

¿Cuál debería ser el fármaco que se añadiera a un IECA y un bloqueador beta en la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica: un antagonista de la aldosterona o un ARA-II?

Evidencias clínicas con ambos

Gareth Padfield y John J.V. McMurray

Department of Cardiology, Western Infirmary, Glasgow, Escocia, Reino Unido.

La combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y un bloqueador beta es el tratamiento clave de primera línea para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), así como para pacientes con insuficiencia cardiaca, DSVI o ambos tras un infarto agudo de miocardio (IAM). La adición de un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA-II) a un IECA proporciona mayor beneficio en la ICC en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA). En el caso del IAM, no se ha observado ningún beneficio por añadir un ARA-II. La adición de un antagonista de la aldosterona (AA) reduce la mortalidad en la ICC de clase funcional III y IV de la NYHA y también en pacientes con DSVI y síntomas de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus tras un IAM. Por tanto, la controversia surge solamente al considerar la elección de un tercer agente para pacientes con ICC sistólica que estén en clase funcional III de la NYHA, donde está justificada la adición de un ARA-II o de un AA. Desafortunadamente, ningún ensayo ha comparado un ARA-II con un AA en esta situación y no hay ninguno previsto actualmente, aunque si hay un ensayo con un AA en pacientes con ICC sistólica en clase funcional II de la NYHA. Tenemos la posibilidad de elegir, pero hay que añadir uno u otro agente. A menudo la elección del fármaco vendrá dada por la tolerabilidad del paciente.

Palabras clave: Antagonista del receptor de la angiotensina. Antagonista de la aldosterona. Insuficiencia cardiaca. Infarto de miocardio.

Which Drug Should Be Added to an ACE Inhibitor And a Beta Blocker in Systolic Heart Failure –an Aldosterone Antagonist or an Angiotensin II Receptor Blocker? Review of the Clinical Evidence.

The combination of an ACE inhibitor and a beta blocker is the key first line treatment for patients with chronic heart failure (CHF) and left ventricular systolic dysfunction (LVSD), as well as patients with heart failure, LVSD or both after acute myocardial infarction (AMI). Adding an angiotensin receptor blocker (ARB) to an ACE inhibitor gives further benefit in NYHA class II-IV CHF. In the case of AMI, there is no benefit from adding an ARB. Adding an aldosterone antagonist (AA) reduces mortality in NYHA class III and IV CHF and in patients with LVSD and symptoms of heart failure or diabetes after AMI. Controversy therefore only arises when considering the choice of a third agent for patients with systolic CHF who are in NYHA class III where adding either an ARB or an AA is justified. Unfortunately, no trial has compared an ARB and AA in this situation and none is currently planned, though a trial with an AA in patients with NYHA class II systolic CHF is. We have a choice, but one or other agent should be added. Often the choice of drug will be dictated by patient tolerability.

Key words: Angiotensin receptor blocker. Aldosterone antagonist. Heart failure. Myocardial infarction.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) e insuficiencia cardiaca existe actualmente una evidencia amplia e irrefutable, generada por ensayos controlados y aleatoriza-

dos, bien realizados (fig. 1)¹⁻²², que apoya el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de los bloqueadores beta para reducir tanto la morbilidad como la mortalidad. La administración conjunta de estos 2 agentes para debilitar la activación neurohumoral se ha convertido en una práctica eficaz y bien asentada. Sin embargo, el reconocimiento del papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular, nos ha llevado a una búsqueda de tratamientos adicionales enfocados en este sistema con

Correspondencia: J.J.V. McMurray, M.D.
Department of Cardiology, Western Infirmary,
Glasgow G11 6NT, Scotland, United Kingdom.
Correo electrónico: j.mcmurray@bio.gla.ac.uk

