

Manejo de la insuficiencia cardíaca aguda – lo viejo, lo nuevo, lo que se espera –

Dr. Ernesto Miguel Ylarri



Médico Cardiólogo
Prof. Adjunto del Dpto. de Ciencias Biomédicas.
Escuela de Ciencias de la Salud. UNICEN.
Docente Adscripto. Cátedra de Farmacología.
Universidad de Buenos Aires

- Los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda constituyen un problema médico mayor pues son la causa cardiovascular más frecuente de internación, y en los adultos de más de 65 años la primera entre todas las causas de admisión a los hospitales.
- Se dispone actualmente de varias alternativas farmacológicas y no farmacológicas para su tratamiento, que implican en general altos costos. Muchas de ellas presentan resultados que aún no son concluyentes.

Introducción

Los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda (SICA, o AHFS en inglés) presentan una alta incidencia en pacientes con enfermedad cardíaca de múltiples etiologías, poseen una elevada morbimortalidad inmediata y alejada, y consumen elevados recursos en internación.

Los SICA tienen una mortalidad intrahospitalaria del 4-5%, al mes del 7-11% y al año del 33%, es decir una de las tasas de mortalidad más altas de toda la medicina.

Además, cada episodio de SICA en un paciente con IC (insuficiencia cardíaca) crónica significa un deterioro adicional en su función sistólica, por mecanismos que se describirán más adelante (Ver Figura 1).

Los pacientes con SICA se incluyen en dos escenarios:

1. pacientes con IC crónica de causa (a veces) conocida y que se encontraban previamente estables,
2. pacientes con nuevo comienzo de IC aguda, y que sufren su primera internación por esa causa.

El 80-85% de los pacientes corresponden al primer grupo.

Una de las causas más importantes de SICA es la cardiopatía isquémica. Esta puede ser crónica, conocida por los pacientes, causante de miocardiopatía dilatada, que produce ocasionalmente episodios agudos, o la cardiopatía isquémica en pacientes que pueden conocer o no que la padecen, y desarrollan IC en el contexto de infarto agudo de miocardio u

otro síndrome coronario agudo. En estos pacientes es esencial la evaluación de lesiones coronarias con angiografía en algún momento de la evolución, asociada en general a métodos no invasivos para detectar isquemia o viabilidad miocárdica¹.

Cuando ingresa un paciente con SICA, se tiende a pensar en disfunción sistólica severa. Sin embargo es frecuente constatar (hasta en un 50% de los casos y aun más en algunas series) la presencia de función sistólica normal. La presencia de isquemia, diabetes, hipertensión y/o fibrilación auricular, son las causas más importantes de estos cuadros de IC “diastólica”, que tienen una mortalidad semejante a los que presentan disfunción sistólica.

Las exacerbaciones agudas de la ICC contribuyen al daño miocárdico

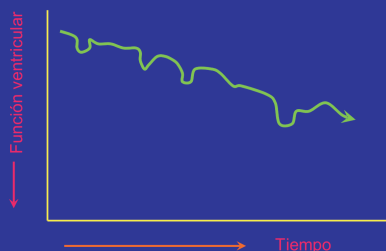


Figura 1



Sistemas neuroendocrinos activados en los SICA

Se establece un balance entre mecanismos generalmente **vasoconstrictores** (a la izquierda) y otros **vasodilatadores** (a la derecha) que determinan los síntomas, el daño de órgano blanco y el pronóstico de estos pacientes. La acción de fármacos sobre estos sistemas constituyen el principal avance en la farmacología de la IC. La adenosina causa vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes aunque vasodilatación en el resto del sistema vascular.

Figura 2

El objetivo de esta revisión es, desde la consideración de los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos más importantes, analizar el tratamiento actual de esta entidad, examinando la visión actual de la administración de los fármacos “clásicos”, las nuevas alternativas,⁴ y la mención de algunos cuyos resultados y aún su continuidad, no están definidos.⁵

Estas alternativas, dirigidas en muchos casos a mejorar la congestión o el volumen minuto permiten en muchos casos mejoras sintomáticas, pero sin cambios en la mortalidad, principal desafío de las nuevas intervenciones, debido a la falta de reducción de mayor daño miocárdico o de la insuficiencia renal.

Tratamiento de los SICA

El *objetivo terapéutico* en los SICA es múltiple, destacando entre otros:

- la **estabilización** del paciente,
- la mejoría de los **parámetros hemodinámicos**
- la mejoría de la **disnea**,
- el **edema pulmonar**,
- la corrección de la **hipoxemia**,
- mantener o restablecer una adecuada **perfusión de los órganos periféricos**.

