

Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca

González Maqueda I*
Gómez Guindal JA*
González Lama I

RESUMEN

■ Las intervenciones para prevenir y tratar los síndromes coronarios agudos han dado lugar al desarrollo de una enfermedad de proporciones epidémicas: la insuficiencia cardíaca (IC).

A pesar del hecho de que la IC es una importante causa de hospitalización en todos los países occidentales, el impacto de nuestra actual estrategia terapéutica es limitada para prevenir la progresión y desenlace final de la enfermedad. En EEUU se realizan unos 2500 trasplantes cardíacos al año, pero al menos 250.000 personas mueren por IC avanzada.

Los nuevos aspectos para la mejor comprensión de la fisiopatología y tratamiento del síndrome de IC se basa en los siguientes puntos:

- 1.º El reconocimiento que los inotropos positivos aumentan la mortalidad.
- 2.º La modulación de la activación neurohumoral incrementa la supervivencia.
- 3.º El fracaso del tratamiento antiaritmico para incrementar la supervivencia.
- 4.º El papel protagonista de los mediadores inflamatorios en relación al pronóstico.
- 5.º Trascendencia del soporte circulatorio mecánico.

En el presente trabajo se analizan los fármacos de que disponemos en la actualidad para el tratamiento de la IC haciendo especial hincapié en la modulación de la activación neurohumoral.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardiaca. Disfunción diastólica. Fármacos.

Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 92-105.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un término que se utiliza en todas aquellas situaciones en las que el corazón, por diferentes motivos, no es capaz de suministrar al resto del organismo la cantidad de sangre necesaria para su normal funcionamiento. Sus manifestaciones clínicas son variadas, ya que dependen de la repercusión hemodinámica que origina en el resto de los órganos. Dependiendo del tipo y grado de afectación de los órganos la IC puede ser aguda o crónica y leve, moderada o grave¹, respectivamente.

La cardiopatía de base de la IC puede ser congénita o adquirida y, en este último caso existen múltiples causas desencadenantes entre las que cabe citar: hipertensión arterial, anemia, arritmias, infecciones, infarto de miocardio reciente, tromboembolia pulmonar, endocarditis bacteriana, efectos secundarios a fármacos, etc. Por ello, el tratamiento de la IC requiere un diagnóstico lo mas exacto posible, lo cual incluye la identificación (por historia clínica, exploración física y ECG, entre otros) de las causas que lo han originado y su tratamiento².

Para el adecuado planteamiento del tratamiento de la IC deben contemplarse tres principios básicos:

- 1.º Eliminación de la causa primaria (p.e. cirugía).
- 2.º Eliminación de la causa desencadenante (p.e anemia, infección respiratoria).
- 3.º Control de la insuficiencia cardíaca. Este es el aspecto a desarrollar en este trabajo y comprende:
 - a) La disminución del trabajo del corazón, a lo que va dirigido el reposo físico y psíquico, el control del peso corporal, la utilización de fármacos vasodilatadores y en casos extremos la circulación asistida.
 - b) Mejorar la función del corazón como bomba. Este objetivo se pretende conseguir mediante los agentes inotropos positivos y la digital.
 - c) Reducir la retención de sodio y agua, para lo que se propone la dieta hiposódica, la administración de diuréticos y en caso necesario la eliminación de líquidos por métodos físicos como diálisis, toracocentesis, paracentesis, etc.

BASES FISIOPATOLOGICAS (1-3)

La reducción del Gasto Cardíaco (GC), y por tanto de la perfusión tisular, secundaria a la IC pone en marcha

^{1,2} Tomado de Ferreras, Rozman. Medicina Interna: Insuficiencia cardiaca. Vol. 1, pp. 483-493. 13ª edición (1997).

* Unidad Coronaria. Hospital «La Paz». Madrid.

la activación de una serie de mecanismos compensadores para la redistribución de la perfusión hemática hacia los órganos más importantes, como son la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y el aumento del tono del Sistema Nervioso Simpático. Estos mecanismos compensadores inducen vasoconstricción, retención de agua y sodio, aumento del líquido extracelular, disminución de la diuresis y por todo ello, aumento del volumen plasmático. Todo ello mantiene el GC a corto plazo, pero conlleva aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, dilatación ventricular progresiva, empeoramiento de los síntomas de congestión pulmonar y reducción del GC que a su vez induce mayor activación de los mecanismos compensadores.

Por todo ello, hoy día se entiende la IC como un *desorden neuroendocrino originado por la puesta en marcha de los mecanismos compensadores, fundamentalmente el SNS y el SRAA*. Se trataría de un mecanismo adaptativo con claros beneficios iniciales que al perdurar en el tiempo se transforma en maladaptativo, negativo, que agrava y perpetua la IC. Aunque el sistema neuroendocrino no siempre se activa en disfunción ventricular izquierda compensada. Existe una larga fase de silencio entre la agresión inicial, la compensación hemodinámica y la IC clínicamente manifiesta. Parece que el responsable del paso de la compensación silente a la IC clínicamente manifiesta es el sistema local autocrino paracrino.

La principal misión del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es mantener la tensión arterial, regular el equilibrio hidroelectrolítico y el volumen plasmático. Su activación se inicia mediante la interacción de angiotensinógeno y renina: el angiotensinógeno es una alfa 2 globulina sintetizada en el hígado y ampliamente distribuida por toda la circulación, y la renina es una enzima proteolítica que se sintetiza en las células mioepiteliales de la arteriola aferente del glomérulo (aparato yuxtaglomerular). El efecto enzimático de la renina sobre el angiotensinógeno da lugar a la *Angiotensina I (A I)* un decapeptido que es degradado a un octapeptido, la *Angiotensina II (A II)* en la circulación y en el lecho vascular pulmonar por acción de una peptidasa, la enzima conversora, (ECA), idéntica a la quinasa II responsable de la degradación de la bradiquinina.

La A II es una potente sustancia presora, actuando por diversos mecanismos:

1. Estimulando la síntesis y liberación de aldosterona, con la consiguiente retención de sodio y agua y, en definitiva, aumento del volumen extracelular.
2. Liberando catecolaminas de la médula adrenal, con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas y el gasto cardiaco.
3. Aumentando la concentración de calcio citosólico de las células musculares lisas, y con ello el tono de la pared vascular.
4. Reteniendo sodio a nivel tubular mediante la constricción de los vasos medulares renales y
5. Actuando sobre las áreas hipotalámicas que participan en la regulación cardiovascular.

Los efectos de la A II están mediados por *receptores* específicos, siendo los más conocidos los denominados *AT1*, unidos a un sistema de proteína G, predominante en todos los tejidos vasculares y los únicos existentes en el hígado. Menos conocidos son los *AT2*, que no parecen acoplados a un sistema de proteínas G, presentes en vasos, médula adrenal, cerebro, miometrio y músculo esquelético.

A nivel de los vasos sanguíneos y su pared muscular lisa, la estimulación de los receptores *AT1* da lugar a vasoconstricción, hiperplasia, hipertrofia y angiogénesis. La estimulación de los receptores *AT2* también se relaciona con la angiogénesis.

La liberación de aldosterona por la corteza adrenal, de catecolaminas por la médula adrenal, de vasopresina por el cerebro y la sensación de sed, son consecuencias de la estimulación de los *AT1*.

