

# 02 artículo

José M<sup>a</sup> Lobos Bejarano [Buscar autor en Medline]

Pedro Conthe Gutiérrez [Buscar autor en Medline]

José Casas Rodríguez [Buscar autor en Medline]



## Tratamiento farmacológico actual de la IC crónica. estrategia terapéutica desde atención primaria

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) crónica tiene un doble objetivo (**Tabla 1**): en primer lugar, la mejoría de los síntomas del paciente, proporcionando la mejor calidad de vida posible en cada situación clínica es un objetivo irrenunciable; esto suele ser paralelo a una mejoría en los parámetros hemodinámicos y de la capacidad funcional. En los distintos estudios, suele valorarse la necesidad de reingresos hospitalarios, la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección del VI, necesidad de tratamiento inotrópico o vasodilatador agresivo, etc. Por otra parte, y adicionalmente a la mejoría clínica, el otro objetivo principal supone la capacidad de modificar la historia natural de la enfermedad o lo que es igual, aumentar la supervivencia a medio y largo plazo. Ciertos fármacos, como los diuréticos, tienen sobre todo un efecto importante sobre los síntomas y la estabilidad clínica, desconociéndose en gran medida su efecto pronóstico; otros agentes, que actúan fundamentalmente inhibiendo la activación neurohumoral (responsable de la progresión y empeoramiento de la IC) como los betabloqueantes y los inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (IECAS, antialdosterónicos y más recientemente ARA-II) han demostrado actuar sobre el pronóstico, mejorando la supervivencia, además de ofrecer a corto o medio plazo un beneficio sintomático (1).

En las últimas dos décadas, hemos podido observar cómo no todos los fármacos testados en el tratamiento de la IC crónica, aún ofreciendo un beneficio sintomático significativo, eran capaces de mejorar el pronóstico vital a medio y largo plazo: este es el caso de la digital, utilizada desde hace más de doscientos años por su beneficio clínico en la IC congestiva, que sin embargo, ha mostrado más recientemente en el amplio estudio DIG (2), **Figura 1**, un efecto neutro sobre la mortalidad total en los pacientes con IC que se encontraban en ritmo sinusal. Por tanto, la terapéutica de la IC crónica es un excelente paradigma para la medicina basada en la evidencia. Algunos agentes farmacológicos que sobre el papel presentaban enormes ventajas en base a la fisiopatología de la IC y a sus propiedades farmacológicas, lamentablemente mostraron importantes y significativos efectos adversos sobre la supervivencia, aumentando la mortalidad en los pacientes que recibían el tratamiento activo. Esto ha sucedido con varios agentes inotrópicos como la ibopamina, xamoterol, vesnarinona, milrinona (3) testados en distintos ensayos clínicos en los últimos años. Esta aparente paradoja, llamó a la reflexión sobre la inconveniencia de estimular aún más a un corazón en exceso "agotado", reforzando por tanto las bases terapéuticas de la IC crónica en torno al bloqueo neurohormonal.

Gracias a los amplios ensayos clínicos publicados en los últimos 15 años, hoy disponemos de información extensa y concluyente sobre cómo debe ser el tratamiento farmacológico idóneo de la IC (teniendo presente distintas situaciones clínicas o condiciones particulares del paciente o el entorno) en la disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección deprimida) (4). En la IC con FE preservada, aún falta información importante, sobre todo en cuanto a los resultados sobre el objetivo principal de la supervivencia (4,5).

En el texto, se revisa el tratamiento actual de la IC con Niveles de Evidencia y

## bibliografía

1. Gombert-Maitland M, Baran D, Fuster V. **Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist.** Arch Intern Med 2001;161:342-352.
2. The Digitalis Investigation Group. **The effect of Digoxin on mortality and morbidity in patients with Heart Failure.** N Engl J Med 1997; 336: 525-533.
3. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM et al. **Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure.** N Engl J Med, 1991; 325: 1468-75.
4. Remme WJ, Swedberg K. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. **Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.** Eur Heart J.2001; 22: 1527-60.
5. Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS et al. **American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the adult.** Circulation 2001; 104 (24) 2996-3007. **Ver más**

## enlaces

No hay enlaces de interés



Grado de Recomendación, según la US agency for Health Care Policy and Research

## **Inhibidores de la Enzima Convertora de la Angiotensina (IECA)**

Estos agentes poseen dos importantes efectos: 1) acción vasodilatadora (sobre todo arteriolar) que mejora los síntomas clínicos a corto y medio plazo favoreciendo la estabilidad del paciente, y 2) efecto inhibidor neurohormonal, sobre todo del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), vinculado estrechamente al efecto beneficioso de los IECA sobre el pronóstico.