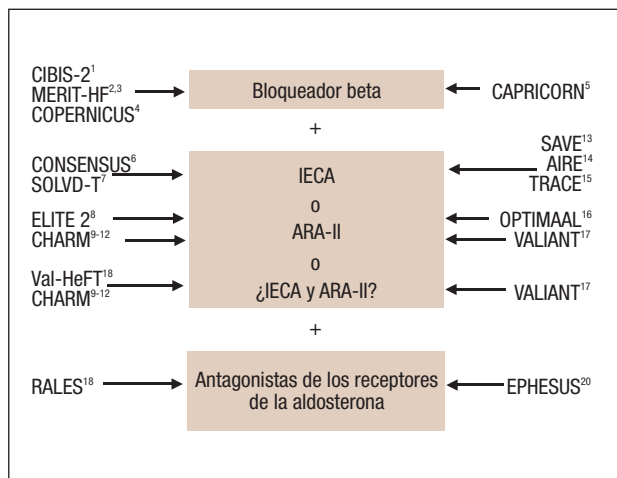


Fig. 1. Insuficiencia cardiaca crónica DSVI/IC tras un IAM. ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

la esperanza de mejorar aún más los resultados. Esta revisión examina la evidencia de que la inhibición del SRAA por el bloqueo de las acciones de la aldosterona y de la angiotensina II a nivel del receptor tiene un beneficio clínico. Nos centraremos, en particular, en los grandes ensayos recientes que valoran el uso de los antagonistas de la aldosterona y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) junto con los IECA, lo que ha aclarado el papel de la doble inhibición del SRAA al tratar pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) y pacientes con insuficiencia cardiaca, DSVI o ambas tras un infarto agudo de miocardio (IAM) (fig. 1).

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Mientras que las acciones perjudiciales de la angiotensina II en la enfermedad cardiovascular son bien conocidas, las de la aldosterona pueden no serlo tanto. Se sabe que la concentración plasmática de la aldosterona está elevada en pacientes con ICC y se ha involucrado ampliamente a esta hormona mineralcorticoide en la fisiopatología de la ICC²³. De forma obvia, ejerce sus efectos deletéreos por la retención de sodio y de agua, junto con la depleción de potasio y de magnesio, y produce una sobrecarga de volumen, un desequilibrio hemodinámico y un estado proarrítmico. Además, la aldosterona puede ejercer una influencia negativa por mecanismos no relacionados directamente con la homeostasis de la sal y del agua. La aldosterona estimula la liberación de osteopontina, ciclooxigenasa-2 y quimioatrayentes de macrófagos, y puede contribuir al desarrollo de una respuesta inflamatoria microvascular implicada en la fibrosis miocárdica intersticial y perivascular, que actúa por medio de los receptores de los

mineralcorticoides localizados en el corazón. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de aldosterona atenúan la vasodilatación relacionada con el endotelio y esta vasodilatación, mediada por un endotelio dañado, puede contribuir a la capacidad limitada para el ejercicio en los pacientes con ICC; además, es un predictor de las complicaciones cardiovasculares. El bloqueo de la aldosterona tiene efectos favorables en el remodelado cardiaco, la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) vascular, el intervalo QT y la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Dado que la angiotensina II es uno de los principales secretagogos para la aldosterona, no es sorprendente que la concentración de aldosterona (y, por tanto, sus efectos adversos) disminuya con el uso de un IECA. Sin embargo, se ha visto que la concentración de aldosterona regresa a los valores iniciales a pesar del tratamiento continuado, tanto con los IECA como con los ARA-II, debido a un fenómeno denominado «escape de aldosterona»²³. Este proceso puede, en parte, explicarse por la presencia de secretagogos alternativos para la aldosterona, es decir, corticotropina y potasio sérico. Además, la angiotensina II tiene también un fenómeno de escape, probablemente mediado por las acciones de las proteasas alternativas como la quimasa sobre la angiotensina I^{24,25}. Este «escape de la ECA» puede producir una disminución de la eficacia de los IECA con el tiempo. Si se produce el escape de la ECA, el paciente puede experimentar las acciones perjudiciales tanto de la angiotensina II como de la aldosterona.

Se han realizado 2 ensayos clínicos principales utilizando un antagonista de la aldosterona, uno en pacientes con ICC y el otro en pacientes con IAM. El primero fue el Randomised Aldactone Evaluation Study (RALES)¹⁹. El RALES reclutó a 1.663 pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no superior al 35% y con una limitación de clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (clase funcional IV en los últimos 6 meses) (tabla 1; fig. 1). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir espironolactona (25-50 mg, media 26 mg) o placebo. El criterio de valoración principal fue la mortalidad total. Los criterios de valoración secundarios fueron defunción o ingreso por causa cardiaca o la incidencia combinada de muerte por causa cardiaca o ingreso por causa cardiaca y un cambio en la clase funcional de la NYHA.