Independientemente del sistema circulante o endocrino, se ha comprobado la existencia de sistemas renina-angiotensina tisulares en diversos órganos y tejidos con función paracrina y autocrina. La A I formada dentro de una célula, se segrega al exterior y es transformada a A II por la ECA a nivel de la membrana celular. Esta A II estimularía los receptores específicos de las células vecinas (función paracrina) o de la misma célula que inició el proceso (función autocrina). La A II generada localmente puede aumentar la descarga local de catecolaminas de las terminaciones nerviosas próximas. Parece evidente que el sistema de regulación paracrino/autocrino juega un importante papel sobre el tono vascular.

Los criterios diagnósticos de la IC están expuestos en la Tabla I. La IC crónica supone una compleja situación que debe tratarse en función de: la cardiopatía primaria y su rapidez de evolución, la presencia de otras patologías concomitantes, factores del paciente (la edad y ocupación) y la respuesta a las medidas terapéuticas adoptadas.

Esquemáticamente, en un estadio inicial, del paciente aún asintomático, es fundamental suprimir el tabaco, corregir la obesidad, controlar la hipertensión y la

TABLA I

**DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA
«CRITERIOS DE FRAMINGHAM»**

<p>1. CRITERIOS MAYORES</p> <p>Disnea paroxística nocturna u ortopnea Ingurgitación yugular Estertores pulmonares Cardiomegalia Edema agudo de pulmón Tercer ruido Aumento de la presión venosa central (>16 mm Hg) Reflujo hepatoyugular</p>
<p>2. CRITERIOS MENORES</p> <p>Edema maleolar Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural Taquicardia sinusal (> 120 l.p.m.) Reducción capacidad vital respiratoria a 1/3 de la máxima Pérdida de peso (> 4.4 Kg) tras 5 días de tratamiento</p>

hiperlipemia, si están presentes. Esta indicada la utilización de inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) en presencia de insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral o post infarto de miocardio.

En fase sintomática es imprescindible la reducción de la actividad física, la restricción de la ingesta de sodio y la combinación individualizada de fármacos: digital, diuréticos y vasodilatadores.

La valoración de la eficacia del tratamiento se basa en la evolución de los síntomas y de la retención de líquidos, la necesidad de medicación concomitante, las modificaciones de la función ventricular por medidas incruentas, la valoración objetiva de la capacidad funcional y la supervivencia.

• **El problema de la insuficiencia cardíaca diastólica**

La disfunción diastólica ha estado frecuentemente enmascarada por la disfunción sistólica, sin embargo la disfunción diastólica puede preceder, en muchos casos, a la aparición de la disfunción sistólica (4). La distinción entre ambas es fundamental, ya que no siempre el tratamiento adecuado es el mismo en ambos casos.

Se considera DISFUNCIÓN DIASTÓLICA a la situación de hallazgos clínicos clásicos de la IC con una función sistólica normal o prácticamente normal en reposo,

que suele ser consecuencia de una hipertrofia del ventrículo, de isquemia o de un proceso infiltrativo. (p.e. amiloidosis). Es la responsable del 30% de los casos de Insuficiencia Cardíaca Congestiva, siendo la frecuencia aun mayor en pacientes ancianos, donde llega al 40%. Sin embargo, estas cifras difieren según las series consultadas, debido fundamentalmente a la falta de consenso en la definición de la diástole. Fisiopatológicamente la disfunción diastólica se debe a un aumento inapropiado en la relación diastólica presión-volumen y sus causas fundamentales pueden ser, la relajación anómala, disminución de la «compliance» ventricular y/o taquicardia inapropiada.

Existen formas primarias de disfunción diastólica entre las que podemos citar la Cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Estenosis aórtica, Miocardiopatía hipertrófica e infiltrativas y Fibroelastosis endocárdica.

Según el «European Study Group on Diastolic Heart Failure» el diagnóstico de disfunción diastólica exige los siguientes requisitos simultáneamente (5): presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva, función sistólica de ventrículo izquierdo normal o levemente deprimida y por último evidencia de relajación anómala de ventrículo izquierdo, de llenado anormal, de distensibilidad o rigidez diastólica anormales. El diagnóstico de disfunción diastólica es complejo siendo frecuente que coexista con la disfunción sistólica.

Es preciso descartar en primer lugar causas de disnea con función sistólica normal; entre éstas destacan, por su frecuencia, las enfermedades pulmonares. Por ello se deben realizar de forma rutinaria pruebas de función pulmonar en todos los pacientes con disnea y función sistólica normal. Otra causa de disnea sin alteración de la disfunción sistólica puede ser la sobrecarga de volumen ocasionada por una insuficiencia renal, por ello, se debe determinar la creatinina de manera sistemática para descartarla.

El diagnóstico «positivo» de disfunción diastólica se realiza demostrando la presencia de presiones de llenado ventricular elevadas a la vez que la función sistólica es normal. Se ha utilizado el estudio Doppler de los flujos de llenado mitral y de las venas pulmonares. Estas medidas tienen el inconveniente de que están influidas por múltiples factores y en muchos casos son difíciles de obtener y además presentan una gran variabilidad interobservador, por lo que son difícilmente reproducibles en estudios seriados. El eco 2D puede servir para orientar el diagnóstico de disfunción diastólica en pacientes con crecimiento auricular y función sistólica global normal siempre que se descarte la presencia de fibrilación auricular. La determinación

del péptido natriurético junto con la demostración de una función sistólica normal tiene, no sólo valor diagnóstico, sino también valor pronóstico en pacientes ancianos en los que se sospecha disfunción diastólica. De todos modos, la fiabilidad de este valor aislado de manera exclusiva no está establecida.

Otro procedimiento diagnóstico es la ventriculografía isotópica que puede ser muy útil. Con esta técnica se puede estudiar la variación de volumen durante la fase diastólica ventricular y analizar diversos parámetros que nos ayuden al estudio y caracterización de la diástole.

Los estudios hemodinámicos para el análisis de la función diastólica son muy útiles en investigación pero no para su utilización clínica.

Ciertos aspectos de la historia clínica y de la exploración física así como el resultado de determinadas exploraciones complementarias ayudan a distinguir cuál es la forma de disfunción predominante en cada paciente (Tabla II).

TABLA II
DISFUNCIÓN SISTÓLICA VERSUS DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

PARAMETROS	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Historia		
• Cardiopatía Isquémica	++++	+
• Hipertensión arterial	++	++++
• Diabetes	+++	+
• Enfermedad valvular	++++	-
• Disnea paroxística	++	+++
Exploración física		
• Cardiomegalia	+++	+
• Extratonos	++++	+
• Tercer ruido	+++	+
• Cuarto ruido	+	+++
• Hipertensión arterial	++	++++
• Insuficiencia mitral	+++	+
• Crepitantes	++	++
• Edema	+++	+
• Ingurgitación yugular	+++	+
Radiografía de Tórax		
• Cardiomegalia	+++	+
• Congestión pulmonar	+++	+++
Electrocardiograma		
• Bajos voltajes	+++	-
• Hipertrofia ventricular izquierda	++	++++
• Ondas Q	++	+
Ecocardiograma		
• Baja fracción de eyección	++++	-
• Dilatación ventricular izquierda	++	-
• Hipertrofia ventricular izquierda	++	++++

Las cruces (+) indican sugerencia del tipo de disfunción y el número de las mismas indica lo sugerente en cada caso. Los signos (-) indican que la presencia de ese rasgo no sugiere la existencia del tipo de disfunción al caso.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Debido a que los signos y síntomas son variados (dependiendo de la afectación orgánica) y a que existen diferentes grados de insuficiencia, el tratamiento debe realizarse de forma individualizada ¹, teniendo en cuenta tanto la propia IC como las posibles enfermedades subyacentes y las características de cada paciente.