### **Evidencia científica**

*Los IECA están recomendados como tratamiento de primera línea en pacientes con ICC por disfunción ventricular sistólica (FE < 40-45 %) (Nivel de Evidencia I a, Grado de Recomendación A)*

Estos fármacos han demostrado en ensayos clínicos amplios y bien diseñados y **metaanálisis** reducir significativamente la mortalidad total de los pacientes con IC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En metaanálisis, (6) la reducción de la mortalidad ha sido recientemente estimada en un 17 % (IC 95%, 10-24 %) (**Figura 1**). Esto supone evitar una muerte por cada 15 pacientes tratados durante tres años. En el estudio TRACE (7) se observó que los pacientes que recibieron el IECA trandolapril aumentaban su expectativa de vida en 15 meses respecto al grupo control. Los beneficios del tratamiento con IECA aparecen pronto, siendo ya detectables a las seis semanas de tratamiento y persisten durante el seguimiento durante más de 4 años.

También se ha comprobado que el beneficio de los IECA es similar en los distintos subgrupos (edad, sexo, cifras iniciales de tensión arterial, tratamiento concomitante con otros fármacos como betabloqueantes, aspirina, diuréticos, etc.). El beneficio también ha sido uniforme en IC de distintas etiologías (isquémica, hipertensiva, idiopática). Se observa en general un mayor beneficio absoluto en los pacientes con un grado más avanzado de IC (peor clase funcional NYHA) (6).

Los IECA reducen el riesgo de hospitalización por empeoramiento o progresión de la IC y mejoran los síntomas clínicos y la clase funcional de los pacientes en distintos estadios de la IC (Nivel Ia, GR. A). La reducción de los reingresos hospitalarios por empeoramiento o progresión de la IC es de un 33 %. También se ha objetivado una reducción de un 21 % del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en los pacientes tratados (4,5,6).

Los IECA han demostrado modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad en los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, en especial en el post-infarto de miocardio, mejorando el pronóstico vital y frenando la evolución a IC clínica (Nivel I a, GR. A) (8,9)

El ensayo SOLVD-prevención (enalapril vs placebo) (8) objetivó una reducción del 24 % del riesgo de reinfarcto en pacientes con DVI asintomática (FE igual o menor del 35 %). El ensayo SAVE (9) (captopril vs placebo **Figura 2**) realizado en pacientes con DVI asintomática (FE igual o menor del 40 %) en pacientes post-infarto mostró un beneficio a favor del IECA sobre la mortalidad total de un 19 % ( $p=0,019$ ) y sobre la mortalidad cardiovascular de un 21 % ( $p= 0,014$ ) así como en los reinfartos (reducción del 25 %,  $p < 0,001$ ).

### **Uso clínico**

La indicación de uso de los IECA es muy amplia, desde las formas más leves (incluyendo la DVI asintomática) a las más severas de IC (Nivel Ia, GR. A). Hoy se admite que el beneficio pronóstico y clínico en la IC es un efecto de clase de todos los IECA, aunque generalmente se prefiere el uso de aquellos que disponen de una mayor evidencia científica en los estudios de supervivencia (10) (**Tabla 2**)

La dosis recomendada de los distintos IECA se expone en la **Tabla 3**. Debemos

tender a utilizar la dosis alcanzada en los ensayos clínicos, ya que la mejoría clínica del paciente (que generalmente se alcanza ya con dosis bajas) no implica necesariamente un beneficio pronóstico a largo plazo.

Sin embargo, la dosis a la que han de ser utilizados en la práctica clínica los IECA ha sido objeto de alguna controversia, ya que las dosis altas o muy altas frente a dosis bajas, solamente han mostrado en ensayos clínicos diseñados para este fin, ser similares o sólo discretamente superiores en alguna variable concreta (Nivel Ib, GR. A). El ensayo NETWORK (11) (más de 1500 pacientes, enalapril a distintas dosis: 2,5, 5 y 10 mg cada 12 horas) no mostró diferencias significativas en términos de morbilidad ni mortalidad, si bien la duración del seguimiento de este estudio (menos de 6 meses) fue una importante limitación. El ensayo ATLAS (12) con más de 3000 pacientes y un seguimiento de 3 años, comparó el IECA lisinopril a dosis de 2,5-5 mg/día frente a 30-35 mg/día. Se objetivó una reducción ligera de la morbilidad expresada como número de hospitalizaciones en los pacientes que recibían dosis alta, sin observarse diferencias significativas en la mortalidad.

