Nuevos abordajes para incrementar el funcionamiento cardiaco

Como se ha indicado anteriormente, todos los inotrópicos e inodilatadores disponibles actualmente operan a través de un mecanismo que incrementa el cAMP y el calcio intracelular con aumentos resultantes de la frecuencia cardiaca, la demanda de oxígeno miocárdico con el consecuente aumento de isquemia, arritmias y muerte. Se han desarrollado múltiples abordajes nuevos para mejorar el rendimiento cardiaco de forma potencial sin estos inconvenientes. *Aliskiren*, el inhibidor directo de la renina, está bajo prueba en el estudio ASTRO-NAUT, la hipótesis es que se opondrá a las alteraciones neurohumorales anormales presentes en la insuficiencia cardiaca aguda.

La *activación directa de la miosina cardiaca* es un abordaje prometedor. Dos estudios en humanos informan de los efectos del activador de la miosina cardiaca, *mecarbil omecamtiv*, en voluntarios o en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. El primer estudio en humanos (34 hombres sanos) mostró aumento de la función sistólica del LV altamente dependiente de la dosis en respuesta al mecarbil omecamtiv intravenoso y apoyó el uso clínico potencial del fármaco en pacientes con insuficiencia cardiaca.³⁹

En un artículo asociado en 45 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica estable y controlada, el mecarbil omecamtiv intravenoso dio aumentos dependientes de la concentración en el tiempo de inyección del LV (hasta 80 ms) y en el volumen sistólico (hasta 9,7 ml), con una pequeña caída de la frecuencia cardiaca (hasta 2,7 latidos por minuto; $p < 0,0001$ para las tres medidas). Actualmente se está realizando un estudio de determinación de la dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ATOMIC-AHF), y la alta biodisponibilidad del mecarbil omecamtiv oral indica un uso potencial en la administración oral crónica.⁴⁰

Otros potenciales nuevos mecanismos inotrópicos incluyen la inhibición del ATPase de fosfato y sodio con activación SERCA (istaroxime), activación SERCA con vasodilatación (donadores de nitroxilo tales como CXL-1020), estabilización del receptor de rianodina (S44121) y modulación energética (etomoxir, piruvato).⁴¹

Shock cardiogénico

En el shock cardiogénico los principales objetivos son la reducción de la carga, la preservación de la función cardiaca y el mantenimiento de una BP óptima para promover la perfusión renal. Se busca la reducción de la precarga mediante la reducción urgente de la presión capilar pulmonar y la presión del llenado

auricular derecho, junto con un efecto inotrópico positivo. Al depender de la BP, la poscarga podría tener que reducirse por vasodilatación, o aumentarse a veces por la vasoconstricción periférica. Estos objetivos se pueden lograr mediante una variedad de inotrópicos intravenosos que incluyen dopamina, dobutamina, milrinona y otros. Algunos de estos, como dosis altas de dopamina y norepinefrina, causan vasoconstricción mediada por α para aumentar la BP en estados de shock. Los dilatadores inotrópicos, como la milrinona y la dosis baja de dopamina, tienen un componente vasodilatador prominente a su acción inotrópica que se desea si la BP está relativamente bien mantenida. El shock cardiogénico tiene un mal pronóstico, a pesar del uso de cualquiera o de muchos tratamientos con fármacos. Los sistemas de asistencia como el bombeo intraaórtico con balón (ensayo IABP-SHOCKII) son cada vez más usados y están bajo ensayo.

Insuficiencia cardiaca crónica

La insuficiencia cardiaca crónica difiere de la insuficiencia aguda en el énfasis de la terapia. En la insuficiencia cardiaca aguda, el objetivo es proporcionar un alivio sintomático inmediato y rescatar al paciente de una muerte cardiorrespiratoria inminente y a corto plazo mediante la optimización del estado hemodinámico y neurohormonal, y prevenir el daño agudo del miocardio, renal y de otros órganos. El énfasis está en los agentes administrados por vía intravenosa. En la insuficiencia cardiaca crónica, los objetivos son prevenir el daño crónico progresivo al miocardio (prevención), prevenir o revertir la ampliación del corazón (remodelación inversa), mejorar la calidad de vida mediante el alivio de los síntomas y prolongar la vida. La reducción de la hospitalización es una meta importante para los proveedores de salud, ya que es el principal determinante del costo relacionado con el manejo de la insuficiencia cardiaca. El origen de los síntomas en la insuficiencia cardiaca crónica todavía no se entiende bien.

Los ensayos esenciales sucesivos han establecido, en primer lugar, la naturaleza incapacitante de la CHF convencionalmente tratada si se deja que siga su curso natural y, segundo, que ciertos agentes pueden reducir parcialmente el aumento de la mortalidad. Los fármacos más eficaces actúan en gran parte al modular las respuestas neurohormonales en la insuficiencia cardiaca (ver figura 5-8). Los fármacos clave son diuréticos, inhibidores de la ACE, β bloqueadores, inhibidores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB por sus siglas en inglés), así como la combinación de hidralazina y nitratos en pacientes seleccionados. Los diuréticos proporcionan alivio sintomático de la sobrecarga de líquidos. Un segundo grupo de fármacos comprende agentes que tienen efectos inotrópicos positivos y generalmente aumentan los niveles de cAMP y de calcio celular, que tienden a aumentar la mortalidad. La mayoría de estos agentes aumentan la mortalidad en la insuficiencia cardiaca crónica, probablemente como resultado del empeoramiento del daño miocárdico, la promoción de la apoptosis y la arritmogénesis. La digoxina tiene características de ambos grupos, ya que inhibe la respuesta neurohumoral y tiene un efecto inotrópico positivo. Estas propiedades podrían explicar por qué tuvo un efecto neutral total sobre la mortalidad en algunos estudios.

Terapia de la insuficiencia cardiaca severa crónica

Cuando la fase aguda ha terminado, el paciente generalmente se deja con insuficiencia cardiaca crónica severa, la cual requiere una política de manejo diferente. Esa política es casi la misma que en pacientes que presentan inicialmente insuficiencia cardiaca crónica. El diagnóstico debe establecerse con certeza, determinar los factores causales, identificar y tratar la enfermedad concomitante, y evaluar la gravedad de los síntomas y realizar el pronóstico. La terapia sintomática está dirigida a lograr una diuresis óptima para tratar o prevenir la retención de sodio y agua. La intención es restaurar a la normalidad los volúmenes de líquidos corporales y la distribución, y no sobredosificar al paciente. La respuesta neurohumoral sin ventajas es inhibida por la inhibición de la ACE, los ARB, el bloqueo β y los inhibidores de la aldosterona (espironolactona o eplerenona) (ver figura 5-8). La digoxina puede utilizarse para el control de la frecuen-

cia cardíaca en la fibrilación auricular y puede contribuir al ritmo sinusal al actuar como un agente simpaticoinhibitorio (pero vea las principales reservas en “Digoxina en perspectiva” más adelante en este capítulo). Los fármacos se deben utilizar en las dosis más bajas eficaces en los ensayos principales.

Tendencias actuales. Aunque el miocardio podría estar en gran parte destruido, aún es posible mejorar los síntomas con una mezcla acertada de diuréticos, inhibición de la ACE, bloqueo β adrenérgico, espironolactona-eplerenona, ARB y vasodilatadores tales como isosorbide-hidralazina para pacientes seleccionados (ver figuras 2-7 y 6-10). En general, la estrategia es descansar el miocardio débil y evitar la estimulación. Los fármacos tales como los inhibidores de la ACE, los β bloqueadores, la espironolactona-eplerenona y la isosorbide-hidralazina mejoran el pronóstico, mientras que los diuréticos alivian la retención de líquidos y la disnea, y otros pueden ser dañinos (tabla 6-4). El cambio reciente más significativo a la terapia de insuficiencia cardíaca crónica es la adición creciente de bloqueadores de aldosterona después de los inhibidores de la ACE y los β bloqueadores. La ivabradina puede estar emergiendo como otra terapia adicional importante por encima del régimen máximo de tres fármacos tolerado. Se están investigando otros varios abordajes, que incluyen terapias metabólicas (por ejemplo, perhexilina y trimetazidina) y sildenafil (ver figura 6-6). Los avances recientes en los dominios de dispositivo y terapia génica están fuera del alcance de este capítulo.

Terapia progresiva. La terapia progresiva puede contrarrestar la evolución descendente completa de la insuficiencia cardíaca progresiva al acoplar los fármacos con la fase de insuficiencia cardíaca (tabla 6-5). La etapa A es en gran medida preventiva. La etapa B añade una inhibición neurohumoral más activa. La etapa C incluye la terapia diurética, los inhibidores de la aldosterona, la estimulación biventricular (terapia de resincronización cardíaca [CRT por sus siglas en inglés]) y los desfibriladores implantables (ICD por sus siglas en inglés) (ver figura 8-16). La intervención aumenta en la etapa D para incluir dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD por sus siglas en inglés) y trasplante de corazón, con el aumento de la exploración de la terapia de células madre.

Insuficiencia cardíaca: detalles de la terapia

Medidas generales y modificación del estilo de vida. Las medidas generales y la modificación del estilo de vida incluyen la restricción de sal, la restricción de agua en presencia de mala perfusión renal y la aspirina.⁶⁶ La warfarina dio beneficio general similar, con una mejor reducción del accidente cerebrovascular con el costo de más hemorragia GI. Aunque el reposo en cama periódico puede ser necesario para lograr una diuresis óptima (el paciente regresa a la cama durante 1 a 2 horas de reposo en reposo después de tomar el diurético), en principio se debe mantener la actividad física; hay una fuerte evidencia de que debe emprenderse un programa de rehabilitación de ejercicios si es posible.⁶⁷ El entrenamiento durante 12 meses en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica bien tratada, de edad mediana de 59 años, se asoció con reducciones moderadas del 11% al 15% tanto para la mortalidad total como para hospitalización y mortalidad cardiovascular o insuficiencia cardíaca a los 30 meses.⁶⁸ Hubo reducciones moderadas similares en el estado de salud reportado por el paciente.⁶⁹ Uno de los métodos más rentables de los nuevos abordajes de la CHF es la *intervención domiciliar* de una enfermera cardíaca, que reduce la hospitalización y mejora la supervivencia libre de eventos.⁷⁰ Tales visitas de enfermería en casa dan consejos y apoyo, y supervisan la terapia con fármacos, que a menudo es muy compleja en la insuficiencia cardíaca avanzada. Otro ejemplo del valor de una excelente enfermería es el programa multidisciplinario de manejo de la insuficiencia cardíaca coordinado por la enfermera que reduce el riesgo de mortalidad y los marcadores sustitutos del bienestar.⁷¹

Se debe dar orientación sobre la inmunización contra la gripe, el consumo de alcohol, el cese del tabaquismo, la actividad sexual, la dieta, las interacciones medicamentosas, el ejercicio, el viaje en avión, el estilo de vida y los factores de riesgo. *La anemia* se reconoce ahora como un factor pronóstico de riesgo ad-

Tabla 6-4

Insuficiencia cardiaca crónica: fármacos que reducen la mortalidad, mejoran los síntomas o pueden hacer daño

Reducen la mortalidad; deben intentar usarse

1. Inhibidores de la ACE o ARB
2. β bloqueadores
3. Espironolactona o eplerenona
4. Isosorbide-hidralazina (bien probado en pacientes de raza negra)

Mejoran los síntomas; usarlos de acuerdo al criterio clínico

1. Diuréticos
2. Nitratos
3. Hierro para la anemia
4. Agentes metabólicamente activos (si están disponibles: trimetazidina, perhexilina)
5. Ivabradina

Pueden causar daño; usarlos de forma precavida después de la debida consideración

1. Inotrópicos y dilatadores inotrópicos
2. Antiarrítmicos, excepto los β bloqueadores y la amiodarona
3. Bloqueadores de los canales de calcio
4. Digoxina, después de comprobar los niveles de potasio y creatinina, solo en dosis bajas con niveles de sangre objetivo de 0,65-1,3 nmol/L (0,5-1 ng/mL). La dosis alta de digoxina, con niveles sanguíneos de 1,3 a 2,6 nmol/L (1-2 ng/mL), previamente aceptable, ya no lo es.

ACE, enzima convertidora de la angiotensina; ARB, bloqueador del receptor de angiotensina.

Tabla creada por P.J. Commerford, modificada por L.H. Opie.

Tabla 6-5

Tratamiento recomendado por la ACC-AHA para la HF crónica

ESTADIO A:

- Tratar la hipertensión
- Dejar de fumar
- Tratar los lípidos
- Ejercicio
- Desalentar la ingesta de alcohol y el consumo ilícito de drogas
- Inhibidores de la ACE o ARB

↓ La enfermedad cardiaca estructural se desarrolla

ESTADIO B:

- Terapia de estadio A
- Inhibidores de la ACE o ARB
- β bloqueadores

↓ Los síntomas de insuficiencia cardiaca se desarrollan

ESTADIO C:

- Terapia de estadio A
- Diuréticos
- Inhibidores de la ACE o ARB
- β bloqueadores
- Digoxina
- Antagonista de la aldosterona
- Hidralazina, nitratos
- Restricción de sal
- Estimulación biventricular, ICD

↓ Síntomas refractarios en reposo

ESTADIO D:

- Terapia en estadio C
- Dispositivos de asistencia mecánica
- Trasplante de corazón
- Infusiones inotrópicas continuas
- Cuidado de hospicio

ACC, American College of Cardiology; ACE, enzima convertidora de la angiotensina; AHA, American Heart Association; ARB, bloqueador de los receptores de la angiotensina; HF, insuficiencia cardiaca; ICD, desfibrilador cardiaco implantable.

verso⁷² y puede justificar la terapia, ya que los ensayos en curso evaluarán el beneficio de los agentes estimulantes de la eritropoyetina y del hierro (ver más adelante).

Dosis diuréticas. Las dosis diuréticas deben ajustarse cuidadosamente para dirigir el curso entre el alivio óptimo del edema y el exceso de diuresis, la poliduria, los trastornos iónicos y la azoemia prerrenal. En los adultos mayores, el uso excesivo de diuréticos puede provocar cansancio y fatiga. De acuerdo con el principio del bloqueo secuencial con nefrona (ver figura 4-2), normalmente se requiere una terapia diurética combinada y, por lo general, es más cómoda para los pacientes. En aquellos pacientes inusuales que tienen insuficiencia cardíaca grave con reducción importante de la tasa de filtración glomerular (GFR por sus siglas en inglés: menor a 15 a 20 ml/min), se usan altas dosis de furosemida sola o más frecuentemente combinadas con un diurético tiazídico. En caso de sobrecarga severa de líquidos, los diuréticos de asa intravenosos se pueden utilizar con más frecuencia.^{8,73} La metolazona es un potente diurético usado en casos resistentes difíciles. Los diuréticos ahorradores de potasio, como espironolactona y eplerenona, normalmente se combinan con los diuréticos que no ahorran potasio. En pacientes resistentes a los diuréticos, compruebe primero si existen fármacos interactivos, especialmente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ver figura 4-5). La furosemida oral tiene características de absorción variable y en ocasiones el paciente puede beneficiarse de un cambio en la torsemida mejor absorbida.⁷⁴

β bloqueadores. Históricamente después de los inhibidores de la ACE, los β bloqueadores han reducido sustancialmente la mortalidad. La terapia estándar para la insuficiencia cardíaca son los diuréticos, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS por sus siglas en inglés) y los β bloqueadores. En la insuficiencia cardíaca temprana el bloqueo β puede considerarse como tratamiento temprano, incluso antes de un inhibidor de la ACE,^{75,76} la lógica es que la adaptación neurohumoral más temprana es una estimulación adrenérgica inducida por barorreflejo (ver figura 5-8). Los agentes específicos probados en la insuficiencia cardíaca crónica son el bisoprolol (CIBIS I y II), el succinato de metoprolol (MERIT-HF) y el carvedilol (estudio estadounidense de Carvedilol, estudio de Australia y Nueva Zelanda, COPERNICUS y CAPRICORN), con las dosis dadas en tabla 1-2. El nebivolol administrado a adultos mayores en insuficiencia cardíaca redujo la hospitalización, pero no la mortalidad.⁷⁷ Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y función sistólica del LV significativamente reducida deben considerarse para un β bloqueador. El paciente debe estar hemodinámicamente estable cuando se inicia el tratamiento. El bloqueo β no es un tratamiento de “rescate” para una insuficiencia cardíaca más grave. Incluso los pacientes de clase IV se pueden beneficiar sustancialmente de un β bloqueador con morbilidad y mortalidad mejoradas, específicamente del carvedilol (COPERNICUS).⁷⁸ Es esencial comenzar con una dosis muy baja del β bloqueador, y luego ajustar la dosis hacia arriba de forma lenta y constante durante muchas semanas. Los aumentos incrementales de la dosis no deben realizarse en menos de 2 semanas. Las dosis deben ajustarse a la dosis máxima tolerada hasta las dosis objetivo de los ensayos clínicos relevantes (ver tabla 1-3). Muchos pacientes pueden tener aumentos leves en la fatiga con el inicio de los β bloqueadores, pero este efecto es usualmente transitorio y con orientación y preparación apropiadas, generalmente se toleran bien.⁷⁹

¿Cuál β bloqueador? El β bloqueador adecuado permanece en debate, pero estamos impresionados con los datos positivos totales para el carvedilol,⁸⁰ esto incluye sus propiedades antioxidantes.⁸¹ En la actualidad, la terapia estándar es que se añade un β bloqueador al tratamiento anterior con un inhibidor de la ACE. Sin embargo, dado que las dosis crecientes de inhibidores de la ACE mejoraron las hospitalizaciones, pero tuvieron menos efecto sobre la mortalidad,⁸² mientras que el β bloqueador junto con los inhibidores de la ACE tuvieron efectos dramáticos en la reducción de la mortalidad, muchos médicos inician una dosis baja de inhibidor de ACE seguida de ajuste completo de un β bloqueador antes de subir el ajuste de dosis del inhibidor de la ACE. Además, algunas

evidencias emergentes sugieren que el orden de la terapia inicial con inhibidores de la ACE o bloqueadores puede no importar.⁷⁵

Reducción de la frecuencia cardiaca añadida: ivabradina. Las frecuencias cardiacas más altas son un factor de riesgo para los resultados adversos en la insuficiencia cardiaca.⁸³ La ivabradina es un inhibidor específico de primera clase de la corriente I_f del nodo sinusal, que disminuye selectivamente la frecuencia cardiaca sin efectos adversos miocárdicos, vasculares u otros conocidos fuera del objetivo. Este agente único permitió a los investigadores de SHIFT probar el efecto de la reducción de la frecuencia cardiaca en los resultados. En el estudio SHIFT de 6.558 pacientes, la ivabradina, añadida a la terapia estándar de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con una frecuencia cardiaca persistente de 70 bpm o más, redujo el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca (proporción de probabilidades [HR por sus siglas en inglés] 0,82; CI = 0,75-0,90, $p < 0,0001$) en comparación con el placebo, pero no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad cardiovascular o de todas las causas.⁸⁴ El ajuste de dosis de la ivabradina se elevó a un máximo de 7,5 mg dos veces al día. Los efectos secundarios fueron exceso de bradicardia en el 5% versus 1% en los pacientes con placebo; los efectos secundarios visuales (fosfenos) ocurrieron en el 3% de los pacientes versus el 1% con placebo.