Este tratamiento incluye una serie de medidas generales y tratamiento farmacológico ²:

- En el primer caso, estas medidas incluyen aconsejar a los pacientes sobre la importancia de mantenerse en un peso adecuado (dieta hipocalórica), evitar la ingesta excesiva de sal y el consumo de alcohol, realizar ejercicio de forma regular (depende del grado de IC, ya que en algunos casos se aconseja reposo) y abandonar el hábito de fumar.
- En segundo lugar, existen distintos tipos de fármacos, solos o asociados, que se orientan preferentemente hacia una reducción de la pre y postcarga cardiaca o a una mejora de la contractilidad del ventrículo izquierdo. La elección de tratamiento se determina primeramente según la gravedad de la IC, aunque también hay que tener en cuenta si existe enfermedad subyacente o intolerancia o contraindicación a algún tipo de fármaco. Los diversos tipos de fármacos que se describen seguidamente en el texto, se encuentran especificados en la tabla III.

TABLA III
FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

<p>DIURÉTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furosemida • Acido etacrínico • Bumetanida • Tiazidas (hidroclorotiazida, clorotiazida) • Ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) • etc. <p>VASODILADORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venosos: Nitratos (nitroglicerina, dinitrato isosorbida, etc.) • Arteriales: Hidralazina, Nitroprusiato, Antagonistas del calcio (amlodipino, felodipino), Minoxidil, etc. • Mixtos: IECAs (captopril, enalapril, ramipril, etc.) 	<p>DIGITALÍCOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digoxina • Digitoxina <p>SIMPATICOMIMÉTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobutamina • Otros inotrópicos: Amrinona, milrinona <p>β-BLOQUEANTES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisoprolol • Metoprolol • Carvedilol
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^{1,2} Tomado de *Inf Ter Sist Nac Salud* 1992; 16: 249-252. Anon. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca: ¿hospitalario o ambulatorio? (artículo traducido del *Drug Ther Bull* 1992; vol. 30: n° 16).

• DIURETICOS

Los diuréticos, aunque no llegan a modificar la historia natural del proceso patológico primario responsable de la disfunción cardíaca, *mejoran los síntomas de la insuficiencia congestiva* al actuar de manera directa sobre la reabsorción de solutos y agua por parte de la nefrona, y pueden retardar la progresión de la dilatación de las cavidades cardíacas al disminuir la presión de llenado ventricular (precarga) (6).

Los diuréticos se clasifican, por su lugar de acción en el túbulo de la nefrona (Tabla IV), en:

- *Grupo I.*– lo constituyen los que actúan a nivel del túbulo proximal, como los diuréticos osmóticos (manitol) y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida).
- *Grupo II.*– en la porción medular del asa de Henle, también denominados diuréticos de asa, como el ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, piretanida y torasemida.
- *Grupo III.*– a nivel del túbulo distal y la porción cortical del asa de Henle, como las tiazidas y sus homólogos (clortalidona, metolazona).
- *Grupo IV.*– a nivel del túbulo distal y colector, como la espironolactona (antialdosterónico), amilorida y triamtereno. Los diuréticos de asa, los más potentes seguidos de las tiazidas, sobre todo la metolazona, mientras que los otros dos grupos tienen efectos diuréticos leves.

TABLA IV

CLASIFICACIÓN DE LOS DIURÉTICOS SEGÚN SU LUGAR DE ACCIÓN

<p>GRUPO I: A nivel del túbulo proximal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos osmóticos (manitol) • Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)
<p>GRUPO II: En la porción medular del asa de Henle (Diuréticos de asa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido etacrínico • Furosemida • Bumetanida • Piretanida • Torasemida
<p>GRUPO III: A nivel del túbulo distal y la porción cortical del asa de Henle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas y sus homólogos (clortalidona, metolazona)
<p>GRUPO IV: A nivel del túbulo distal y colector (Diuréticos ahorradores de K)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona (antialdosterónico) • Amilorida • Triamtereno

En general las tiazidas tienen una duración de efecto de unas doce horas, salvo la metolazona y clortalidona que al ser liposolubles pueden tener una duración de efecto de 24 horas. La espironolactona precisa para actuar un nivel alto de aldosterona en sangre y su efecto se manifiesta a los dos o cuatro días del inicio del tratamiento, no así la amilorida o triamtereno que actúan a las pocas horas de su administración.

En los grados avanzados de IC, la actividad de los diuréticos disminuye al estar muy reducido el flujo plasmático renal, sobre todo las tiazidas, excepto la metolazona. En tal situación pueden ser necesarias dosis de: furosemida entre 80 y 200 mg día, bumetanida de 2 a 6 mg, metolazona de 10 a 20 mg, aunque se debe comenzar con dosis menores, aumentando progresivamente en función de las necesidades individuales. En ocasiones pueden ser precisas combinaciones sobre todo entre diuréticos de asa y tiazidas, para obtener efecto deseado.

Entre los *efectos secundarios* de los diuréticos destaca en primer lugar la diuresis excesiva con disminución del volumen sanguíneo e hiponatremia, exceso de reducción de la presión de llenado con caída del GC que aumenta los síntomas anterógrados, hipoperfusión y aumento de la uremia por menor flujo renal. La hipopotasemia e hipomagnesemia pueden facilitar la aparición de arritmias; este efecto puede ser evitado con suplementos de potasio en el caso de las tiazidas o bien mediante el uso de diuréticos ahorradores de potasio, aunque siempre hay que vigilar la concentración de iones en plasma. Otros efectos secundarios son la hiperuricemia, la alteración de la tolerancia a la glucosa y la acentuación de dislipemias.

El aumento de la aldosterona que se produce como resultado final de la activación del SRAA en la IC, se correlaciona directamente con la mortalidad. La aldosterona induce retención de líquidos, hipopotasemia, hipomagnesemia y además, al menos experimentalmente, estimula la síntesis de colágeno que se acumula en el intersticio miocárdico y en el espacio perivascular. Aunque los IECAs disminuyen los niveles de aldosterona en las primeras seis semanas de tratamiento, vuelven a elevarse a las doce semanas. Por todo ello, la espironolactona puede tener un destacado papel en el tratamiento de la IC como sugiere el estudio RALES (Randomised Aldactone Evaluation Study) (7) ya que disminuye la fibrosis miocárdica en ratas hipertensas.

• DIGITALICOS (DIGOXINA)

Aunque han pasado 200 años desde las primeras observaciones de Whitering, la polémica sobre el uso de la digital en la IC, probablemente la más larga de la medicina moderna, persiste (8).

Los efectos hemodinámicos de la digital en la IC crónica obedece a dos *mecanismos fundamentales*:

1. La actividad inotrópica positiva y
2. La modulación de los mecanismos neurohormonales.

El primero de ellos es consecuencia de la inhibición de la bomba de sodio ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ asa) aumentando la concentración de sodio intracelular que estimula el intercambio sodio/calcio. Al disponer el aparato contractil de más calcio se produce el incremento del inotropismo.

Independientemente la digital reduce la disfunción refleja de los barorreceptores contrarestando la estimulación del Sistema Nervioso Simpático y del SRAA.

Desde 1982 se han publicado al menos una docena de estudios controlados (8,9) en pacientes con IC y ritmo sinusal, aleatorizados a doble ciego con placebo, para estudiar el efecto de la digital sobre la sintomatología. Los resultados globales son positivos aunque con algunas discrepancias derivadas de la falta de homogeneidad de los estudios. Diferencias significativas acerca de la población estudiada (severidad de la IC, etiología de la misma, valoración de la función sistólica y diastólica), tamaño de la muestra, diseño del estudio, tipo de intervención (duración del tratamiento, medicación concomitante) justifican algunas discrepancias.