### **Precauciones de uso y contraindicaciones**

Las precauciones de uso se exponen en la **Tabla 4**. La tos seca persistente es el efecto adverso más común, habiéndose estimado su frecuencia hasta en un 15% de los pacientes que reciben IECA (4,5). A menudo es difícil discriminar si la tos se debe a la propia IC (por congestión pulmonar) o al IECA. Otros efectos adversos así como las contraindicaciones de uso, se exponen en la **Tabla 5**.

### **Diuréticos**

La acción principal de los diuréticos es aumentar la excreción renal de sodio y agua, reduciendo la sobrecarga hidrosalina. Existen distintos tipos de diuréticos que actúan en lugares diferentes de la nefrona (**Figura 3**) y por tanto con distinto mecanismo de acción y potencia (**Tabla 6**). Los diuréticos del asa (furosemida, torasemida) actúan sobre el asa de Henle y son los más potentes (diuréticos de alto techo). Pueden llegar a aumentar la excreción de sodio hasta un 30% de la carga filtrada total. Son eficaces incluso en presencia de insuficiencia renal, lo que es relativamente frecuente en pacientes con IC sobre todo en situación de descompensación (1,4,5).

Las tiazidas (hidroclorotiazida, clortalidona) actúan sobre el tubo contorneado distal y pueden llegar a eliminar el 10% del sodio filtrado. No son activos (pueden ser incluso tóxicos) en presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), por lo que no deben ser administrados con creatinina plasmática superior a 2,5-3 mg/dl. Tienen un techo limitado y los aumentos de dosis (por ej, por encima de 100 mg de hidroclorotiazida) no se siguen de un aumento de respuesta diurética (4).

En segmentos aún más distales, actúan los ahorradores de potasio. Su potencia diurética es escasa pero tienen gran utilidad en asociación con diuréticos del asa o tiazídicos, ya que previenen la hipopotasemia y potencian su efecto debido a su distinto lugar de acción (10).

### **Evidencia científica**

Los diuréticos son los fármacos de primera línea para el control de los síntomas congestivos y la retención hidrosalina en la IC clínica. (Nivel I a, GR. A) (4,5,13) A pesar de que su efecto sobre la supervivencia no se conoce (no existen estudios controlados por motivos éticos para este fin) los diuréticos son necesarios para el control sintomático de la gran mayoría de los pacientes.

La gran mayoría de ensayos clínicos sobre morbimortalidad con los distintos fármacos en la IC (IECA, Betabloqueantes, etc.) han sido realizados asociados a diuréticos (más del 90 % de los pacientes) (4,5) Los diuréticos proporcionan un rápido alivio de la disnea y mejoran sustancialmente la tolerancia al ejercicio (Nivel I a, GR A) (13).

### **Uso clínico**

En situaciones de desestabilización debe utilizarse un diurético del asa a dosis altas e ir reduciendo progresivamente la dosis, conforme se va controlando la sobrecarga hidrosalina y los síntomas congestivos (**Figura 4**). Puede comenzarse con furosemida 160 mg/día (en dos dosis diarias), 120 mg, 80 mg, 40 mg, 20 mg. (por ejemplo en dos a cuatro semanas). Si se requieren dosis > 160 mg/día debe valorarse el ingreso hospitalario para tratamiento parenteral (el edema de la mucosa intestinal en la ICC puede reducir la absorción) (14).

Si la situación inicial no es muy comprometida, puede comenzarse con dosis menores y valorar la respuesta. Una vez estabilizado el paciente, puede dejarse una dosis baja de mantenimiento o pasar a un diurético tiazídico. (**Figura 5**)

Debe evitarse el uso prolongado de diuréticos en monoterapia. Deben utilizarse asociados a IECA siempre que sea posible (Nivel II, GR. B). (4,5,10) El uso aislado de diuréticos a largo plazo provoca activación neurohormonal, lo que probablemente puede tener un efecto adverso sobre el pronóstico. La asociación a los IECA contrarresta este efecto. El objetivo debe ser alcanzar la dosis de IECA recomendada en los ensayos, manteniendo la mínima dosis de diurético posible que permita al paciente estar libre de síntomas o estabilizado, al haber controlado la sobrecarga hidrosalina (estado de "euvolemia"). Debe tomarse como referencia el peso del paciente en esta situación clínica, para valorar ulteriores cambios (1,4,10).