El 30% de reducción en el riesgo de muerte (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,6-0,82; $p < 0,001$) con la adición de espironolactona provocó la interrupción precoz del estudio a los 24 meses. Hubo también una mejoría significativa ($p < 0,001$) en la clase funcional de la NYHA. La mayoría de los pacientes en el estudio RALES recibía también un IECA (el 94% en el grupo placebo y el 95% en el grupo con espironolactona) y un diurético del asa. Hay que señalar que este ensayo se realizó antes de la consolidación del uso de los bloqueado-

TABLA 1. Ensayos de los antagonistas de la aldosterona de ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica

	RALES¹⁹ (n = 1.663)	ELITE⁸ (n = 3.152)	Val-HeFT¹⁸ (n = 5.010)	Charm alternativo¹⁰ (n = 2.028)	Charm Añadido¹¹ (n = 2.548)
Edad media (años)	65	71	62	66	64
Mujeres	27	30	20	32	21
FEVI	25	31	27	30	28
Clase funcional NYHA					
II	0,4	52	62	48	24
III	71	43	36	48	73
IV	29	5	2	4	3
IECA	95	N/A	93	0	100
Bloqueador beta	11	22	35	55	55
Espironolactona	NA	SN	5	24	17
Digoxina	74	50	67	45	58
Seguimiento (meses)	24	18,5	23	34	41
Grupos de tratamiento	Placebo Espironolactona	Captopril Losartán	Placebo Valsartán	Placebo Candesartán	Placebo Candesartán
Diseño	Placebo frente a antagonista de la aldosterona añadido al tratamiento convencional (incluido un IECA en la mayoría de los casos)	Comparativo directo, comparación de IECA con ARA-II	Placebo frente a ARA-II añadido al tratamiento convencional (incluido un IECA en la mayoría de los casos)	Placebo frente a ARA-II en pacientes con intolerancia al IECA	Placebo frente a ARA-II añadido al tratamiento convencional (incluido un IECA en todos los casos)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NA: no aplicable; SN: sin notificar.

res beta en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y sólo el 11% de los pacientes recibía esta terapia (el 10% en el grupo placebo). Aunque basándose en el RALES se podría decir con confianza que el uso de espironolactona añadida al IECA mejorará los resultados de los pacientes con ICC severa, tal afirmación es menos creíble al aplicarla en la era moderna por extrapolación de estos datos. El RALES ha tenido gran influencia en la prescripción con un aumento en el uso de la espironolactona. Sin embargo, en contraste con la experiencia del ensayo, se ha observado en la práctica clínica ordinaria una incidencia relativamente alta de hiperpotasemia que produjo hospitalización y mortalidad²⁶. La hiperpotasemia debida a espironolactona es multifactorial y puede ser particularmente problemática cuando hay una tasa de filtración glomerular severamente reducida, como es, a menudo, el caso en los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca, incluso cuando la concentración de creatinina no está elevada de forma apreciable. La hiperpotasemia puede haber sido también menos problemática en el RALES que en el «mundo real» porque la proporción de diabéticos en el ensayo era baja (la diabetes aumenta el riesgo de hiperpotasemia), como lo fue la dosis media de IECA utilizada. El riesgo de hiperpotasemia puede haberse exacerbado también con el uso de bloqueadores beta por su inhibición de la liberación de renina y el descenso en la captación celular del

potasio (debido al bloqueo de los receptores adrenérgicos beta-2). Como el uso de los bloqueadores beta ha aumentado espectacularmente desde el RALES, el aumento notificado de la hiperpotasemia clínicamente significativa es, probablemente, explicable en parte por esta interacción. Otra explicación es que el rigor que se aplicó en la selección apropiada de los pacientes y el control del potasio en plasma que se hizo en el RALES, no se ha mantenido a partir de su publicación. Tales son los riesgos de aplicar los datos de un ensayo a una población inapropiada de pacientes (hay que señalar que los pacientes fueron excluidos del RALES si la creatinina en suero o la concentración de potasio era superior a 221 µmol/l o 5,0 mmol/l, respectivamente). Además, en muchas series que han notificado valores elevados de hiperpotasemia, se ha empleado una dosis más alta de espironolactona que la del RALES.

