



Curso del Doctorado de la Univesidad de Valladolid  
Hospital "General Yagüe" de Burgos

## Novedades en el tratamiento farmacológico de la Insuficiencia Cardíaca

Prof. Fernando Del Pozo Crespo  
Facultad de Medicina - Universidad de Valladolid  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

## Insuficiencia Cardíaca Epidemiología Incidencia y Prevalencia

En **Estados Unidos** afecta **0,3-2%**; 4.790.000 pacientes; 550.000 casos nuevos/año 287.000 muertes anuales. Aumentó 145% de 1979 a 1999. Coste 21.400 millones \$

En **Europa** **0,4-2%** de mas de 900 millones de habitantes ,al menos 10 millones están afectados de este síndrome.

Aumenta exponencialmente con la edad (10 % > 75 años)

Casi el 50% de la IC es de causa Isquémica Miocárdica

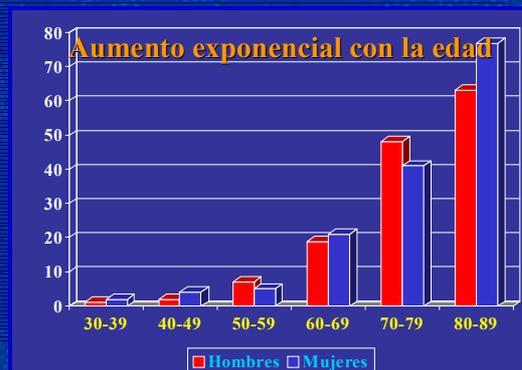
900.000 hospitalizaciones al año, ocupan 5% camas hospitalarias 30% pacientes reingresan antes del año

En **España** afecta **0,4-2%** de la población y **>10%** en mayores de 70 años, casi 76.000 ingresos anuales, responsable del 3,7% de los ingresos en pacientes de > 45 años y del 70% de primeros ingresos.

La prevalencia **va en aumento por envejecimiento** de la población y el aumento de la tasa de Infarto de Miocardio,  
Etiología coronaria 50% e Hipertensión 75%.

Representa **6% de muertes en España,**

Coste de la asistencia **1-1,9%** del **coste sanitario total** del que 64-71% corresponde a gastos de hospitalización



## Consideraciones que deben de regir la instauración de un tratamiento !!!

- **Determinación del grado de severidad**
  - Clase NYHA / Frac.Eyección
- **Causa etiológica**
  - Miocardiopatía,Valvulopatía,Cardiopatía Isquémica.....
- **Factores desencadenantes**
  - Sal,Taquicardia,Alteraciones en tto. Con fármacos,Anemia,Alcohol...
- **Tratamiento no farmacológico**
  - Reposo inicial/Programa de ejercicio, Dieta hiposódica
- **Tratamiento Farmacológico**
  - IECA,Diuréticos,Digoxina,Betabloqueadores,Anticoagulantes
  - Vasodilatadores,Inótropicos,Otros....
- **Otros Tratamientos**
  - Cirugia cardiaca (Valvular,Coronaria;Cirugía de restauracion ventricular)
  - Dispositivos mecánicos (BCIAo;Ventriculares,Corazón artificial..)
  - Trasplante
  - Resisncronizacion cardiaca
  - Terapia celular

## Tratamiento Farmacológico en la Insuficiencia Cardiaca Crónica

# Insuficiencia Cardíaca

## FÁRMACOS

### ESPECÍFICOS

- **Diuréticos**
- **Digital**
- **Inotrópicos**
- **Vasodilatadores**
- **Inhibidores del SRAA**
  - **IECA**
  - **ARA II**
- **Betabloqueadores**
- **Antagonistas del Calcio**
- **Nuevos Tratamientos**

### COADYUVANTES

- **Oxígeno**
- **Anticoagulantes**
- **Hipotensores**
- **Antiarrítmicos**
- **Hipolipemiantes**
- **Metabólicos**

## NUEVOS FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

### Moduladores neurohormonales

- Bloqueantes betaadrenérgicos** (**Nevibolol**, **Betaxolol**...)
- Antagonistas de receptores de la Aldosterona** (**Epleronona**)
- Antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> de la Angiotensina** (**Candesartan**, **Telmisartan**, **Valsartan**..)
- Antagonistas de los receptores de la Vasopresina** (**Conivaptan**)
- Antagonistas de los receptores de la Endotelina** (**Sixtasentan**, **Bosentan**, **Darusentan**...)
- Peptidos Natriuréticos Auriculares** (**Anaritide**, **Nesiritide**, **Vasonatrine**..)
- Inhibidores de la Endopeptidasa neutra** (**Candoxatril**, **Ecadotril**..)
- Inhibidores de la Vasopeptidasa** (**Omapatrilato**, **Mixaprilato**..)
- Inhibidores del Factor de Necrosis Tisular alfa** (**Entanercept**, **Pentoxifilina**, **Toborina**...)

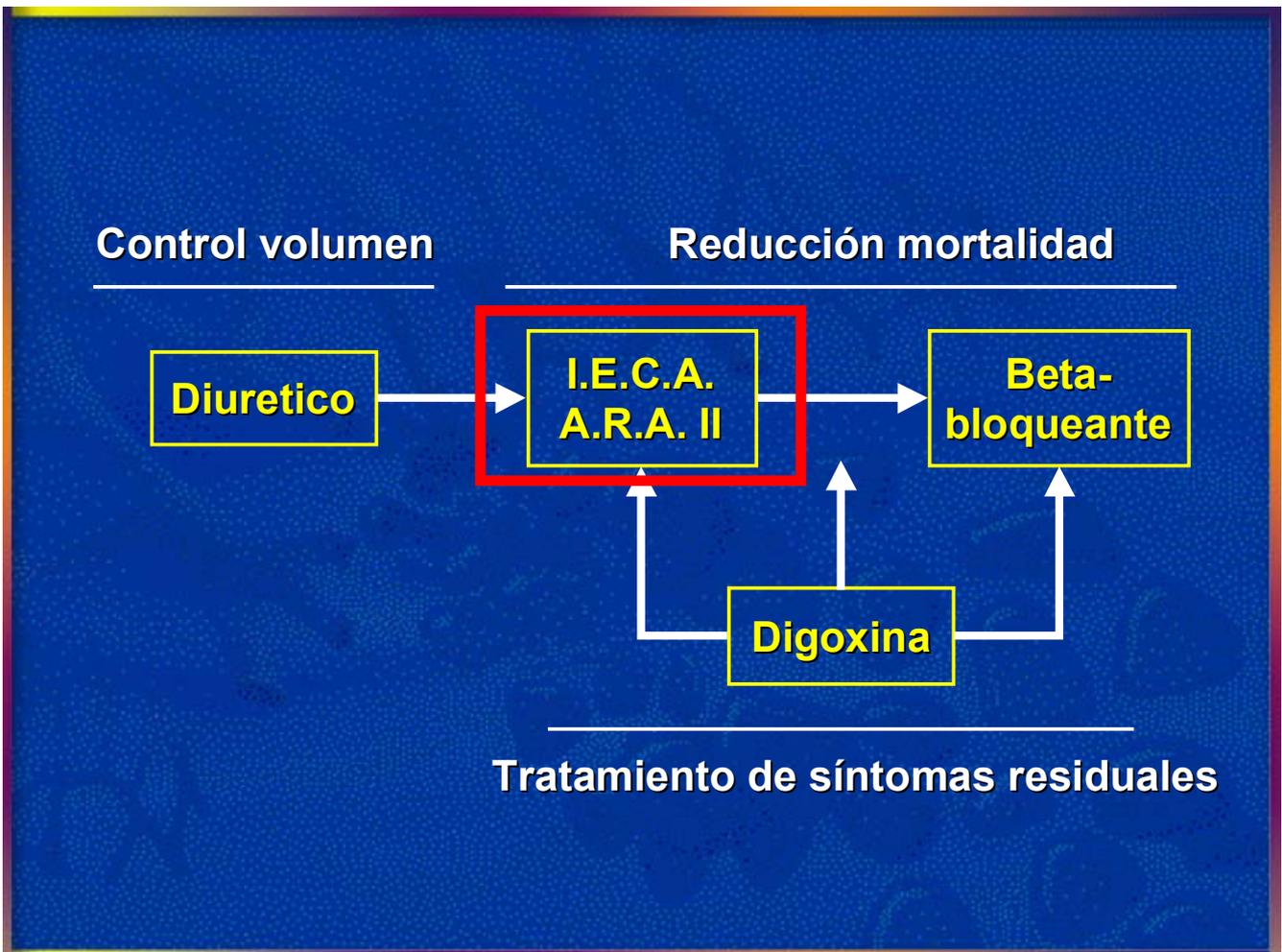
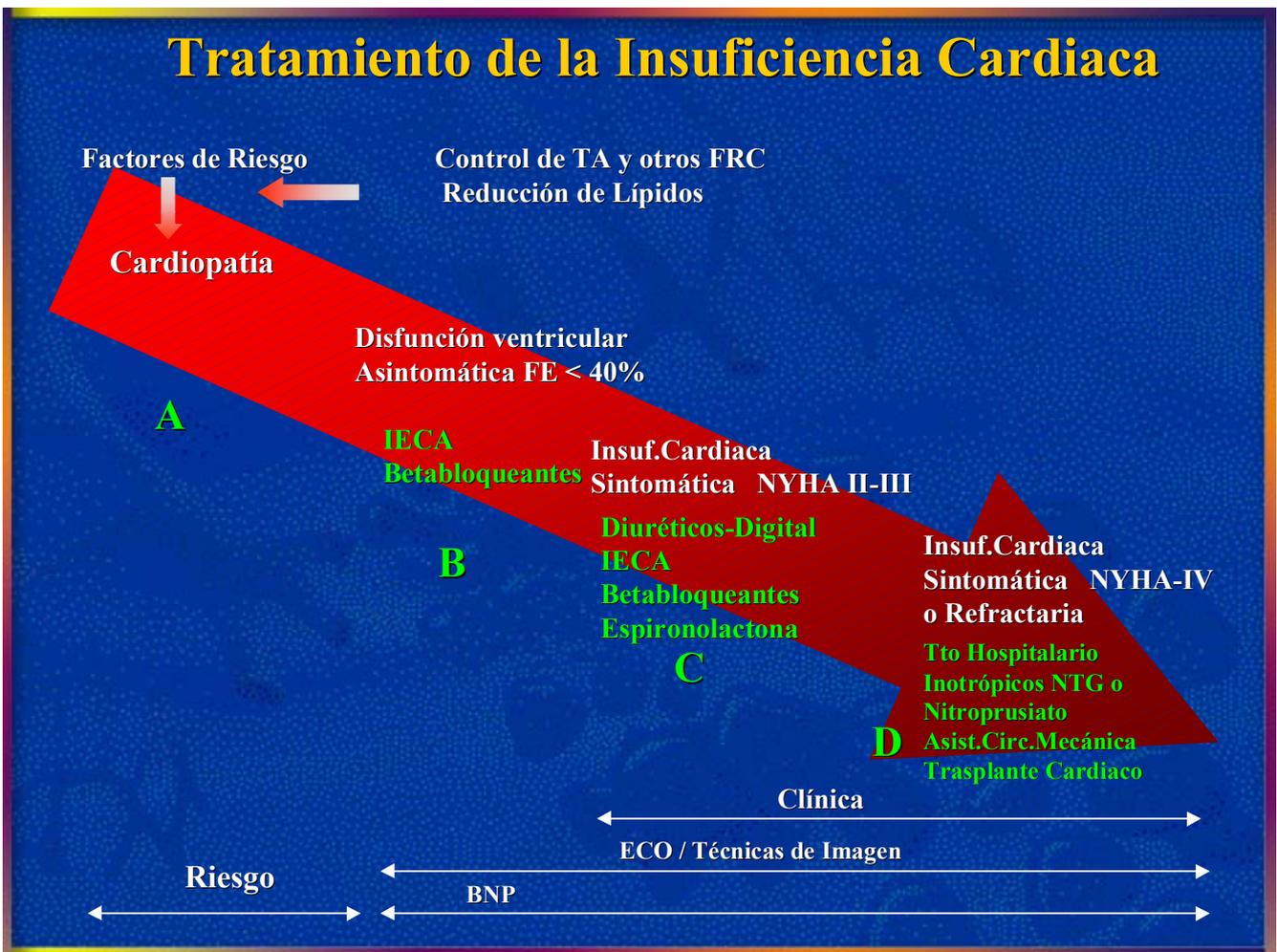
### Inotrópicos