El grado funcional parece relacionarse con la respuesta favorable de la digital en el control de la sintomatología de los pacientes con IC. Mejoran más los pacientes en clase funcional más avanzada. El efecto beneficioso en la sintomatología de los pacientes grado I-II (poco sintomáticos) es menos uniforme. Los pacientes con disfunción diastólica no se benefician del tratamiento a base de digital, por el contrario, la disfunción sistólica avanzada es susceptible de mejoría incluso tras su administración aguda. Los pacientes más beneficiados son los más sintomáticos, con disfunción sistólica acentuada, cardiomegalia y tercer tono. Así mismo se ha comprobado que la retirada de la digital en estos pacientes se acompaña de un deterioro clínico significativo.

Los resultados de los estudios realizados para valorar el impacto de la digital en la mortalidad de los pacientes con IC son discordantes, probablemente por la falta de uniformidad en el diseño de los mismos. Ninguna de las series fué aleatorizada ni prospectiva. En la mayoría de las series la mortalidad fué claramente superior en el grupo de pacientes que recibió digital, pero cuando se hizo un análisis multivariado, la digital no resultó ser un factor independiente de

riesgo de mortalidad, siendo el determinante del mal pronóstico la severidad de la cardiopatía subyacente. Algunos datos aislados sugieren que el efecto proarritmogénico de la digital podría estar relacionada con el aumento de mortalidad en estos pacientes. El estudio DIG (Digitalis Investigation Group), patrocinado por el «National Heart, Lung and Blood Institute» de EEUU, prospectivo, cuyo objetivo fundamental fué determinar el efecto de la digital en una población de más de 7.000 pacientes con IC, ritmo sinusal y fracción de eyección menor de 45 %, demostró un efecto neutro de la misma. No redujo la mortalidad pero tampoco la aumentó (10).

En base a los datos de que se dispone en la actualidad, la digital *esta indicada* en pacientes con IC moderada o severa, sintomáticos, con cardiomegalia, dilatación ventricular izquierda, disfunción sistólica al menos moderada, asociada a diuréticos e IECAs.

• VASODILADORES

Siguiendo un concepto puramente hemodinámico de la IC, aquellos agentes que puedan disminuir la precarga, la postcarga o ambas, mejorarían el rendimiento cardíaco y a su vez reducirían la tensión parietal. Las expectativas iniciales que generó la terapéutica vasodilatadora en la IC no se han visto cumplidas con la mayoría de los agentes, debido a que acentuaban la estimulación del Sistema Nervioso Simpático y el SRAA con sus correspondientes efectos deletéreos que contrarrestaban el beneficio inicial.

Los vasodilatadores pueden CLASIFICARSE en dos formas.

(A) Por su *mecanismo de acción*, distinguiendo entre:

- 1) Vasodilatadores directos, relajantes del músculo liso de las paredes vasculares, como los *nitratos*, *nitroprusiato*, *hidralazina*, *molsidomina*, *antagonistas de calcio* o *minoxidil*.
- 2) Bloqueantes específicos de los receptores alfa adrenérgicos como *prazosina* o *fentolamina* y
- 3) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como *captopril*, *enalapril*, *ramipril*, *lisinopril*, *quinapril*, etc.

(B) Según su *lugar de acción*, distinguiendo entre:

- 1) Vasodilatadores venosos: *nitratos* y *molsidomina*
- 2) Vasodilatadores arteriales: *hidralazina*, *fentolamina*, *minoxidil*, *diazóxido*, *fenoxybenzamina*, *nitroprusiato* y *antagonistas de calcio*.

3) Vasodilatadores mixtos: *prazosina*, *trimazosina**, *IECAs*, *flosequinan** y *pirbuterol*.

De todos ellos, los únicos que han demostrado eficacia real en cuanto a síntomas y reducción de mortalidad han sido los IECAs que, hoy por hoy, ocupan un papel primordial en el tratamiento de la IC. Algún comentario merecen los nitratos y algún antagonista de calcio.

1. NITRATOS

Tienen fundamentalmente efectos venodilatadores reduciendo la presión de llenado de ambos ventrículos (precarga). La *nitroglicerina* endovenosa a dosis altas puede llegar a tener efectos arteriodilatadores con aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. Se utiliza en el tratamiento del infarto de miocardio (IM) complicado con congestión venosa pulmonar. En la IC crónica se utiliza el *dinitrato de isosorbida* por vía oral, aunque no como vasodilatador único.

Su mayor indicación es el origen isquémico de la cardiopatía de base ya que producen óxido nítrico (NO) con poder vasodilatador incluso en presencia de disfunción endotelial, con mejora de la perfusión subendocárdica y efecto relajante de la vasculatura pulmonar. No hay datos concordantes acerca de la taquifilaxia de estos agentes que a la larga pudieran resultar ineficaces, aunque este problema parece más serio en relación a sus efectos antianginosos que a los hemodinámicos.

El *nitroprusiato sódico* es un vasodilatador mixto de gran potencia tanto arterial como venoso, siendo muy útil en la IC aguda y grave sobre todo si coexiste con hipertensión arterial o insuficiencia aórtica o mitral. Disminuye las resistencias sistémicas y pulmonares y la presión de llenado del VI con aumento del volumen minuto. Se inicia el tratamiento a dosis de 5-25 µg/Kg/min, aumentando cada 15 minutos según respuesta. Puede inducir hipotensión grave cuando la presión de llenado ventricular no esté elevada. Sus efectos secundarios son náuseas, vómitos, cefaleas y vertigos. Debe evitarse su utilización más de tres días debido a que su metabolito cianida, se transforma en tiocianato.

2. ANTAGONISTAS DEL CALCIO

El bloqueo de los canales lentos de calcio disminuye la disponibilidad de calcio en el citosol, lo que da lugar a vasorelajación arteriolar y a efecto inotrope negativo. Este grupo de agentes es muy heterogéneo con importantes diferencias farmacológicas que se traducen en selectividades cardiovasculares muy variables.

No son fármacos de elección en el tratamiento de la IC, aunque el estudio PRAISE demostró mayor

supervivencia en los pacientes con IC de origen no isquémico tratados con *amlodipino* en relación con placebo (11). Como ese no era el objetivo del estudio, inmediatamente se diseñó el PRAISE II diseñado específicamente para valorar la eficacia de este agente sobre la mortalidad en los pacientes con IC. Habrá que esperar los resultados de este estudio así como del V-HeFr III que estudia los efectos de *felodipino*, para dimensionar adecuadamente el papel de estos agentes en el tratamiento de la IC.

3. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN (12,13)

Todos estos fármacos tienen en común el grupo «2-metil propranolol-L-prolina» básico para poder bloquear la parte activa de la molécula la ECA. Sin profundizar en matices farmacológicos, los IECA se clasifican en tres grandes grupos:

1. Los que contienen un *grupo sulfhidrilo* en su molécula, como Captopril, Zofenopril*, Atiopril*, Alacepril*, Fentiapril*, Rentiapril*, etc.

2. Los que contienen un *grupo carboxilo* como Ramipril, Enalapril, Benazepril, Lisinopril, Quinapril, Cilazapril, Perindopril, etc y

3. Los que contienen un *grupo fosfonilo* como Fosinopril y Ceranapril*.

La introducción en la clínica diaria de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) a lo largo de la década de los ochenta ha sido uno de los avances terapéuticos más significativos en la lucha contra la HTA y en el tratamiento de la IC (Tablas V y VI).