Sin embargo, estos síndromes no deben considerarse solamente una “*exacerbación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica*”, como si solamente se tratara de un juego de presiones intravasculares e intracardíacas que determinarán en mayor o menor

medida síntomas de congestión o de bajo volumen minuto.

En realidad entran en juego múltiples factores estructurales, funcionales, celulares, genéticos, neuroendocrinos, e inflamatorios, que hacen compleja su fisiopatología. Estos factores explican complicados mecanismos de daño miocárdico o renal y determinan que medidas terapéuticas eficaces en un sentido, presenten efectos colaterales por afectar otros sistemas.

Esta situación realza la dicotomía de beneficios en el corto plazo que no siempre se asocian con mejoría en la mortalidad en el largo plazo, sino que incluso pueden aumentarla.

Estos mecanismos **neuroendocrinos** compensadores e **inflamatorios**, especialmente el sistema renina-angiotensina (SRAA), el sistema nervioso simpático y las citoquinas, se ponen en marcha sobre un daño miocárdico inicial de diversas etiologías que afecta la función ventricular, y contribuyen inicialmente a mantener el volumen minuto, a la vez que mantienen asintomáticos a los pacientes. Sin embargo, con el tiempo, estos sistemas provocan daño y remodelado ventricular y se genera la transición hacia la fase sintomática.²

Otras hormonas además de las mencionadas favorecen estos cambios, como la **endotelina o vasopresina**, mientras que otras presentan efecto vasodilatador y diurético, y tienden a restablecer el equilibrio como los **peptidos natriuréticos**, el ANP y BNP.

Todos estos sistemas se han constituido recientemente en targets terapéuticos en los SICA. (Ver Figura 2).

Desgraciadamente no disponemos de ensayos clínicos controlados en estos pacientes por la dificultad de realizarlos en pacientes de alto riesgo, y muchas de las decisiones tomadas no están basadas en ellos.³ Es por ello que muchas de las recomendaciones para el tratamiento de estos síndromes son de tipo C (opiniones de un experto).

Fármacos que actúan sobre la retención de sodio y agua

Diuréticos de asa

Todos los pacientes con SICA *deben recibir diuréticos de asa* con el fin de disminuir la sobrecarga hidrosalina, la presión pulmonar y los edemas, aunque potencialmente activan el SRAA y el simpático y pueden *empeorar la función renal*, y aún *aumentar la mortalidad a largo plazo*.

Esto es especialmente cierto en presencia de hipotensión o de depleción hidrosalina marcada con activación de los sistemas neurohormonales, con la consecuente dilatación y remodelado ventricular izquierdo. Sin embargo es probable que el uso de diuréticos sea más un *marcador de la severidad de la IC* que la causa de la mala evolución de la misma.

De hecho se ha demostrado que la administración de diuréticos por 6 meses luego del alta, especialmente con dietas con sodio normal o levemente bajo (120 mmol–2750 mg) disminuye las reinternaciones y aún la activación neurohormonal, como los niveles de BNP, aldosterona y actividad de renina plasmática.⁶

La IC grave altera en forma significativa la farmacocinética y la farmacodinamia de los diuréticos de asa, debido a un marcado retraso en la absorción, por edema de la pared intestinal, retraso en la motilidad o disminución del flujo sanguíneo esplácnico. Por tal motivo la administración de diuréticos es mucho más efectiva por vía I/V. Además, la disminución del flujo sanguíneo renal dificulta la llegada del furosemide a su sitio de acción por la secreción tubular.

La IC severa también altera la farmacodinamia de los diuréticos, desplazando a la izquierda y disminuyendo el efecto máximo de las curvas dosis respuesta. Por ello se considera la adición de un segundo diurético, como la hidroclorotiazida (25-50 mg/día) y/o la espironolactona en ausencia de insuficiencia renal (25-100 mg/día) para evitar la resistencia a los diuréticos de asa por mayor reabsorción distal, y la administración de altas dosis de furosemide (5-40 mg/hora), especialmente en infusión continua en pacientes refractarios.⁷

La indicación de diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda es de tipo I B.

Antagonistas de la vasopresina

La liberación de vasopresina (hormona antidiurética) es un mecanismo de compensación importante en la IC, siendo liberada por estimulación de los barorreceptores carotídeos y aórticos en presencia de disminución del volumen efectivo y del llenado arterial.

La vasopresina actúa a través de sus receptores V1a y V2, provocando vasoconstricción y retención de agua e hiponatremia respectivamente. Las acciones sobre el receptor V2 es una de las causas principales de la hiponatremia refractaria frecuente en la insuficiencia cardíaca y la que se trata inadecuadamente con diuréticos de asa y restricción de la ingesta de agua.