### **Precauciones de uso y contraindicaciones**

Los diuréticos del asa y las tiazidas inducen hipopotasemia, que es dosis dependiente. Este hecho adquiere especial relevancia en pacientes tratados también con digital, ya que aumenta el riesgo de toxicidad y la probabilidad de arritmias. Para prevenirla, es útil asociarlos a diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup> (por ej, espironolactona), asegurar una dieta rica en K<sup>+</sup> o administrar suplementos orales si es preciso (15).

Sin embargo, los diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup> tienen el efecto opuesto. Precisamente, las principales contraindicaciones para su uso o la presencia de hiperpotasemia (K<sup>+</sup> > 5- 5,5 mEq/l) y la insuficiencia renal (creatinina > 2,5 mg/dl). . Es necesario tener especial precaución si se usan asociados a IECA o en pacientes con la función renal previamente deteriorada, muy común en ancianos, situación que puede empeorar significativamente (**Figura 6**) (5,10).

No es posible predecir con precisión la respuesta de la función renal y de los iones (K<sup>+</sup>) en la gran mayoría de los pacientes que reciben diuréticos, por lo que es imprescindible monitorizar dichos parámetros. Tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia son complicaciones potencialmente graves, que deben prevenirse. La primera manifestación clínica puede ser una arritmia cardíaca potencialmente letal (13,15).

Deben realizarse controles de creatinina e iones (Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>) a los 7-10 días del alta hospitalaria, y también siempre que se modifiquen las dosis de diuréticos o IECA o se añadan nuevos fármacos al tratamiento (otros diuréticos, IECA, ARA-II, digoxina, etc.). La periodicidad de los controles analíticos debe individualizarse en función de la situación clínica del paciente (clase funcional, función renal, etc.) y del tratamiento que recibe. Como orientación, puede indicarse cada 3 meses en el paciente estable en clase funcional II y como mínimo una vez al mes en pacientes en clase funcional III-IV (10,14).

### **Agentes antialdosterónicos**

La espironolactona a baja dosis, añadida al tratamiento convencional, reduce la morbimortalidad en pacientes con IC severa - clase funcional III-IV- (Nivel Ib, GR. A). La eplerenona (otro agente antagonista selectivo de la aldosterona) añadida al tratamiento convencional de la IC, reduce la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con disfunción ventricular izquierda o IC clínica tras un infarto agudo de miocardio (Nivel I b, GR. A).

La espironolactona es un diurético débil con efecto antagonista de la aldosterona,

que fue evaluado a dosis bajas (25 mg/día) por su acción inhibitoria neurohormonal en el estudio **RALES** (16) en pacientes con IC severa, demostrando un efecto positivo sobre la supervivencia (reducción de mortalidad total de un 30 %). También mostró un beneficio significativo sobre las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC (reducción de un 35 %). Los efectos adversos más frecuentes fueron la ginecomastia en varones (9 %) y la hiperpotasemia grave (2%).

Su empleo a dosis bajas (25 mg/día) también puede ser útil en pacientes con IC de cualquier grado, aprovechando su efecto ahorrador de potasio así como su potenciación de efecto diurético asociado a tiazidas o diuréticos del asa, ya que a esta dosis la espironolactona carece de un efecto diurético significativo (4).

Recientemente, el estudio EPHEBUS (17) realizado con eplerenona en pacientes con disfunción ventricular izquierda o IC clínica que habían padecido un IAM reciente (3-14 días), ha demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad al asociar este agente al tratamiento óptimo de la IC, gracias a una acción sobre el remodelado cardíaco tras el evento isquémico. La eplerenona es un agente antagonista selectivo de la aldosterona para la acción mineralocorticoide, muy similar a la espironolactona, pero con nula acción sobre las hormonas adrenales sexuales, por lo que no produce ginecomastia.

La espironolactona y la eplerenona están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 2,5 mg/dl), hiperpotasemia ( $K^+$  > 5 meq/L) y en pacientes que reciben otros diuréticos ahorradores de  $K^+$  (criterios de exclusión del estudio RALES) (16).