En el editorial de *Lancet*, Teerlink expresó la preocupación de que a pesar de las advertencias de los investigadores de SHIFT, los médicos podrían estar tentados a sustituir la ivabradina por β bloqueadores o no ajustar agresivamente la terapia con β bloqueador antes de iniciar la ivabradina.⁸⁵ Los β bloqueadores han demostrado una notable mejoría en la supervivencia en muchos ensayos con reducciones del riesgo de mortalidad del 24% al 65%, mientras que la ivabradina no demostró una supervivencia mejorada en los 10.917 pacientes del ensayo BEAUTIFUL o en el ensayo SHIFT de 6.558 pacientes. Estos datos de ensayo sugieren que los β bloqueadores confieren un beneficio de supervivencia que puede no ser proporcionado por ivabradina. Solo el 23% de los pacientes en SHIFT estaban en la dosis objetivo y solo la mitad recibían 50% o más de la dosis objetivo de β bloqueador. En una reciente publicación de SHIFT, se observó que el efecto beneficioso de la ivabradina disminuyó progresivamente en los pacientes al incrementar las dosis iniciales del β bloqueador, de tal manera que en los 1.488 pacientes con la dosis objetivo del β bloqueador, no hubo beneficio de la ivabradina en el criterio de valoración combinado de mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 0,99, CI 0,79-1,24, $p = 0,91$) y sin duda ninguna indicación de un efecto beneficioso sobre la mortalidad por todas las causas (HR 1,08, 0,78-1,48, $p = 0,65$).⁸⁶ Por lo tanto, estamos de acuerdo en que la ivabradina solo debe considerarse en pacientes en quienes la terapia con β bloqueador se ha ajustado a la dosis máxima tolerada y que tienen una frecuencia cardiaca persistentemente elevada.

Frecuencia cardiaca y calidad de vida. En pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, una baja calidad de vida relacionada con la salud se asocia con un aumento de las tasas de muerte cardiovascular o de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca. En SHIFT, la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca con adición de ivabradina (alrededor de 10 bpm) se asoció con una mejor calidad de vida en comparación con el placebo ($P < 0,001$).^{87,88} Los resultados del estudio no ciego CARVIVA-HF sugieren que la ivabradina sola o en combinación con carvedilol es segura y efectiva para mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca en una terapia optimizada con inhibidores de la ACE.⁸⁹

Registro de ivabradina en la Unión Europea. El 16 de marzo de 2012, la Unión Europea extendió la indicación de ivabradina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de la clase II a la IV de la New York Heart Association (NYHA) con disfunción sistólica en pacientes con ritmo sinusal cuya frecuencia cardiaca es de 75 bpm o más, en combinación con la terapia estándar, esto incluye bloqueo β , o cuando los β bloqueadores están contraindicados o no se toleran.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: inhibidores de la ACE, ARB y bloqueo de la aldosterona. *El concepto clave es que los inhibidores de la ACE y los β bloqueadores deben usarse o al menos considerarse para su uso en todos los pacientes.* Estos deben ajustarse hacia arriba a las dosis usadas en ensayos clínicos, a menos que se manifieste hipotensión o síntomas tales como mareos. Cuando se introduce un inhibidor de la ACE por primera vez en un paciente que ya recibe diuréticos de alta dosis (y por lo tanto con una intensa activación de renina-angiotensina), primero se debe reducir la dosis de diuréticos y minimizar o evitar la hipotensión de primera dosis. Cuando un inhibidor de la ACE no se tolera debido a, por ejemplo, una tos severa, primero asegúrese de que el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca no sea la causa de la tos, preferiblemente con un reanálisis después de la resolución completa de la tos y luego cambie a un ARB en la base de tres grandes ensayos (CHARM, Val-HeFT y VALIANT, ver capítulo 5, página 201). El bloqueo de la aldosterona se está incrementando ahora como el siguiente paso para lograr la inhibición dual del RAAS. Deben tenerse en cuenta las advertencias de embarazo contra el uso de todos los bloqueadores del RAAS.

Empeoramiento de la función renal durante la inhibición del sistema de renina-angiotensina. En un editorial, Konstam señala: “es razonable concluir que la inhibición del RAS reduce la GFR a través de un mecanismo que no transmite un pronóstico adverso”, con base en el estudio SOLVD (Estudios de Disfunción Ventricular Izquierda), en el cual la reducción temprana en la GFR se asoció con un aumento de la mortalidad dentro del grupo de placebo, pero no en el grupo de enalapril.⁹⁰ Se observó un mayor beneficio de la supervivencia del enalapril versus el placebo en pacientes con empeoramiento temprano de la función renal, lo cual sugiere que “la reducción de la GFR es un marcador de mayor efecto inhibitor del RAS con un mayor beneficio de supervivencia resultante”. Por ello, la reducción moderada de la GFR podría ser un marcador de beneficio en lugar de daño.

Antagonismo de la aldosterona. *La espironolactona reduce la mortalidad en los pacientes de clase III y IV posAMI tratados de otra forma óptima.*^{91,92}

Eplerenona. La eplerenona *causa menos ginecomastia* que la espironolactona, aunque con cualquiera de los agentes añadidos a la inhibición de la ACE o la terapia con ARB, el paciente asmático necesita un monitoreo intenso. El estudio de eplerenona en la eficacia y supervivencia de la insuficiencia cardíaca posinfarto agudo del miocardio (EPHESUS por sus siglas en inglés) demostró que la adición de una dosis baja de eplerenona antagonista del receptor de mineralocorticoides a la terapia médica estándar en pacientes con AMI e insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del LV mejoró la supervivencia en un 15%, con reducciones en la muerte cardiovascular, muerte súbita y hospitalización por insuficiencia cardíaca.⁹² En EPHESUS, las dosis fueron eplerenona 25 mg al día durante el primer mes y aumentadas a 50 mg/día, con un cuidadoso monitoreo del potasio, y gran precaución en presencia de insuficiencia renal. Los mecanismos por los cuales la eplerenona confiere beneficios a la supervivencia a largo plazo y los resultados cardiovasculares son independientes de los efectos tempranos de diuréticos o ahorradores de potasio, lo cual sugiere que el antagonismo de los receptores de mineralocorticoides proporciona protección cardiovascular más allá de sus propiedades diuréticas y ahorradoras de potasio.⁹³

Ensayo EMPHASIS-HF. *En el ensayo EMPHASIS-HF se comparó eplerenona con placebo en pacientes bien tratados con insuficiencia cardíaca sistólica posMI (fracción de eyección media del 26%) y síntomas leves.*⁹⁴ La eplerenona redujo tanto el riesgo de muerte por todas las causas (HR 0,76, CI 0,62-0,93, P = 0,008) como el riesgo de hospitalización (HR 0,77; CI 0,76-0,88; P <0,001), mientras se monitoreaba cuidadosamente el nivel de potasio sérico (ver capítulo 5, página 159). Además, se redujo la incidencia de fibrilación o vibración auricular de aparición reciente.⁹⁵ ¿Se puede administrar eplerenona de forma segura en la insuficiencia cardíaca posMI sin afectar la función renal en la insuficiencia cardíaca con insuficiencia renal leve? A pesar de una moderada disminución temprana en la tasa de filtración glomerular estimada, la eplerenona conservó sus beneficios pronósticos.⁹⁶

El papel de los ARB. Los inhibidores de la ACE generalmente se consideran superiores a los ARB para pacientes con CHF y disfunción sistólica del LV (ELITE II, OPTIMAAL), y el costo y la duración de la experiencia clínica también favorecen los inhibidores de la ACE. No obstante, para los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ACE, existe una fuerte evidencia para los ARB, como el valsartán en el estudio Val-HeFT⁹⁷ y el candesartán.⁹⁸ También existe una fuerte evidencia de que el ARB evaluado por el ensayo, el candesartán, puede usarse en pacientes con CHF que permanecen sintomáticos en la terapia estándar como con inhibidores de la ACE y β bloqueadores en los pacientes.⁹⁹

¿Cuáles bloqueadores RAAS y cuándo? Actualmente hay al menos tres maneras de inhibir la vía renina-angiotensina-aldosterona: un inhibidor de la ACE, un ARB o un bloqueo de aldosterona, o varias combinaciones de estos. El bloqueo β también bloquea indirectamente el sistema. Aún no se sabe con seguridad qué combinación de fármacos es la mejor para qué paciente, como se discutió en el capítulo 5. La pregunta más difícil se refiere a un paciente ya tratado con diuréticos, un inhibidor de la ACE y un β bloqueador. ¿Debe agregarse un ARB, un antagonista de aldosterona o ambos? Dado que los tres ensayos de resultados principales con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (RALES, EPHESUS, EMPHASIS) demostraron una supervivencia mejorada, los datos generales y las consideraciones de costos generalmente deciden a favor del bloqueo de la aldosterona. Ahora hay evidencia emergente de “terapia cuádruple” (es decir, un inhibidor de la ACE, un β bloqueador, espironolactona y un ARB podrían beneficiar a algunos pacientes cuidadosamente seleccionados, pero la disfunción renal y la hiperpotasemia deben controlarse estrictamente). Además, en los pacientes autoidentificados como de raza negra, la isosorbide-hidralazina demostró reducciones significativas en la mortalidad por todas las causas.¹⁰⁰

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Los inhibidores de la PDE-5, mejor conocidos por mejorar la función eréctil, también vasodilatan la vasculatura pulmonar y sistémica (ver figura 6-6). La evidencia inicial sugiere que los inhibidores de la PDE-5 benefician a los pacientes con CHF e hipertensión pulmonar (PH por sus siglas en inglés) secundaria. “Los datos acumulativos indican que la inhibición de la PDE-5 es un abordaje prometedor para el tratamiento de la remodelación ventricular inducida por la sobrecarga de presión o volumen y la insuficiencia cardíaca.”¹⁰¹ En siete ensayos pequeños de CHF, en un total de 199 pacientes, hubo mejoras consistentes en medidas como el índice cardíaco.¹⁰² En uno de los ensayos, el puntaje de depresión disminuyó y la calidad de vida mejoró. Pese a ello, no existen ensayos controlados con placebo a gran escala y a largo plazo.

Digoxina. La digoxina, tal como se examina en detalle más adelante en este capítulo, ya no se considera como un fármaco esencial, sino más bien como una elección opcional, administrada solo de forma cuidadosa y selectiva en dosis más bajas que antes, con base en que se puede dar mejoría sintomática. Sus numerosas interacciones y contradicciones también limitan su uso. Para lograr una reducción de la frecuencia cardíaca más allá de la obtenida por el bloqueo β , la ivabradina es una elección más segura.¹⁰³

Antiarrítmicos. Los antiarrítmicos pueden ser necesarios. Las taquiarritmias ventriculares son una de las principales causas de mortalidad en la CHF. Es importante evitar factores predisponentes como la hipopotasemia, el exceso de digoxina o el uso crónico de inhibidores de la PDE. Deben evitarse los agentes de clase I. La amiodarona a largo plazo se puede considerar en dosis bajas, y donde hay facilidades y hay buenas indicaciones, puede elegirse un ICD (ver figura 8-16). La fibrilación auricular es un problema común y grave, y requiere una de dos políticas: o conversión al ritmo sinusal y después probablemente amiodarona a dosis bajas, o control de la frecuencia tanto en reposo como durante el ejercicio (ver figura 8-13). El ensayo AF-CHF demostró que una estrategia de control del ritmo o la presencia de ritmo sinusal no se asociaron con mejores resultados en 1.376 pacientes con fibrilación auricular y CHF,¹⁰⁴ por lo que muchos médicos optan por una estrategia de control de la frecuencia. Los β bloqueadores, digoxina y amiodarona se usan comúnmente para estos efectos,

mientras que los CCB están relativamente contraindicados debido a sus propiedades inotrópicas negativas.

Soporte inotrópico a corto plazo. El soporte inotrópico a corto plazo por medio de los simpaticomiméticos o dilatadores inotrópicos no puede llevarse a cabo ligeramente. A pesar de esto, la milrinona u otros pueden dar un alivio sintomático dramático como una operación de rescate, cuando el soporte inotrópico es esencial. En pacientes con exacerbación de insuficiencia cardiaca y sin necesidad de apoyo inotrópico o presor urgente, puede haber un beneficio moderado en cuanto al riesgo de efectos adversos.

Terapia vasodilatadora. En pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia completa (diuréticos, inhibidores de la ACE, β bloqueadores, espironolactona, ARB y probablemente digoxina), vale la pena probar el dinitrato de isosorbide con hidralazina. La FDA aprobó la combinación de dinitrato de isosorbide e hidralazina como tratamiento complementario para la CHF en sujetos autodefinidos como de raza negra, en gran medida con base en la reducción del 43% en la mortalidad por todas las causas entre los 1.050 pacientes autoidentificados como de raza negra en el ensayo A-HeFT.¹⁰⁰ No se ha probado directamente si esta combinación, además de la terapia estándar, es eficaz en poblaciones no negras. La hidralazina es un dilatador predominantemente arteriolar que actúa probablemente como un medio de apertura del canal de potasio vascular. La hidralazina puede potenciar los nitratos al retrasar el desarrollo de la tolerancia a los nitratos (ver figura 2-7). El papel de la hidralazina sola en pacientes con insuficiencia cardiaca ya tratados con diuréticos, inhibidores de la ACE y otros agentes eficaces no está claro y no se recomienda.

Nuevos fármacos. Los *acuaréticos* o “vaptanos” antagonizan los receptores tipo 2 de la vasopresina en el riñón, lo cual promueve la eliminación del agua libre y disminuye la hiponatremia (ver figura 4-5). A largo plazo, su uso ha sido relativamente decepcionante (ver capítulo 4, página 107). La *perhexilina* actúa metabólicamente para inhibir la oxidación adversa de los ácidos grasos miocárdicos, pero requiere un control de los niveles sanguíneos para evitar la toxicidad hepática o neural.¹⁰⁵ La *perhexilina* puede ser particularmente útil en pacientes con angina refractaria e insuficiencia cardiaca.¹⁰⁶ La *trimefazidina*, otro inhibidor parcial de los ácidos grasos que tiene efectos secundarios mínimos y está disponible en algunos países europeos, mejora la función del LV y la sensibilidad a la insulina en la miocardiopatía idiopática dilatada o isquémica.¹⁰⁷ Otros informes muestran beneficios en cardiomiopatía isquémica o diabética,¹⁰⁸ y un reciente metaanálisis de 884 pacientes sugirió efectos beneficiosos sobre múltiples resultados clínicos, que incluían remodelación del LV.¹⁰⁹ El *sildenafil*, que ya es famoso desde el punto de vista erótico, está emergiendo bajo otra apariencia como una posible ayuda para la insuficiencia del miocardio al aumentar el GMP cíclico (ver figura 6-6). La *pentoxifilina* es un agente complejo que disminuye la síntesis de factor α de necrosis tumoral (TNF α por sus siglas en inglés) y mejora la fracción de eyección, pero también tiene actividad de PDE y no hay datos de resultado.¹¹⁰ Los antagonistas de la vasopresina (ADH) son lógicos, pero los resultados con *tolvaptán* en el ensayo EVEREST fueron decepcionantes en términos de su capacidad para mejorar los resultados a largo plazo.^{62,63} Muchos otros agentes para mejorar el funcionamiento cardiaco están bajo investigación también.⁴¹ De estas perspectivas, los únicos agentes que ya están disponibles y licenciados, aunque no para su uso en CHF, son tolvaptán, pentoxifilina y sildenafil. Los que deberían funcionar, pero han sido decepcionantes incluyen (1) antagonistas de la endotelina (ET por sus siglas en inglés), los cuales deben descargar el corazón por vasodilatación y mejorar la integridad endotelial coronaria; y (2) antagonistas de citoquina, que incluyen etanercept que atrae al TNF α de su receptor.