Al menos cinco mecanismos diferentes pueden justificar beneficio terapéutico de este grupo de fármacos:

1. Inhibición del SRA circulante.
2. Inhibición del SRA tisular y vascular.
3. Disminución de la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas.
4. Aumento de la formación de bradikinas y prostaglandinas de acción vasodilatadora y
5. Menor retención de sodio por la disminución de los niveles de aldosterona y/o incremento de la fracción de filtración glomerular.

El primer efecto de los IECA es la reducción de los niveles de A II y el aumento de bradikinas y prostaglandina. El descenso de los niveles de A II hace

(*) No autorizado en España.

TABLA V
CONSIDERACIONES DE LOS IECAs EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

BENEFICIO	EFICACIA CLINICA	UTILIDAD	EFFECTOS ADVERSOS
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia antihipertensiva Reversión de la hipertrofia ventricular izquierda Reducción del tamaño del infarto. Incremento del umbral de angina. Prevención de la dilatación ventricular. Mejoría de la supervivencia en la IC. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la duración del ejercicio físico. Mejora de la capacidad funcional. Mejora de la calidad de vida. Menor necesidad de diuréticos. Menor incidencia de arritmias ventriculares 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la mortalidad (forma súbita, por fallo de bomba) en grado severo y ligero. Mejoría de la capacidad funcional y la del ejercicio. Reducción de hospitalizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensión arterial. Insuficiencia renal.

TABLA VI
INDICACIONES DE LOS IECAs EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

<ol style="list-style-type: none"> Pacientes con IC con disfunción sistólica ventricular izquierda clase funcional IV. Pacientes con IC con disfunción sistólica ventricular izquierda clase funcional I-II-III. Pacientes con IC con disfunción sistólica ventricular izquierda severa. Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y disfunción sistólica ventricular izquierda.

desaparecer el efecto de retroalimentación negativa sobre la A I y en definitiva se eleva la renina y disminuye la aldosterona.

Aunque las consecuencias terapéuticas más evidentes son las derivadas de la menor actividad de A II, parte del efecto vasodilatador es debido a la menor degradación de bradikinas que a su vez estimulan la producción de prostaglandinas y de óxido nítrico. La cascada de las bradikinas se inicia por la activación de la precaliceína inactiva, por acción de determinadas sustancias como pueden ser los factores X y XII de la coagulación, transformándose en caliceína activa, que actuaría sobre su sustrato, el quinínogeno, del que se escinde la bradikina, sustancia con propiedades vasodilatadoras reconocidas y capaz de estimular fibras vagales aferentes. La bradikina se inactivaría por la acción de la enzima kininasa II, semejante a la ECA, y también inhibida por los IECA.

La vasodilatación inducida por los IECA no se acompaña de taquicardia refleja ni de activación del sistema nervioso simpático.

También se produce un aumento de la diuresis, secundaria a una mayor natriuresis así como a la reducción de los niveles de aldosterona, al mejor flujo renal, la inhibición del tono simpático y probablemente a una acción tubular directa.

Son fármacos generalmente *bien tolerados* con una menor incidencia de efectos secundarios que los diuréticos o betabloqueantes. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión (alrededor del 20%), seguido de la tos (2%) que se atribuye a las bradikinas y la disgeusia que se atribuye a los grupos SH. El angioedema es realmente raro, suele aparecer en el primer mes de tratamiento y a veces con las primeras dosis. Otras reacciones adversas fueron más evidentes con dosis elevadas (que ya no se utilizan) como la proteinuria que se ha descrito hasta en un 1% de los pacientes, la neutropenia o las manifestaciones dérmicas.

La respuesta neurohumoral marcada se relaciona directamente con la mortalidad. Así las elevadas concentraciones plasmáticas de noradrenalina, A II, aldosterona,

terona o endotelina 1 se correlacionan con peor pronóstico y mayor mortalidad en la IC. Los agentes que pueden contrarrestar esta activación neurohumoral reducen la morbimortalidad cardíaca en pacientes con disfunción sistólica ventricular. En el estudio CONSENSUS I (14) se estudiaron 253 pacientes con IC tratados con digital y diuréticos. Un diseño a doble ciego demostró que enalapril redujo significativamente la mortalidad al cabo de doce meses con significativa mejoría también del grado funcional.

El segundo estudio, el V-HeFT-II (13), incluyó un número más importante de pacientes, 804 pacientes, seguimiento más prolongado, 60 meses, y menor grado funcional de IC. La mortalidad con enalapril fue inferior (18 %) a la del grupo tratado con hidralazina más dinitrato de isosorbida.

El tercer estudio importante fue el SOLVD - I (15). Se trataba de un estudio doble ciego controlado con placebo para valorar el efecto del enalapril en la mortalidad y la necesidad de hospitalizaciones en pacientes con IC de grado ligero moderado y fracción de eyección (FE) igual o inferior al 35 %. Se confirmó una reducción significativa de la mortalidad (16 %) a los cuatro años y menor número de hospitalizaciones.

La incorporación sistemática de los IECAs en el tratamiento de la IC se basa en:

1. La reducción de la mortalidad, tanto en la forma súbita como por fallo de bomba, tanto en grado severo como ligero.
2. La mejoría de la capacidad funcional y la capacidad de ejercicio.
3. La reducción de hospitalizaciones.

Los *efectos adversos* de los IECAs en la IC pueden ser: hipotensión arterial e insuficiencia renal, que obliga a un control estrecho de las cifras de creatinina sérica, sobre todo al inicio del tratamiento que debe hacerse con dosis pequeñas para luego ir aumentando de acuerdo con la evolución clínica del paciente y la tolerancia.

Ⓐ *Beneficios de los IECAs en el post infarto de miocardio*

Estudios clínicos amplios y bien diseñados han demostrado la eficacia de los IECAs en la disminución de la mortalidad, prevención de la progresión a insuficiencia cardíaca e incluso prevención de la recurrencia de eventos isquémicos.

Los trabajos publicados con IECAs en el infarto de miocardio (IM) son numerosos y pueden dividirse en dos grandes categorías:

1) *Estudios selectivos*, con precisos criterios de inclusión, como los estudios SAVE (16), AM (17), SMILE (18) y TRACE (19). En el estudio SAVE se incluyeron pacientes con FE inferior al 40%, sin IC, iniciándose el tratamiento con captopril a los 11 días, como promedio, el seguimiento fue de 42 meses. Se comprobó beneficio sobre la mortalidad, progresión a IC y tasa de reinfarcto. La mortalidad total fue del 24.6% vs 20.4%. La reducción del riesgo relativo (RRR) obtenida con captopril fue del 19%. Fueron excluidos los pacientes con isquemia activa y la tasa de pacientes que recibieron tratamiento trombolítico fue relativamente baja, 30%. En el estudio AIRE se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca por criterios clínicos, siendo excluidos los pacientes con IC severa. El tratamiento con ramipril se inició de 3 a 6 días del postIM y el seguimiento fue de 15 meses. La RRR fue del 27%. En el estudio SMILE se incluyeron pacientes con IM anterior, a los que no se les practicó trombolisis teniendo por tanto más posibilidad de desarrollo de ICC. Zofenopril demostró beneficio estadístico sobre la morbimortalidad global pero no sobre la mortalidad aislada. Aunque el protocolo de seguimiento duró solamente 6 semanas, el beneficio perdura al año. En el estudio TRACE se incluyeron 6.676 pacientes con disfunción VI por Ecocardiografía. Se identificaron 2.606 pacientes con una FE igual o inferior al 35%. Se asignaron, por técnicas aleatorias, a 2.749 pacientes a placebo o a tratamiento con trandolapril. Se inició tratamiento entre los primeros 3 y 7 días. El seguimiento fue de 2 a 4 años y se obtuvo una reducción del riesgo de muerte por todas las causas del 29% y del riesgo de insuficiencia cardíaca grave también del 29%.