El estudio EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) fue un gran ensayo multicéntrico que distribuyó aleatoriamente a los pacientes para recibir eplerenona, un antagonista mineralcorticoide más selectivo, o placebo tras un IAM (fig. 1; tabla 2)²⁰. A los pacientes se les exigía tener una FEVI del 40% o inferior junto con insuficiencia cardiaca o diabetes. A diferencia del RALES, hubo un uso mayor de un bloqueador beta (75%) y el 87% de los pacientes estaba tratados con un antagonista de los re-

TABLA 2. Ensayos de los antagonistas de la aldosterona y de ARA-II en pacientes con infarto agudo de miocardio

	EPHESUS ²⁰ (n = 6.632)	OPTIMAAL ¹⁶ (n = 5.477)	VALIANT ¹⁷ (n = 14.703)
Edad media (años)	64	67	65
Mujeres (%)	29	29	31
Clasificación de Killip	SN ^a		
I		32	28
II		57	48
III		10	17
IV		2	6
Trombólisis	45 ^b	54	35 ^b
Bloqueador beta	75	79	70
Aspirina	89	96	91
Tiempo hasta la aleatorización (días)	7,3	3,5	4,9
Grupos de tratamiento	Placebo Eplerenona	Captopril Losartán	Captopril Valsartán Captopril más Valsartán
Diseño	Placebo frente a antagonista de la aldosterona añadida al tratamiento convencional (incluido un IECA o un ARA-II en el 87% de los pacientes)	Comparación directa de un IECA o un ARA-II	Comparación directa de un IECA con un ARA-II IECA sólo comparado con un ARA-II añadido a un IECA

^aNo registrado, pero todos tenían evidencia de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus.

^bTrombólisis o revascularización.

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

ceptores de la angiotensina II (ARA-II) o un IECA. De nuevo, se obtuvieron resultados favorables con el uso de este antagonista de la aldosterona alternativo. La eplerenona produjo una reducción relativa del riesgo de un 15% en la mortalidad total ($p = 0,008$) además de una disminución en las hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares, sobre todo por insuficiencia cardiaca. Además, esta reducción en la mortalidad se produjo independientemente de la terapia de fondo. Dada su relativa selectividad para el receptor del mineralocorticoide en comparación con la espironolactona, la incidencia de dolor mamario y ginecomastia fue menor que en el RALES.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO 1 DE LA ANGIOTENSINA II

La eficacia consolidada de los IECA en la ICC y en el infarto de miocardio dificultó la puesta en marcha de estudios para comprobar si los ARA-II eran una alternativa eficaz²⁷⁻²⁹. No obstante, hubo una buena justificación para investigar los efectos de los ARA-II en estos pacientes. No sólo había beneficios teóricos de los ARA-II que indicaban que podían ser una alternativa mejor que los IECA, sino también una necesidad clínica importante, ya que los efectos adversos de los IECA habían limitado su uso³⁰. Además, había razones teóricas que hacían pensar que la combinación de un IECA y un ARA-II podría ser mejor que cualquiera de los 2 por separado, pues el ARA-II proporcionaba un bloqueo más eficaz del SRAA, mientras que el IECA incrementaba

los valores de bradicinina (con el argumento de que la bradicinina tenía acciones vasculares, de crecimiento y hemostáticas favorables)^{31,32}. También se ha demostrado en los estudios mecanicistas que esta combinación aumentaba la capacidad de ejercicio, mejoraba el remodelado ventricular izquierdo y disminuía la activación neurohormonal en pacientes con ICC.

El segundo ensayo Evaluation of Losartan In The Elderly (ELITE II) comparaba directamente el IECA, captopril, con el ARA-II, losartán, en la ICC (fig. 1; tabla 1)⁸. Este estudio no encontró una diferencia significativa entre los 2 fármacos, aunque la supervivencia tendía a ser mejor en el grupo con captopril.

Losartán tuvo un perfil de efectos secundarios más favorable y fue mejor tolerado; el 9,7% de los pacientes tratados con losartán frente al 14,7% de los pacientes tratados con captopril abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos ($p < 0,001$). Un resultado similar se vio en una comparación de estos 2 fármacos en el ensayo Optimal Therapy in Myocardial Infarction With Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) (fig. 1; tabla 2)¹⁶. Se ha argumentado que la dosis de losartán utilizada (50 mg en una sola dosis diaria) era demasiado baja y esta hipótesis forma la base de un estudio en curso, el Heart Failure Endpoint Evaluation With the Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL), que compara 50 mg frente a 150 mg de losartán 1 vez al día en pacientes con ICC.