Terapia de genes. La contracción deteriorada está ahora firmemente establecida como una característica clave de la insuficiencia cardiaca avanzada, de modo que el interés actual por la regulación a la alta de la ATPase cardiaca sarcoendoplásmica que transporta calcio (SERCA2a) es clínicamente relevante (ver figura 6-8).¹¹¹ La SERCA2a se ha regulado a la alta en la insuficiencia cardiaca humana mediante la transferencia de 1/SERCA de tipo virus adenoasociado a la infusión de arteria coronaria epicárdica anterógrada, con beneficio claro durante 12 me-

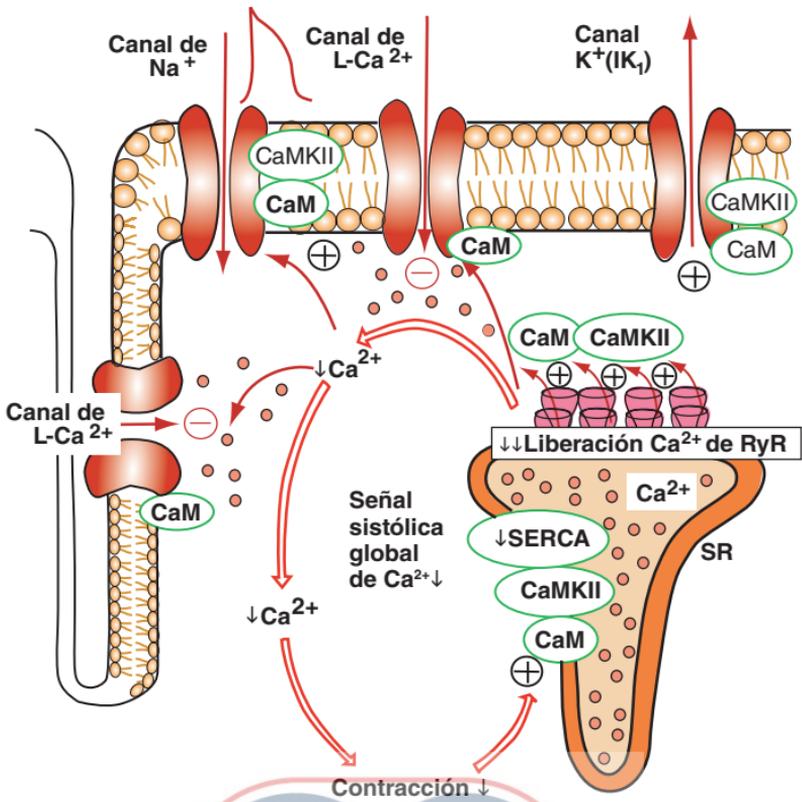


Figura 6-8 Terapia génica para promover movimientos de iones de calcio intracelulares en la insuficiencia cardíaca. Sitios de acción. La regulación de Ca^{2+} cambia en la insuficiencia cardíaca desde el patrón normal (ver figura 1-1) hacia un flujo disminuido y restringido de Ca^{2+} . La terapia génica, aún en desarrollo temprano, tiene como objetivo la regulación positiva de la actividad del calcio-ATPase del retículo endoplasmático sarcoplásmico (SERCA), la enzima clave en la regulación de captación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico (SR), por eso la liberación creciente de Ca^{2+} desde el SR en el citosol a través de los receptores rianodina (RyR). El efecto general es mejorar la señal de Ca^{2+} para la contracción. La regulación a la alta de SERCA por terapia génica *no corregiría* directamente otras anomalías iónicas, tales como disminución de la entrada de Ca^{2+} a través del canal de calcio L, la entrada mejorada de iones de sodio, y el aumento de la pérdida de iones de potasio. Hasta el momento no existe una terapia específica para corregir estas anomalías iónicas. Para la insuficiencia cardíaca aguda, los inotrópicos de catecolaminas (ver figura 6-4) y los inodilatadores (ver figura 6-6) aumentan las reservas de Ca^{2+} intracelular agotado. Para la HF crónica, los β bloqueadores (ver Figuras 1-7 y 1-8) y la ivabradina actúan por corrientes iónicas totalmente diferentes para reducir el influjo del ión de calcio, por lo tanto son aditivos en los efectos (ver figura 8-4). La digoxina también actúa de manera diferente para inhibir la bomba de sodio-potasio seguida del intercambio de sodio- Ca^{2+} para aumentar el Ca^{2+} intracelular, lo cual promueve de forma indirecta la contractilidad con un efecto vagomimético adicional y separado (ver figura 6-11). (Figura © L.H. Opie, 2012).

ses en un ensayo de fase 2 en humanos.¹¹² Además, existe ahora la posibilidad teórica de la regulación molecular de SERCA2 por SUMOilación, en donde SUMO representa el modificador menor tipo 1 relacionado con ubiquitina.¹¹³

Terapia con células madre. Un estudio inicial sugiere que la infusión intracoronaria de células madre cardíacas autólogas mejora la función sistólica del LV y reduce el tamaño del infarto en pacientes con insuficiencia cardíaca después del MI¹¹⁴ y otro estudio que usó células autólogas derivadas de la cardiosfera demostró reducciones en la masa de la cicatriz, incrementó la contractilidad regional y el engrosamiento regional de la pared sistólica, pero sin cambios asociados en los volúmenes ventriculares.¹¹⁵ Estudios adicionales con células precursoras mesenquimatosas también han sido alentadores, por lo que seguirán estudios de fase 2 con estos diferentes abordajes.

Terapia de la anemia: agentes estimulantes de la eritropoyetina. La insuficiencia cardíaca crónica suele ir acompañada de anemia, lo cual puede ser un nuevo

objetivo terapéutico en la insuficiencia cardiaca. El hierro intravenoso, la eritropoyetina y los agentes estimulantes de la eritropoyetina, como la darbepoetina alfa, pueden aumentar la hemoglobina, pero eso en sí mismo no da ningún beneficio clínico.¹¹⁶ En algunos, la inhibición de la ACE contribuye o incluso causa la anemia (ver capítulo 5, página 133). En el TREAT STUDY en 4.038 pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y anemia fueron aleatorizados para recibir darbepoetina alfa o placebo, no se pudo explicar el aumento de dos veces en el accidente cerebrovascular con darbepoetina alfa.¹¹⁷ La FDA tiene ahora advertencias de los agentes estimulantes de la eritropoyetina que señalan los peligros, aunque permite iniciar el tratamiento si la hemoglobina es inferior a 10 g/dL, pero enfocándose en la evitación de la transfusión, correspondiente al beneficio demostrado originalmente aprobado en 1989. Sin embargo, está en marcha un ensayo con darbepoetina alfa para probar la hipótesis de que el beneficio esperado de la corrección de la anemia por este agente en la insuficiencia cardiaca superaría las preocupaciones de seguridad.¹¹⁸

Hemostasia de hierro y calidad de vida relacionada con la salud. Sorprendentemente, desde el punto de vista de los pacientes, no es solo la hemoglobina lo que importa. Más positivos son los hallazgos del estudio preliminar, relativamente pequeño, de 459 pacientes del FAIR-HF donde la carboximetila férrica intravenosa administrada a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y deficiencia de hierro, con o sin anemia, mejora los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida con un perfil aceptable de efectos secundarios.¹¹⁹ La carboximetila férrica intravenosa mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud después de 4 semanas y durante todo el período del estudio. Es importante destacar que los beneficios eran independientes del estado de anemia.¹²⁰

Terapia de resincronización cardiaca y desfibriladores cardioversores implantables. La CRT (estimulación biventricular) y los ICD se están utilizando cada vez más en pacientes con insuficiencia cardiaca. Ambos dispositivos han reducido la mortalidad en grandes ensayos clínicos o en metaanálisis. Las indicaciones precisas siguen siendo controvertidas. La CRT suele considerarse cuando existe una prolongación QRS como signo de conducción intraventricular alterada. Estos tratamientos pueden ser salvavidas, pero son caros, lo cual plantea serios problemas en relación con los presupuestos médicos nacionales.

Cirugía cardiaca. La cirugía cardiaca debe considerarse cuando hay defectos valvulares, hay evidencia clara de isquemia miocárdica, o está indicado un procedimiento de remodelación. La utilidad de la cirugía de reconstrucción ventricular sigue siendo debatida, aunque los resultados de la hipótesis 2 del estudio STICH sugieren que este papel puede ser muy limitado.¹²¹ El componente de la hipótesis 1 de STICH también sugirió que no había diferencia significativa entre la terapia médica sola y la terapia médica más el injerto de bypass coronario (CABG por sus siglas en inglés) con respecto a la muerte por cualquier causa en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción del LV.¹²² Además, la evaluación de la viabilidad miocárdica no identificó a los pacientes con un beneficio diferencial de supervivencia por CABG, en comparación con la terapia médica sola.¹²³

Últimos recursos. La insuficiencia cardiaca severa refractaria a la furosemida puede beneficiarse de la *ultrafiltración extracorpórea* para la extracción del líquido intravascular.¹²⁴ *El trasplante cardiaco o la terapia de destino con LVAD* son medidas de último recurso, aunque se están obteniendo mejores resultados con tecnologías mejoradas^{125,126} y una mejor selección de pacientes.¹²⁷ El número de trasplantes está disminuyendo, en parte debido a la falta de donantes y la mejora de la terapia médica y de dispositivos. Las indicaciones son ahora más estrictas que antes. No hay ensayos controlados de trasplantes. También se están considerando dispositivos de asistencia mecánica para el tratamiento de toda la vida.

Terapia de insuficiencia cardiaca máxima resumida

A medida que progresa la gravedad de la insuficiencia cardiaca, también aumenta la necesidad de terapias nuevas y establecidas (figura 6-9). La enfermedad cardiaca completamente desarrollada es un fenómeno complejo, que comienza

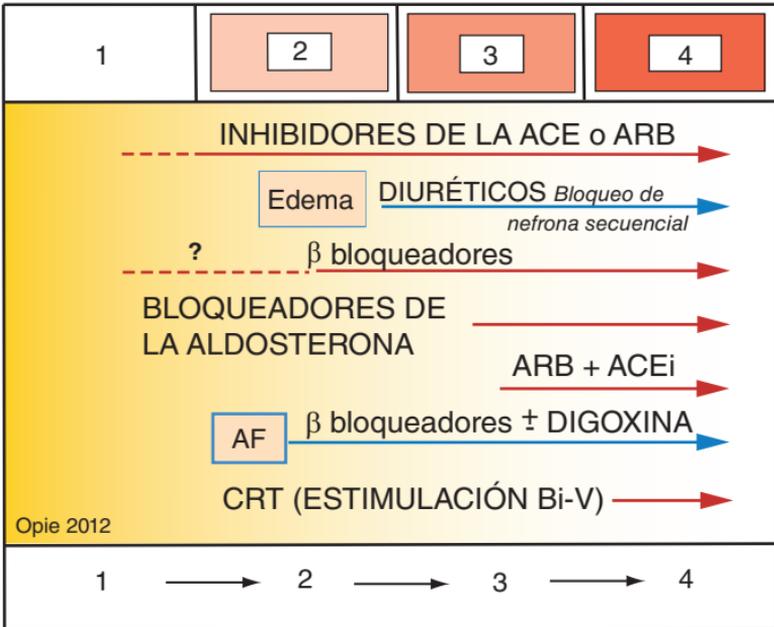
Insuficiencia cardiaca crónica progresiva, clases NYHA

Figura 6-9 Terapia esquemática de la insuficiencia cardiaca crónica progresiva. Observe el uso temprano de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), y el uso cada vez más temprano de los β bloqueadores. El papel de los diuréticos es fundamental en el alivio del edema y la retención de líquidos, estos utilizan el principio del bloqueo secuencial de la nefrona. El bloqueador de los receptores de la angiotensina (ARB) + inhibidor de la ACE (ACEi): la combinación de estos agentes se utilizó en algunos ensayos con beneficio. Sin embargo, esta combinación es controvertida. La terapia de resincronización cardiaca (CRT), también llamada estimulación *bi-ventricular* (Bi-V), se utiliza más tarde. AF, fibrilación auricular; NYHA, clase de gravedad de la insuficiencia cardiaca por la New York Heart Association. (Figura © L.H. Opie, 2012).

con el corazón e involucra los pulmones, los riñones y la vasculatura periférica (figura 6-10). La terapia máxima incluye tanto las terapias establecidas como se muestra en la parte superior izquierda de la figura 6-10, con las nuevas terapias descritas después. De estas últimas, la ivabradina de bloqueador I_f está aprobada para la adición al bloqueo β en la Unión Europea para pacientes con una taquicardia persistente. Se requiere que los fármacos específicos actúen sobre el edema pulmonar (ver “insuficiencia cardiaca aguda” más temprano en el capítulo), los riñones y las arterias periféricas. Para los dos últimos sitios de terapia, el bloqueo RAAS aún es fundamental.

Digoxina en perspectiva

Las acciones inotrópicas-bradicárdicas combinadas de la digoxina (figura 6-11) son únicas en comparación con los muchos inotrópicos simpaticomiméticos que tienden a causar taquicardia. Además de su débil efecto inotrópico positivo, disminuye la frecuencia ventricular, lo cual permite un mejor llenado ventricular en la CHF, especialmente con la fibrilación auricular. La digoxina también disminuye el impulso simpático generado por la circulación defectuosa, lo cual proporciona una justificación para su uso en CHF en el ritmo sinusal. No obstante, este uso es ahora polémico, especialmente porque un ensayo con 6.800 pacientes no mostró ningún beneficio de mortalidad para la digoxina, a pesar de la ausencia de tratamiento con β bloqueadores, antagonistas de aldosterona y dispositivos.¹²⁸ En consecuencia, su uso en ritmo sinusal sigue siendo opcional y controvertido con algunos argumentos fuertes contra su uso.¹²⁹ El uso óptimo de la digoxina requiere un conocimiento profundo de los múltiples factores que rigen su eficacia y toxicidad, estos incluyen numerosas interacciones medicamentosas. Debido a que los efectos de la digoxina en el paciente agudo con hipoxia y trastornos electrolíticos son a menudo difíciles de predecir y debido a la

TERAPIA MÁXIMA PARA CHF SEVERA

Opie 2012

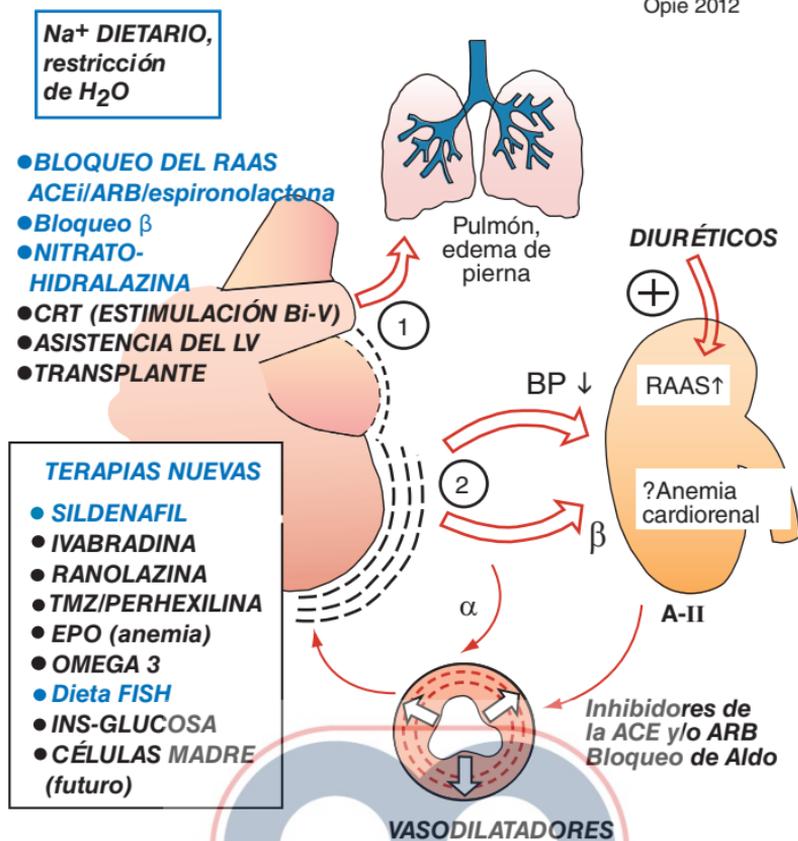


Figura 6-10 Principios de terapia máxima para la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). Los diuréticos se administran para la contrapresión en los pulmones con edema (1), pero estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La mala función del ventrículo izquierdo (LV) también activa este sistema (2) por una baja presión sanguínea con disminución de la perfusión renal o por la activación del barorreceptor del reflejo adrenérgico β (β). La vasoconstricción es el resultado de la formación de angiotensina-II (A-II) o de la actividad adrenérgica α. Lógicamente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEi) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARB) son parte integral de la terapia, al igual que los β bloqueadores. Los bloqueadores de la aldosterona (Aldo) también son esenciales. Entre otras terapias, la ivabradina es la mejor probada. El nitrato-hidralazina benefició a los pacientes auto-definidos como de raza negra en Estados Unidos, pero puede aliviar la vasoconstricción en otros. La trimetazidina (TMZ) y la perhexilina inhiben la oxidación del ácido graso miocárdico para mejorar la fracción de eyección. El sildenafil debe ayudar a aumentar el monofosfato de guanosina cíclica (ver figura 6-7). La estimulación biventricular (Bi-V), también llamada *terapia de resincronización cardiaca* (CRT), se utiliza especialmente cuando hay una conducción ventricular retardada (QRS largo). Los dispositivos de asistencia del LV se consideran un puente para el trasplante. Las células madre son para el futuro. (Figura © L, H, Opie, 2012).

falta de evidencia de eficacia, rara vez se justifica la digoxina en la insuficiencia cardiaca aguda y es mucho menos utilizada en la insuficiencia cardiaca crónica. Pese a ello, aún es el único fármaco para la insuficiencia cardiaca crónica que inhibe la bomba de sodio.

