

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

– nuevos pilares de tratamiento –

Dr. Manuel Antonio Castillo Vázquez

Médico cardiólogo.

Miembro profesional de la Sociedad Europea de Cardiología.

Secretario científico de la Sociedad Paraguaya de Cardiología.

Vicepresidente de la Sociedad Paraguaya de Hipertensión Arterial y past president de la Sociedad Paraguaya de Cuidados Intensivos Cardiovasculares.

Jefe de servicio de la Unidad Coronaria del Hospital Central. Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.



Resumen. La Insuficiencia Cardíaca es un síndrome clínico causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que produce una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas⁽¹⁾. En los últimos años ha mejorado notablemente la morbimortalidad de esta patología, sin embargo, aún sigue siendo elevada y la prevalencia incluso se encuentra en aumento.

El objetivo de este artículo es analizar nuevos fármacos que cada vez están ganando más espacio en el tratamiento de esta afección, como los ARNI (sacubitrilo-valsartán) e iSGLT 2 (empagliflozina y dapagliflozina).

Abstract. Heart Failure is a clinic syndrome caused by an structural or functional abnormality of the heart causing a reduction in cardiac output or an elevation in intracardiac pressures.

In recent years, the morbidity and mortality of this pathology has notably improved, however, they are still high and the prevalence is even increasing.

The goal of this article is to analyze new drugs that are gaining more space in the treatment of this condition, such as ARNI (sacubitril-valsartan) and iSGLT 2 (empagliflozin and dapagliflozin).

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, INRA, sacubitrilo-valsartán, empagliflozina, dapagliflozina.
Keywords: heart failure, INRA, sacubitril-valsartan, empagliflozin, dapagliflozin.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos como disnea de esfuerzo y fatiga, que suele ir acompañado de signos como presión venosa yugular elevada, rales crepitantes pulmonares y edema de miembros inferiores, causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas⁽¹⁾. Se clasifica la IC según la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo en:

- IC con FE reducida (IC-FEr) si presenta la fracción de eyección igual o menor al 40%,
- IC con FE preservada (IC-FEp) con fracción de eyección >50%;
- IC con FE levemente reducida cuando presenta FE entre 40-49%.

Esta es la última propuesta de las principales asociaciones de insuficiencia cardíaca a nivel mundial⁽²⁾.

En los últimos años ha mejorado notablemente la morbimortalidad de esta patología, sin embargo, aún siguen siendo elevadas y la prevalencia incluso se encuentra en aumento.

Diversos trabajos científicos aparecidos en estos últimos años han introducido al arsenal de tratamiento nuevos fármacos que cada vez están ganado más espacio.

Prevalencia de la IC

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad⁽¹⁾.

El riesgo de IC a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres.

E-mail: manucas79@gmail.com

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (*IC-FEp*) son más añosos, más frecuentemente mujeres y mayormente con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular (*FA*), mientras que una historia de infarto de miocardio es menos frecuente.

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (*IC-FEr*), aunque los resultados siguen siendo insatisfactorios.

Los datos europeos más recientes demuestran que las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados o estables/ambulatorios con IC por todas las causas a los 12 meses, son del 17 y el 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses fueron del 44 y el 32%⁽¹⁾.

En pacientes con IC (*hospitalizados o ambulatorios*), la mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares, fundamentalmente **muerte súbita y empeoramiento de la IC**.

La hospitalización por causas cardiovasculares no cambió mucho entre los años 2000 y 2010, mientras que aumentaron las hospitalizaciones por causas no cardiovasculares.

Tratamiento actual de la IC

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con IC son:

- mejorar el estado clínico,
- mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida,
- prevenir las hospitalizaciones y
- reducir la mortalidad.

Se ha demostrado que los antagonistas neurohormonales (*IECA o ARA II, ARM y bloqueadores beta*) mejoran la supervivencia y la hospitalización por IC de los pacientes con IC-FEr.

Se recomienda tratar a todo aquel con IC-FEr, salvo contraindicaciones o intolerancia, y este "trípode" o triple terapia ha sido la recomendada por todas las guías internacionales vigentes hasta hoy día.

A continuación, se describe un breve resumen de dos nuevos grupos de fármacos con eficacia demostrada y que van ganando cada vez más terreno en el tratamiento de la IC que son los **inhibidores de los receptores de angiotensina-neprilisina** y los **inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa**.

Inhibidores de los receptores de angiotensina-neprilisina

Un nuevo compuesto que combina un ARA-II (*valsartán*) y un inhibidor de la neprilisina (*sacubitrilo*) recientemente se ha demostrado superior a un IECA

(*enalapril*) para la reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC⁽³⁾.

Los efectos a largo plazo del **sacubitrilo-valsartán** fueron comparados con un IECA (*enalapril*) en la morbimortalidad de los pacientes ambulatorios con IC-FEr sintomática y FEVI $\leq 40\%$, con títulos plasmáticos aumentados (*BNP ≥ 150 pg/mL o NT-proBNP ≥ 600 pg/mL o, en caso de hospitalización por IC en los últimos 12 meses, BNP ≥ 100 pg/mL o NT-proBNP ≥ 400 pg/mL*) y una tasa de filtración glomerular estimada (*TFGe*) ≥ 30 mL/min/1,73 m² de superficie corporal.