En cambio, el ensayo Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) comparaba el ARA-II valsartán (160 mg, 2

veces al día), con placebo suministrado adicionalmente a la terapia existente, que incluía un IECA en el 93% de los pacientes; el 35% de los pacientes tomaban también un bloqueador beta y el 5% tomaba espironolactona (fig. 1; tabla 1)¹⁸. Hubo una diferencia significativa del 13,2% en el objetivo combinado de la morbilidad/mortalidad total en los que tomaban valsartán (riesgo relativo [RR] 0,87; IC del 97,5%, 0,77-0,97; $p = 0,009$). Esto se debió en gran medida al 27,5% de reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo con valsartán (RR = 0,725; IC del 95%, 0,630-0,833; $p = 0,00001$). No hubo reducción en la mortalidad total. En conjunto, aunque se obtuvo una acción favorable del ARA-II en la insuficiencia cardiaca, el análisis de los subgrupos arrojó algunos resultados preocupantes. En los 794 pacientes que tomaban IECA, ARA-II y un bloqueador beta hubo un incremento de la mortalidad en comparación con los que recibían solamente un IECA y un bloqueador beta (HR = 1,42; IC del 95%, 1,09-1,85; $p = 0,009$). Una de las hipótesis que se dieron fue que el bloqueo neurohumoral excesivo podría afectar negativamente al pronóstico. Fueron necesarios estudios posteriores para aclarar las tasas de riesgo/beneficio de estas combinaciones de tratamientos.

En una subpoblación separada de 226 pacientes a los que no se les dio un IECA o un bloqueador beta, hubo un 33% de reducción en la mortalidad ($p = 0,012$).

El programa Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM), con 7.601 pacientes, fue uno de los mayores programas de ensayos llevados a cabo en ICC (fig.1; tabla 1)⁹⁻¹². Los pacientes fueron asignados a uno de los 3 grupos según sus características iniciales: CHARM Alternativo, CHARM Añadido o CHARM Preservado. CHARM Alternativo y Añadido comprendían 2.028 y 2.548 pacientes, respectivamente, con una FEVI del 40% o inferior. Los pacientes habían suspendido anteriormente la toma de un IECA debido a intolerancia (alternativo) o estaban tomando un IECA (añadido). CHARM Preservado consistía en 3.025 pacientes con una FEVI mayor del 40% y una clase funcional II-IV de la NYHA; tras la publicación del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), se permitió el uso concomitante de IECA en este grupo. En los 3 ensayos, los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir placebo o candesartán a la máxima dosis tolerada de 32 mg 1 vez al día. El criterio de valoración principal para los 3 grupos fue la combinación de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la insuficiencia cardiaca. Este programa de ensayos dio respuesta a 3 importantes cuestiones relativas a la eficacia y seguridad de los ARA-II en unión con un IECA y un bloqueador beta. En general, los pacientes asignados aleatoriamente a candesartán tuvieron tasas menores de mortalidad total (HR = 0,91; IC del 95%, 0,83-1,00; $p = 0,055$) y menores muertes por causa cardiovascular (HR = 0,88; IC del 95%, 0,79-0,97; $p = 0,012$). El CHARM Alter-

nativo mostró que candesartán era una alternativa eficaz y bien tolerada en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con intolerancia a un IECA (principalmente a causa de la tos). El CHARM Añadido, además de demostrar una reducción en la muerte por causa cardiovascular o en el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca (HR, 0,85; IC del 95%, 0,75-0,96, $p = 0,011$), independientemente del bloqueo beta inicial, refutaron las preocupaciones aparecidas con el Val-HeFT. Debido a la mayor duración de su seguimiento (41 frente a 23 meses) y a la mayor tasa de complicaciones en el subgrupo pertinente (370 frente a 226 muertes), el CHARM Añadido proporcionó una base estadísticamente más sólida para la cuestión sobre el beneficio o el perjuicio de la «terapia triple». En el CHARM Añadido, los pacientes que tomaban candesartán además de un IECA y un bloqueador beta tuvieron una mortalidad inferior que los que tomaban placebo (HR = 0,88; IC del 95%, 0,72-1,08, $p = 0,2$). Hay que destacar que los beneficios en mortalidad y morbilidad de candesartán se apreciaron cuando se añadió el fármaco al IECA en dosis óptimas recomendables por la evidencia; es decir, demostró un aumento del beneficio por encima del obtenido con el IECA. El ensayo Valsartan In Acute Myocardial iNfarction (VALIANT) en pacientes con infarto de miocardio también dispuso las dudas sobre la seguridad de valsartán, sugiriendo que los hallazgos relativos a la «terapia triple» en el Val-HeFT fueron fortuitos (fig. 1; tabla 2)¹⁷.