Inhibición de la bomba de sodio. La inhibición de la bomba de sodio explica el efecto celular miocárdico del digitalis. A medida que se inhibe la bomba de sodio (Na/K-ATPase), hay un aumento transitorio del sodio intracelular cerca del sarcolema, que a su vez promueve el influjo de calcio por el mecanismo de intercambio de sodio-calcio para mejorar la contractilidad miocárdica (figura 6-11), con riesgo arritmogénico. A pesar de esto, la digoxina sigue siendo inotrópica en dosis más bajas y niveles en sangre que los estándar previos.¹³⁰⁻¹³²

Captación directa de calcio. La toxicidad de la digoxina, estudiada con digitoxina, promueve la entrada de calcio en las células del corazón a través de nuevos canales de calcio transmembrana.¹³³

EFFECTOS INOTRÓPICOS, VAGALES Y SIMPÁTICOS DE LA DIGOXINA

Opie 2012

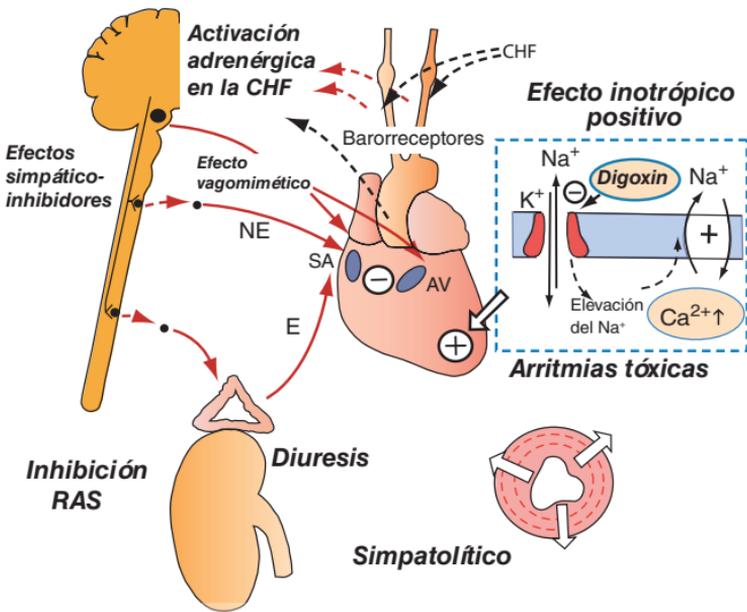


Figura 6-11 La digoxina tiene efectos celulares tanto neuronales como miocárdicos. El efecto inotrópico de la digoxina se debe a la inhibición de la bomba de sodio en las células del miocardio. La disminución de la frecuencia cardiaca y la inhibición del nodo atrioventricular (AV) por estimulación vagal y la disminución de la descarga nerviosa simpática son beneficios terapéuticos importantes. Las arritmias tóxicas se entienden en menor medida, pero pueden ser causadas por los pospotenciales dependientes del calcio. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; E, epinefrina; NE, norepinefrina; RAS, sistema de renina-angiotensina; SA, sinoatrial. (Figura © L.H. Opie, 2012).

Efectos autonómicos y de renina-angiotensina. La disminución de la sinusitis y la inhibición nodal atrioventricular (AV por sus siglas en inglés) son resultado de la *activación parasimpática*. Una moderada depresión directa del tejido nodal puede explicar los efectos de la digoxina que todavía se encuentran después del bloqueo vagal. La acción de la digoxina sobre la conducción AV, que retarda, y sobre el período refractario AV, que prolonga, depende principalmente del aumento del tono vagal, en lugar del efecto directo de la digoxina. Parte de los síntomas tóxicos de la digitalis puede explicarse por efectos parasimpatomiméticos, como náuseas, vómitos y anorexia. La *inhibición simpática* puede desempeñar un papel importante en los efectos de la digitalis en la CHF. La digitalis inhibe la descarga del nervio simpático, un efecto que ocurre antes de cualquier cambio hemodinámico observado.¹³¹ La *liberación de renina* del riñón se inhibe porque la digoxina disminuye la actividad de la bomba de sodio renal con un efecto natriurético. Menor liberación de renina debe conducir a la vasodilatación para ayudar a compensar el mecanismo vasoconstrictor directo de la digoxina.

Farmacocinética de la digoxina (tabla 6-6). La vida media sérica de la digoxina es de 1,5 días. Aproximadamente un tercio de las reservas del cuerpo se pierde diariamente, sobre todo como digoxina inalterada por los riñones. Aproximadamente el 30% se excreta por vía no renal (heces, metabolismo hepático) en aquellos con función renal normal. En los sujetos digitalizados, aproximadamente la mitad de la digoxina está ligada a los receptores del músculo esquelético (con sangre) para la mayor parte del volumen de distribución. El "ajuste" entre la digitalis y el receptor es mucho menos "apretado" para el músculo esquelético que para el miocardio, lo cual sigue siendo el principal sitio de acción. Varios factores farmacocinéticos influyen en el nivel sanguíneo obtenido con una dosis dada de digoxina (ver tablas 6-6 y 6-7 en fármacos para el corazón, 7^a

edición) y la sensibilidad a la digoxina (tabla 6-7). En *la insuficiencia renal*, la excreción disminuye y la dosis de mantenimiento es menor. La dosis de carga también puede ser menor (siguiente sección).

Uso de digoxina: cambios en la práctica clínica. (1) *La fibrilación auricular crónica sin CHF manifiesta* puede ser ahora la condición para la que la digoxina es probablemente la más utilizada. Infortunadamente, incluso cuando los cardiólogos los utilizaron en estudios de ensayo bien organizados para la fibrilación auricular, como en PALLAS, los niveles medios estaban en el rango tóxico y podrían, hipotéticamente, haber contribuido a una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca.¹³⁴ La digoxina se puede combinar con verapamilo, diltiazem o fármacos β bloqueadores para controlar la frecuencia ventricular durante el ejercicio. Sin embargo, tenga en cuenta que la frecuencia cardiaca óptima todavía es discutible. Observe la interacción verapamilo-digoxina por la cual el verapamilo disminuye la depuración no renal. (2) En *la fibrilación auricular crónica con insuficiencia cardiaca* no hay buenos estudios de resultado,¹²⁹ por lo que su dosis y efectos todavía se juzgan clínicamente. Una combinación lógica es con

Tabla 6-6

Farmacocinética de la digoxina

1. Absorción rápida del 75% de la dosis oral; el resto se inactiva en el intestino inferior para los productos de reducción de digoxina por bacterias.
2. Circula en la sangre, sin unirse a las proteínas plasmáticas; "nivel terapéutico" previo de 1-2 ng/mL, nivel ideal actual 0,5-1 ng/mL* (0,65-1,3 nmol/L); vida media en la sangre aproximadamente 36 h.
3. Se une a los receptores del tejido en el corazón y el músculo esquelético.
4. Liposoluble; penetración cerebral.
5. La mayor parte de la digoxina absorbida se excreta sin cambios en la orina (excreción tubular y filtración glomerular). Aproximadamente el 30% sufre una depuración no renal, más en insuficiencia renal.
6. En insuficiencia renal crónica, reducción del volumen de distribución.
7. Con una pequeña masa corporal magra, se redujo la unión total al músculo esquelético.

*Rango óptimo 0,5 a 0,8 ng/mL en hombres.¹³⁶

Tabla 6-7

Factores que alteran la sensibilidad a la digoxina en niveles aparentemente terapéuticos

Efectos fisiológicos

Tono vagal mejorado (aumento del efecto de digoxina en los nódulos SA y AV)
Tono simpático mejorado (opuesto al efecto vagal)

Factores sistémicos o alteraciones

Insuficiencia renal (reducción del volumen de distribución y excreción)
Baja masa corporal magra (reducción de la unión al músculo esquelético)
Enfermedad pulmonar crónica (hipoxia, cambios ácido-base)
Mixedema (? vida media prolongada)
Hipoxemia aguda (sensibiliza a las arritmias digitálicas)

Alteraciones electrolíticas

Hipopotasemia (más común; sensibiliza a los efectos tóxicos)
Hiperpotasemia (protege de las arritmias digitálicas)
Hipomagnesemia (causada por diuréticos crónicos, sensibiliza hacia los efectos tóxicos)
Hipercalcemia (aumenta la sensibilidad a la digitalis)
Hipocalcemia (disminuye la sensibilidad)

Alteraciones cardiacas

Infarto agudo de miocardio (puede causar mayor sensibilidad)
Carditis viral o reumática aguda (peligro de bloqueo de la conducción)
Cardiopatía tiroidea (disminución de la sensibilidad)

Terapia de fármacos concomitante

Diuréticos con pérdida de K^+ (aumento de la sensibilidad vía hipopotasemia)
Los fármacos con efectos añadidos sobre los nodos SA o AV (verapamilo, diltiazem, β bloqueadores, clonidina, metildopa o amiodarona)

AV, atrioventricular; SA, sinoatrial.

un β bloqueador que no solo disminuye la frecuencia ventricular, sino que mejora la tolerancia al ejercicio y la fracción de eyección.¹³⁵ Note la ausencia de datos de resultados de eventos duros. (3) En la CHF con ritmo sinusal, los beneficios limitados encontrados en el gran ensayo DIG,^{128,136} la ventana terapéutica tóxica muy estrecha y numerosas interacciones medicamentosas (ver tablas 6-6 y 6-7 en fármacos para el corazón, 7ª edición) han planteado grandes dudas sobre la dosis ideal y los niveles sanguíneos. *Estos problemas han relegado a la digoxina como un suplemento opcional y potencialmente peligroso en el manejo de la CHF*, si no se administra cuidadosamente en dosis más bajas que antes. En 2009, el American College of Cardiology y la AHA dieron a la digitalis un nivel de evidencia B, pero esto parece no basarse en ningún ensayo de resultados actual. La digitalis puede ser benéfica en pacientes con síntomas actuales o previos de insuficiencia cardíaca y reducción de la fracción de eyección del LV para disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.¹³⁷ Tenga en cuenta que los datos sólidos de los beneficios de la reducción de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca son fuertes para la ivabradina (ver página 195) y débiles para la digoxina.

Digoxina para pacientes ambulatorios. De vuelta a los datos basados en el ensayo DIG 1997, en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica y bajas concentraciones de digoxina sérica (SDC por sus siglas en inglés), se redujo la mortalidad y las hospitalizaciones.¹³⁸ La dosis baja de digoxina ($< 0,125$ mg/día) fue el predictor independiente más fuerte de la baja SDC (proporción de probabilidades ajustada, 2,07; CI del 95%: 1,54-2,80). Por lo tanto, la digoxina en una dosis más baja podría ser mejor para aquellos que ya están en ella, o para aquellos que no pueden acceder a los agentes modernos eficaces.

Digoxina no es para insuficiencia cardíaca avanzada. En los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada referidos para trasplante cardíaco y tratados óptimamente de otra manera, la digoxina se asoció con un mayor riesgo de resultados primarios (mortalidad infantil) con una proporción de riesgo de 2,28 ($p < 0,001$). Hubo un deterioro de los resultados principales (muerte combinada, trasplante urgente o inserción del dispositivo de asistencia del LV) e incremento de las tasas de hospitalización.¹³⁹

Dosis y niveles sanguíneos de digoxina. Existe un acuerdo general de que la ventana terapéutica tóxica de la digoxina es estrecha. Previamente, el nivel de sangre ideal se consideró pragmáticamente como 1-2 ng/mL (1,3-2,6 nmol/L). Actualmente las dosis más bajas y los niveles sanguíneos más bajos están encontrando portavoces fuertes. Los datos de apoyo provienen de un análisis retrospectivo del gran ensayo DIG en 3.782 pacientes con insuficiencia cardíaca seguidos durante 3 años.¹³⁶ La mortalidad por todas las causas disminuyó de forma moderada, aunque solo en un 6% en el tercil con niveles de digoxina en el rango previamente “bajo”, de 0,5 a 0,8 ng/mL o de 0,6 a 1 nmol/L. El siguiente tercil de los niveles de digoxina (0,9-1,1 ng/mL) no tuvo efecto sobre la mortalidad, mientras que los niveles más altos (1,2 ng/mL o más) se asociaron con un aumento de la mortalidad del 12%.¹³⁶ *La hipótesis, basada en los “antiguos” ensayos, es que la digoxina tiene efectos bidireccionales sobre la mortalidad, con el nivel de “dar la vuelta” de aproximadamente 1 ng/mL,*¹³⁰ lo cual da un rango terapéutico práctico de 0,5 a 1,0 ng/mL (figura 6-12).

Digitalización. Primero verifique la función renal y luego considere la edad del paciente. Actualmente la tendencia es hacia una dosis más baja de digoxina, comúnmente iniciada a 0,25 mg al día, seguida de 0,125 mg al día, e incluso dosis más bajas si el paciente es mayor de 70 años o tiene insuficiencia renal.²⁶ *Los niveles de digoxina en sangre* continúan siendo valiosos para permitir una absorción GI variable, respuestas cardíacas variables y posibles interacciones medicamentosas. Las concentraciones plasmáticas y tisulares en estado estable se consiguen en 5 a 7 días.

Contraindicaciones de digoxina. Las contraindicaciones incluyen *cardiomiopatía obstructiva hipertrófica*, algunos casos de *síndrome de Wolff-Parkinson-White* con fibrilación auricular (ver figura 8-14), *bloqueo cardíaco nodal AV*

NIVELES DE DIGOXINA PRESENTES y PASADOS

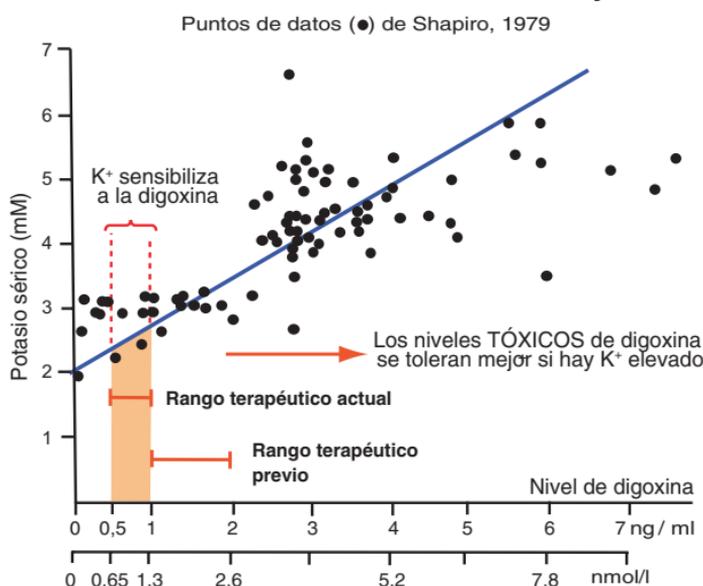


Figura 6-12 Posibles niveles de digoxina sérica terapéutica y tóxica. A medida que disminuye el potasio sérico, el corazón se sensibiliza a las arritmias de toxicidad digitalis. Por el contrario, a medida que aumenta el potasio sérico, se tolera un nivel más alto de digoxina en suero. Tenga en cuenta los niveles “terapéuticos” más bajos de digoxina. No existen buenos datos prospectivos que vinculen los niveles de digoxina con el resultado. (Datos de potasio modificados de Shapiro W. *Am J Cardiol* 1978; 41: 852-859).

significativo y *disfunción diastólica*. Las contraindicaciones relativas son *insuficiencia renal* y *edad avanzada* (reducir dosis).