En esta población, el sacubitrilo-valsartán (*97 y 103 mg/12 h*) fue superior al IECA (*enalapril, 10 mg/12 h*) para la reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total⁽³⁾.

Se demostró en el PARADIGM-HF trial una reducción absoluta de 4,7% y relativa de 20% en el punto final primario combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en aquellos tratados con sacubitrilo/valsartán. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento primario en los siguientes 27 meses es de 21. Además, se detectó una reducción del 20% en la muerte súbita cardíaca⁽⁴⁾.

Por lo tanto, **los inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI)** como sacubitrilo-valsartán están recomendados para pacientes con IC-FEr para sustituir a los IECA en pacientes ambulatorios con IC-FEr que siguen sintomáticos pese a recibir el tratamiento médico óptimo (*TMO*) y que cumplen los criterios de dicho estudio.

En la reciente actualización de las guías de tratamiento farmacológico en insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos pacientes con IC-FEr, se recomienda tanto el uso de *IECA, o ARA como de los inhibidores duales de receptores de angiotensina y neprilisina (ARNI)* con comparable poder de disminuir la mortalidad, la hospitalización por IC y mejorar los síntomas, pudiéndose iniciar los ARNI sin necesidad de tener previo tratamiento con IECA o ARA II⁽⁵⁾.

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2)

Recientemente se ha incorporado este grupo de fármacos para el tratamiento de la IC-FEr, adicionando beneficios en cuanto a disminución de eventos cardiovasculares mayores en este grupo de pacientes, independiente de la presencia o no de diabetes mellitus.

El tratamiento con los inhibidores SGLT2 conduce a natriuresis y diuresis osmótica, disminución de la rigidez y presión arterial, un cambio en el metabolismo miocárdico, disminución de la pre y post carga con la disminución del stress cardíaco resultando en menor hipertrofia y fibrosis del mismo⁽⁶⁾.

El primer estudio en analizar los efectos de los iSGLT2 como tratamiento de la IC fue el DAPA HF trial, que demostró en 4744 pacientes con IC-FER que la droga **dapagliflozina** disminuyó la mortalidad cardiovascular y el empeoramiento por insuficiencia cardíaca de manera significativa comparada con placebo, independiente de la presencia o ausencia de diabetes⁽⁷⁾. Se observó una reducción significativa en ambos componentes del punto final primario, con 30% de disminución en cuanto a un primer episodio de hospitalización por insuficiencia cardíaca y 18% de reducción de mortalidad cardiovascular.

En el EMPEROR reduced trial 3730 pacientes fueron aleatorizados a **empagliflozina** 10 mg vs placebo en pacientes con IC-FER menor a 40% de fracción de eyección, encontrándose una reducción significativa en el punto final primario compuesto de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos, independiente de la presencia o ausencia de diabetes⁽⁸⁾.

El trabajo además demostró una caída más lenta en la filtración glomerular renal anual y mayor estabilidad clínica llevando esto a menor necesidad de aumento de los diuréticos e incluso a mayor reducción de los mismos en el seguimiento de los pacientes con IC.

Un metaanálisis que incluyó ambos trabajos sugirió que los efectos de la dapagliflozina y la empagliflozina en reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca eran consistentes y estos fármacos reducen la mortalidad cardiovascular y de todas las causas mejorando además los eventos renales de los pacientes⁽⁹⁾.

La dosis de este grupo farmacológico es otra ventaja, ya que aquella de inicio es la dosis objetivo y no necesita de titulación, además de los efectos colaterales encontrados en ambos trials fue despreciable y sin mayor diferencia significativa comparado con placebo por lo que presentan un perfil de seguridad muy favorable.

Conclusiones

Los pacientes con **insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida** tienen substancialmente menor expectativa de sobrevida respecto a la población general del mismo rango etario. En las últimas tres décadas se dieron varias mejoras en el tratamiento de los pacientes que la padecen.

Al tratamiento convencional con un IECA/ARA II, betabloqueantes y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides se sumaron dos fármacos con disminución adicional en puntos fuertes como mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca: los **ARNI (sacubitrilo-valsartan)** e **iSGLT 2 (empagliflozina y dapagliflozina)**.

Por estas razones actualmente se recomiendan como parte del arsenal terapéutico e ir abandonando el concepto de tratamiento neurohormonal por el de tratamiento farmacológico modificador de la enfermedad.

Estos nuevos pilares terapéuticos seguramente serán agregados en la próxima guía de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida a ser publicada este año.

Aprobado para publicación: 14/07/21

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891-975.
2. Bozkurt, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure, *Journal of Cardiac Failure*, 2021, ISSN 10719164.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371:993-1004.
4. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:201-30.
5. Maddox TM, Januzzi JL Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:772-810.
6. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75: 422-34.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
9. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-29.