- Agonistas de los canales del calcio**
- Activadores de los canales del sodio**
- Sensibilizadores del calcio** (**Levosimendan**)

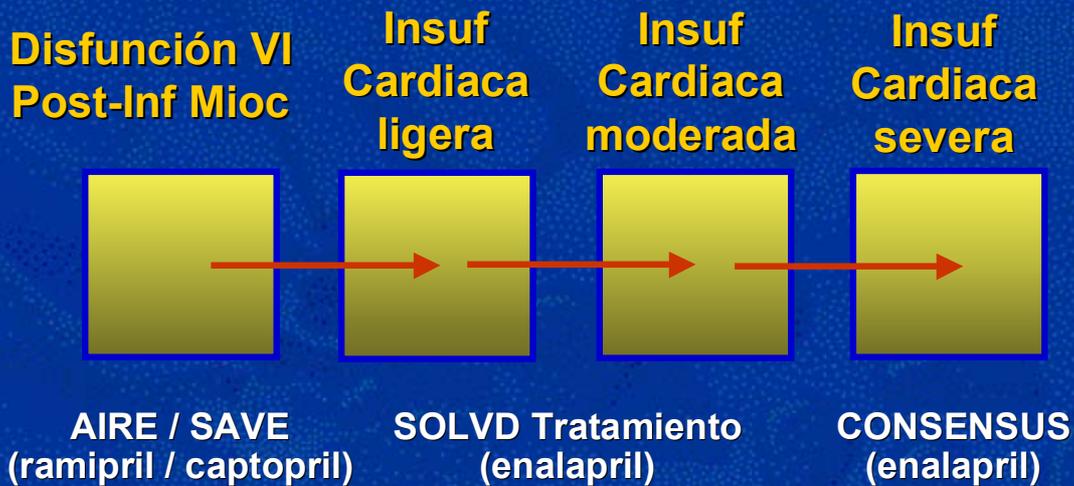
### Otros Fármacos

- Hormona del crecimiento**
- L-Tiroxina**
- Carnitina**
- Nepicastat**
- Etoximir**
- Eritropoyetina**

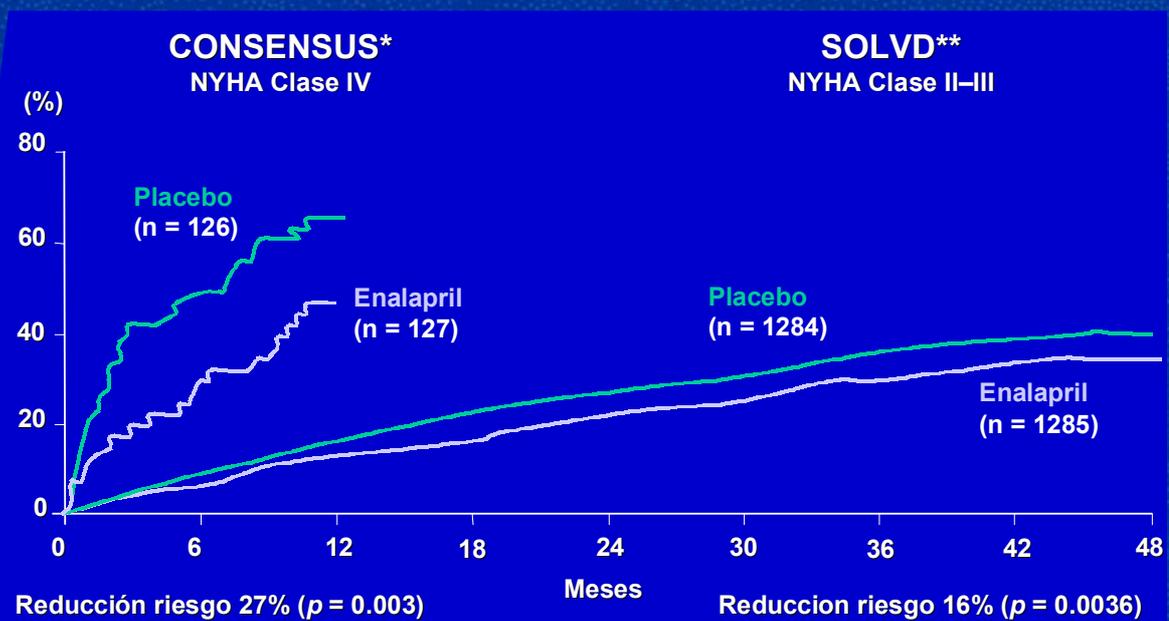
# Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca



## Oportunidades potenciales para la Intervencion



## CONSENSUS y SOLVD: Efectos de IECA Mortalidad en Insuficiencia Cardiac



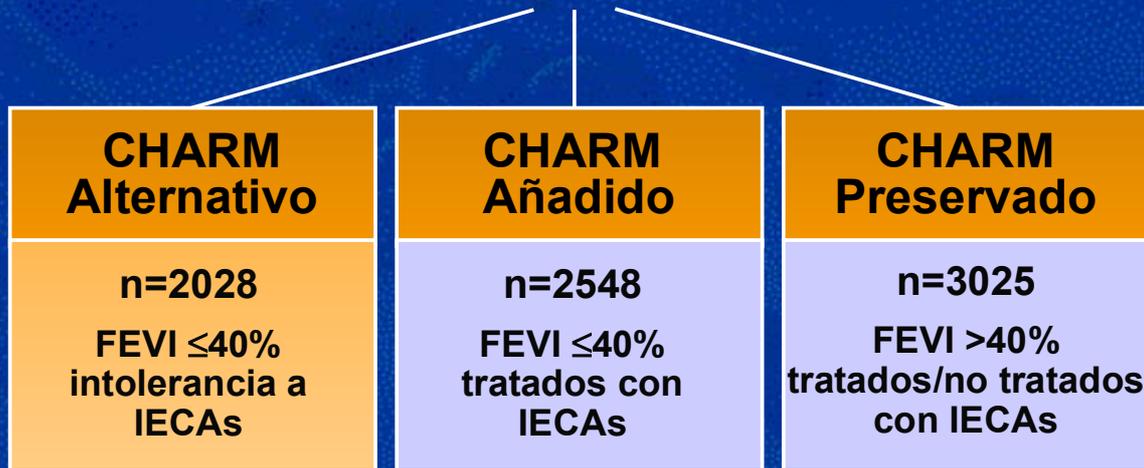
\* The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.