Digoxina en mujeres. En el ensayo DIG, solo el 22% de los participantes eran mujeres, en quienes había un riesgo inexplicable del 23% de mortalidad por todas las causas.¹⁴⁰ Especulativamente, los autores pensaron que podría haber una interacción renal con la terapia de reemplazo hormonal, comúnmente utilizada en ese momento.

Digoxina y cáncer de mama. Dos estudios muestran un mayor riesgo de cáncer de mama con el uso de digoxina en mujeres. El estudio más amplio se refiere al uso en cualquier momento,¹⁴¹ y el otro al uso continuo durante al menos 2 años para el cáncer invasor.¹⁴²

Digoxina en adultos mayores. La disminución del músculo esquelético, la masa corporal magra y la función renal aumentan los niveles de digoxina (ver tabla 6-7). La vida media de la digoxina puede prolongarse hasta 73 horas, esto depende de la función renal. La *dosis de digoxina* es a menudo inferior a 0,125 mg al día, como 0,125 mg cada dos días. La dosis exacta requerida puede calcularse a partir del peso corporal total, la creatinina sérica, la edad, la presencia de insuficiencia cardiaca, los CCB concomitantes (verapamilo, diltiazem o nifedipina), el género y mediante la concentración de digoxina.¹⁴³

Interacciones medicamentosas. La interacción más reciente es una interacción potencialmente letal con la dronaderona.¹³⁴ La interacción *verapamilo-digoxina* también es importante, con los niveles de digoxina en sangre que aumentan en aproximadamente el 50% al 75%. La *amiodarona* y la *propafenona* (para la amiodarona, ver página 289, para la propafenona, ver página 284) también elevan los niveles séricos de digoxina. Los *diuréticos* pueden inducir hipopotasemia, que (1) sensibiliza el corazón a la toxicidad de la digoxina (ver figura 6-12) y (2) cierra la secreción tubular de digoxina cuando el potasio plasmático cae por debajo de 2-3 mEq/L.

Toxicidad por digoxina. En abril del 2008, 800 millones de tabletas de digoxina (Digitek) fueron retiradas por el fabricante por posiblemente tener el doble de la

cantidad marcada del fármaco.¹⁴⁴ El típico paciente con toxicidad por digoxina (ver tabla 6-7) es una mujer adulta mayor con cardiopatía avanzada y bradicardia, y función renal anormal.¹⁴⁵ La hipopotasemia es frecuente (ver figura 6-10). La toxicidad digitalis debe considerarse en cualquier paciente que reciba digoxina que presente nuevas quejas GI, oculares o del sistema nervioso central, o una nueva arritmia o alteración de la conducción AV. El *mecanismo celular* de toxicidad incluye (1) la sobrecarga de calcio intracelular que predispone a las posdespolarizaciones retardadas dependientes del calcio (ver figura 6-11); (2) el exceso de estimulación vagal, predisponente para bradicardia sinusal y bloqueo AV; y (3) un efecto depresivo “directo” añadido de la digoxina sobre el tejido nodal.

Tratamiento de la toxicidad de la digoxina. El diagnóstico de la toxicidad de la digoxina se confirma si el nivel de digoxina en la sangre es inapropiadamente alto para el paciente en presencia de características clínicas sospechosas. Con solo síntomas sugestivos, la retirada de digoxina es suficiente mientras se espera confirmación por niveles plasmáticos elevados. Con arritmias peligrosas y un potasio plasmático bajo, el cloruro de potasio se puede infundir por vía intravenosa de forma muy cautelosa de 30 a 40 mEq en 20 a 50 mL de solución salina a 0,5-1 mEq/min en una vena grande a través de un catéter de plástico (la infiltración de solución de potasio puede causar necrosis tisular y la infusión en venas pequeñas causa irritación local y dolor). La *fenitoína* invierte el bloqueo AV de alto grado, posiblemente al actuar de forma central. *Dosis:* detener los β bloqueadores y cualquier fármaco que eleve los niveles de digoxina en sangre (verapamilo). Debido a su vida media muy larga, no detenga la amiodarona. *El potasio oral* (4 a 6 g de cloruro de potasio, 50 a 80 mEq) puede administrarse por vía oral en dosis divididas cuando las arritmias no son urgentes (por ejemplo, contracciones ventriculares prematuras). El potasio está contraindicado si hay bloqueo de conducción AV o hiperpotasemia, porque el potasio aumenta aún más el bloqueo AV. *El carbón activado* (50 a 100 g) mejora la eliminación GI de la digoxina. La colestiramina tiene un efecto similar pero menos potente.

Anticuerpos específicos de la digoxina (Digibind). Los anticuerpos específicos de la digoxina (Digibind) pueden ser un tratamiento eficaz para la intoxicación por digoxina que amenaza la vida, especialmente cuando hay taquicardia ventricular grave o hiperpotasemia significativa (>5,5 mEq/L). Para calcular las dosis, calcular la carga total de digoxina corporal del nivel sanguíneo; cada ampolla se une aproximadamente a 0,5 mg de digoxina.

Digoxina: resumen. La digoxina es un fármaco extremadamente complejo con propiedades únicas y se considera cada vez más que tiene un papel limitado, el cual requiere la iniciación y supervisión de expertos.

Insuficiencia cardíaca con preservación de la función sistólica: insuficiencia cardíaca diastólica

Definiciones. En las descripciones estándar de la terapia de la insuficiencia cardíaca, con frecuencia se olvida que aproximadamente la mitad de las personas con insuficiencia cardíaca clínica no sufren de insuficiencia cardíaca predominante con función sistólica reducida (HF_rEF por sus siglas en inglés), sino más bien la función sistólica se conserva relativamente y domina la insuficiencia diastólica. El término actual para esta situación es *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada* (HF con EF preservada, o HF_pEF por sus siglas en inglés), lo cual, no proporciona una visión mecanicista. La definición de la fracción de eyección conservada varía, al ser por lo general igual o superior al 50%,¹⁴⁶ pero se toman diferentes valores de corte en varios estudios, como 45%,¹⁴⁷ 40%¹⁴⁸ o incluso 35%.¹⁴⁹ En general, la condición es grave, con un pronóstico a largo plazo muy similar al de la insuficiencia sistólica.^{146,150} Además del problema de los diferentes niveles de fracción de eyección para el diagnóstico, no hay explicaciones mecanicistas aceptadas. Las propuestas incluyen aumento de la rigidez muscular (como, por ejemplo, por la fibrosis) con mayor sensibilidad a la sobrecarga de volumen, y remodelación y dilatación del LV con aumento de la presión de llenado del LV dependiente del volumen.¹⁵¹

La condición estrechamente relacionada de *la insuficiencia cardíaca diastólica* es un síndrome con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, que además tiene evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica del LV,¹⁵² y logra ser más preciso. Por ejemplo, en un subgrupo de pacientes con HFpEF en el estudio conservado CHARM con una fracción de eyección media del 50%, un tercio no presentó disfunción diastólica objetiva, lo cual sugiere una deficiencia tanto en la especificidad de los criterios clínicos como en la sensibilidad de los criterios ecocardiográficos, o alguna combinación. La disfunción diastólica moderada y severa fueron predictores importantes del resultado adverso en menos de la mitad de estos pacientes.¹⁵³ Por el contrario, la disfunción diastólica, incluso en ausencia de insuficiencia cardíaca es también una condición grave. Esto progresa a una incidencia combinada de mortalidad y de insuficiencia cardíaca manifiesta del 20% durante 3 años.¹⁵² Para diagnosticar la disfunción diastólica se requiere ecocardiografía experta, que incluya por lo menos el patrón de entrada de la válvula mitral y la vena pulmonar por ondas Doppler de pulso y velocidades anulares mitrales por imagen Doppler tisular.

Las características fisiopatológicas de la HFpEF se entienden de forma incompleta. En pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica (DHF por sus siglas en inglés) clínica, hubo anormalidades significativas en la relajación del LV y aumento de la rigidez de la cámara del LV como se evaluó mediante hemodinámica invasiva y ecocardiografía.¹⁵⁴ La imagenología por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) confirma que la geometría concéntrica y la hipertrofia resultante de la sobrecarga sistólica del LV, como en la hipertensión, es una causa subyacente de hipertrofia ventricular izquierda con fracción de eyección preservada.¹⁵⁵ En un grupo de pacientes adultos mayores con hipertrofia concéntrica con insuficiencia cardíaca al inicio, solo el 25% desarrolló disfunción sistólica del LV a lo largo de 7 años.¹⁵⁶ Las personas con insuficiencia cardíaca y fracciones de eyección preservadas tienen más comorbilidades no cardíacas (cuatro en promedio) y más hospitalizaciones no cardiovasculares y menos hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca que aquellas con fracción de eyección reducida.¹⁵⁷ Las hospitalizaciones dominantes que no son por insuficiencia cardíaca son tres veces mayores en los pacientes con HFpEF. La fuerte implicación es que todas estas comorbilidades, las cuales pueden ser el principal problema, necesitan evaluación y terapia.¹⁵⁷

Incidencia. La HFpEF es la forma más común de HF en la población y es dominante entre los adultos mayores.¹⁵⁷ La HFpEF es más común en los adultos mayores y en las mujeres, y es cada vez más común a medida que la población envejece.¹⁴⁶ Las principales causas predisponentes son la obesidad, la hipertensión, la enfermedad coronaria y la diabetes.^{146,148,150} La obesidad que conduce a la hipertensión y a la insuficiencia cardíaca hipertensiva es de particular importancia en los pacientes de raza negra.¹⁵⁸ En los pacientes de raza negra con hipertensión, la fracción de eyección media del LV fue del 55% y la disfunción diastólica fue diagnosticada con ecocardiografía en el 24%.¹⁵⁹ El análisis de 10 años del estudio de insuficiencia cardíaca del Copenhagen Hospital mostró que entre los pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca, el 61% tenía una fracción de eyección preservada,¹⁶⁰ pero cuando el requisito adicional para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca era una terminal N pro péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP por sus siglas en inglés), solo el 29% tenía HFpEF “real”.

Terapia. La causa subyacente debe tratarse vigorosamente (controlar la hipertensión, prevenir la isquemia miocárdica, reducir la hipertrofia del LV) y prestar especial atención a evitar la taquicardia y controlar o prevenir la fibrilación auricular. La retención de líquidos se trata con diuréticos, pero ¿cuál? Las estrategias de tratamiento para la HFpEF siguen sin probarse, a pesar de varios ensayos a gran escala. Holland et al., realizaron un metaanálisis de los efectos de las intervenciones farmacológicas sobre la capacidad de ejercicio, la función diastólica y la mortalidad en 20 ensayos controlados aleatorios, con β bloqueadores (7); inhibidores ACE (8); CCB (2); y una de cada una de las estatinas, diuréticos e inhibidores de la ACE-ARB.¹⁶¹ También analizaron 12 estudios observacionales. La tolerancia al ejercicio fue mejor (n = 183, CI: 27,3 a 75,7, p <0,001), pero

no la proporción de llenado diastólico de temprana a tardía, un índice de disfunción diastólica. La mortalidad por todas las causas permaneció sin cambios.

Ensayos específicos.

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina. El candesartán se añadió en el conservado CHARM¹⁴⁸ al tratamiento previo con diuréticos (75%), β bloqueadores (56%), CCB u otros vasodilatadores (68%) o digoxina (28%), con inhibición previa de ACE en solo el 19%. Después de un seguimiento medio de 3 años, solo un resultado secundario combinado fue positivo, es decir, muerte cardiovascular, hospitalización por CHF, MI o accidente cerebrovascular ($p < 0,037$). La mortalidad total y las hospitalizaciones totales permanecieron sin cambios. Al usar un nuevo índice de la eficacia de la terapia de la insuficiencia cardiaca, días vivos y fuera del hospital, el candesartán era mejor que el placebo por 24,1 días sobre la longitud del estudio ($P < 0,001$).¹⁶² En el estudio I-PRESERVE, 4.128 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del LV del 45% o más fueron aleatorizados al *irbesartán* o al placebo y seguidos durante más de 4 años.¹⁶³ No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario de mortalidad por todas las causas u hospitalizaciones cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, AMI, arritmia o accidente cerebrovascular) o cualquiera de los otros resultados preespecificados. Paradójicamente, el *irbesartán* mostró un beneficio inesperado en pacientes de bajo riesgo con HFpEF.¹⁶⁴ “El riesgo más bajo” fue definido por las concentraciones plasmáticas de rango inferior de NP, lo cual sugiere beneficios de estadios de alto riesgo tempranos, pero no tardíos, de la enfermedad. Como se trataba de un análisis *post hoc*, se requieren estudios prospectivos para investigar más a fondo este beneficio potencial.

Inhibidores de la ACE para la HFpEF. En el ensayo PEACE, 8.290 pacientes aparentemente en bajo riesgo con enfermedad coronaria estable y fracción de eyección preservada del LV ($\geq 40\%$; media del 59%) fueron aleatorizados a *trandolapril* o placebo y seguidos durante más de 6 años sin diferencias significativas en la muerte por causas cardiovasculares, MI o revascularización coronaria entre los tratamientos.¹⁶⁵ Aunque estos pacientes no tenían HFpEF, hubo un beneficio de resultado detectado durante los 6 años, este incluía reducción del riesgo de muerte cardiovascular o insuficiencia cardiaca en los subgrupos inicialmente identificados por nuevos biomarcadores.¹⁶⁶ En contraste con los resultados previos con otros biomarcadores, como NT-proBNP, los niveles elevados de dos o tres de estos biomarcadores seleccionados (péptido natriurético tipo pro-A regional medio, proadrenomedulina regional medio y proendotelina 1 C terminal) identificaron a los pacientes en alto riesgo. En este subconjunto, solo 14 pacientes tendrían que ser tratados durante 6 años para prevenir una muerte cardiaca u hospitalización por insuficiencia cardiaca. *El perindopril* se comparó con placebo en el ensayo PEP-CHF en sujetos adultos mayores con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, tratados con diuréticos y un ecocardiograma que sugiere disfunción diastólica y excluye la disfunción sistólica sustancial del LV o enfermedad valvular.¹⁶⁷ Aunque no hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario de la mortalidad por todas las causas o la hospitalización no planificada relacionada con la insuficiencia cardiaca, posiblemente atribuible a una alta tasa de abandono y cruce para las tasas abiertas de inhibidores de la ACE, hubo tendencias en 1 año para mejoras en la hospitalización por insuficiencia cardiaca, en la clase funcional y en la prueba de caminata de 6 minutos en los pacientes tratados con perindopril. Dados estos resultados y los efectos benéficos de los inhibidores de la ACE en otros estudios de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, HOPE y EUROPA), creemos que los inhibidores de la ACE deben considerarse como terapia en estos pacientes, especialmente en presencia de otras indicaciones como la hipertensión.

Bloqueo β para HFpEF. El efecto del *nebivolol* sobre los resultados se comparó con el placebo en 2.128 pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca y una amplia gama de función sistólica del LV (fracción de eyección del LV de $\geq 35\%$) en el estudio SENIORS.⁷⁷ El criterio de valoración primario de la mortalidad por todas las causas o la hospitalización cardiovascular fue significativamente mejorado por el *nebivolol*, aunque la mortalidad no se modificó estadísticamente. Curiosamente, no hubo diferencias entre el efecto benéfico del *nebivolol* entre los pacientes con fracciones de eyección de menos de o más del

35%, lo cual sugiere que puede haber una mejoría en los resultados en pacientes con disfunción menos grave del LV. Observe también que la BP sistólica media en el grupo de fracción de eyección preservada fue de 145 mm Hg versus 135 mm Hg en el grupo de fracción de eyección inferior,¹⁴⁹ de manera que la reducción de la BP pudo explicar en parte el resultado positivo.

Papel de los bloqueadores de la aldosterona. El aumento de la evidencia sugiere que la señalización de la aldosterona mejorada desempeña un papel clave en el inicio y la progresión de la HFpEF y en la DHF. La aldosterona, un potente estimulador de la fibrosis miocárdica y vascular, puede ser un mediador clave de la progresión de la insuficiencia cardiaca en esta población y, por lo tanto, es un objetivo terapéutico importante. Los efectos de la eplerenona se probaron en un ensayo pequeño, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de solo 44 pacientes con HFpEF.¹⁵⁶ No hubo cambios en la distancia de caminata de 6 minutos, el criterio de valoración primario. No obstante, hubo un posible beneficio en el tejido fibroso, medido por los marcadores séricos de la rotación del colágeno, que disminuyeron, y la función diastólica mejoró ($E/E', p = 0,01$). Aún queda por determinar si estos efectos favorables se traducirán en beneficios de morbilidad y mortalidad en un ensayo más amplio.