De hecho, los beneficios de la terapia triple han sido apoyados, de forma mecanicista, en otro lugar. El estudio piloto controlado con placebo Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) revisó el uso de diversas combinaciones de enalapril, candesartán y el bloqueador beta metoprolol en pacientes con DSVI e insuficiencia cardiaca³³. La mejora más notable en el remodelado ventricular izquierdo se vio en los que recibieron los 3 inhibidores neurohumorales.

Como hemos mencionado antes, el uso de los ARA-II en combinación con los IECA (y los bloqueadores beta) se ha examinado también en el contexto del IAM. El ensayo VALIANT revisó la mortalidad total y las combinaciones de complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales en 14.703 pacientes con DSVI, insuficiencia cardiaca o ambas consecutivas a un IAM¹⁷. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir 50 mg de captopril 3 veces al día (el tratamiento de «referencia» con beneficio probado en el ensayo Survival And Ventricular Enlargement), 160 mg de valsartán 2 veces al día o 50 mg de captopril 3 veces al día, y 80 mg de valsartán 2 veces al día. En cada grupo, más del 70% de los pacientes recibían bloqueadores beta. Este estudio mostró que valsartán fue tan eficaz como captopril para reducir la mortalidad (HR = 1,00; IC del 97,5%, 0,90-1,11; $p = 0,98$), así como las complicaciones cardiovasculares. El uso de un IECA y un ARA-II (y un bloquea-

dor beta en la mayoría de los pacientes) tras un IAM no produjo mayor beneficio (HR = 0,98; IC del 97,5%, 0,89-1,09; p = 0,73) y se asoció a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y disfunción renal. Estos datos no deben considerarse como contradictorios a los hallazgos del CHARM Añadido, ya que las 2 poblaciones de pacientes no son directamente comparables. El ensayo VALIANT estudió una cohorte de pacientes en los que el SRAA estaba activado de forma aguda (y quizá sólo brevemente) por su complicación cardiaca. En el grupo con la combinación, muchos pacientes tuvieron 2 inhibidores del SRAA de uso reciente en este tipo de estudios. Esto es en comparación con los pacientes del CHARM Añadido, donde la activación neurohumoral crónica y el tratamiento a largo plazo con un IECA pueden haber permitido la activación de rutas enzimáticas, distintas de la ECA, que generen angiotensina II (esto posiblemente lo apoya el hecho de que los pacientes tuvieran síntomas de forma persistente), por lo que habría habido mejores resultados con una inhibición neurohumoral adicional en estos pacientes. Las disparidades entre VALIANT y CHARM se explican también potencialmente por las dosis utilizadas. Las dosis del IECA en el VALIANT estaban predeterminadas, como parte del diseño del ensayo, mientras que en el CHARM se fijaban a discreción del investigador. También se utilizó una dosis menor de ARA-II en el grupo combinado del VALIANT. La intolerancia relativa de los 3 fármacos a esta dosis más baja consecutiva a un IAM significa que incrementos adicionales de las dosis producirían, probablemente, mayores efectos colaterales y la interrupción del tratamiento. Sin embargo, es interesante señalar que aunque hubo una mayor tasa de efectos colaterales en este grupo, el análisis a posteriori reveló una reducción en las hospitalizaciones acumuladas. Al considerar las contradicciones aparentes en la evidencia, se deberían considerar también las disparidades en la historia natural entre el IAM y la ICC, presentando el primero una incidencia mucho mayor de muerte precoz e IAM recurrente³⁰.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

A partir de estos ensayos, el médico prescriptor puede tomar decisiones bien fundadas sobre la mejor forma de tratar a sus pacientes con ICC y DSVI, así como a pacientes con insuficiencia cardiaca, DSVI o ambas tras un IAM³⁴. La evidencia para usar un bloqueador beta y un IECA es convincente en ambos contextos clínicos. Un ARA-II debe ser el sustituto en caso de intolerancia al IECA. En la ICC está claro que la adición de un ARA II a un IECA es beneficiosa, si el paciente está aún sintomático, es decir en las clases funcionales II-IV de la NYHA (fig. 2). Para que este tratamiento tenga éxito hay que ser conscientes de la mayor probabilidad de aparición de problemas relacionados con la hipotensión, la disfunción renal y la hiperpotasemia. En el caso del