\*\* The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-30.

# Programa CHARM

Los 3 ensayos comparando:  
**Candesartan** con placebo

**Objetivo primario: Todas las causas de muerte**



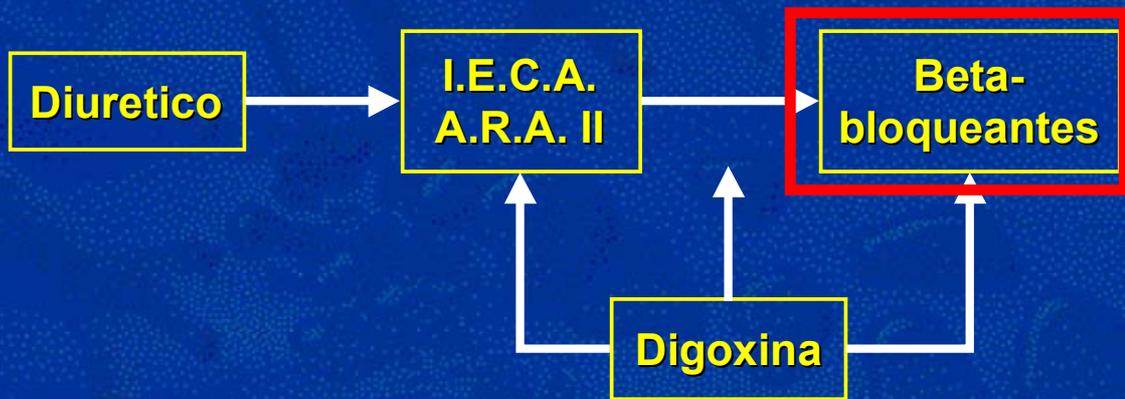
## CHARM-Global Conclusiones

El tratamiento con candesartan de un amplio espectro de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática produce:

- 9% de reducción en la mortalidad por cualquier causa ( $p=0.055$ , *ajustada por covariables*  $p=0.032$ )
- 12% de reducción en mortalidad CV ( $p=0.012$ )
- 21% de reducción en hospitalizaciones por IC ( $p<0.0001$ )
- 16% de reducción en muerte CV u hospitalización por IC. ( $p<0.0001$ )

Control volumen

Reducción mortalidad



Tratamiento de síntomas residuales

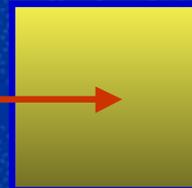
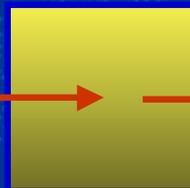
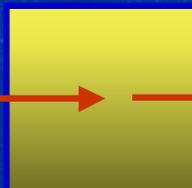
### Oportunidades potenciales para la Intervención

Post-Inf Mioc  
Disfunción VI

Insuf  
Cardiaca  
ligera

Insuf  
Cardiaca  
moderada

Insuf  
Cardiaca  
severa



AIRE / SAVE  
(ramipril / captopril)

SOLVD Treatment  
(enalapril)

CONSENSUS  
(enalapril)

CAPRICORN  
(carvedilol)

US Carvedilol Program  
(carvedilol)

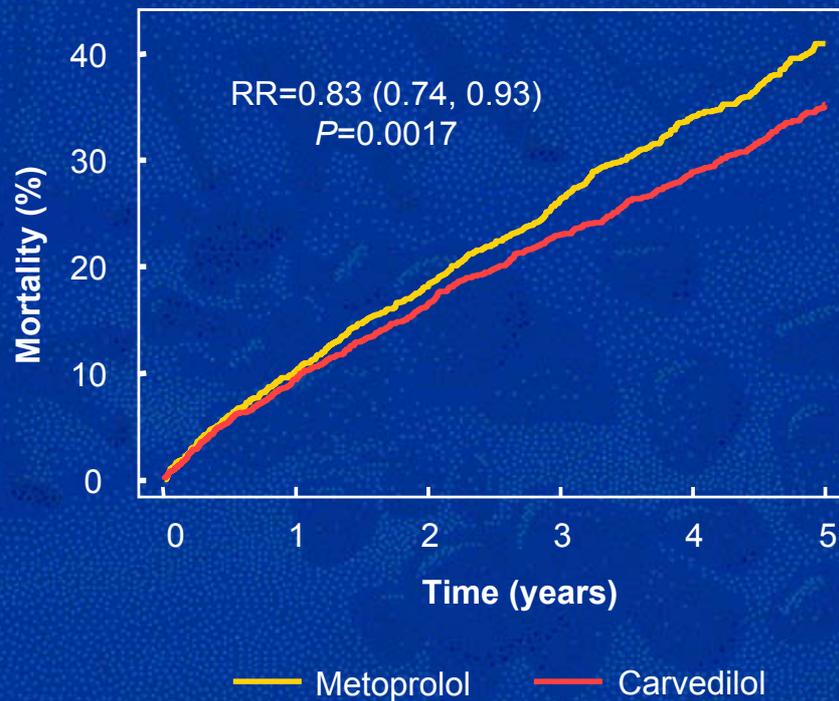
COPERNICUS  
(carvedilol)

MERIT-HF  
(metoprolol)

CIBIS II  
(bisoprolol)

# COMET

## Carvedilol or Metoprolol European Trial Primary Outcomes



## Experiencia de $\beta$ -Bloqueantes con ISA in I.Cardiaca

### BEST Trial

- 2,708 pacientes con ICC severa randomizados a placebo o bucindolol

*$\beta$ -bloqueante no tuvo efecto favorable sobre supervivencia*

### Xamoterol en ICC

- 516 pacientes con ICC severa randomizados a placebo o xamoterol

*$\beta$ -bloqueante fue asociado con un significativo incremento en riesgo de muerte*

Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and  
Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS).  
Rationale and design

Marcelo C. Shibata<sup>a,b</sup>, Marcus D. Flather<sup>a,c,\*</sup>, Michael Böhm<sup>d</sup>, Josef Borbola<sup>e</sup>, Alain Cohen-Solal<sup>f</sup>,  
Daniel Dumitrascu<sup>g</sup>, Roberto Ferrari<sup>h</sup>, Philippe Lechat<sup>i</sup>, Alexander Parkhomenko<sup>j</sup>,  
Jordi Soler-Soler<sup>k</sup>, Luigi Tavazzi<sup>l</sup>, Jiri Toman<sup>m</sup>, Dirk J. Van Veldhuisen<sup>n</sup>, Andrew J.S. Coats<sup>c</sup>,  
Philip Poole-Wilson<sup>c</sup>

SENIORS

Seniors Study Eur Heart J (Feb 26) 2005; 26:215-225

Estudio del empleo de Betabloqueantes en el tratamiento  
de Insuficiencia Cardíaca en pacientes de edad avanzada

SENIORS

## CRITERIOS DE INCLUSION

- **Edad  $\geq 70$  años** 
- Diagnóstico clínico de **Insuficiencia Cardíaca (IC)** con al menos **UNO** de los siguientes:
  - a) **FEVI  $\leq 35\%$**  determinada durante los últimos 6 meses.
  - ó
  - b) **hospitalización** documentada durante los últimos 12 meses con un diagnóstico al alta de ICC.

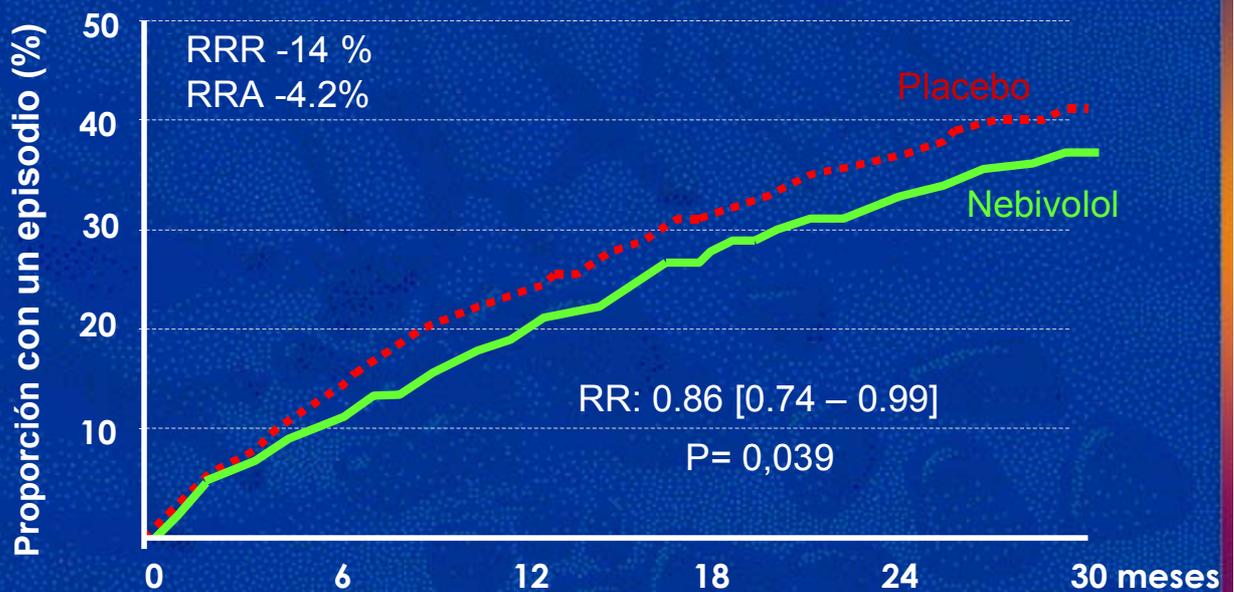
**Total 2.135 pacientes**

## Características Basales – Demográficas y Clínicas

	Nebivolol	Placebo
<b>Edad (media, años)</b>	76.1	76.1
<b>Hombres</b>	61.6%	64.7%
<b>FEV1<sup>1</sup> ≤ 35 %</b>	64.3%	64.8%
<b>FEV1 (media)</b>	36.0 %	36.0 %
<b>Clase NYHA (%)</b>		
I	3.0%	2.7%
II	56.5%	56.3%
III	38.7%	38.7%
IV	1.8%	2.3%