2) *Estudios no selectivos*, que únicamente requerían que se tratase de pacientes hemodinámicamente estables para su inclusión. En el CONSENSUS II (20) el tratamiento se inició con enalapril IV y luego oral. Hubo que ser suspendido por incremento de mortalidad global en el grupo de intervención. En el GISSI 3 (21) la administración precoz de lisinopril obtuvo una reducción modesta pero significativa de la mortalidad a las 6 semanas (mortalidad 6.3% vs 7.1% p = 0.03). En el ISIS-4, (22) la administración precoz de captopril redujo la mortalidad a las cinco semanas de forma significativa (7.19 vs 7.69 p = 0.02). Este beneficio se mantuvo al año, comprobándose mayor beneficio en los pacientes con infarto previo o signos de insuficiencia cardíaca. El estudio chino no consiguió resultados estadísticamente significativos a las cuatro semanas (23).

Pero toda esta profusión de datos, induce a veces a confusión más que servir de ayuda al clínico. Si se valoran tres grandes estudios, ISIS-4, GISSI 3 y CCS 1, que reúnen en total 85.000 pacientes, lo suficientemente homogéneos para analizarlos conjuntamente,

podemos comprobar que la mortalidad a corto plazo fué del 7.6% en el grupo control y del 7.1 % en el grupo tratado. La reducción de la mortalidad fué del 5.2 ± 1.8 por 1.000, $2p = 0.004$, es decir que hay que tratar 1.000 pacientes para salvar 5 vidas . Lo que significa un beneficio global francamente escaso que no justifica una actitud terapéutica de forma rutinaria a todos los pacientes. Pero teniendo en cuenta la gran cantidad de pacientes estudiados, fácilmente se podrán identificar subgrupos de mayor beneficio.

Todos los estudios han demostrado que los pacientes que más se benefician de los IECAs son los que padecen infartos extensos con disfunción VI y/o IC.

Tanto en el GISSI 3 como el ISIS-4 la reducción de la mortalidad al cabo de 4 a 6 semanas se circunscribe a los pacientes con más IC. En el GISSI 3, el 75% de los pacientes no mostraron IC durante su estancia en la Unidad Coronaria siendo la mortalidad de este grupo muy baja a las seis semanas. No hubo beneficio evidente de lisinopril en estos pacientes. Pero la mortalidad de los pacientes con IC fué más elevada y el beneficio de lisinopril muy evidente (mortalidad control del 7.1% vs 6.3 % en el grupo tratado), teniendo en cuenta además que mayoritariamente fueron tratados con trombolisis, betabloqueantes y antiagregantes plaquetarios.

Conviene precisar que para un nivel de fracción de eyección dado la presencia de signos de IC duplica la mortalidad postinfarto, lo que indica la importancia de la respuesta periférica, compensadora primero y maladaptativa despues, así como la activación de los factores compensadores. Se comprende así que no exista en perfecto y permanente paralelismo entre el grado de disfunción ventricular y las manifestaciones clínicas de IC. Casi la mitad de los pacientes del estudio AIRE, criterio de inclusión insuficiencia cardíaca clínica, mostraban una FE superior al 40% . Por el contrario, del 20 - 25 % de pacientes sin IC clínica pueden tener un importante deterioro de su función sistólica con FE inferior al 40% . Se confirma de nuevo la trascendencia del remodelado ventricular postinfarto y la dilatación del ventrículo izquierdo como factor predictor de IC.

Otro de los subgrupos de marcado beneficio del tratamiento con IECAs postIM son los que ingresan con supraelevación del segmento ST en la cara anterior. Considerando de nuevo los tres grandes estudios citados anteriormente, ISIS-4, GISSI 3 y CCS 1, pero dividiendo ahora a los pacientes en dos grupos, según presentasen o no elevación del segmento ST en cara anterior a su ingreso, los datos sobre la mortalidad son muy relevantes. En el grupo con segmento ST elevado en cara anterior la mortalidad fué del 7.84% en el grupo tratado y del 8.98% en el grupo control; la reducción

de la mortalidad con el tratamiento fué del 11 por 1.000. En el grupo de no elevación del segmento ST en cara anterior, la mortalidad del grupo tratado fué del 6.59% en el grupo tratado versus 6.69% en el control (se salva una vida por cada mil tratados). Estos datos son, pues, concluyentes, en el sentido de que los pacientes con segmento ST elevado en cara anterior a su ingreso, se benefician más M tratamiento con IECAs.

Los pacientes con infarto con onda Q, sin isquemia activa ni insuficiencia cardíaca, que reciben tratamiento trombolítico, no sufren remodelación ventricular significativa y la adición de 75 mg de captopril al día no supone beneficio alguno al cabo de seis meses. El estudio CATS (24) que incluyó a 298 pacientes tratados con estreptokinasa asignados aleatoriamente a captopril (75 mg día) o placebo, no evidenció diferencias significativas en los volúmenes ventriculares al cabo de tres meses de tratamiento.

Por el contrario, los infartos extensos no tratados con fibrinolíticos tienen más riesgo de dilatación ventricular posterior por lo que podrían beneficiarse de IECAs aunque no muestren signos o síntomas de insuficiencia cardíaca .

Los IECAs serían más beneficiosos en infartos de tamaño medio no tratados con trombolisis y en infartos extensos, con o sin trombolisis.

En relación con la localización del infarto se piensa que los IM anteriores se beneficiarían más del tratamiento con IECAs, aunque el estudio SAVE parece sugerir un mayor beneficio en los infartos inferiores, pero esto puede ser un artefacto generado por el criterio de inclusión ($FE < 40\%$). En el ISIS 4 el beneficio del tratamiento fué más evidente en los infartos anteriores y en los pacientes con otro infarto previo. Del mismo modo, el mayor beneficio esperado sería en pacientes con infartos con onda Q, pero el 37% de los pacientes del AIRE, el 10% del SAVE y el 18% del GISSI eran infartos no Q. El SAVE sugiere, incluso, que los infartos no Q podrían tener un mayor beneficio.

(b) *La controversia del ácido acético salicílico (Aspirina)*

En los pacientes que tomaban AAS en el estudio SOLVD se comprobó una tendencia a mayor mortalidad en los del grupo enalapril en relación con la del grupo placebo, en contra de la tendencia observada en la totalidad de los pacientes. Una explicación plausible es que tanto el AAS como el enalapril ejercen sus acciones beneficiosas sobre la mortalidad por una misma vía que es mediada por las prostaglandinas. En AIRE no se confirmó el menor beneficio de los IECAs entre

los que tomaban AAS y en el SAVE incluso parece detectarse un mayor beneficio. La respuesta vasodilatadora de la arteria radial de los pacientes con IC esta deprimida sobre todo en los pacientes que no toman AAS. Tras el tratamiento con perindopril durante 3 meses mejora la respuesta vasodilatadora sólo en los pacientes que no habían tomado AAS.

En modelo de infartos en perros a dosis bajas de AAS no hubo efectos adversos sobre la activación neurohumoral ni la función renal de la IC y tampoco contrarrestan el beneficio del enalapril (25).

De todas formas la controversia no ha finalizado y habra que esperar a los resultados del estudio WASH que se esta realizando en pacientes con IC, valorando tambien la eficacia de warfarina, aspirina o sin fármacos antitrombóticos en IC, que zanjara definitivamente esta polémica.

• AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS

Actúan por estimulación de la adenilciclasa que a su vez degrada el ATP en AMPc que estimula la liberación de calcio activo del retículo sarcoplasmático para aumentar la contracción miocárdica. La *dobutamina* es una catecolamina sintética que aumenta de forma importante la contractilidad miocárdica por estimulación directa, dosis dependiente, tanto de los receptores dopaminérgicos A1 y A2, (vasodilatación y aumento de la diuresis a dosis bajas de 2.5 µg/Kg/min), como los receptores betaadrenérgicos β_1 y β_2 , (inotropismo y vasodilatación a dosis media de 6-12 µg/Kg/min) los receptores alfaadrenérgicos α_1 y α_2 (vasoconstricción a dosis superiores a 12 ó 15 µg/Kg/min). Administrada en infusión intravenosa continua a enfermos con insuficiencia cardiaca aguda, produce aumento de contractilidad y mejoría hemodinámica importante. Sus efectos deletéreos suelen ser taquicardia, arritmias, aumento de la presión de la arteria pulmonar y capilar pulmonar por aumento de la postcarga e incluso isquemia miocárdica por efecto inotropo, cronotropo y vasopresor.

La dobutamina es otra catecolamina sintética con mayores efectos betaadrenérgicos (inotropismo y cronotropismo positivos) que alfaadrenérgicos (escasa acción vasoconstrictora incluso a dosis elevadas). Así mismo no induce liberación de catecolaminas endógenas por lo que carece de efecto vasodilatador renal directo. Siempre que no exista hipotensión marcada, se prefiere a la dopamina. Debe comenzarse el tratamiento a dosis bajas 2-5 µg/Kg/min aumentando cada 5-10 minutos hasta conseguir el efecto hemodinámico deseado.

• FÁRMACOS BETABLOQUEANTES

La trascendencia de la estimulación neurohumoral, y por tanto del Sistema Nervioso Simpático, en el agravamiento y perpetuación de la maladaptación periférica en la IC hizo pensar en la posibilidad de que los agentes betabloqueantes (BB), a pesar de su efecto inotropo negativo, pudieran ser útiles en el tratamiento de la IC.

La necrosis y disfunción de los cardiomiocitos parecen estar más relacionadas con la concentración de catecolaminas en el intersticio miocárdico que a nivel plasmático. También la Angiotensina II (A II) tanto la procedente del SRAA sistémico estimulado por las catecolaminas como la del SRA autocrino o paracrino tiene un efecto tóxico directo sobre el cardiomiocito. El beneficio protector de los miocitos por los BB se obtiene, por tanto, por un doble mecanismo. El tono simpático aumentado de la IC crónica conlleva:

1. Incremento de la contractilidad miocárdica, a la vez que de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno por parte de miocardio (MV_{O_2});
2. Compromiso de la perfusión de órganos vitales por la vasoconstricción periférica;
3. Efecto tóxico directo sobre el miocardio, pudiendo inducir muerte celular por acumulación excesiva de calcio intracelular que altera la función mitocondrial.
4. Reducción de la densidad de receptores β_1 -cardíacos y
5. Activación del SRAA y sus consecuencias (aumento de las resistencias periféricas y retención hidrosalina).

El tratamiento de la IC con BB (26) se intentó hace más de 20 años y en los grandes estudios de intervención postinfarto se comprobó que la reducción de la mortalidad con BB fue fundamentalmente a expensas de los pacientes con mayor deterioro de la función cardíaca. Los mecanismos de la acción beneficiosa de los BB se desconocen, pero podría estar relacionado con alguno de los siguientes efectos:

1. Protegen frente al efecto cardiotoxico de las catecolaminas, determinante para la progresión de la enfermedad.
2. Incrementan la densidad de los β_1 -receptores, con mejor respuesta hemodinámica tanto a las catecolaminas circulantes como a los agentes betaestimulantes como dopamina o dobutamina.
3. Contrarrestan la activación neurohormonal ya que el bloqueo de los β_1 -receptores inhibe la liberación de renina por las células yuxttaglo-

merulares y el de los β_2 -receptores presinápticos la liberación de noradrenalina.

4. Disminuyen la necesidad de oxígeno por el miocardio (MVO_2), que junto a su efecto bradicardizante le confieren acción antiisquémica, a la que se le añade efecto antiarritmico, antihipertensivo y antiagregante plaquetario.
5. Mejoran la relajación diastólica, por su efecto bradicardizante y el beneficio sobre la cinética y la utilización del calcio.
6. Inhiben la vasoconstricción, normalizando la redistribución del flujo sanguíneo.
7. Bloquean los anticuerpos circulantes antirreceptores β_1 -adrenérgicos en pacientes con miocardiopatía dilatada.

En el corazón normal la contractilidad aumenta con la frecuencia cardíaca pero en la IC ocurre lo contrario, la reducción de la frecuencia cardíaca mejora el llenado y el rendimiento ventriculares con traducción clínica de mejora tanto de la función sistólica como de la diastólica. En comparación con digoxina e IECAs, los BB inducen un mayor incremento de la fracción de eyección. Para alcanzar este efecto biológico celular, el ventrículo claudicante tiene que tolerar la retirada del soporte que supone la mayor actividad simpática. El incremento de la fracción de eyección parece relacionado con la dosis siendo los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico los que en principio parecen beneficiarse más del tratamiento betabloqueante.

La estimulación adrenérgica aumenta la liberación de ácidos grasos libres propiciando su utilización por parte del miocardio con menor eficacia metabólica. Los BB mejoran el metabolismo energético del miocito mediante una utilización más eficiente de los hidratos de carbono, sustrato de glucosa y piruvato, y menor de los ácidos grasos libres. La relación entre creatinofosfato y ATP mejora con el tratamiento crónico con BB.

Los resultados de los estudios sobre la tolerancia al ejercicio son contradictorios, dependiendo del betabloqueante utilizado, la población estudiada, el protocolo usado para el test de ejercicio y la duración del seguimiento. En general los agentes selectivos de segunda generación que permiten alguna transmisión de actividad adrenérgica al corazón por el exceso de noradrenalina liberado con el ejercicio, mejoran la tolerancia al esfuerzo.

Los BB en general todavía no han conseguido demostrar que mejoran la mortalidad de los pacientes con IC. En el estudio CIBIS (27) se incluyeron 641

pacientes con $FE > 40\%$ e IC grados III (95%) o IV (5%) de la NYHA randomizados para recibir bien *bisoprolol* o placebo. Los pacientes fueron seguidos por un intervalo de 1.9 años. Aunque se observó una tendencia a menor mortalidad en el grupo tratado, no alcanzó significación estadística. No obstante los pacientes sin infarto previo, disfunción sistólica de origen no isquémico, sí que redujeron significativamente su mortalidad con bisoprolol ($p=0.01$). Todos los pacientes tratados con bisoprolol, mejoraron significativamente su grado funcional y tuvieron menos ingresos hospitalarios. El estudio CIBIS II (28) fué suspendido por el Comité Etico debido a que el beneficio de bisoprolol era tan evidente que no estaba justificado proseguir el estudio.

En el «Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial», 383 pacientes fueron randomizados para recibir bien *metoprolol* o placebo. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes sin cardiopatía isquémica (reducción del riesgo relativo del 47%).

El análisis global de todos los estudios del programa americano con *carvedilol*, (29) en el que se utilizaron diferentes protocolos, demostró una reducción del riesgo relativo de muerte del 65% ($p < 0.001$), tanto en pacientes con IC ligera, moderada o severa, de origen isquémico o no. Por el contrario el estudio australiano (30) en el que se incluyeron exclusivamente pacientes con IC ligera, se obtuvo una reducción de la mortalidad del 23 % al cabo de 18 meses, sin alcanzar la significación estadística. La mayoría de estos pacientes recibían IECAs por lo que el beneficio de los BB era añadido al de estos agentes.