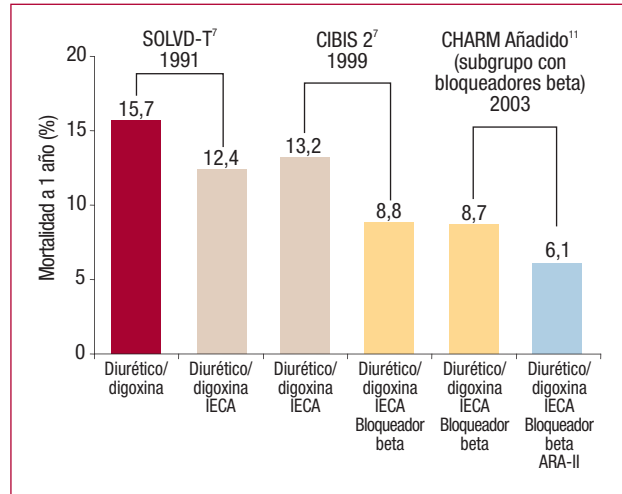


Fig. 2. Beneficio acumulado de los bloqueadores neurohumorales múltiples en la ICC leve a moderada.

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

IAM, sólo debe utilizarse un ARA-II como alternativa si se presenta intolerancia a un IECA; por otra parte, no hay indicación para añadir un ARA-II a un IECA en estos pacientes pues no se ha visto una reducción mayor de la morbimortalidad con esta combinación. Para los pacientes con ICC severa (clase funcional III-IV de la NYHA), el antagonista de la aldosterona, la espironolactona, está indicada en la medida en que este fármaco se utilice en el contexto de una función renal relativamente normal (idealmente con una creatinina < 167 μ mol/l o un cálculo del aclaramiento de creatinina > 50 ml/minuto; con precaución y dosis reducidas si la creatinina está entre 167 y 221 μ mol/l o el cálculo del aclaramiento de creatinina está entre 30 y 50 ml/min; contraindicada si la creatinina es > 221 μ mol/l o el cálculo del aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), (fig. 3)^{4,19,35}. En pacientes con DSVI y síntomas de insuficiencia cardiaca o diabetes tras un IAM, la adición de eplerenona reduce la morbimortalidad con un beneficio claro y precoz evitando la muerte súbita (fig. 4).

La controversia surge solamente al considerar la elección de un tercer agente para pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica que estén en clase funcional III de la NYHA y estén en tratamiento con un IECA y un bloqueador beta. Como se ha indicado antes, se puede justificar la prescripción de un ARA-II (basándose en el CHARM Añadido y el Val-HeFT) o un antagonista de los mineralcorticoides (sobre la base del RALES). Por tanto, intuitivamente, si la tolerancia para el IECA es buena, tiene sentido que el tercer agente sea un antagonista de los mineralcorticoides, para bloquear así tanto la producción de angiotensina II como las acciones de la aldosterona; desafortunadamente ningún gran ensayo aleatorizado ha comparado, de manera formal, un anta-

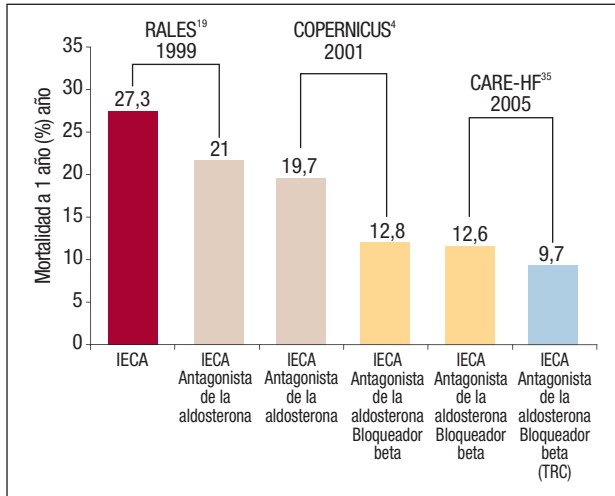


Fig. 3. Beneficio acumulado de los bloqueadores neurohumorales múltiples y de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en la insuficiencia cardiaca congestiva severa. IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