Flather MD. Eur Heart J 2005;26:215-25

## Variables Principal: Mortalidad + Hospitalización Cardiovascular



Nº (%) de Eventos: Nebivolol 332 (31.1%) Placebo 375 (35.3%)

Flather MD. Eur Heart J 2005;26:215-25

## Variable Secundaria: Mortalidad Total



Nº (%) de Eventos: Nebivolol 169 (15.8%) Placebo 192 (18.1%)

Figura 3(B) – Tabla 3

Flather MD. Eur Heart J 2005;26:215-25

## SENIORS en el contexto de otros ensayos con $\beta$ -Bloqueantes

### VARIABLE PRINCIPAL

SENIORS

SENIORS - edad <75 aa y FE<35%

METOPROLOL (MERIT-HF -  $\geq 65$  aa)

### MORTALIDAD DE CUALQUIER CAUSA

SENIORS

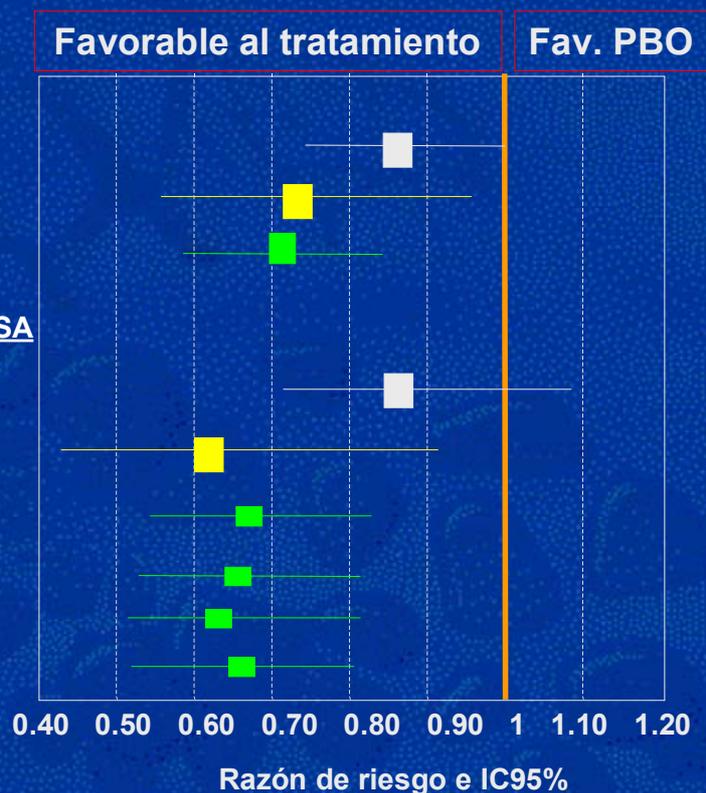
SENIORS - edad <75 aa e FE<35%

BISOPROLOL (CIBIS II)

METOPROLOL (MERIT-HF)

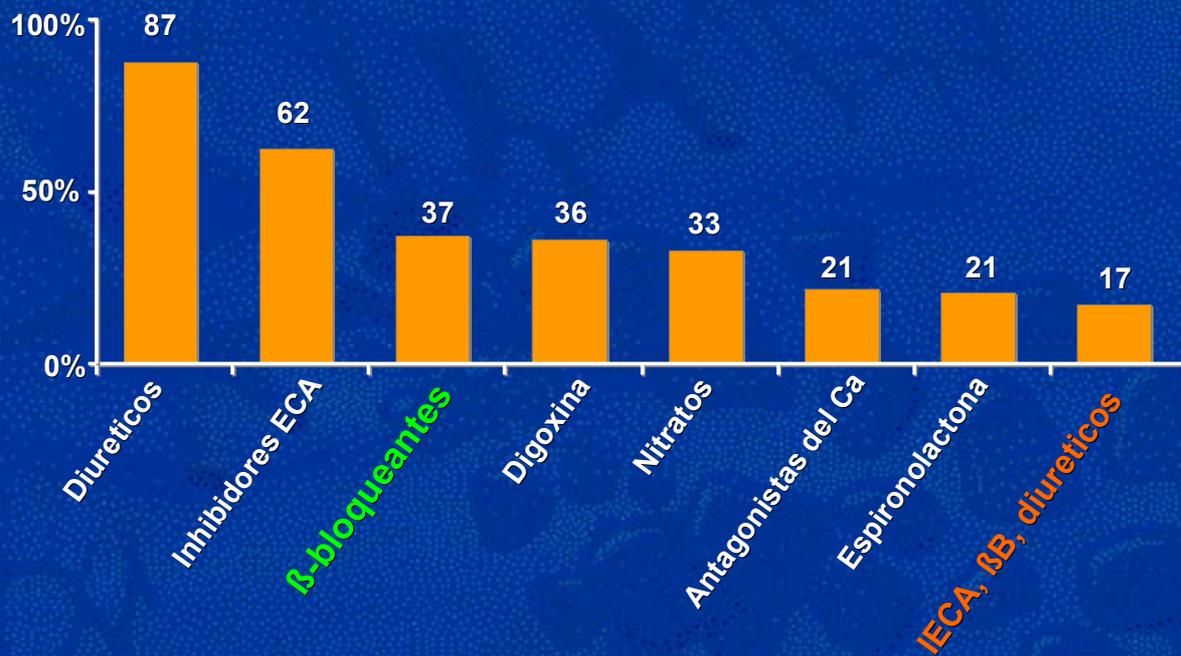
METOPROLOL (MERIT-HF -  $\geq 65$  aa)

CARVEDILOL (COPERNICUS)