Los resultados preliminares del estudio MERIT que ha demostrado que dosis elevadas de metoprolol (200 mg al día que fué conseguido en el 64% de los pacientes) reducía muy significativamente la mortalidad de los pacientes con IC.

Con los datos de que se dispone en la actualidad se puede afirmar que los BB son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, evitando la progresión del proceso derivada de la estimulación neurohumoral crónica, con bases racionales de mejorar la mortalidad, aún a pesar de empeorar los síntomas a corto plazo, cuando se añaden a la terapia convencional. El inotropismo negativo que producen se compensa por su efecto sobre la circulación periférica y como durante los primeros días del tratamiento el paciente puede notar empeoramiento de los síntomas al retirarse su soporte simpático, el tratamiento debe ser iniciado de forma lenta y progresiva.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

El tratamiento de la disfunción diastólica tiene dos objetivos: el primero devolver al ventrículo sus propiedades diastólicas normales y el segundo, reducir la presión de llenado ventricular para reducir los síntomas de congestión. Una aproximación al tratamiento general de los pacientes con disfunción diastólica predominante puede verse en la tabla VII.

TABLA VII
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO
Control de la progresión de la hipertrofia	Tratamiento antihipertensivo Cirugía (en la estenosis aórtica)
Mejoría de la relajación ventricular	Reducción de la sobrecarga sistólica Tratamiento de la isquemia Antagonistas del calcio (?)
Prevención/tto de la isquemia	Betabloqueantes Antagonistas de calcio Nitratos Revascularización
Reducción de la presión venosa	Reducción de la volemia Diuréticos Restricción de sal Venodilatación Nitratos Inhibidores ECA Morfina Torniquetes
Reducción de la frecuencia cardíaca	Digoxina (en F.A.) Betabloqueantes Verapamil, diltiazem
Conservación de la contracción auricular	Cardioversión (F.A.) Marcapasos secuencial AV

ECA: enzima conversor de la angiotensina.

F.A.: fibrilación auricular

AV: aurículoventricular

a) Para devolver las propiedades diastólicas al ventrículo izquierdo debe llevarse a cabo un control estricto de la hipertensión arterial y tratar las posibles causas de obstrucción a la salida de sangre del ventrículo izquierdo ya sea valvular, supraavicular o subavicular. Existen fármacos que pueden retardar, detener, e incluso hacer regresar la fibrosis miocárdica como son los IECAs y la Aldosterona. Si la causa de la disfunción diastólica es la isquemia miocárdica será necesario tratar ésta; así, estarán indicados los fármacos anti-

quéMICOS como los nitratos, los betabloqueantes o los antagonistas del calcio, se debe considerar si es necesaria la revascularización ya sea percutánea o quirúrgica y, si se encuentra la disfunción diastólica como causa de los síntomas congestivos durante la fase aguda del infarto de miocardio, el tratamiento será como es habitual la reperfusión ya sea con fármacos fibrinolíticos o mediante angioplastia o cirugía. Los antagonistas del calcio han demostrado, sobre todo el verapamil, que aceleran la relajación del ventrículo en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

b) Para el alivio de los síntomas congestivos se utilizan tratamientos que *reduzcan la presión de llenado ventricular*. Es importante en este aspecto la restricción de la ingesta de sodio y la administración de diuréticos y venodilatadores. Los nitratos pueden ser útiles incluso en ausencia de isquemia miocárdica, reducir la precarga reduciendo así la congestión pulmonar, sobre todo en situaciones agudas cuando se utilizan de forma intravenosa en el edema agudo de pulmón. Sin embargo, tanto los diuréticos como los nitratos deben utilizarse con precaución en los pacientes con disfunción diastólica ya que éstos dependen de presiones de llenado ventricular altas para mantener un volumen de eyección adecuado.

Es muy importante mantener una frecuencia cardíaca adecuada, evitando la taquicardia excesiva ya que ésta acorta la duración de la diástole y se reduce así el llenado ventricular. Debe mantenerse el ritmo sinusal e intentar que los pacientes que caen en fibrilación auricular lo recuperen ya que dependen de una contracción auricular eficiente para conseguir un llenado adecuado del ventrículo.

Por último, la digoxina no ha demostrado su utilidad en el manejo de pacientes con disfunción diastólica ventricular y función sistólica conservada. Por tanto, no está justificada su utilización en estos pacientes en los que puede ser incluso perjudicial. Tampoco estaría justificada la utilización de fármacos inotrópicos ya que con ellos se empeoran las propiedades de relajación del ventrículo y la mayoría produce una taquicardia excesiva que como se ha referido más arriba es poco deseable en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E. Heart Failure: Pathophysiology and treatment. *Am Heart J* 1981;102:486-490. V Edición.
2. Braunwald E, Colucci WS and Grossman W. Clinical Aspects of Heart Failure: High Output Heart Failure; Pulmonary Edema. In Braunwald Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders Company. 5th Edition: 448.

3. Torre-Amione G. The syndrome of heart failure: emerging concepts in the understanding of its pathogenesis and treatment. *Curr Op Cardiol* 1999; 14:193-195.
4. Brutsaert DL. Diastolic Heart Function and Dysfunction. *Rev Port Cardiol* 1999; 18 (supl V): 11-15.
5. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
6. Silke B. Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiovas Drugs Ther* 1993; 7, suppl 1:45-53.
7. Pitt B, Zannad F, Renime WJ et al. The effect of spiro-lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
8. Kelly RA, Smith TW. Digoxin in heart failure implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 107A-112A.
9. Smith TW. Digoxin in heart failure *N Engl J Med* 1993; 329:51-53.
10. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
11. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
12. Lee MAE, Böhm M, Paul M, Ganten D. Tissue renin-angiotensin system: their role in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87 (Supl IV): 7-13.
13. Cleland JGF, Morgan K. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: new insights from basic clinical research. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11:252-262.
14. The CONSENSUS Trial Study Group. Results, of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
16. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327: 669-677.
17. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity or survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-828.
18. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl Med* 1995;332:80-85.
19. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676.
20. Swedberg K for the CONSENSUS II Trial Study Group. Lack of beneficial effects on mortality by early intervention with enalapril in acute myocardial infarction. *Abst. Circulation* 1991;84:II-366.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI 3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
22. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345: 669-685.
23. Liu LS, Wang W, Pan XW, Chen ZM et al. Oral Captopril versus placebo among 13.634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS I). *Lancet* 1995; 345:686-687.
24. Van Gist WH and Kingma JH for the CATS Investigators Group. Early Intervention with angiotensin converting enzyme inhibitors during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Rationale and design of captopril and thrombolysis study. *Am J Cardiol* 1991;68:111D-115D.
25. Evans MA, Burnett JC Jr, Redfield MM. Effect of low dose aspirin on cardiorenal function and acute hemodynamic response to enalaprilat in a canine model of severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1445- 1450.
26. Neubauer S, Gauchon P, Hom M et al. Beta-blockers in cardiac failure. *Eur Heart J* 1994;15 (suppl C): 16-24.
27. CIBIS Investigators and Committee. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-1773.
28. The CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
29. Parker M, Bristow RM, Cohn. JN et al. The effect of carvedilol on mortality in patients with chronic, heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
30. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of 12 months treatment with carvedilol on LV function and exercise performance in patients with heart failure of ischemic etiology. *Circulation* 1995;92:394.