Ensayos en curso. El TOPCAT está diseñado para evaluar el efecto de la espirolactona sobre la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida en pacientes con HFpEF.¹⁴⁷ El ensayo de Aldo-DHF probará si el bloqueo de los receptores de aldosterona por espirolactona a 25 mg al día mejorará la capacidad de ejercicio y la función diastólica en pacientes con DHF. Los criterios de inclusión son la edad de 50 años o más, la NYHA tipo II o III, la fracción de eyección preservada del LV ($\geq 50\%$) y la disfunción diastólica ecocardiográfica.¹⁶⁸ Los dos criterios de valoración primarios son los cambios en la capacidad de ejercicio (pico VO_2 , espiroergometría) y en la función diastólica (E/\acute{e} , ecocardiografía) después de 12 meses.

Otros ensayos están en curso para evaluar el efecto de la inhibición del receptor de angiotensina por el bloqueador de los receptores de angiotensina, la neprilisina, la combinación con valsartán en la HF con fracción de eyección preservada^{168A} y la hipertensión ya tratada con valsartán.^{168B}

Interpretación general. Mientras esperamos los ensayos de resultado, nuestro punto de vista es que la insuficiencia cardiaca clínica persistente, con cualquiera que sea la fracción de eyección, requiere terapia añadida por diuréticos incrementados de forma apropiada, inhibición de renina-angiotensina o bloque β y que la reducción de la BP puede desempeñar un papel importante. Los vasodilatadores también pueden beneficiarse de la reducción de la poscarga.¹⁶⁹

Insuficiencia del ventrículo derecho

*“Durante mucho tiempo, la importancia de la función de ventrículo derecho... ha sido descuidada”.*¹⁷⁰ La fisiología del ventrículo derecho (RV por sus siglas en inglés) se caracteriza por su estrecha relación con el circuito pulmonar. El ventrículo derecho puede acomodarse a cambios significativos en la precarga, pero es muy sensible a los aumentos en la poscarga. La dilatación y la disfunción progresiva pueden iniciar un ciclo de descompensación de la demanda de suministro de oxígeno que finalmente conduce al fracaso del RV. La ecocardiografía y la MRI cardiaca son las principales modalidades utilizadas para la evaluación no invasiva de la función del RV.¹⁷¹ El manejo de la insuficiencia del RV se centra en la optimización de la precarga, poscarga y contractilidad. Existen pocas terapias dirigidas, aunque los nuevos agentes han sido prometedores en estudios tempranos.

La disfunción del LV predispone a la disfunción del RV, como después del MI anterior.¹⁷⁰ El ventrículo derecho es la cámara cardiaca más anterior, tiene una forma triangular y su pared libre es más delgada que la del ventrículo izquierdo porque el ventrículo derecho se contrae en un sistema de baja impedancia. Es importante destacar que la forma, la ubicación y las condiciones de contracción hacen que la evaluación de la cámara RV sea un reto técnico. La disfunción del RV puede evaluarse ahora mediante un cambio en el área fraccional del RV del 35% o menos.

ENFERMEDAD VENTRICULAR IZQUIERDA

Opie 2012

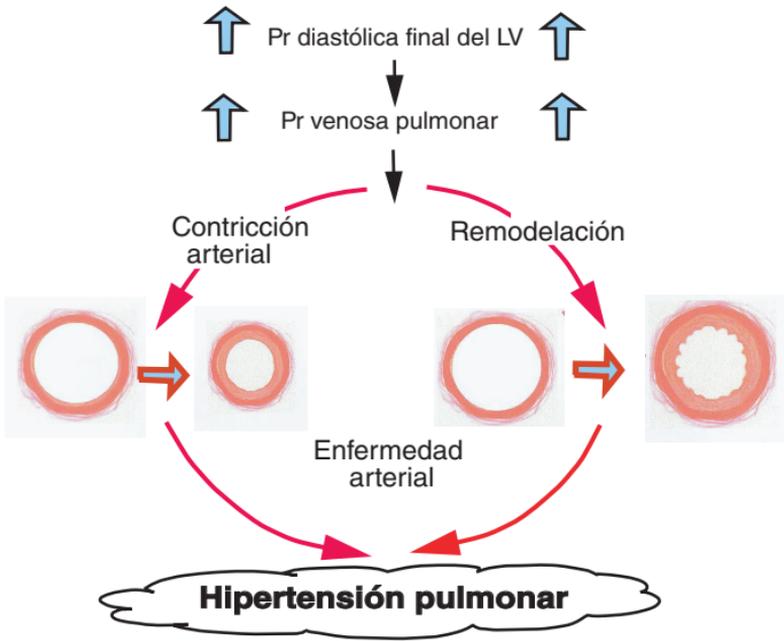


Figura 6-13 Cómo puede evolucionar la enfermedad ventricular izquierda (LV) a hipertensión pulmonar secundaria. En primer lugar, la presión (Pr) diastólica final del LV aumenta, dando lugar a un aumento indirecto de la presión venosa pulmonar. La contricción arterial y la remodelación predisponen a la hipertensión arterial pulmonar. (Figura © L.H. Opie, 2012).

La poscarga del RV representa la carga que el ventrículo derecho tiene que superar durante la eyección. En comparación con el ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho demuestra una mayor sensibilidad al cambio de poscarga (ver figura 6-12). Aunque en la práctica clínica, la resistencia vascular pulmonar (PVR por sus siglas en inglés) es el índice de poscarga más utilizado, la PVR puede no reflejar la naturaleza compleja de la poscarga ventricular.

La evidencia que guía el manejo de la insuficiencia aislada del RV no está tan bien establecida como la evidencia que guía el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica como resultado de la disfunción sistólica del LV.¹⁷² La mayoría de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos o aleatorios pequeños.¹⁷³ No obstante, la falla del RV generalmente es un componente de la falla del LV, excepto cuando la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) es la causa subyacente. Debido a la interdependencia ventricular, la disfunción del RV a su vez empeora la disfunción del LV.¹⁷² De forma experimental, altas dosis de bisoprolol (10 mg/kg) y carvedilol (15 mg/kg) administrado a ratas han retrasado la progresión de la PH hacia la insuficiencia del RV¹⁷⁴ o función mejorada del RV.¹⁷⁵ Desde el punto de vista clínico, incluso después de la terapia dirigida a la PAH, la función del RV puede deteriorarse a pesar de una reducción de la PVR. Esta pérdida de función del RV se asocia con un resultado deficiente, independientemente de cualquier cambio en la PVR.¹⁷⁶ La capacidad pulmonar en relación con la resistencia vascular pulmonar (PVR).

Objetivos específicos del tratamiento. Los objetivos específicos del tratamiento¹⁷³ incluyen la optimización de la precarga, la poscarga y la contractilidad. El uso de β bloqueadores, estándar en la insuficiencia del LV, no ha sido bien explorado en el fracaso del RV. El mantenimiento del ritmo sinusal y de la sincronía AV es especialmente importante en la insuficiencia del RV porque la fibrilación auricular y el bloqueo AV de alto grado pueden tener consecuencias hemodinámicas profundas. La interdependencia ventricular también es un concepto importante a considerar cuando se adapta la terapia. La carga excesiva de volumen puede aumentar la restricción pericárdica y disminuir la precarga del LV y el gasto cardiaco a través del mecanismo de interdependencia ventricular.

Alternativamente, la hipovolemia puede disminuir la precarga del RV y el gasto cardiaco. En la insuficiencia aguda del RV, se debe hacer todo lo posible para evitar la hipotensión, lo cual puede conducir a un círculo vicioso de isquemia del RV y más hipotensión.

Hipertensión pulmonar

Hipertensión pulmonar secundaria. Aunque las guías de manejo contienen recomendaciones detalladas con respecto a la PAH, contienen solo un párrafo relativamente corto en las otras formas mucho más frecuentes de PH, estas incluyen la PH secundaria a la enfermedad cardiaca izquierda (figura 6-13). La PH está presente en el 68% al 78% de los pacientes con disfunción sistólica grave crónica del LV y se asocia comúnmente con disfunción del RV.¹⁷⁷ En contraste, la PAH se concentra en un subconjunto relativamente pequeño de todos los pacientes con PH, una condición que ocurre más comúnmente secundaria a la hipertensión venosa pulmonar en pacientes con CHF.

Medición de la presión arterial pulmonar. La prevalencia de la PH en la insuficiencia cardiaca crónica depende en gran medida de la selección de los pacientes y del umbral de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PA por sus siglas en inglés) utilizada. La presión de la PA se puede medir de forma invasiva mediante un cateterismo cardiaco derecho (estándar de oro) o ecocardiografía no invasiva por Doppler. Al utilizar la definición de un gradiente de presión del RV de más de 35 mm Hg (equivalente a una presión sistólica estimada >45 mmHg), el 7% de 1.380 pacientes con HF presentó PH.¹⁷⁸ En esa situación, la primera terapia es la disfunción del RV. Pero, ¿qué es la terapia específica para la PAH? La presencia de PAH sigue siendo un importante predictor independiente de mortalidad, a pesar de poderosas asociaciones con otros marcadores bien establecidos de mal resultado como regurgitación mitral, marcadores plasmáticos o elevación de la presión de llenado del LV, como NT-proBNP, así como disfunción del LV y RV.

Los fármacos utilizados actualmente para tratar pacientes con PAH (prostanoides, antagonistas del receptor ET e inhibidores de la PDE-5) no han sido bien investigados en la PH secundaria a la enfermedad del LV (figura 6-14).¹⁷⁹ Es evidente que se necesitan más estudios en esta situación común. Sin embargo, a pesar de la falta de datos de eficacia basados en la evidencia, una tendencia actual es hacia el uso de fármacos dirigidos a la PAH en pacientes con PH asociada con la enfermedad cardiaca izquierda. Esta tendencia es apoyada por un pequeño estudio que muestra que el sildenafil disminuyó la PVR y mejoró la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca complicada por PH.¹⁷⁷ Estos pacientes también tuvieron terapia previa por diuréticos y β bloqueadores (100%), inhibidores de la ACE o ARB (77%), espironolactona (76%), digoxina (65%) y un desfibrilador cardiaco implantable (83%). Mecánicamente, el tratamiento cíclico a corto plazo de mejora del GMP con sildenafil e infusiones BNP mejora la distensibilidad diastólica del LV *in vivo*, en parte por la titina fosforilante.¹⁸⁰ La propuesta es que estos agentes podrían actuar directamente sobre las proteínas cardiacas además de vasodilatarlas.

Hipertensión arterial pulmonar

La PAH es una enfermedad progresiva rara e incurable, esto incluye la PAH idiopática, la PAH heredable y la PAH secundaria a otras enfermedades. La PAH idiopática es la panvasculopatía en la cual proliferan clones de células endoteliales y dan lugar a lesiones plexiformes, el signo patológico de esta afección, y promueve así lesiones vasculares complejas con obliteración del lumen^{181,182} casi total o total al actuar por múltiples mecanismos que incluyen liberación aumentada de serotonina. Por lo tanto, hay un aumento del daño del músculo liso vascular.¹⁸² Las consecuencias funcionales incluyen disminución de la producción de NO endotelial y aumento de la expresión y actividad de PDE-5 tanto en la PA como en las células musculares del RV. El resultado general es un aumento en la PVR en una enfermedad que afecta tanto a la PA como el ventrículo derecho.

Estos cambios proliferativos obstructivos en la microcirculación pulmonar promueven la hipertrofia del RV, y eventualmente conducen a la insuficiencia

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Opie 2012

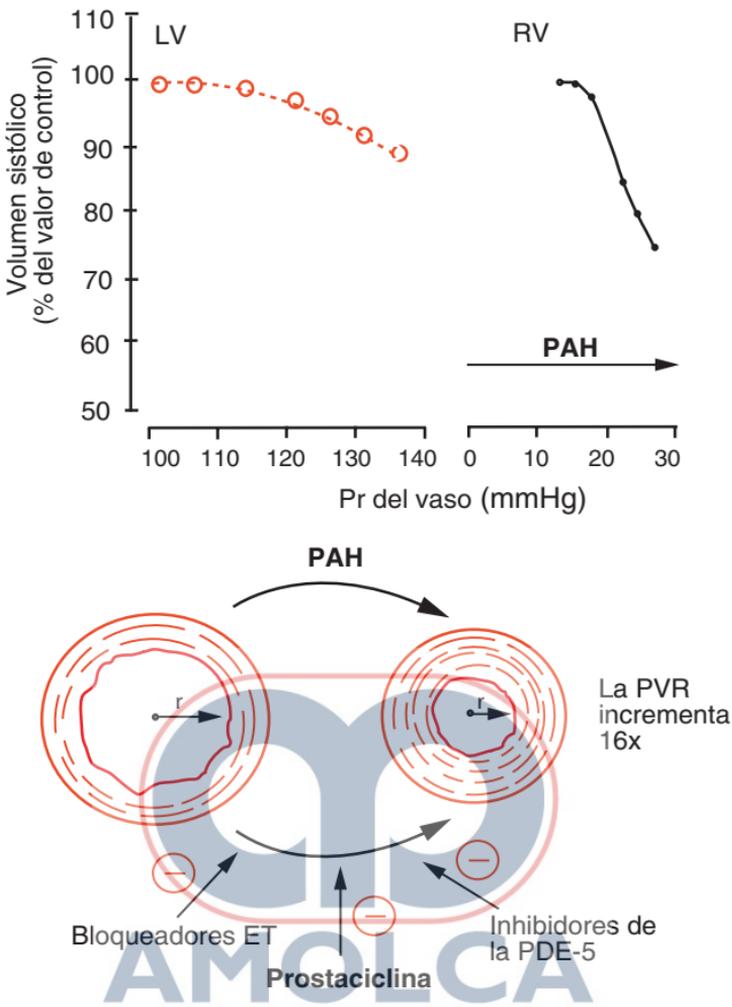


Figura 6-14 El aumento de la presión intraarterial en la hipertensión arterial pulmonar (PAH) conduce a una caída mucho mayor del volumen sistólico que el aumento de la presión ventricular izquierda (LV) (*panel superior*). Para disminuir la presión intraarterial en la PAH, los fármacos vasodilatadores principales son los bloqueadores de la endotelina (ET) y los inhibidores de prostaciclina y fosfodiesterasa (PDE)-5 (*panel inferior*). PVR, resistencia vascular pulmonar; RV, ventrículo derecho. (Figura © L.H. Opie, 2012).

cardíaca derecha y muerte prematura. La PAH puede ocurrir de forma aislada (hipertensión pulmonar primaria) o estar relacionada con otras enfermedades como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV por sus siglas en inglés), cardiopatía congénita, trastornos del tejido conectivo como esclerodermia¹⁸³ y lupus eritematoso sistémico o fibrosis pulmonar idiopática. La PAH también puede ser inducida por el abuso de sustancias con supresores del apetito, cocaína u otras drogas. Aún no se decide la terapia óptima.¹⁸⁴

Diagnóstico del catéter. El cateterismo cardíaco es necesario para diagnosticar la PAH: una presión PA media de de 25 mm Hg o más y una PVR mayor de 3 unidades Wood.¹⁸¹ Como se trata de una enfermedad vascular pulmonar, el diagnóstico también requiere la exclusión de la disfunción subyacente del LV (PCWP inferior a 15 mm Hg). Otras exclusiones son el tromboembolismo y la enfermedad pulmonar parenquimatosa.¹⁸¹

En la PAH, la adaptación del RV a la sobrecarga crónica de presión se relaciona no solo con los niveles de resistencia vascular (poscarga estable), sino también con la rigidez PA (carga pulsátil). Los índices de rigidez PA (elasticidad, distensibilidad, capacitancia, índice de rigidez beta y presión del pulso) se aso-

ciaron independientemente con el grado de disfunción, dilatación e hipertrofia del RV en la PH. Dicha rigidez aumentada de PA se asocia con una supervivencia reducida en la PH.¹⁸⁵

Opciones terapéuticas. No hay cura para la PAH, pero las opciones de tratamiento incluyen prostanoides, inhibidores de la PDE-5 y antagonistas de los receptores ET. Un metaanálisis que incluyó todos los tipos de terapia en 21 ensayos en 3.140 pacientes encontró una reducción en la mortalidad por todas las causas del 43% (RR 0,57; CI 0,35-0,92; $P < 0,023$).¹⁸³ Los vasodilatadores como grupo dan una reducción de la mortalidad del 39%.¹⁸⁴

Prostacilinas. El epoprostenol (Flolan) es el único tratamiento específico para la PAH con beneficio de supervivencia demostrado en un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado.¹⁸⁷ Aunque las infusiones continuas de epoprostenol intravenoso o treprostinil subcutáneo dan beneficio, ambas están limitadas por la necesidad de cuidado meticuloso del catéter, infusión continua y preparación diaria.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Los inhibidores de la PDE-5 se diluyen al actuar sobre la PDE-5 en la vasculatura pulmonar y sistémica. Además, la remodelación vascular se puede promover mediante la disminución de la proliferación y el aumento de la apoptosis de las células del músculo liso PA.¹⁸¹ La inotropía del RV también aumenta.¹⁸¹ También existe una acción directa sobre los pulmones, en la cual se suprime la expresión de PDE-5. Por lo tanto, el sildenafil también mejora preferentemente el flujo sanguíneo a regiones bien ventiladas del pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar como la fibrosis pulmonar idiopática, otra causa de la PAH, con beneficio sintomático.¹⁸⁸ Los inhibidores de la PDE-5, sildenafil (Revatio) y tadalafil (Adcirca) están aprobados por la FDA para el tratamiento de la PAH, con el sildenafil también aprobado por la European Medicine Agency. Los ensayos de mortalidad no están disponibles.