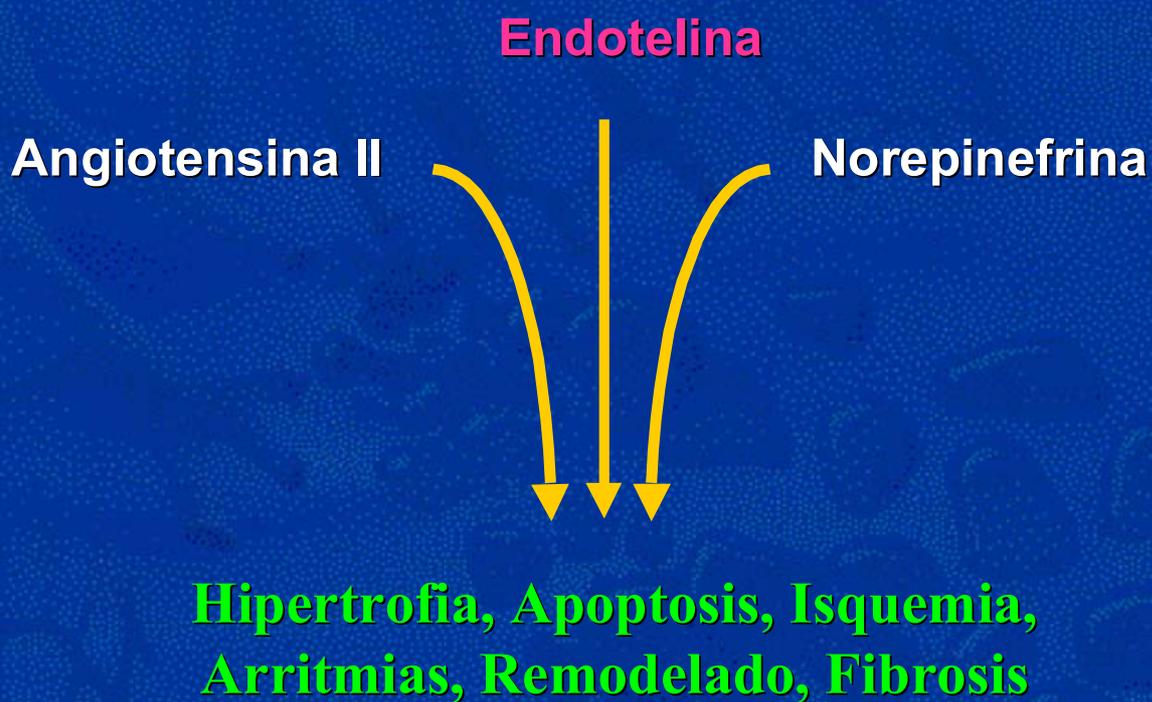


Flather MD. Eur Heart J 2005;26:215-25

## $\beta$ -Bloqueantes en ICC en la Práctica Clínica habitual

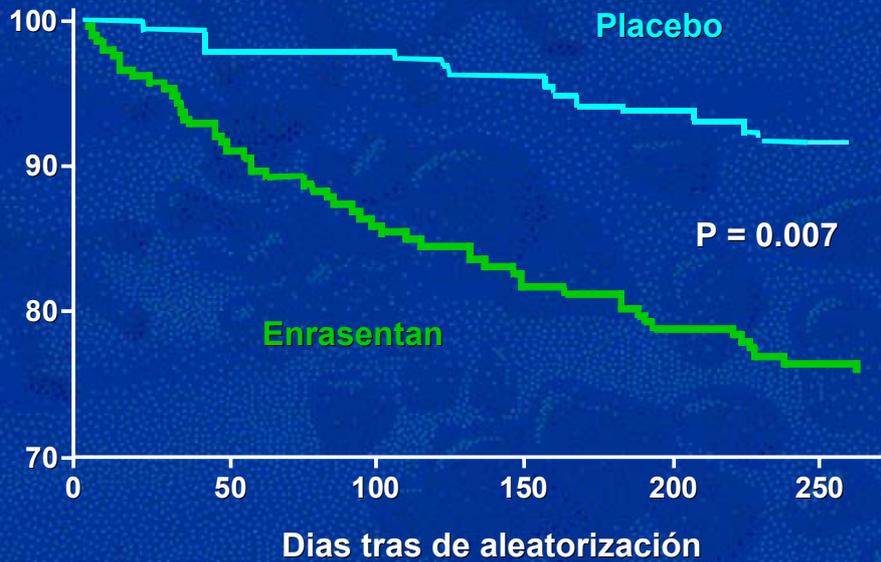


Komajda M et al. Eur Heart J 2003



# ENCORE: Efecto de Enrasentan

Muerte o Insuf Cardiac que motivó hospitalización o retirada



## Citoquinas

Angiotensina II

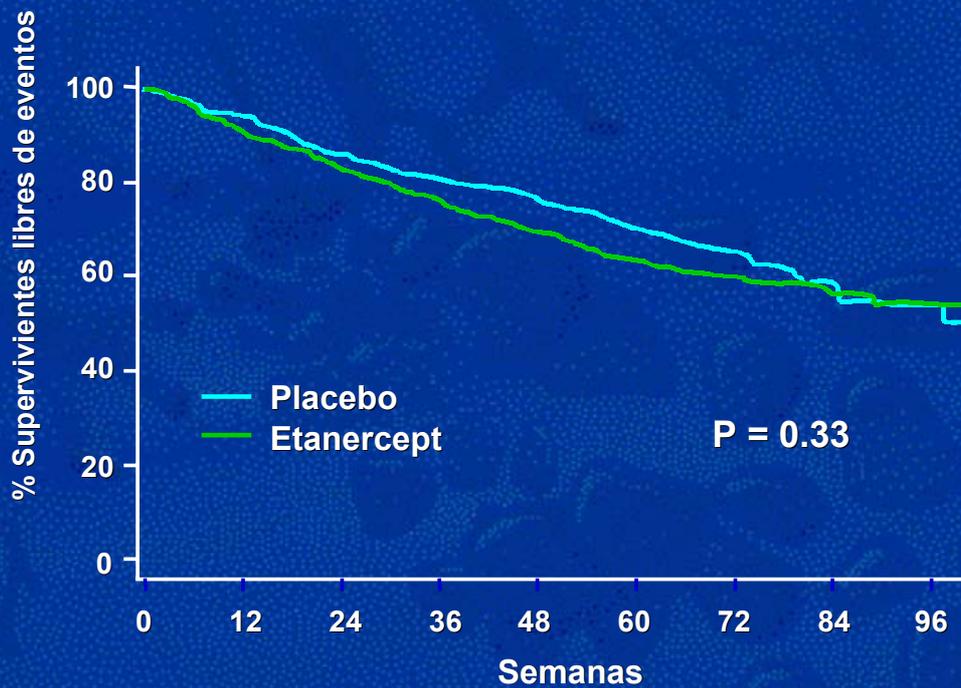
Norepinefrina



**Hipertrofia, Apoptosis, Isquemia,  
Arritmias, Remodelado, Fibrosis**

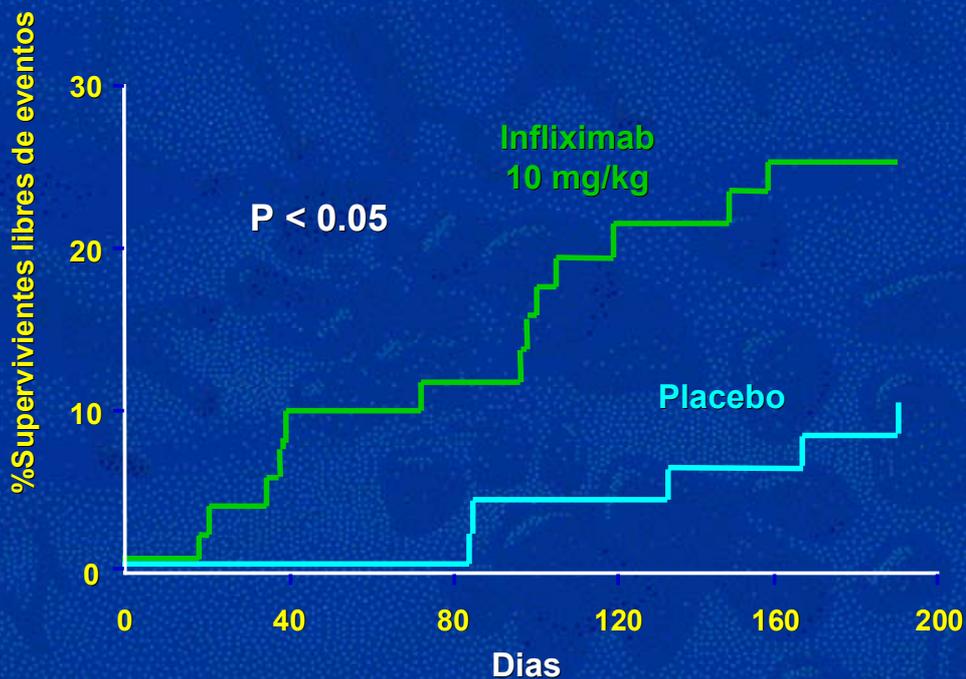
# RENEWAL: Efecto de **Etanercept**

## Muerte u Hospitalización por Insuf Cardíaca



# ATTACH: Efecto de **Infliximab**

## Muerte u Hospitalización por Insuf. Cardíaca



## Aldosterona

Angiotensina II

Norepinefrina



Hipertrofia, Apoptosis, Isquemia,  
Arritmias, Remodelado, Fibrosis

# Insuficiencia Cardíaca

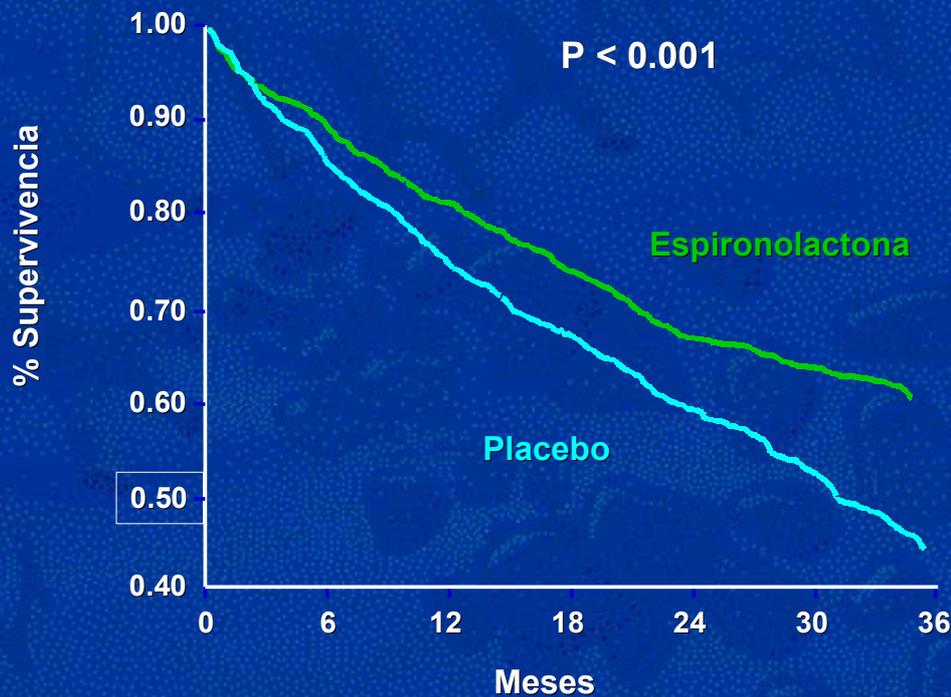
## Antagonistas de la Aldosterona

El aumento de los niveles de Renina y Angiotensina contribuye a la secreción de Aldosterona en la Insuficiencia Cardíaca

Los elevados niveles circulantes de Aldosterona favorecen la retención de  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  y pérdida de  $\text{Mg}$  en la Insuficiencia Cardíaca

La Aldosterona trastorna el equilibrio autónomo por aumento de la actividad simpática e inhibición parasimpática y promueve el remodelado estructural cardíaco mediante la síntesis de colágeno