El antagonismo de los efectos de la vasopresina puede provocar gran mejoría en los síntomas de sobrecarga hídrica e hiponatremia. Actualmente disponemos de inhibidores no selectivos de los receptores, fundamentalmente el **tolvaptán** y el **conivaptán**.

El **tolvaptán** aumenta la excreción de agua, la concentración sérica de sodio, la osmolaridad plasmática y la diuresis. En pacientes con IC crónica aumenta la diuresis, disminuye el peso corporal, sin provocar hipokalemia ni insuficiencia renal. Usado en SICA, especialmente con síntomas congestivos, disminuye la hiponatremia y el peso y lo que es más importante la mortalidad a mediano plazo, aún en los pacientes

con insuficiencia renal o severa congestión, sin efectos colaterales importantes.⁸

El **conivaptán** presenta efectos hemodinámicos semejantes.⁹ Otros miembros del grupo en fase experimental son el **lelcvaptán** y **lisivaptán**.

Antagonistas de la adenosina

La adenosina, producida por hidrólisis del ATP, es liberada por diversas células y tiene una función parácrina en diversos órganos, fundamentalmente en vasos sanguíneos, actuando sobre receptores A1 y A2. Su acción sobre receptores A2 que predominan en la mayoría de los vasos sanguíneos, produce vasodilatación. Sin embargo en riñón, predominan los receptores A1 que inducen vasoconstricción, fundamentalmente en la arteriola aferente, provocando disminución de la filtración glomerular, siendo una de las causas de la producción de daño renal en la insuficiencia cardíaca congestiva (síndrome cardiorenal).¹⁰

Otra función de la adenosina, tal vez más importante aún, es ser la mediadora del balance túbulo-glomerular. Por el mismo, se produce una mayor llegada de solutos a la mácula densa, asociada con las arteriolas glomerulares del mismo nefrón, lo que produce liberación de adenosina que al vasocontraer la arteriola aferente, disminuye el filtrado glomerular, compensando el exceso de solutos (y flujo) en el túbulo distal.

De esta forma, el bloqueo de sus receptores A1 produce vasodilatación aferente, aumenta el flujo sanguíneo renal, aumenta la filtración glomerular y afecta el balance glomérulo-tubular, causando natriuresis sin afectar la función renal ni la filtración glomerular.

Un compuesto con estos efectos, el **BG9719**, se ha estudiado experimental y clínicamente en pacientes con SICA.¹¹ Uno de sus efectos colaterales potenciales es que pueden potenciar el desarrollo de hipertrofia y remodelado del VI ya que la adenosina, dentro de sus efectos, puede impedirlo.

Fármacos que actúan sobre el tono vascular

Los vasodilatadores arteriales y venosos (nitroprusiato, nitroglicerina) mejoran los síntomas de los SICA reduciendo rápidamente la precarga y la presión arterial en pacientes con síntomas congestivos severos que no responden a medicación oral, en asociación con diuréticos.¹² Actúan por una vía final común, donando óxido nítrico (ON) aunque por mecanismos diferentes.

Estos fármacos están indicados en los SICA en presencia de presión arterial sistólica (PAS) mayor de 110 mmHg, pudiendo utilizárselos con precaución con presión arterial sistólica entre 90 y 110 mmHg. Sin embargo su utilización no está exenta de limitaciones y complicaciones (Ver Figura 3).

Limitaciones en el uso de nitrodilatadores en la IC

Nitroglicerina	Nitroprusiato
– Eficaz en ICC	– Difícil titulación de dosis
– Taquicardia	– En ocasiones es preferible una vía arterial
– Taquiflaxia	– Taquicardia
– Activación neurohumoral por estímulo reflejo del SNS	– Robo coronario
	– Shunt intrapulmonar
	– Intoxicación por tiocianato
	– Activación neurohumoral por estímulo reflejo del SNS

reflejo. Pueden complicar su utilización la hipotensión, la taquicardia e isquemia, el robo coronario y el shunt intrapulmonar, así como la intoxicación por tiocianato con acidosis láctica, metahemoglobinemia, hipotiroidismo, náuseas, alteraciones neurológicas, hiperreflexia y convulsiones.

El nitroprusiato es fotosensible por lo que las vías de infusión deben cubrirse y debe utilizarse una bomba de infusión, con monitoreo hemodinámico de preferencia por la difícil titulación de la dosis. La dosis inicial de nitroprusiato de sodio es de 0.10 a 0.20 mcg/kg/min llegando en general hasta 3 mcg/kg/min.