Antagonistas de receptores de endotelina. La primera terapia oral aprobada para la terapia de PAH fue el bosentán.¹⁸⁹ El bosentán da antagonismo combinado de los receptores ET_A/ET_B . Los antagonistas selectivos de ET_A (sitaxsentán aprobado en Europa, ambrisentán aprobado en Estados Unidos) teóricamente preservan la acción vasodilatadora del receptor ET_B . Pese a ello, ningún dato de ensayo muestra si el antagonismo selectivo de ET_A es mejor que el antagonismo combinado de ET_A y ET_B (ver también macitentán, siguiente sección). Además, no hay datos de ensayos robustos para indicar una supervivencia mejorada con ninguno de estos agentes.¹⁸²

El macitentán es un antagonista dual del receptor ET_A/ET_B con alta afinidad lipofílica con constantes inhibitorias en rango nanomolar.¹⁹⁰ Experimentalmente, mejora la supervivencia en las ratas con hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y protege contra el daño de los órganos en la diabetes. El ET-1 puede cambiar la estructura del tejido e inducir fibrosis. El tejido ET-1 actúa por medio de la unión a los dos receptores acoplados a la proteína G (ET_A/ET_B) situados en una gran variedad de tipos celulares tales como células endoteliales y macrófagos. Se requiere bloqueo de ambos para oponerse a los efectos patológicos generales de la estimulación con ET-1.

Estudio SERAPHIN. El 30 de abril de 2012, Actelion (SEIX: ATLN) anunció el análisis inicial del estudio impulsado por el evento, SERAPHIN con macitentán en 742 pacientes con PAH y tratados durante un máximo de 3,5 años.¹⁹¹ El macitentán disminuyó el riesgo de un evento de morbilidad-mortalidad durante el período de tratamiento versus el placebo en un 45% en el grupo de dosis de 10 mg ($p < 0,0001$) y un 30% ($p = 0,01$) en el grupo de 3 mg.

Terapia de combinación. En pacientes con PAH primaria, la adición de sildenafil al tratamiento con epoprostenol intravenoso a largo plazo mejoró la capacidad de ejercicio, el tiempo hasta el empeoramiento clínico, las mediciones hemodinámicas y la calidad de vida.¹⁹² Por el contrario, la adición del epoprostenol al sildenafil después de 2 años de tratamiento con sildenafil no mejoró a un grupo de pacientes japoneses.¹⁹³

Terapias en evolución. La evolución de las terapias es muy activa. Listados alfabéticamente, los principales fármacos en desarrollo son los siguientes. *La cicletanina* contrarresta la disfunción endotelial en PAH por acoplamiento a la sintasa oxidonítrica endotelial.¹⁹⁴ *El fasudil* es un inhibidor de la Rho-quinasa que contrarresta la sensibilización al calcio y la vasoconstricción. Experimentalmente, la PAH fue mejorada por fasudil que por bosentán o sildenafil, mientras que la combinación de bosentán o sildenafil con fasudil no tuvo efecto sinérgico.¹⁹⁵ *El imatinib* es un inhibidor de la actividad del receptor 2 activado por proteasa vasculopática que se encuentra en los mastocitos y las plaquetas (ver figura 9-3) y aumenta en la PAH.¹⁹⁶ *El riociguat* activa la ciclasa de guanilato soluble que a su vez mejora la función endotelial y disminuye la remodelación del tejido fibroso.¹⁹⁷ *El selexipag* es un agonista de receptores directos y altamente prostaglandínicos que disminuyó significativamente la PVR en un estudio de fase 2.¹⁹⁸ *El terguride*, un agonista de dopamina con propiedades antiserotonérgicas y antifúnticas,¹⁹⁹ está entrando en estudios clínicos.

Hipertensión arterial pulmonar en la esclerodermia. La PAH en la esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva) es un ejemplo de PAH secundaria a enfermedades del tejido conectivo. La supervivencia depende de la gravedad de la disfunción del RV, del grado de insuficiencia renal y de la adaptación cardiaca a la enfermedad vascular pulmonar.²⁰⁰ La PAH se activa mediante la circulación de autoanticuerpos que dañan el endotelio y activan los fibroblastos. Las terapias aprobadas incluyen prostaciclina, antagonistas de ET e inhibidores de la PDE-5. *Las prostaciclina* (infusiones continuas de epoprostenol intravenoso o treprostinil subcutáneo) dan beneficios, pero están limitadas por la necesidad de un cuidado meticuloso del catéter, infusión continua y preparación diaria. *Los antagonistas selectivos A del receptor ET* (sitaxsentán aprobado en Europa, ambri-sentán aprobado en Estados Unidos, bosentán) preservan la acción vasodilatadora del receptor B ET. *Los inhibidores de la PDE-5*, sildenafil (tres veces al día) y tadalafíl (una vez al día) están aprobados para su uso en PAH (incluye la esclerosis sistémica por PAH) en Estados Unidos. Sin embargo, la respuesta a todas estas terapias es limitada.¹⁸³

Hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos. Hay muchos fármacos que se han relacionado con la PAH. Entre los más conocidos se encuentran Fen-Phen, fenfluramina y derivados de la fenfluramina, que se asocian con PAH, enfermedad de las válvulas cardiacas y fibrosis cardiaca. La fenfluramina fue retirada del mercado estadounidense en 1997, pero permaneció en Europa. Induce la disregulación de genes en el músculo liso PA humano y en las células endoteliales.²⁰¹ La infección por HIV y el tratamiento con terapia antirretroviral altamente activo que incluye el ritonavir (RTV por sus siglas en inglés) inhibidor de la proteasa HIV pueden estar asociados con disfunción endotelial y PAH. El dasatinib (Sprycel) es un fármaco anticanceroso que puede inducir una PAH precapilar severa cuando se administra para ciertas leucemias agudas y crónicas.²⁰² En un gran registro francés de aproximadamente 3.000 pacientes, hubo 64 informes de PAH.²⁰² La FDA advirtió en octubre de 2011 que los síntomas de insuficiencia cardiaca podrían surgir en cualquier momento después del inicio de la terapia, incluso después de 1 año. Después se debe parar el fármaco y, si es necesario, realizar un cateterismo cardiaco derecho.

Insuficiencia cardiaca en mujeres

La menopausia influye en el patrón de la enfermedad, con la incidencia de enfermedad coronaria aumentando a partir de entonces. A pesar de esto, las mujeres tienen un riesgo inicial más bajo de CHD en todas las edades, excepto tal vez más de 80 años. Por lo tanto, no es una cuestión simple de ser pre o posmenopáusicas.

Los patrones de la insuficiencia cardiaca son diferentes. Las mujeres son relativamente descuidadas en los ensayos clínicos, aunque el estudio DIG advirtió de una mayor mortalidad por causa desconocida en las mujeres con insuficiencia cardiaca en comparación con los hombres (tabla 6-8). Las mujeres son más propensas a tener HFpEF con un mejor pronóstico que los hombres. Por otro

Tabla 6-8

Género y diferencias cardiovasculares

Efectos vasculares del estrógeno: perfil lipídico favorable, LDL más bajo, HDL más alto; facilita la vasodilatación del NO; antifibrótico.

El embarazo puede precipitar o empeorar la HF; aumento fisiológico del 30%-50% en CO. **Cardiomiopatía periparto*:** definida como deterioro de la función cardiaca entre el último mes de embarazo y hasta 5 meses después del parto sin otra causa evidente.

Terapia para la HF durante el embarazo: los inhibidores de la ACE, ARB y espironolactona-eplerenona están contraindicados en todos los trimestres (este C/I no es mencionado por Shin et al.).

Menopausia: riesgo de aumento de la HF, privación de estrógenos.

Falla de HRT para dar la protección CV en los ensayos prospectivos.

La TRH en la HF puede vasodilatar y bloquear las citoquinas inflamatorias, pero no hay ensayos prospectivos.

Patrones de HF: las mujeres tienen más probabilidades de tener HFpEF; mejor pronóstico que en los hombres. En la HF con EF reducida, mujeres más ancianas, baja QOL, diabetes más frecuentemente asociada.

Manejo de HF: mujeres subrepresentadas en todos los ensayos, también en el ensayo de Dig (22%).

Digoxina para HF:¹⁴⁰ ↑ riesgo de muerte por todas las causas en mujeres (HR, 1,23). ? Interacción con HRT.

Terapia con dispositivos: subutilizada, las mujeres tienen más LBBB, un criterio para CRT.

ACE, enzima convertidora de la angiotensina; *ARB*, bloqueador de los receptores de la angiotensina; *C/I*, intervalo de confianza; *CO*, salida cardiaca; *CRT*, terapia de resincronización cardiaca; *CV*, cardiovascular; *EF*, fracción de eyección; *HDL*, lipoproteína de alta densidad; *HF*, insuficiencia cardiaca; *HFpEF*, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; *HR*, proporción de riesgo; *HRT*, terapia de reemplazo hormonal; *LBBB*, bloque de rama de asa izquierda; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *NO*, óxido nítrico; *QOL*, calidad de vida.

*Ver sección en la página 216.

Basada en la revisión de datos en Shin JJ, et al. Heart failure in women. Clin Cardiol 2012; 35:172-177.

lado, en la HFpEF, las mujeres son mayores con una vida de menor calidad, y más a menudo con diabetes concomitante. La terapia de dispositivos está infrautilizada.

El manejo de la insuficiencia cardiaca y el tratamiento de las cardiomiopatías en mujeres embarazadas y en el posparto requieren consideración especial (tabla 6-8). Durante el embarazo, los inhibidores de la ACE, los ARB, la espironolactona, la eplerenona y los inhibidores de la renina están contraindicados debido a la fetotoxicidad. Por lo tanto, este fármaco idealmente necesita ser terminado y reemplazado. No obstante, existen informes aislados de que la eplerenona es menos antiandrogénica que la espironolactona cuando se usa en el embarazo para el aldosteronismo primario sin los efectos antiandrogénicos potentes esperados que pueden causar genitales ambiguos en un feto masculino.²⁰³ Los diuréticos se deben usar con moderación, ya que pueden disminuir el flujo sanguíneo a la placenta y tener un efecto sobre la lactancia.²⁰⁴

Miocardiopatía periparto

La PPCM es un tipo de insuficiencia cardiaca idiopática no muy rara (hasta 1:1.000), pero grave, sin ninguna enfermedad cardiaca determinable subyacente durante el último mes de embarazo o los primeros 5 meses posparto. La incidencia varía en todo el mundo pero es alta en los países en desarrollo; la causa de la enfermedad podría ser una combinación de factores ambientales y genéticos.²⁰⁵ En Turquía, de 42 mujeres consecutivas con PPCM solo el 47,6% tuvo una recuperación completa, con un tiempo promedio para completar la recuperación de 19,3 meses después del diagnóstico inicial.²⁰⁶ La causa de PPCM es incierta, pero una propuesta es que las mutaciones asociadas con los genes familiares de miocardiopatía dilatada se superponen con los encontrados en PPCM, lo cual sugiere una superposición clínica de estas dos enfermedades. Más específicamente, los factores proinflamatorios y los procesos autoinmunes pueden desempeñar un papel.²⁰⁷ Existe una evidencia creciente de que la enfermedad se produce como resultado de las consecuencias del estrés oxidativo desequilibrado que conduce a la escisión proteolítica de la prolactina en un factor angiostático po-

tente con la inhibición del STAT-3 cardioprotector.²⁰⁸ Este estudio sugirió que la inhibición de la liberación de prolactina podría ser una nueva estrategia terapéutica para la PPCM.

Terapias dirigidas a la cardiomiopatía periparto. La inmunoglobulina intravenosa, la pentoxifilina y la bromocriptina se han utilizado en ensayos pequeños.²⁰⁵ Todos estos estudios deben ser ampliados y controlados. *La inmunoglobulina* es más lógica si se administra para pacientes con miocarditis comprobada. En un pequeño estudio retrospectivo, las mujeres tratadas con inmunoglobulina tuvieron una mayor mejoría en la fracción de eyección durante el seguimiento temprano que los pacientes tratados convencionalmente.²⁰⁹ *La pentoxifilina* a 400 mg tres veces al día, añadida a la terapia convencional previa en 30 pacientes, fue el único predictor independiente del resultado ($p = 0,04$).²¹⁰ Sin embargo, los grupos control y pentoxifilina fueron estudiados secuencialmente. *La bromocriptina* es un agonista de la dopamina-2D que inhibe la liberación de prolactina y, por tanto, actúa específicamente sobre el mecanismo molecular de la enfermedad. Un reciente estudio pequeño prospectivo aleatorizado demostró que la bromocriptina añadida a la terapia estándar de insuficiencia cardiaca tenía efectos beneficiosos sobre la fracción de eyección ventricular y resultado clínico en pacientes con PPCM severa aguda.^{204,211} La bromocriptina se administró como 2,5 mg dos veces al día durante 2 semanas seguida de 2,5 mg diarios durante 6 semanas.

RESUMEN

1. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad compleja y potencialmente mortal. Incluye insuficiencia cardiaca aguda, y por lo general necesita terapia por diuréticos intravenosos, vasodilatadores y posiblemente inotrópicos; e insuficiencia cardiaca crónica, que puede presentarse como insuficiencia sistólica clásica que requiere antagonismo neurohumoral por inhibidores de la ACE (o ARB), β bloqueadores y bloqueadores de la aldosterona, además de los diuréticos. De igual forma frecuente, la insuficiencia cardiaca puede presentarse con una fracción de eyección preservada y disfunción diastólica, y con opciones terapéuticas menos claras.

2. Insuficiencia cardiaca aguda con edema pulmonar. La insuficiencia cardiaca aguda con edema pulmonar no es una entidad uniforme. El problema es las muchas causas diferentes y presentaciones clínicas variables. La furosemida intravenosa sigue siendo fundamental, pero la dosis debe ser limitada. Los nuevos agentes que actúan sobre mecanismos específicos son un abordaje prometedor.

3. Shock cardiogénico con o sin edema pulmonar. Los inotrópicos estimuladores del β receptor se usan con frecuencia en la terapia aguda de insuficiencia cardiaca grave, pero estos fármacos pueden dañar aún más el miocardio. El problema de la regulación a la baja del β receptor puede requerir la inhibición de la PDE añadida. Los fármacos disponibles incluyen dobutamina y dopamina. La vasopresina ayuda en el shock séptico o perianestésico. La epinefrina dio resultados similares a la norepinefrina más dobutamina en el shock séptico.

4. Dilatadores inotrópicos (inhibidores de la PDE). Las preparaciones intravenosas con sus efectos inotrópicos y vasodilatadores deberían ser especialmente útiles en pacientes con degradación de los receptores β , como en la CHF severa aguda sobre crónica o durante la terapia prolongada con dobutamina u otros estimulantes β_1 , o después del bloqueo β crónico. Por lo tanto, la milrinona tiene un lugar limitado en el tratamiento de la terapia a corto plazo de la insuficiencia cardiaca.

5. Reducción de carga y vasodilatadores. Estos se eligen con frecuencia en la insuficiencia cardiaca aguda severa, especialmente cuando la BP se mantiene relativamente bien, para relevar la carga en el miocardio que falla. Tales agentes incluyen furosemida, nitratos y nitroprusiato. Pueden combinarse

cuidadosamente con agentes que proporcionan un soporte inotrópico o de presión, tales como dobutamina o dopamina.

6. Cinco abordajes actuales para la insuficiencia cardíaca crónica. Los cinco abordajes principales del manejo de la CHF son, primero, la eliminación y la prevención de la retención de líquidos; segundo, el uso de inhibidores de la ACE como terapia estándar; tercero, la inhibición de la respuesta β adrenérgica por β bloqueadores inicialmente administrados en dosis bajas, pero aumentados hasta dosis máximas toleradas; cuarto, la inhibición de los efectos de la aldosterona por la espironolactona y la eplerenona; y quinto, el uso de ARB. La combinación de nitratos e hidralazina es también un complemento útil en pacientes seleccionados, incluidos los autoidentificados como de raza negra. Además, los moduladores metabólicos, si están disponibles, pueden dar un beneficio adicional. Los “vaptanos” están registrados para uso en la insuficiencia cardíaca sintomática resistente a la restricción de fluidos. La terapia génica aún no está disponible. Las medidas generales incluyen intensos programas de manejo de enfermedades, entrenamiento físico y corrección de la anemia. Los dispositivos mecánicos y eléctricos (ICD, CRT y dispositivos de asistencia mecánica) se usan cada vez más con apoyo sustancial del ensayo.