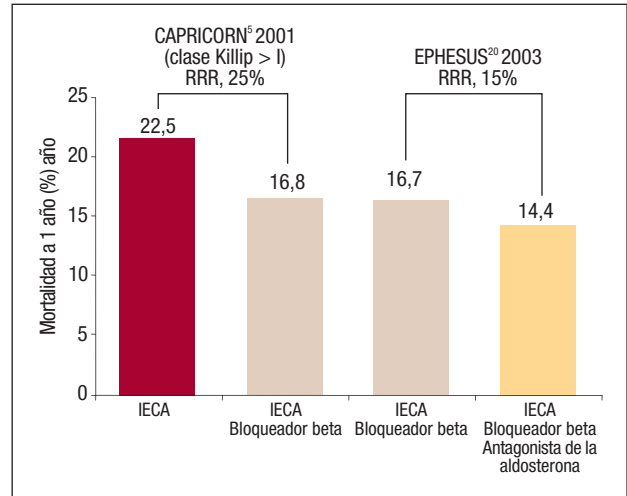


Fig. 4. Beneficio acumulado de los bloqueadores neurohumorales múltiples en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca o ambas tras un infarto agudo de miocardio. IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

gonista de la aldosterona con un ARA-II añadido a un IECA y a un bloqueador beta. Los pacientes en el ensayo RALES tenían, por definición, insuficiencia cardiaca severa y es posible que la espirolactona no tenga los mismos beneficios en pacientes con insuficiencia cardiaca de menor gravedad, por lo que, discutiblemente, en este contexto la evidencia es mayor para el uso de un ARA-II. Además, en el ensayo RALES la mayoría de los pacientes no fueron tratados con un bloqueador beta y el beneficio de la espirolactona puede que no sea tan grande cuando se añade a un bloqueador beta y a un IECA. Sin embargo, se podría argumentar que, indirectamente, el ensayo EPHEUS, en el que se prescribió un IECA y un bloqueador beta al 85% de los pacientes, sugiere que hay un beneficio al utilizar un antagonista de la aldosterona en pacientes, por lo demás bien tratados, con síntomas más leves. El que ese beneficio sea mayor que los obtenidos con un ARA-II es, sin embargo, desconocido, sobre todo porque los pacientes de EPHEUS y de VALIANT eran diferentes. No hay ningún ensayo actualmente planificado que compare un ARA-II con un antagonista de la aldosterona, aunque la buena noticia es que sí habrá un ensayo con eplerenona en pacientes con DSVI e ICC clase funcional II de la NYHA.

¿Qué hay acerca de utilizar un bloqueador beta, un IECA, un ARA-II y un antagonista de los receptores de los mineralcorticoides? Si se tolera, parecería lo ideal, sobre todo cuando hay una activación mantenida o recurrente del SRAA. De nuevo, nos faltan datos. Una pequeña proporción (17%) de pacientes en el CHARM Añadido recibieron los 4 medicamentos. El efecto beneficioso de candesartán que apareció en este subgrupo parece similar al observado en la población global del ensayo, aunque con IC extremadamente amplios.

Sin embargo, como era de esperar, se produjo una incidencia aumentada de efectos secundarios. Por el momento, no hay evidencia suficiente para recomendar esta combinación.

En conclusión, no hay aún una respuesta definitiva disponible a la pregunta de qué fármaco debe añadirse a un IECA y a un bloqueador beta en pacientes con ICC clase III. Hay evidencia tanto para un ARA-II como para un antagonista de los mineralcorticoides y uno u otro agente han de añadirse. A menudo la elección del fármaco vendrá dada por la tolerabilidad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet*. 1999;353:2001-7.
3. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295-302.
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-9.
5. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.

6. The CONSENSUS Trial Study Group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
7. The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-7.
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6.
11. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
14. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. A effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8.
15. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
16. Dickstein K, Kjeksus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002;360:752-60.
17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
18. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
20. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
21. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
22. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
23. Struthers AD. Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment. *Curr Heart Fail Rep.* 2004;1:171-5.
24. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.* 1990;66:883-90.
25. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1056-61.
26. Juurlink DN, Mamdani DN, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351:543-51.
27. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450-6.
28. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
29. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1801-7.
30. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation.* 2004;110:3281-8.
31. Witherow FN, Helmy A, Webb DJ, Fox KA, Newby DE. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation.* 2001;104:2177-81.
32. Witherow FN, Dawson P, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Marked bradykinin-induced tissue plasminogen activator release in patients with heart failure maintained on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:961-6.
33. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1727-34.
34. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-21.
35. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.