## RALES: Todas las causas de mortalidad

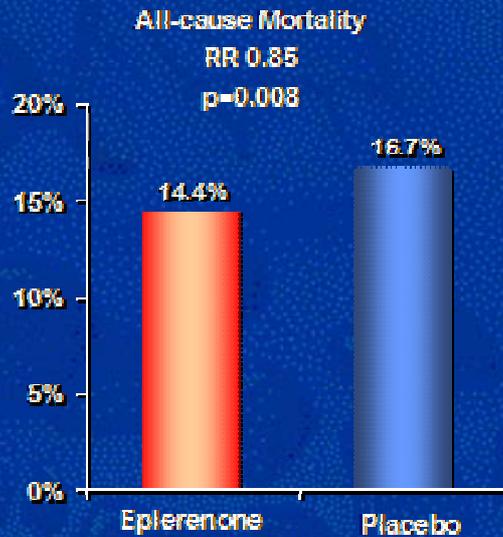


## EPHESUS

- 6.644 supervivientes de infarto agudo de miocardio con Insuficiencia Cardíaca o Diabéticos con depresión de la función sistólica de Vent. Izqdo.
- Randomizado a placebo o eplerenona (añadido a la terapia habitual) por tres años
- Eplerenona se asoció con reducción significativa en todas las causas de mortalidad y reducción significativa en muerte u hospitalización como eventos cardiovasculares mayores

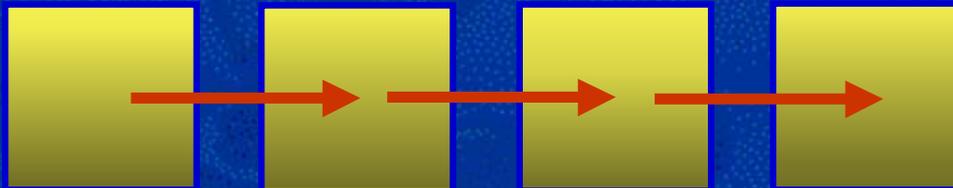
# EPHESUS

- Muertes Totales
  - 478 eplerenona
  - 554 placebo
- Muertes Cardiovasculares
  - 407 eplerenona
  - 483 placebo



## Oportunidades potenciales para la Intervencion

Post-Inf Mioc Disfunción VI      Insuf Cardiacaligera      Insuf Cardiacamoderada      Insuf Cardiacasevera



<b>IECA</b>	AIRE / SAVE (ramipril / captopril)	SOLVD Treatment (enalapril)	CONSENSUS (enalapril)
<b>βBoqueantes</b>	CAPRICORN (carvedilol)	US Carvedilol Program (carvedilol)	COPERNICUS (carvedilol)
<b>Antag. Aldosterona</b>	EPHESUS (Eplerenona)		RALES (Espironolactona)

# **Que nos recomiendan las guías en Insuficiencia Cardíaca ?**

## **Previo a establecer un tratamiento farmacológico**

- **Establecer que pacientes tienen Insuficiencia Cardíaca**
- **Valorar severidad de los síntomas**
- **Determinación de la Etiología**
- **Determinar los factores desencadenantes o agravantes**
- **Determinar posibles enfermedades concomitantes , su manejo y tratamiento**
- **Estimación de pronóstico**
- **Valorar los factores que puedan complicar la situación**
- **Elegir el manejo adecuado**
- **Monitorización del progreso**

# INSUFICIENCIA CARDIACA

## Elección del Tratamiento Farmacológico en Disfunción Sistólica

	IECA	ARAI	DIURET	$\beta$ -BLOQ	ANTAG ALDOSTERONA	GLUCOSIDOS CARDIACOS
ASINTOMATICOS	INDICADO	SI INTOL A I.E.C.A.	NO INDICADO	POST I.A.M	I.A.M. RECIENTE	CON FIBRILACION AURICULAR
INSUF.CARDIACA SINTOMATICOS NYHA II	INDICADO	INDICADO CON O SIN I.E.C.A.	INDICADO SI Retención de fluidos	INDICADO	I.A.M. RECIENTE	CON FIB.AUR. I.C. SEVERA en ritmo sinusal
Empeoramiento de I. Cardiaca NYHA III	INDICADO	INDICADO CON O SIN I.E.C.A.	INDICADO, Combinacion de DIURETICOS	INDICADO Bajo vigilancia del Especialista	INDICADO	INDICADO
Estadio final I.Cardiaca NYHA IV	INDICADO	INDICADO CON O SIN I.E.C.A.	INDICADO, Combinacion de DIURETICOS	INDICADO Bajo vigilancia del Especialista	INDICADO	INDICADO

Guidelines from European Society of Cardiology, Update 2005

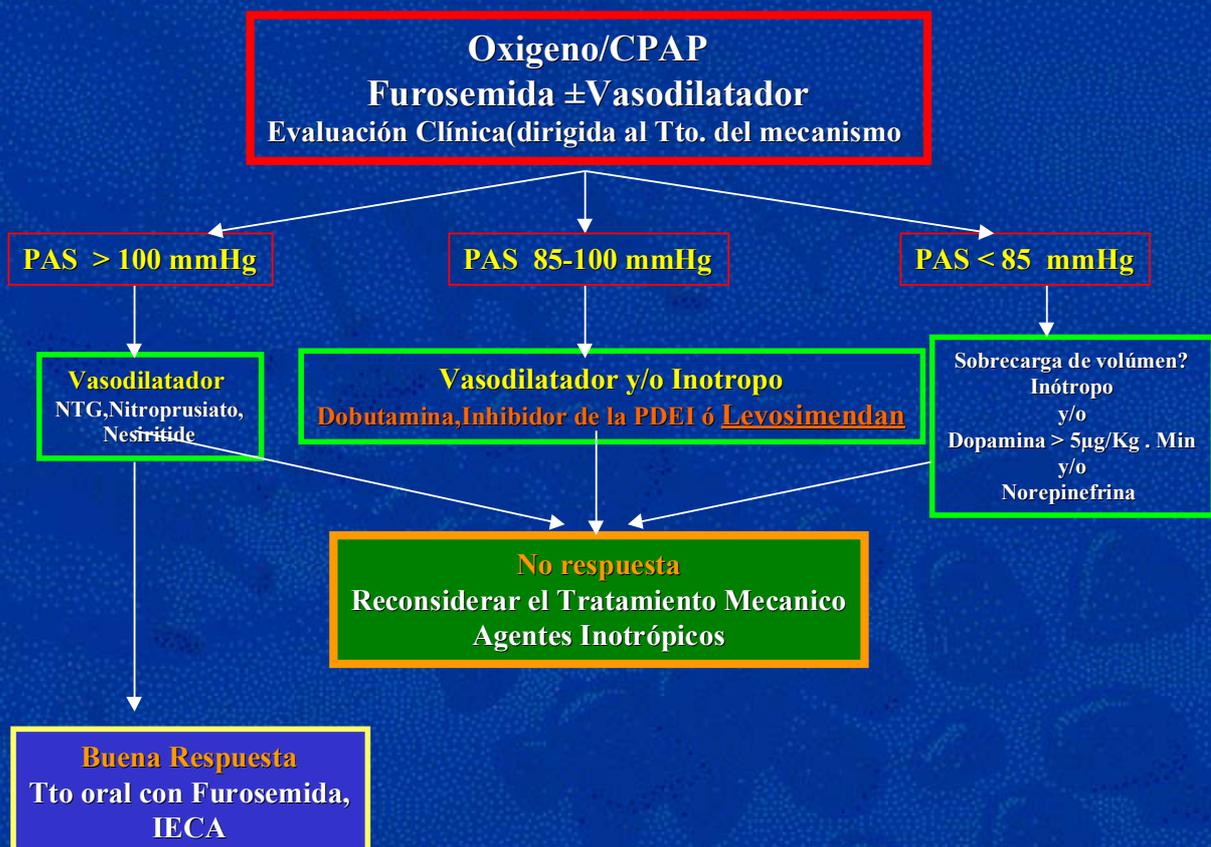
## Tratamiento sintomático de la Insuficiencia Cardiaca con Disfunción sistólica Vent.Izqdo.

	<u>Para Supervivencia/Morbilidad</u>	<u>Para síntomas</u>
NYHA I	IECA Si Intolerancia ARA II Antag Aldosterona si post Inf Miocardio Añadir Bloqueantes si post Inf Miocardio	Reducir o retirar DIURETICOS
NYHA II	IECA como primera linea de Tratamiento, si intolerancia ARA II Añadir $\beta$ -B o Inh Aldosterona si post IAM	DIURETICOS $\pm$ dependiendo de retencion de liquidos
NYHA III	IECA + ARA II ó ARA II solo si hubiera Intolerancia a IECA Añadir $\beta$ -B o Inh Aldosterona si post IAM	+ DIURETICOS y DIGITAL si aún estan sintomáticos
NYHA IV	IECA+ARA II+ $\beta$ -Bloquenate+Inh Aldosterona	+DIURETICOS +DIGITAL Considerar soporte Inotrópico temporal

Guidelines from European Society of Cardiology, Update 2005

# Tratamiento Farmacológico en Insuficiencia Cardíaca Aguda

## INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA



## **Sensibilizadores del Calcio**

### **LEVOSIMENDAN.-**

#### **Dos mecanismos de acción principales**

**Sensibilización al Ca<sup>++</sup> de las proteínas contractiles**

**Apertura de los canales de K<sup>+</sup> en músculo liso**

**semivida 80 h**

**Indicado en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con bajo Gasto sintomático,secundario a disfunción sistólica sin Hipotensión grave**

#### **Recomendación Clase II a,Nivel de evidencia B**

**Se administra en bolo 12-24 µg/Kg administrado en 10 m**

**Infusión continua 0,05-0,1 µ/Kg/mn**

**Efectos hemodinámicos dosis dependientes**

**Se administra de 6 a 24 h,aunque los efectos persisten >48 h**

## **LEVOSIMENDAN**

La infusión de **Levosimendan** a pacientes con Insuf.Cardiaca agudamente descompensada con disfunción sistólica V.I.