Es importante controlar los niveles de potasio y la función renal de forma periódica, dado que generalmente también el paciente recibirá otros diuréticos (del asa o tiazídicos) e IECA y quizás también digoxina.

### **Resistencia a los diuréticos**

A lo largo de la historia natural de la IC, puede aparecer cierta resistencia a la acción de los diuréticos del asa (ausencia de respuesta adecuada a pesar del aumento de dosis). Una de las causas de esta refractariedad puede ser el edema de la mucosa de la pared intestinal que se produce por la congestión venosa propia de la IC. Existen varias estrategias para prevenirla o reducirla (15) (**Tabla 7**).

### **AINES e insuficiencia cardíaca**

El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), relacionado con la alta comorbilidad (artrosis, artritis, gota) de estos pacientes, produce a menudo interacciones significativas con diuréticos y/o IECAS (y probablemente también con ARA-II). Este hecho se ha documentado ampliamente con indometacina, así como con otros AINES incluyendo nuevos inhibidores de la COX-2 (celecoxib, rofecoxib) No se incluye aquí el uso de aspirina a dosis antiagregantes. Por tanto, debe evitarse el uso de AINES en el paciente con IC ya que favorecen la retención hidrosalina, pueden empeorar la función renal y contrarrestar el efecto de diuréticos e IECAs (14,18).

Otras recomendaciones prácticas para evitar el uso de AINES son 1) utilizar paracetamol a dosis apropiada de forma preferente como analgésico en los pacientes con IC (asociado o no a codeína) o tramadol como siguiente escalón, 2) utilizar colchicina como primera opción en pacientes con gota, y 3) en caso necesario, es preferible elegir un AINE de acción corta como ibuprofeno o diclofenaco (evitar formas retard) ajustando la dosis de diuréticos y durante el menor tiempo posible. También puede considerarse el uso de corticoides, con la misma precaución .

### **Bloqueantes betaadrenérgicos (BB) Evidencia científica**

Los betabloqueantes deben utilizarse en todos los pacientes con IC con disfunción sistólica, en cualquier clase funcional (incluyendo la disfunción ventricular izquierda post-infarto), asociados al tratamiento estándar (diuréticos

e IECA, opcionalmente digoxina) (Nivel Ia, GR A)

Los datos provenientes de amplios ensayos clínicos controlados y **metaanálisis**, (19,20) demuestran que el uso de ciertos BB (carvedilol, bisoprolol y metoprolol) se asocia con una reducción significativa de la mortalidad total en los pacientes con IC de distinta severidad y de diferentes etiologías (isquémica o no isquémica) (Nivel Ia, GR. A) (15). Los distintos ensayos con BB y sus resultados se muestran en la **Tabla 8**. El mecanismo de acción y el nivel de bloqueo adrenérgico de los tres BB utilizados en la IC, se exponen en la **Figura 7**.

El tratamiento con BB proporciona una reducción de la mortalidad total de un 35 %. Esto supone un total de 3,8 vidas salvadas y 4 hospitalizaciones evitadas por cada 100 pacientes tratados en el primer año de tratamiento (NNT de 26 y 25 respectivamente) (21). En estos estudios, los BB han demostrado adicionalmente un beneficio clínico en términos de reducción de hospitalizaciones (por cualquier causa, por causa cardiovascular o por progresión de la IC), una mejoría de la clase funcional y de la fracción de eyección (Nivel Ia, GR. A) Dichos resultados han sido homogéneos en distintos subgrupos (edad, sexo, comorbilidad, gravedad de la ICC, etc.) (19,21).

En pacientes con disfunción ventricular sistólica, con o sin síntomas de IC, que han padecido un infarto de miocardio, se recomienda el tratamiento con betabloqueantes a largo plazo (además de los IECA) (Nivel Ia, GR.A) (22,23) Los datos del estudio CAPRICORN (**Figura 8**) (22) avalan el uso del BB carvedilol en esta situación clínica (disfunción sistólica post-infarto) además de IECA. Adicionalmente, existe evidencia consolidada sobre el beneficio de los BB en los pacientes post-infarto a largo plazo y de forma rutinaria, independiente de la existencia o no de IC, donde la reducción de la mortalidad se estima en un 25 %; dicho beneficio es mayor en los pacientes con infartos más extensos y deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (23).