Nitratos

Son prodrógos que luego de un complejo metabolismo en el músculo liso producen óxido nítrico. Dilatan fundamentalmente las venas, aunque a dosis elevadas pueden hacerlo también en lechos arteriales.

Su efecto adverso principal son las cefaleas, y su principal limitación es la tolerancia con su uso continuo durante más de 24-48 horas, lo que requiere incremento de la dosis.¹³

Los mecanismos de acción postulados son diversos, pero se mencionan la disminución de la conversión a ON, la depleción de grupos sulfhidrílos y adaptación neurohumoral, lo que incluye incremento de endotelina. La dosis inicial de nitroglicerina es de 10-20 mcg/min hasta 200 mcg/min.

Nesiritide

El nesiritide (péptido natriurético de tipo B–BNP-recombinante) es idéntico a la hormona endógena producida en aurículas y ventrículos.

Por lo tanto presenta los mismos efectos fisiológicos que la activación neurohormonal en los SICA en respuesta a la sobrecarga de sodio y agua y consecuente estiramiento ventricular: vasodilatación de arterias sistémicas, pulmonares, coronarias y venas, natriuresis, inhibición de renina y aldosterona, y efectos antifibróticos y antiproliferativos. (Ver Figura 4).

Nesiritide mejora los síntomas de disnea y fatigabilidad y disminuye la presión capilar pulmonar, la presión sistólica y las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, aumenta el volumen minuto, la diuresis y no produce cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni arritmias. No se ha descrito taquiflaxia como con la nitroglicerina. Aumenta el flujo coronario y disminuye los niveles de catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y endotelina I.

Incrementa el GMPc luego de su unión a receptores de la guanilato ciclasa. Su vida media es corta, de 18 minutos, aunque los efectos persisten durante un tiempo más prolongado. La cinética de distribución es bifásica y se elimina al sufrir proteólisis luego de la fijación a receptores específicos que se internalizan en la célula, al ser degradado por la endopeptidasa

neutral de la superficie vascular y también por filtración renal.¹⁴

Ha sido estudiado en varios ensayos clínicos. A pesar de la importante mejoría de los parámetros hemodinámicos existe controversia respecto a su seguridad a largo plazo, en lo referente a empeoramiento de la función renal e incluso a un incremento de la mortalidad.¹⁵

Está contraindicado en condiciones donde lo están los vasodilatadores, como en la hipotensión severa, estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva, etc. Los efectos colaterales son cefaleas e hipertensión, que es dosis dependiente y es más frecuente cuando se asocia a otros vasodilatadores.¹⁶

La dosis recomendada es un bolo de 2 mcg/kg seguido de una infusión a 0,01 – 0,03 mcg/kg/min.

Se está investigando actualmente con nuevos péptidos natriuréticos como el *carperitide* y la *uralitida*, análogos sintéticos del ANP y de la urodilatina, respectivamente.

El carperitide tiene fundamentalmente efectos venodilatadores, provocando en consecuencia mayor disminución de las presiones de fin de diástole. La uralitida disminuye tanto la pre como la postcarga, con mecanismos de acción semejantes al nesiritide, con demostración en algunos estudios de importantes efectos sintomáticos y hemodinámicos. Sus efectos colaterales son mareos, sudoración, náuseas e hipotensión. No se demostró empeoramiento de la función renal los primeros días luego de su utilización.

Todos los vasodilatadores (nitroprusiato, nitroglicerina y nesiritide) tienen una indicación de tipo IB.

Antagonistas de la endotelina

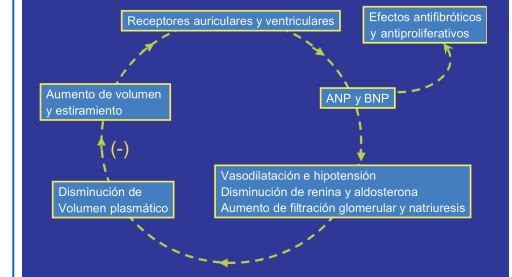
La endotelina-1 es un péptido endógeno con potentes efectos vasoconstrictores arteriales y venosos, que actúa sobre receptores específicos denominados receptores ET-A y ET-B. Es uno de los mecanismos de compensación ante la disminución del volumen minuto, la volemia o la presión arterial que se encuentran elevados en síndromes congestivos, hipertensión pulmonar y sistémica y en síndromes coronarios agudos, pudiendo llevar a remodelación miocárdica y vascular en el largo plazo.

Dos antagonistas de la endotelina se encuentran actualmente en experimentación y uso: el *bosentán*, por vía oral y utilizado en la hipertensión pulmonar y el *tezosentán*, para ser usado por vía I/V.