Se asocia con:

Incremento dosis dependiente del Gasto Cardiaco

y volúmen sistólico

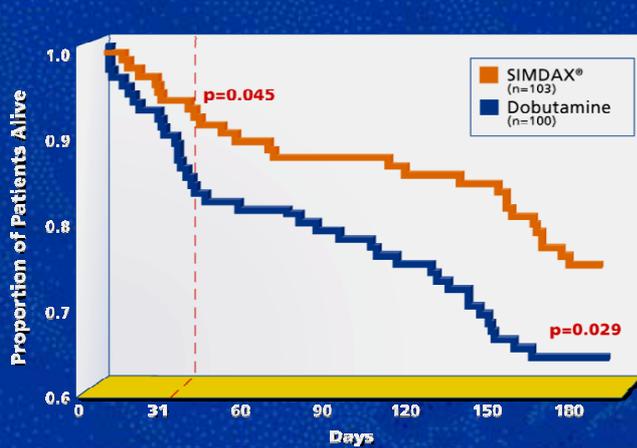
Disminución de la PCP

Disminución de las Resistencias Vasculares Periféricas

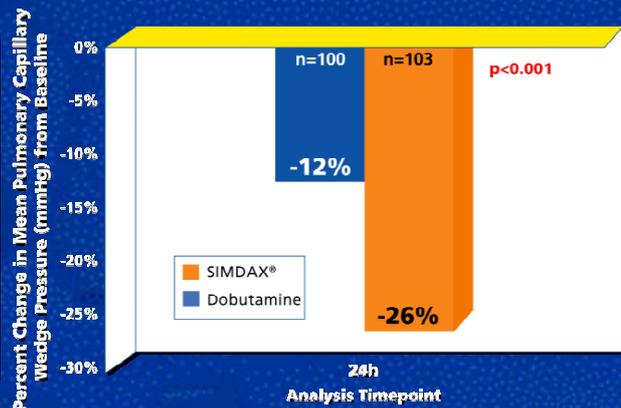
A diferencia de la Dobutamina la respuesta hemodinamica del Levosimendan es mantenida o incluso de mayor magnitud, en pacientes tratados con Beta Bloqueantes

No se asocia a arritmias malignas

## Estudio LIDO



MORTALIDAD A LOS 180 DIAS



CAMBIOS EN LA MEDIA DE PCP

### Levosimendan comparado con Dobutamina:

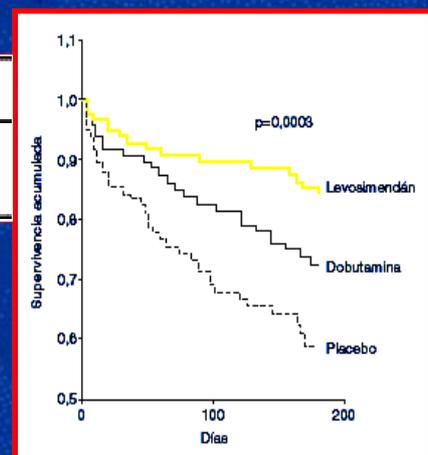
Produce mayor mejoría hemodinámica  
Resulta mejor tolerado

## ESTUDIO CASINO

*C*alcium *S*ensitizer or other *I*notrope or *N*One in low output heart failure  
A multicentre, randomized, double-blind placebo controlled trial

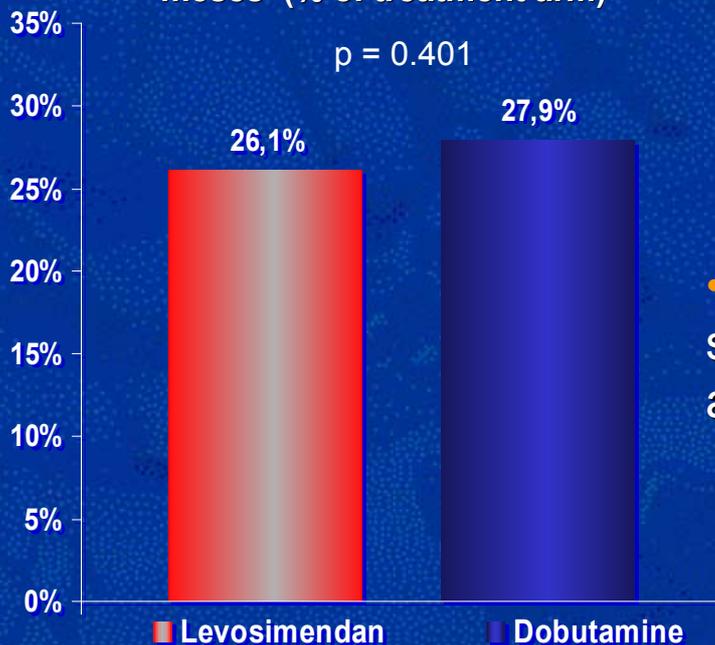
- El estudio CASINO diseñado para evaluar la eficacia de Levosimendan iv en pacientes descompensados con IC ( Clase IVNYHA) y FEVI <35%
- Mortalidad a 1 mes, 6 meses y 1 año era el objetivo primario del estudio
- El estudio se diseño para 600 pacientes
- Prematuramente terminado con 291 pacientes debido a una significativa supervivencia de Levosimendan respecto a los grupos de Dobutamina y Placebo realizados en el analisis de interinidad

CASINO	31-day mortality (100% follow-up)	6-month mortality (100% follow-up)
Levosimendan (n=100)	6,0%*	18,0%**
Dobutamine (n=100)	14,0%	42,0%***
Placebo (n=99)	8,1%	28,3%



# SURVIVE-W: Objetivo primario

Mortalidad por todas las causas a los 6 meses (% of treatment arm)

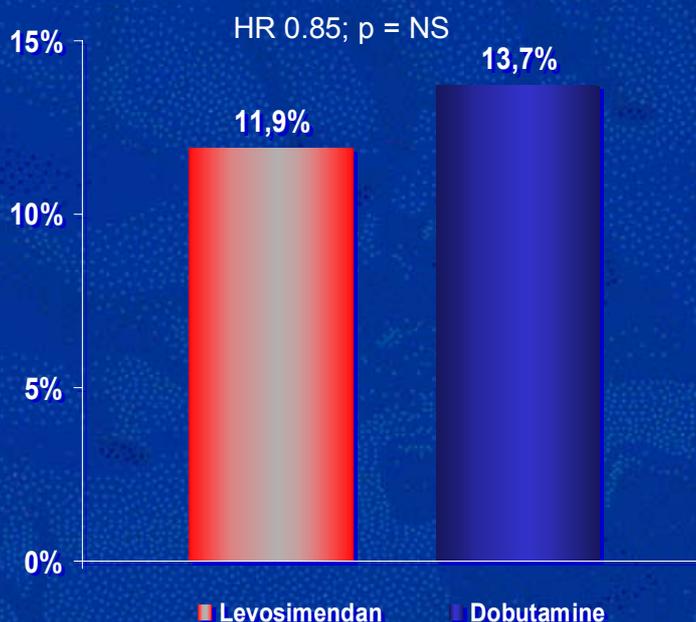


- No diferencia significativa entre ambos grupos

ESC 2005

# SURVIVE-W: Objetivo secundario

Mortalidad por todas las causas a los 31 dias

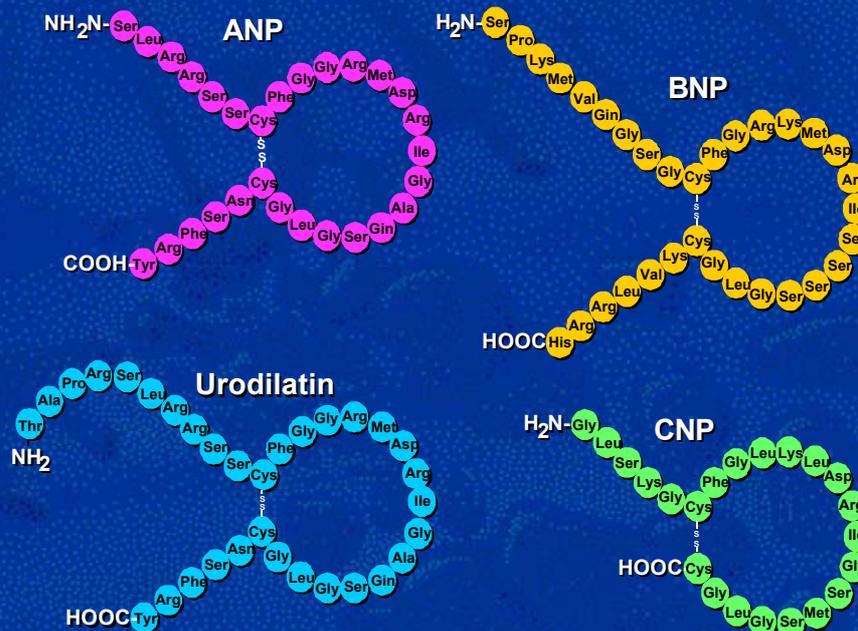


There was no difference in all-cause mortality between treatment groups at 31 days