### Uso clínico

Los BB no son fáciles de utilizar en el paciente con IC, ya que suelen producir un cierto empeoramiento clínico inicialmente y requiere seguir de forma rigurosa las indicaciones y precauciones de uso. Adicionalmente, es necesaria una coordinación fluida entre el nivel de atención primaria y especializado que permita el oportuno asesoramiento. El tratamiento con BB debería ser iniciado por un clínico adiestrado en su uso y seguirse de forma coordinada (1,14). En la actualidad, menos del 15 % de los pacientes con IC reciben BB en España, una de las cifras más bajas dentro del entorno Europeo (24). Sin embargo, su uso es posible y debería extenderse incluso a pacientes con IC severa, como se ha puesto recientemente de relieve en el estudio **COPERNICUS**, realizado con carvedilol en pacientes con IC en CF IV y FE < 0.25, con una reducción de mortalidad del 35 % (25).

Es posible que el paciente que ha ingresado por un episodio de desestabilización de la IC en el hospital no salga del hospital con BB, ya que se exige una situación de "euvolemia", que no siempre puede alcanzarse en un ingreso hospitalario corto. Sin embargo, aquellos pacientes que ya estuvieran recibiendo previamente BB antes del ingreso, no deberían verse privados del tratamiento y menos aún de manera brusca, salvo indicación expresa (por ej bradicardia excesiva o bloqueo avanzado) (26). Por todo ello, el médico de familia, coordinado con el cardiólogo o el internista, debe implicarse desde el inicio del tratamiento y seguir de cerca toda la fase de ajuste y titulación de dosis. En 6-8 semanas el paciente debe observar una mejoría clínica que será máxima a los 3 meses. Durante el período de ajuste de dosis, el paciente puede empeorar a causa de una mayor retención hidrosalina: en ese caso hay que aumentar la dosis de diurético y después (si no se controla) valorar la reducción del BB (27).

También puede suceder que el paciente (que debe recibir basalmente diuréticos e IECA) presente hipotensión (sintomática ó TAS < 90 mmHg sin síntomas): en este caso hay que reducir primero la dosis del diurético y/o del IECA (o eventualmente ambos) y por último bajar la dosis del BB. El paciente, a medio y largo plazo, obtendrá un mayor beneficio con la combinación de ambos fármacos antagonistas neurohormonales (IECA + BB) aunque no se alcancen las dosis

plenas (1,14). Las dosis diana y la titulación para cada BB se señalan en la **Tabla 9**.

En la práctica clínica, debemos guiarnos por la tolerancia del paciente y detenernos en aquella dosis que el paciente tolera bien sin efectos adversos que reduzcan su calidad de vida (1,4,5).

### **Precauciones de uso y contraindicaciones**

Unicamente deben utilizarse los BB que disponen de ensayos clínicos que avalan su uso en la IC (carvedilol, bisoprolol y metoprolol). Con otros BB los resultados no han sido favorables, por lo que su beneficio en la IC no puede considerarse un efecto de clase (1,4,5). Unicamente carvedilol y bisoprolol están comercializados en España en dosis adecuadas para su uso en la IC (14).

Las contraindicaciones más comunes para el uso de BB se exponen en la **Tabla 10**. Hay que señalar que la bradicardia inducida por BB es un efecto farmacológico que sucede en la mayoría de los pacientes y no es necesario retirar el fármaco si no se asocia a síntomas clínicos, salvo que existan frecuencias cardíacas excesivamente bajas (por debajo de 45-50 lpm) que pueden aconsejar la reducción de la dosis y una mayor vigilancia. Frecuencias cardíacas de 50-60 lpm son generalmente bien toleradas por los pacientes (28).

### **¿Deben asociarse betabloqueantes y digoxina?**

Los ensayos clínicos con betabloqueantes en la IC se han realizado en pacientes que recibían tratamiento convencional o estándar para la IC, que incluía diuréticos e IECA (la gran mayoría de los pacientes) y opcionalmente digoxina (más del 60 % de los pacientes, a pesar de que solo un 15-20 % se encontraban en fibrilación auricular). Por tanto, con criterios de evidencia científica, la asociación entre ambos fármacos se ha mostrado beneficiosa en los ensayos clínicos, no habiéndose observado ninguna interacción significativa sobre los resultados clínicos o el pronóstico (19,20).