Los efectos del bosentán en la IC crónica son claros: reduce la presión arterial, la presión pulmonar, la presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo y las resistencias pulmonares y sistémicas, con aumento del volumen minuto y sin cambios en la frecuencia cardíaca.

Paralelamente se ha utilizado el tezosentán en la insuficiencia cardíaca aguda con efectos farmacológicos semejantes.¹⁷ Varios estudios demostraron los efectos favorables de esta última droga, tanto en los

Acciones regulatorias de los péptidos natriuréticos



Efectos fisiológicos del BNP

El nesiritide es idéntico estructuralmente al BNP endógeno. Se comenzó a utilizar en los SICA con enorme expectativa que se ha mitigado al presentarse dudas respecto a su seguridad.

Figura 4

parámetros hemodinámicos mencionados como la mejoría de los síntomas, en la saturación de oxígeno en pacientes con edema pulmonar agudo fulminante y su seguridad en pacientes coronarios, aunque sin diferencias significativas respecto a placebo.¹⁸ La dosis de tezosentán utilizada es de 5 mg/h por 30 minutos, seguida de 1 mg/h.

En la Figura 5 se resumen los efectos hemodinámicos de diuréticos y vasodilatadores.

Fármacos que actúan sobre la contracción miocárdica

Debido a la concepción puramente hemodinámica en la fisiopatología de los SICA que prevalecía en la década de los 80, los *inotrópicos* se consideraban junto con los *vasodilatadores* como de primera línea en el manejo de aquellos. Sin embargo se fue evidenciando que las anomalías neurohormonales provocadas por éstos resultaban finalmente perjudiciales en la evolución.¹⁹ Hay evidencias de que los inotrópicos pueden aumentar la mortalidad, pues existe el riesgo de isquemia miocárdica y arritmias.

Los inotrópicos producen aumento de la *fuerza de contracción miocárdica* y aumento del *volumen minuto*.

En general los inotrópicos se indican hoy en pacientes seleccionados con SICA en cuadros avanzados con disfunción sistólica severa, hipotensión y trastornos de perfusión, o en pacientes refractarios a vasodilatadores y diuréticos. Dependiendo de las series y de los centros de referencia, este grupo de pacientes varía entre el 10 y el 30% del total.

Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes que se presentan con síntomas fundamentalmente congestivos, sin shock ni hipoperfusión tisular, deberían

Diuréticos y vasodilatadores en insuficiencia cardíaca

Droga	VD	PW	PAM	VM	RP
Diuréticos de asa	V	-	-	*	-
Nitroglicerina	V	-	--	*	--
Nitroprusiato de sodio	A V	-	--	+	--
Nesiritide	A V	-	---	*	---
Terosentan	A	-	--	+	--
Tolvaptan	A				

Efectos de diuréticos y vasodilatadores en insuficiencia cardíaca aguda.

V: Venas; A: Arterias; VD: Efecto vasodilatador sobre V o A; PW: Presión Wedge; PAM: Presión arterial media; VM: Volumen minuto; RP: Resistencia periférica; -: disminuye; +: aumenta; *: efecto variable.

Figura 5

manejarse *sin* fármacos inotrópicos. Aún en estos pacientes, sin embargo, el efecto vasodilatador de algunos inotrópicos dificultaría su uso, debiendo recurrirse a otro tipo de fármacos como la dopamina a dosis medias o altas.

Aún en aquellos pacientes con indicaciones de inotrópicos, el tiempo de mantenimiento de los mismos debe ser el mínimo posible que permita la estabilidad hemodinámica lograda, a menos que sirvan como puentes a procedimientos más complejos como balón de contrapulsación, revascularización, trasplante cardíaco o dispositivos mecánicos de asistencia ventricular.

Dobutamina

La dobutamina es un estimulante de los receptores adrenérgicos beta-1 y en menor medida de los beta-2, por lo que tiene un importante efecto inotrópico y leve efecto vasodilatador. El mecanismo de acción es el aumento de los niveles de AMPc debido a la estimulación de la adenilciclase por la activación de receptores beta adrenérgicos. El AMPc libera calcio del retículo sarcoplasmático, lo que aumenta la interacción actina-miosina. Este aumento de calcio citoplasmático es la causa del aumento de la contractibilidad y de los efectos arritmogénicos.

La dobutamina aumenta el volumen minuto y disminuye la presión de llenado del ventrículo izquierdo, aunque en menor medida que la milrinona. Provoca taquicardia y arritmias ventriculares y los efectos vasodilatadores no son demasiado significativos. Aumenta el consumo de oxígeno miocárdico.