7. Digoxina reevaluada. En el pasado, la digoxina era una terapia estándar en la CHF, en un momento en que la terapia inotrópica se consideraba deseable. Nunca se ha probado el uso de digoxina en pacientes que ya son tratados de manera óptima mediante una combinación de fármacos reductores de la mortalidad tales como β bloqueadores, inhibidores de la ACE y ARB, y bloqueadores de aldosterona. Puede existir un pequeño beneficio de mortalidad no probado a niveles sanguíneos inferiores a 1 ng/mL, convirtiéndose en un aumento sustancial de la mortalidad a niveles sanguíneos más altos. Inexplicablemente, las mujeres en el gran estudio DIG tuvieron un aumento de la mortalidad, mientras que los hombres no. En vista de muchas incertidumbres y sin ensayos de resultados claros en la era actual, y a la luz de nuevas terapias, no recomendamos la digoxina para la insuficiencia cardíaca. En pacientes ambulatorios que ya reciben digoxina, el mejor pronóstico es con niveles sanguíneos bajos (dosis baja de digoxina $\leq 0,125$ mg/día).

8. Función sistólica preservada. La función sistólica conservada, a pesar de la insuficiencia cardíaca clínica es una afección común y grave ecocardiográficamente, y es el resultado de la DHF. Esta condición es relativamente más común en las mujeres. En un ensayo amplio, la adición del ARB, candesartán, al tratamiento previo redujo el criterio de valoración secundario (muerte cardiovascular u hospitalización por CHF, MI o accidente cerebrovascular). Pese a ello, solo el 19% estaba recibiendo la inhibición previa de la ACE. La inhibición de la renina-angiotensina debe ser considerada para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, cualquiera que sea la fracción de eyección. En general, el principal beneficio del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada es la mejor tolerancia al ejercicio, algo positivo para el paciente, pero sin disminución de la mortalidad en un metaanálisis.

9. PAH. La presencia de PAH secundaria a insuficiencia cardíaca crónica izquierda es un importante predictor independiente de mortalidad. La terapia no está bien definida, pero puede incluir sildenafil y compuestos relacionados. La PAH primaria es mucho más rara, pero mucho mejor estudiada. Puede presentarse secundaria a varias enfermedades vasculares pulmonares, incluida esclerodermia (esclerosis sistémica), o como un evento idiopático. En este último caso, la terapia está bien definida e incluye prostanoides, inhibidores de la PDE-5 y bloqueadores ET. Están en desarrollo nuevos agentes. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo grave.

10. Embarazo. Durante el embarazo, los inhibidores de la ACE, los ARB, la espironolactona, la eplerenona y los inhibidores de la renina están contrain-

dicados debido a la fetotoxicidad. Los diuréticos se deben usar con moderación, ya que pueden disminuir el flujo sanguíneo a la placenta y tener un efecto sobre la lactancia. La terapia molecular en forma de bromocriptina puede ser una terapia específica para la cardiomiopatía periparto.

11. Mujeres y enfermedades del corazón. La influencia de la menopausia y del envejecimiento en las mujeres se está estudiando cada vez más. Parece haber diferencias biológicas a lo largo de toda la vida en los patrones de enfermedades cardiovasculares. Todavía hay deficiencias en el conocimiento de la terapia ideal de la insuficiencia cardiaca en las mujeres.

12. La terapia futura de la insuficiencia cardiaca. Es peligroso ser profeta. Los avances están surgiendo. Los nuevos fármacos se basan en nuevos mecanismos. En última instancia, la insuficiencia cardiaca es un problema biológico y la solución estará en la prevención de las causas del trastorno y en la capacidad de reemplazar o reparar las células del miocardio mediante la terapia génica o la regeneración de células madre.

Referencias

*La lista completa de referencias se encuentra en el DVD adjunto.

2. Editorial . *Lancet* 2011; 378 : 637 .
3. Felker GM, et al. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circ Heart Fail* 2010; 3 : 314 – 325.
4. Metra M, et al. The pathophysiology of acute heart failure—it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J* 2008; 155 : 1 – 5 .
7. Peacock WF, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25 : 205 – 209 .
8. Felker GM, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364 : 797 – 805 .
9. Yilmaz MB, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 : 1244 – 1252 .
11. Damman K, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 : 582 – 588 .
12. Mullens W, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 : 589 – 596 .
13. Cotter G, et al. Fluid overload in acute heart failure—redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008; 10 : 165 – 169 .
14. Fallick C, et al. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011; 4 : 669 – 675 .
16. Mebazaa A, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011; 37 : 290 – 301 .
22. Giamouzis G, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) trial. *J Card Fail* 2010; 16 : 922 – 930 .
23. Elkayam U, et al. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008; 117 : 200 – 205 .
30. de Lissvooy G, et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *Eur J Health Econ* 2010; 11 : 185 – 193 .
39. Teerlink JR, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378 : 667 – 675 .
40. Cleland JG, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378 : 676 – 683 .
41. Hasenfuss G, et al. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J* 2011; 32 : 1838 – 1845 .
43. Mullens W, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 : 200 – 207 .
48. Ezekowitz JA, et al. Assessment of dyspnea in acute decompensated heart failure: insights from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) on the contributions of peak expiratory flow. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 : 1441 – 1448 .
51. O'Connor CM, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365 : 32 – 43 .
52. Teerlink JR, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373 : 1429 – 1439 .
53. Ponikowski P, et al. Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am Heart J* 2012; 163 : 149 – 155 .
54. Bauer SR, et al. Arginine vasopressin for the treatment of septic shock in adults. *Pharmacotherapy* 2010; 30 : 1057 – 1071 .
56. Gassanov N, et al. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharm* 2011; 67 : 333 – 346 .

57. Elzouki AN, et al. Terlipressin-induced severe left and right ventricular dysfunction in patient presented with upper gastrointestinal bleeding: case report and literature review. *Am J Emer Med* 2010; 28 :540.
58. Narayan G, Mandal SN. V asopressin receptor antagonists and their role in clinical medicine. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 : 183 – 191 .
59. Gross PA, et al. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011; 80 : 594 – 600 .
61. Udelson JE, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2011; 17 : 973 – 981 .
64. Howell NJ, et al. Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial. *Circulation* 2011; 123 : 170 – 177 .
65. Milo-Cotter O, et al. Neurohormonal activation in acute heart failure: results from VERITAS. *Cardiology* 2011; 119 : 96 – 105 .
66. Homma S, et al. For the WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1859 – 1869 .
68. O'Connor CM, et al. For the HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 : 1439 – 1450 .
69. Flynn KE, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 : 1451 – 1459 .
71. Angermann CE, et al. on behalf of the Competence Network Heart Failure Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patients With Systolic Heart Failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) Study. *Circ Heart Fail* 2012; 5 : 25 – 35 .
75. Funck-Brentano C, et al. CIBIS-III investigators. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 : 765 – 772 .
83. Castagno D, et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 : 1785 – 1795 .
84. Swedberg K, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 : 875 – 885 . Erratum in *Lancet* 2010; 376 : 1988 .
85. Teerlink JR. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT yet. *Lancet* 2010; 376 : 847 – 849 .
86. Swedberg K, et al. Effect on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 : 1785 – 1795 .
87. Ekman I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32 : 2395 – 2404 .
88. Böhm M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376 : 886 – 894 .
89. Volterrani M, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011; 151 : 218 – 224 .
90. Konstam MA. Renal function and heart failure treatment: when is a loss really a gain? *Circ Heart Fail* 2011; 4 : 677 – 679 .
93. Rossignol P, et al. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects: insights from an EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 : 1958 – 1966 .
94. Zannad F, et al. For the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 : 11 – 21 .
95. Cleland JG, et al. Clinical trials update from the ESC Heart Failure meeting 2011: TEHAf, WHICH, CARVIVA, and atrial fibrillation in GISSI-HF and EMPHASIS-HF. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 : 1147 – 1151 .
96. Rossignol P, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation* 2012; 125 : 271 – 279 .
101. Dai W, et al. Is inhibition of phosphodiesterase Type 5 by sildenafil a promising therapy for volume-overload heart failure? *Circulation* 2012; 125 : 1341 – 1343 .
102. Schwartz BG, et al. Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 : 9 – 15 .
103. Swedberg K, et al. The beat goes on: on the importance of heart rate in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33 : 1044 – 1045 .
104. Talajic M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 : 1796 – 1802 .
106. Phan TT, et al. Multi-centre experience on the use of perhexiline in chronic heart failure and refractory angina: old drug, new hope. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 : 881 – 886 .
107. Tuunanen H, et al. Effects of trimetazidine, a metabolic modulator, on cardiac function and substrate metabolism in idiopathic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; [Submitted] .
109. Zhang L, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 : 913 – 922 .
111. McMurray JJ, et al. Calcium handling in the failing heart and SUMO—weighing the evidence. *N Engl J Med* 2011; 365 : 1738 – 1739 .
112. Jessup M, et al. for the Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID) Investigators. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure.

- Circulation* 2011 ; 124 : 304 – 313 .
113. Kho C , et al . SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure . *Nature* 2011 ; 477 : 601 – 605 .
 114. Bolli R , et al . Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial . *Lancet* 2011 ; 378 : 1847 – 1857 .
 115. Makkar RR , et al . Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial . *Lancet* 1 ; 379 : 895 – 904 .
 116. Ghali JK , et al . Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group . Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia . *Circulation* 2008 ; 117 : 526 – 535 .
 117. Skali H , et al . TREAT Investigators . Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with darbepoetin alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience . *Circulation* 2011 ; 124 : 2903 – 2908 .
 118. McMurray JJ , et al . RED-HF Committees and Investigators . Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial . *Eur J Heart Fail* 2009 ; 11 : 795 – 801 .
 119. Anker SD , et al . FAIR-HF Trial Investigators . Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency . *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2436 – 2448 .
 120. Comin-Colet J , et al . The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study . *Eur Heart J* 2011 ; 31 : 2012 .
 121. Jones RH . Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction: STICH Hypothesis 2 Investigators . *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1705 – 1717 .
 122. Velazquez EJ , et al . STICH Investigators . Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction . *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1607 – 1616 .
 123. Bonow RO , et al . STICH Trial Investigators . Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction . *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1617 – 1625 .
 125. Slaughter MS , et al . HeartMate II Investigators . Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device . *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2241 – 2251 .
 126. Strueber M , et al . HeartWare Investigators . Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system . *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 1375 – 1382 .
 127. Kirklin JK , et al . Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States . *J Heart Lung Transplant* 2011 ; 30 : 115 – 123 .
 129. Opie LH . Dilated cardiomyopathy and potentially deadly digoxin . *S Afr Med J* 2011 ; 101 : 388 – 390 .
 133. Arispe N , et al . Digoxin induces calcium uptake into cells by forming transmembrane calcium channels . *Proc Nat Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2610 – 2615 .
 134. Opie LH , et al . Dronedronerone in high-risk permanent atrial fibrillation . *New Engl J Med* 2012 ; 366 : 1159 .
 137. Jessup M , et al . 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation . *Circulation* 2009 ; 119 : 1977 – 2016 .
 138. Ahmed A , et al . Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity-matched study of the DIG trial . *Int J Cardiol* 2008 ; 123 : 138 – 146 .
 139. Georgiopoulos VV , et al . Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy . *Circ Heart Fail* 2009 ; 2 : 90 – 97 .
 141. Biggar RJ , et al . Digoxin use and the risk of breast cancer in women . *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2165 – 2170 .
 142. Ahren TP , et al . Digoxin treatment is associated with an increased incidence of breast cancer: a population-based case-control study . *Breast Cancer Res* 2008 ; 10 : R102 .
 143. Yukawa M , et al . Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy: a population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling . *Drugs Aging* 2011 ; 28 : 831 – 841 .
 144. Nordt SP , et al . Retrospective review of digoxin exposures to a poison control system following recall of Digitek® tablets . *Am J Cardiovasc Drugs* 2010 ; 10 : 261 – 263 .
 145. Pita-Fernández S , et al . Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department . *Arch Gerontol Geriatr* 2011 ; 53 : e106–e110 .
 147. Desai AS , et al . The TOPCAT study . Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction . *Am Heart J* 2011 ; 162 : 966 – 972 .
 149. van Veldhuisen DJ , et al . Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) . *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 2150 – 2158 .
 152. Vogel MW , et al . The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study . *Circ Heart Fail* 2012 ; 5 : 144 – 151 .
 155. Gaasch WH , et al . Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry . *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 1733–1740 .
 - Deswal A , et al . Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF) . *J Card Fail* 2011 ; 17 : 634 – 642 .
 157. Kitzman DW . Outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: it is more than the heart . *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 59 : 1006 – 1007 .
 158. Sliwa K , et al . Hypertension—a global perspective . *Circulation* 2011 ; 123 : 2892 – 2896 .
 159. Stewart S , et al . The clinical consequences and challenges of hypertension in urban-dwelling black Africans: insights from the Heart of Soweto Study . *Int J Cardiol* 2011 ; 146 : 22 – 27 .
 160. Carlsen MC , et al . Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study . *Eur J Heart Failure* 2012 ; 14 : 240 – 247 .

161. Holland DJ, et al. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 1676 – 1686 .
162. Ariti CA, et al. Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2011 ; 162 : 900 – 906 .
163. Massie BM, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2456 – 2467 .
164. Anand IS, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail* 2011 ; 4 : 569 – 577 .
166. Sabatine MS, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125 : 233 – 240 .
168. Edelmann F, et al. Rationale and design of the aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010 ; 12 : 874 – 882 .
- 168A. Solomon SD, et al. for the PARAMOUNT Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 1387 – 1395 .
- 168B. Ruilope LM, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010 ; 375 : 1255 – 1266 .
169. Schwartzberg S, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 59 : 442 – 451 .
170. Azevedo PS, et al. Predictors of right ventricle dysfunction after anterior myocardial infarction. *Can J Cardiol* Mar 13, 2012. [Epub ahead of print]
171. Sayer GT, et al. Right ventricular performance in chronic congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2012 ; 30 : 271 – 282 .
172. Haddad F, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease. Part I. Anatomy, physiology, aging and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008 ; 117 : 1436 – 1448 .
173. Haddad F, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease. Part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008 ; 117 : 1717 – 1731 .
175. De Man FS, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012 ; 5 : 97 – 105 .
176. Bogaard HJ, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 652– 660 .
177. Van de Veerdonk MC, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 2511–2519 .
178. Damy T, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2280 – 2290 .
179. Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011 ; 154 (Suppl 1): S34 – S44 .
180. Bishu K, et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility in vivo. *Circulation* 2011 ; 124 : 2882 – 2891 .
181. Archer SL, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361 : 1864 – 1871 .
182. Archer SL, et al. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010 ; 121 : 2045 – 2066 .
183. Sweiss NJ, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010 ; 12 : 8 – 18 .
184. Macchia A, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010 ; 159 : 245 – 257 .
185. Stevens GR, et al. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 ; 5 : 378 – 387 .
186. Galisè N, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 394 – 403 .
188. Zisman DA, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network: a controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 620 – 628 .
190. Iglarz M, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 ; 327 : 736 – 745 .
191. Levin J. SERAPHIN trial, Actelion Release April 30, 2012. [Available on Google]
192. Simonneau G, et al. PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 521 – 530 .
193. Yanagisawa R, et al. Impact of first-line sildenafil I monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2012 ; 76 : 1245 – 1252 .
194. Waxman AB, et al. Ciclesonin for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Arch Intern Med* 2008; 168 : 2164 – 2166 .
195. Mouchaers KT, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *Eur Respir J* 2010 ; 36 : 800 – 807 .
196. Kwapiszewska G, et al. PAR-2 Inhibition reverses experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2012 ; 110 : 1179 – 1191 .
197. Geschka S, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. *PLoS One* 2011 ; 6 : e218–e253 .
198. Simonneau G, et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 874 – 880

199. Kekewska A , et al . Antiserotonergic properties of terguride in blood vessels, platelets, and valvular interstitial cells . *J Pharmacol Exp Ther* 2012 ; 340 : 369 – 376 .
200. Campo A , et al . Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 252 – 260 .
201. Yao W , et al . Fenfl uramine-induced gene dysregulation in human pulmonary artery smooth muscle and endothelial cells . *Pulm Circ* 2012 ; 1 : 405 – 418 .
202. Montani D , et al . Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib . *Circulation* 2012 ; 125 : 2128 – 2137 .
203. Cabassi A , et al . Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy . *Hypertension* 2012 ; 59 : e18–e19.
204. Regitz-Zagrosek V , et al . ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy . *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 3147 – 3197 .
205. Bhattacharyya A , et al . Peripartum cardiomyopathy: a review . *Tex Heart Inst J* 2012 ; 39 : 8 – 16 .
206. Biteker M , et al . Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail* 2012 ; 14 : 895 – 901 .
207. Sliwa K , et al . Current status on knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy on peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy . *Eur J Heart Fail* 2010 ; 12 : 767 – 778 .
211. Sliwa K , et al . Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof of concept pilot study. *Circulation* 2010 ; 121 : 1465 – 1473 .