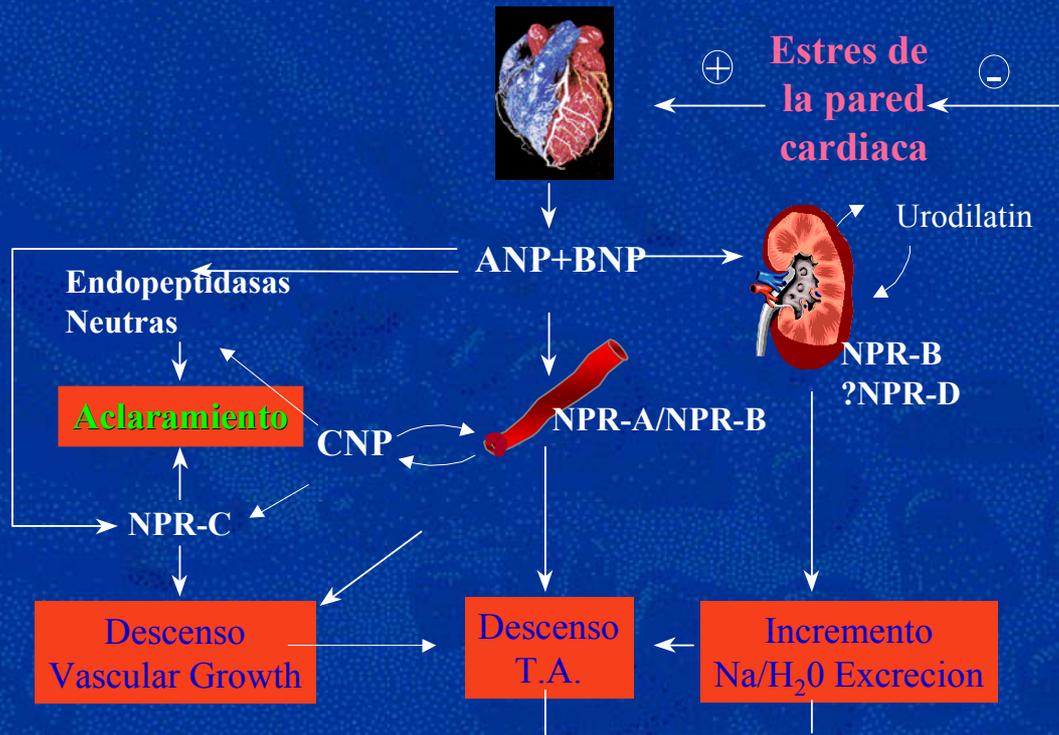
ESC 2005

# Nuevos Agentes: **Nesiritide** (Peptido Natriuretico Humano)

## Peptidos Natriureticos



# Fisiopatología de los Peptidos Natriuréticos



Adapted from Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. *Lancet* 1997;349:1307-1310

## Peptido Natriurético Ventricular (BNP) Efectos Fisiológicos

- **Acciones Hemodinámicas**
  - Reducción de la Precarga<sup>1,5</sup>
  - Afterload reduction<sup>1,5</sup>
  - Increased CI<sup>1,5</sup>
  - No tachycardia<sup>1,5</sup>
- **Arterias Coronarias**
  - Vasodilatación<sup>2,3</sup>
- **Neurohormonal**
  - Descenso de Endotelina-1<sup>4</sup>
  - Inhibe el SRAA<sup>1,5</sup>
  - Descenso de Norepinefrina<sup>5</sup>
- **Renal**
  - Diuresis y natriuresis<sup>1</sup>
  - Incrementa la fracción de filtración<sup>6</sup>
  - Efecto variable GFR<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Colucci WS, et al. *NEJM* 2000; 343(4):246-253

<sup>2</sup>Kato H, Yasue H, Yoshimura M, Tanaka H, Miyao Y, Okumura K. *Am Heart J* 1994; 128: 1098-1104

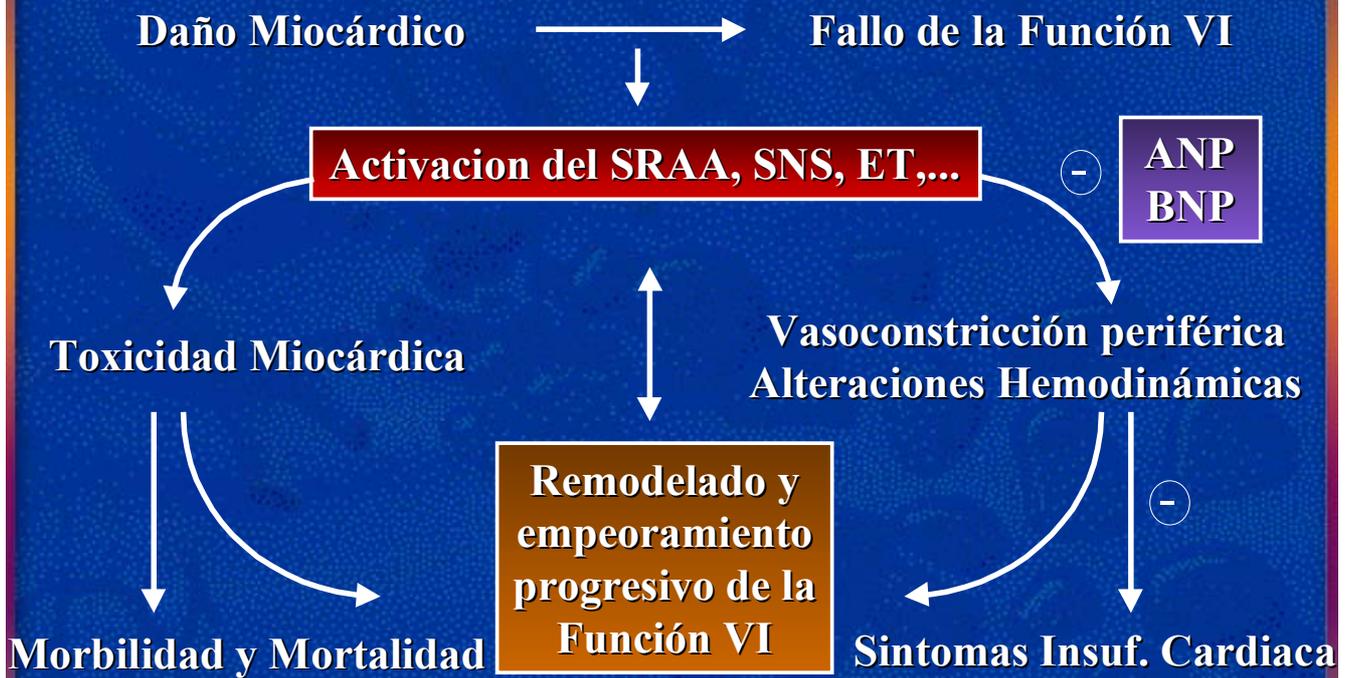
<sup>3</sup>Okumura K, et al. *J Am Coll Cardiol* 1995 Feb;25(2):342-8.

<sup>4</sup>Aronson D, et al. *J Am Coll Cardiol*, February 2001. Abstract from Poster Session 1046

<sup>5</sup>Abraham WT, et al. *J Card Failure* 1998; 4(1): 37-44

<sup>6</sup>Jensen KT, et al. *Clinic Sci* 1999;96:5-15

## Activación Neurohumoral en Insuficiencia Cardíaca



## Resumen Clínico de Nesiritide

### Resumen :

- Mejora los síntomas clínicos de Insuf. Cardíaca especialmente la disnea
- Disminuye las necesidades de diuréticos e incrementa la diuresis
- Supresión de Neurohormonas
- Mas efectivo que la Nitroglicerina IV
- No taquifilaxia
- No efectos proarrítmicos
- Puede usarse con Beta Bloqueantes
- Su mayor efecto colateral es la Hipotensión

# Tratamiento Intravenoso en IC Aguda

## Efectos de diferentes fármacos

Efectos	Nesiritide	Nitroglicerina	Nitroprusiato	Dobutamina	Milrinona	IV Diureticos
Vasodilatador	++	+	++	0	+	0
Inotropico	0	0	0	+	+	0
Cronotropico	0	0	0	++	+ / 0	0
Diuretico	+	0	0	0	0	+
Efectos beneficiosos Sobre SRAA	++	?	↑ Renina	0	0	0
Proarritmico	0	0	0	++	+	0
Taquifilaxia	0	+	0	0	0	0
Metabolitos tóxicos	0	0	+	0	0	0
Difficultad dosificar	0	+	+	0	0	0

++ = strongly positive effect; + = positive effect; 0 = no effect; ? = unknown effect

## Manejo y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Aguda



RVS = Resistencias Vasculares Sistemicas;

UCIC = Unidad Cuidados Intensivos Cardiológicos ; TEP = Tromboembolismo Pulmonar; SCA = Síndrome Coronario Agudo

## Útil en el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

- Corrección de anemia
- Corrección de arritmias supraventriculares
- Retirar fármacos que podrían exacerbar la Insuficiencia Cardíaca

## Drogas a evitar en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

- Calcioantagonistas
- Antiarrítmicos Clase I
- Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores de la COX-2 )
- Simpaticolíticos de acción central