Los estudios realizados en insuficiencia cardíaca demostraron al igual que con la milrinona el aumento de la mortalidad intrahospitalaria y mayor mortalidad a

los 6 meses cuando se comparaba con levosimendán. El incremento del calcio intracelular se considera como cardiotoxico y la causa de la mayor mortalidad aún en el largo plazo. Este hecho junto con el aumento de la demanda de oxígeno provoca apoptosis miocítica, daño sobre el miocardio hibernado en los pacientes con cardiopatía isquémica crónica (causa frecuente de IC aguda), aumento de troponina y mayor necrosis miocárdica.

La indicación de dobutamina es más clara en pacientes hipotensos y con insuficiencia renal u otro compromiso indicativo de hipoperfusión tisular. Fundamentalmente puede estar indicado en el síndrome cardio-renal, si consideramos a este fundamentalmente relacionado con los trastornos hemodinámicos y no a otros factores como el uso de diuréticos u otros fenómenos.²⁰

La dopamina no ha sido estudiada suficientemente en estos síndromes para asegurar su seguridad, excepto en algunas condiciones en las que se requiera efecto inotrópico con vasoconstricción por severa hipotensión.

Milrinona

La milrinona incrementa los niveles de AMPc al igual que la dobutamina, con consecuencias intracelulares semejantes, pero actúa inhibiendo su destrucción al bloquear la fosfodiesterasa.

Sus efectos hemodinámicos son semejantes a los de la dobutamina, con aumento del volumen minuto, aunque con mayor disminución de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y un efecto vasodilatador mucho más importante, por lo que es conocida como "modilador" con mayor reducción de las resistencias pulmonares, sistémicas y de la presión arterial. Provoca menos taquicardia y arritmogénesis, y menor tendencia al aumento del consumo de oxígeno que muestra la dobutamina.²¹

Hay estudios que demuestran una tendencia a mayor mortalidad, hipotensión y fibrilación auricular en pacientes que usaban milrinona comparada con placebo, a pesar de la mejoría de otros parámetros hemodinámicos. De esta forma este perfil hemodinámico aparentemente más favorable que el de la dobutamina, no se manifiesta en mejoría de la evolución intrahospitalaria o a largo plazo, y los costos de su utilización son significativamente mayores.

Se prefiere su uso en pacientes con elevación significativa de la presión pulmonar y de fin de diástole del VI, y en aquellos pacientes que estén recibiendo beta bloqueantes en el momento de la internación por su mecanismo de acción diferente y no asociado al receptor adrenérgico. Por el contrario, no es conveniente en pacientes hipotensos ni en la insuficiencia renal debido a su vida media más prolongada (4-6 hs) y su eliminación renal.

Levosimendán

El mecanismo de acción de levosimendán es diferente al de las catecolaminas y los inhibidores de la fosfodiesterasa, los cuales incrementan los niveles citoplasmáticos de calcio, como se mencionó más arriba, con la consecuente toxicidad de este efecto.

El levosimendán se fija a la troponina C y estabiliza el cambio provocado en la misma cuando se une al calcio, inhibiendo el efecto de la troponina I y por ello facilita la producción de puentes cruzados actina-miosina, aumentando la contractibilidad, sin aumento de las concentraciones del calcio intracelular. Presenta efectos vasodilatadores arteriales y venosos al despolarizar las células vasculares por activar canales de potasio sensibles al ATP (lo que puede aumentar el flujo coronario y presentar efecto antiisquémico) y a dosis elevadas inhibe la fosfodiesterasa al igual que la milrinona.²²

Sus efectos hemodinámicos son el aumento del volumen minuto y una importante disminución de las presiones de fin de diástole, que son dosis dependientes. Por lo menos a dosis bajas no incrementan el consumo miocárdico de oxígeno. Un estudio demostró que los beta bloqueantes pueden aumentar su efecto, mientras que lógicamente disminuyen el de la dobutamina.²³

Levosimendán tiene una vida media de 1 hora pero presenta un metabolito activo de vida media muy prolongada, que puede ser responsable de efectos prolongados.

Se han publicado varios estudios comparando levosimendán con dobutamina y otros con placebo.²⁴ Se demostró que levosimendán es superior a la dobutamina en mejorar el volumen minuto y en disminuir las presiones pulmonares, independientemente de que el paciente se encuentre beta-bloqueado. Estos efectos se ven también en los pacientes con insuficiencia cardíaca por infarto agudo de miocardio.

También mejora la situación clínica-hemodinámica de los pacientes luego de 5 días de administración. Respecto a la mortalidad existen controversias, pues si bien algunos demuestran mejoría de la mortalidad

Inotrópicos IV en insuficiencia cardíaca

Droga	VD	VC	INO	FC	PW	PAM	VM	RP
Dopa 1-3 µg/Kg/min	+				-	-	+	-
Dopa 3-10 µg/Kg/min			+	+			+	
Dopa 10-20 µg/Kg/min		+		+	+	+	-	+
Dobutamina	*	*	++	+	-	*	+++	*
Milrinona	+		+++	+	-	-	+++	-
Levosimendán	*		+++		-	*	+++	*

VC: Efecto vasoconstrictor;
INO: Eficacia del efecto inotrópico;
FC: Frecuencia cardíaca;
-: disminuye; +: aumenta; *: efecto variable..

Figura 6

en la internación y a los 6 meses, otros encuentran un efecto nulo o incluso tendencia a empeorarla y a provocar hipotensión, taquicardia refleja y arritmias ventriculares.

Activadores de miosina

Al igual que el levosimendán, los nuevos inotrópicos desarrollados tienden a actuar sobre el sistema actina-miosina de contracción sin incrementar las concentraciones de calcio, interactuar con el sistema nervioso simpático o la fosfodiesterasa.

El mecanismo de contracción miocárdica incluye flexión de las cabezas de miosina ante la hidrólisis del ATP a ADP y fosfato, de modo que se deslicen las cadenas de actina unidas a las mismas. Los activadores de miosina son una familia de pequeñas moléculas que actúan sobre la adenosina trifosfatasa de miosina, aumentando la hidrólisis del ATP y mejorando la eficiencia de los puentes de actina-miosina de modo de poder aumentar la fuerza de contracción sin aumento del consumo de energía.²⁵

Algunos estudios experimentales demuestran como hecho interesante el aumento de la duración de la contracción, y por lo tanto de eyección sistólica y del volumen minuto.²⁶ Es decir que estos fármacos



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com





Figura 7

aumentan la eficiencia cardíaca, aumentando el trabajo sistólico sin aumento del calcio intracelular, sin utilización de mayor energía y por lo tanto sin aumentar el consumo de oxígeno.

Solo recientemente se han hecho estudios clínicos con estos compuestos.

Istaroxima

El mecanismo de acción de los inotrópicos mencionados anteriormente incluye el incremento de la concentración de calcio por el aumento del AMPc, por estimulación de la adenil-ciclasa o por inhibición de la fosfodiesterasa, o el aumento de la sensibilidad al calcio por parte de las miofibrillas.

Sin entrar en detalles que van más allá de los objetivos de esta revisión, en la insuficiencia cardíaca ocurre una disminución significativa de los depósitos de calcio del retículo sarcoplasmático, de modo que disminuye la cantidad de calcio liberado en cada sístole para provocar la contracción, además de un aumento de la expresión en la membrana del intercambiador de Na⁺/Ca⁺⁺, de modo que más calcio es sacado del interior del miocito en cada ciclo cardíaco.

Otros actores importantes en el proceso de contracción son:

- la bomba de Na⁺/K⁺ asociada al intercambiador Na⁺/Ca⁺⁺ mencionado;
- los canales tipo L de calcio de la membrana plasmática,
- los canales de ryanodina que se localizan en el retículo sarcoplasmático rugoso, y cuya función es liberar calcio del mismo ante el estímulo del calcio que ingresa en cada sístole por los canales L (calcio liberador de calcio) y
- la receptación del calcio desde el citosol al retículo sarcoplasmático, realizado por canales dependientes de ATP (SERCA) y que son inhibidos por el fosfolambam.²⁷

La istaroxima actúa en forma dual. Por un lado, inhibe la bomba de Na⁺/K⁺ lo que hace incrementar las concentraciones de Ca⁺⁺ intracelulares aumentando el inotropismo (efecto semejante a la digital) y por otro aumenta la actividad de la SERCA, lo que permite retirar rápidamente el calcio citosólico y así acelerar la relajación (efecto lusotrópico).²⁸

La istaroxima es un fármaco inotrópico positivo, con muy baja tendencia a provocar arritmias o a prolongar el QTc, y que mejora la relajación en corazones normales pero también y fundamentalmente en corazones insuficientes, debido a su mayor acción con concentraciones intracelulares de calcio bajas.

Experimentalmente se lo ha utilizado en disfunción sistólica y diastólica. Disminuye el volumen y la presión de fin de diástole, aumenta la fracción de eyección, modifica muy poco la frecuencia cardíaca y produce un leve descenso de la presión arterial. Por la disminución del estrés parietal, puede reducir el consumo de oxígeno a diferencia de los inotrópicos tradicionales.²⁹ Actualmente se realizan estudios en fase II y los efectos colaterales son fundamentalmente gastrointestinales.

Istaroxima tiene una vida media corta y se administra por infusión a una dosis de 5 mcg/kg/min.

En la Figura 6 se describen los efectos hemodinámicos de los inotrópicos I/V más utilizados

Conclusiones

Los SICA son cuadros complejos de altísima mortalidad y su manejo se realiza en forma "artesanal", dependiendo fundamentalmente de las condiciones hemodinámicas de cada paciente, su mecanismo fisiopatológico y etiología. (Ver Figura 7).

Los fármacos utilizados actualmente, especialmente los inotrópicos, a pesar de mejorar la hemodinamia y los síntomas pueden empeorar el pronóstico en el corto y largo plazo. Esto puede deberse al aumento del consumo de oxígeno y necrosis directa por los incrementos de los niveles intracelulares de calcio. En este sentido la liberación de troponina como marcador de injuria miocárdica es frecuente en los SICA y relacionada con el mal pronóstico.

En el futuro se espera el desarrollo de drogas más seguras capaces de disminuir los síntomas congestivos, de disminuir la presión arterial en los hipertensos y de aumentar la contractibilidad miocárdica así como la relajación activa.

Por todo esto, una adecuada utilización de estrategias basadas en la evidencia para el manejo de la IC crónica podrá mejorar el pronóstico, evitar internaciones y bajar los costos del manejo de los SICA.

Sin duda, el pronóstico de la IC crónica ha cambiado radicalmente los últimos 20 años. En ello han colaborado las medidas tendientes a corregir factores de riesgo, la revascularización oportuna, los fármacos que regulan los sistemas neurohumorales, el uso de cardiodesfibriladores y la resincronización.

Bibliografía

- 1 Flaherty JD, Baj JJ, De Luca L et al. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease Early Assessment and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:254-63
- 2 Abraham WT, Greenberg BH, and Yancy CW. Pharmacologic Therapies Across the Continuum of Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 2008;102[suppl]:21G-28G
- 3 Fares WH. Management of acute decompensated heart failure in an evidence-based era: What is the evidence behind the current standard of care? *Heart Lung* 2008; 37:173-178.
- 4 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442
- 5 Tavares M, Rezan E, Vastroknoutova I et al. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36[Suppl.]:S112-S120
- 6 Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S et al. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients With Recently Compensated Heart Failure. *Am J Cardiol* 2009;103:93-102
- 7 Stough, Pharm WG, O'Connor CM and Gheorghade M. Overview of Current Noninodilator Therapies for Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:41G-46G
- 8 Gheorghade M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11:260-269
- 9 Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104:2417-2423
- 10 Bell TD and Welch WJ. Regulation of renal arteriolar tone by adenosine: novel role for type 2 receptors. *Kidney International* (2009) 75, 769 - 771
- 11 Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105:1348-1353
- 12 Elkayam U, Jannmohamed M, Habib et al. Vasodilators in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36[Suppl.]:S95-S105
- 13 Parker JD and Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998;338:520-531.
- 14 Elkayam U, Akhter MW, Tummala P et al. Nesiritide: A new drug for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7:181-194
- 15 Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002; 144:1102-1108
- 16 Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs NTG for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531-1540
- 17 Schalcher C, Cotter G, Reislin L, et al. The dual endothelin receptor antagonist tezosentan acutely improves hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2001; 142:340-349
- 18 Teerlink JR, McMurray JJ, Bourge RC, et al. Tezosentan in patients with acute heart failure: Design of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study (VERITAS). *Am Heart J* 2005; 150:46-53
- 19 Petersen JW and Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36[Suppl.]:S106-S111
- 20 Ronco C, Haapio M, House M et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39
- 21 Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:997-1003
- 22 Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111:1504-1509
- 23 Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196-202
- 24 Moiseyev VS, Polder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomised, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23:1422-1432
- 25 Shen YT, Vatner SF, Morgans DJ, et al. Activating cardiac myosin, a novel inotropic mechanism to improve cardiac function in conscious dogs with congestive heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:587
- 26 Teerlink JR, Malik FI, Clarke CP, et al. The selective cardiac myosin activator, CK-1827452, increases left ventricular systolic function by increasing ejection time: Results of a first-in-human study of a unique and novel mechanism. *J Card Fail* 2006; 12:763
- 27 Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415:198-205
- 28 Michelletti R, Palazzo F, Barassi P et al. Istaroxime, a stimulator of sarcolemmal reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2a activity, as a novel therapeutic approach to heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99:S24-S32
- 29 Sabbah HN, Imai M, Cowart D, et al. Hemodynamic properties of a new-generation positive inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99:S41-S46