Sin embargo, en la práctica clínica, muchos pacientes que se encuentren en FA podrían controlar su frecuencia cardíaca sólo con los BB, por lo que si la digoxina se utiliza para este fin podría evitarse (14). Hay que considerar que ambos fármacos tienen un efecto enlentecedor de la conducción A-V y frenan el automatismo sinusal (mayor posibilidad de bloqueos A-V y/o bradicardia), lo que debe exigir una mayor vigilancia (clínica y ECG) por el clínico. En pacientes con FA de difícil control (por ejemplo, hipertiroideos) a menudo se requiere la asociación de ambos para el control de la frecuencia.

### **Digoxina**

Su supuesto efecto inotrópico (aumento de la fuerza contráctil del miocardio) explicaría su beneficio sobre los síntomas clínicos aunque probablemente este efecto es probablemente bastante más discreto de los que creía hace años. Adicionalmente, la digital posee cierta capacidad de modular la activación neurohormonal (disminuyendo la actividad simpática, el SRAA y estimulando el parasimpático -efecto vagal-).

### **Evidencia científica**

La digoxina está indicada en la IC clínica asociada a fibrilación auricular, con el fin de controlar la frecuencia cardíaca, mejorar la función ventricular y los síntomas clínicos (Nivel II a, GR.B) El efecto sobre los síntomas clínicos fue evaluado en los estudios PROVED (29) y RADIANCE (30), en pacientes en ritmo sinusal que recibían digoxina y se les retiró el tratamiento, presentaron una mayor tasa de empeoramiento clínico y menor capacidad de esfuerzo comparada con los pacientes que continuaron recibiendo el fármaco. Estos datos permiten sugerir (a pesar del particular diseño de estos ensayos) que el tratamiento con digoxina produce una mejoría y/o estabilidad de los síntomas clínicos también en ritmo sinusal.

Sin embargo, aún asumiendo que la digital posea un efecto sintomático positivo

en la IC en pacientes que no están en FA, la cuestión sobre su efecto sobre la mortalidad no se ha contestado hasta el estudio DIG (2). La digoxina tiene un efecto neutro sobre la mortalidad en la IC en ritmo sinusal, pero reduce las hospitalizaciones por empeoramiento o progresión de la IC y mejora la estabilidad clínica (Nivel I b, GR.A)

Ya que, por su efecto antiarrítmico, su indicación no se cuestiona en pacientes que están en fibrilación auricular (del 15 al 40% de los pacientes con IC, según la severidad), el estudio DIG fue dirigido únicamente a los pacientes con IC en ritmo sinusal, para valorar su efecto sobre el pronóstico a largo plazo, además de otros parámetros. El efecto sobre la mortalidad total fue neutro, aunque se observó una tendencia ligera y no significativa a una menor mortalidad por IC progresiva. Se observó una reducción significativa de un 28 % ( $p < 0,001$ ) sobre los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC (2) (**Figura 9**).

En un **subestudio del DIG** publicado recientemente (31), un análisis post hoc de los subgrupos en función del sexo, se ha encontrado un incremento significativo de la mortalidad de un 4,2 % en las mujeres que recibían digoxina (comparado con placebo) lo que no se ha observado en los varones (**Figura 10**). Teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a este tipo de análisis, sobre todo la posibilidad de que ciertos hallazgos no previamente definidos puedan deberse al azar, hay que interpretar con cautela los resultados. Una explicación posible es que las mujeres presentaron unos niveles más elevados de digoxinemia que los varones, lo que favorecería la aparición de arritmias ventriculares. Lamentablemente, en el subestudio se han realizado ajustes en función de las características clínicas y demográficas, pero no según los niveles de digoxinemia. Tal como ha sugerido en otros estudios amplios respecto a la digoxina y el rango de dosis más seguro y en particular, en el propio editorial que aparece en el mismo número de la revista, debemos ser más prudentes en la dosificación de la digoxina en general y más concretamente en la mujer, que suele requerir dosis menores que el varón, e intentar tomar como referencia la concentración sérica de 1.0 ng/mL (32). Probablemente, el rango entre 0,7 y 1,3 sea el apropiado para la mayoría de los pacientes.

La digoxina está indicada en todos aquellos pacientes que reciben diuréticos y dosis óptimas de IECA y se mantienen sintomáticos, así como en los pacientes con IC y fibrilación auricular (4,5,10). A veces la digoxina se usa con pautas que no tienen ninguna justificación farmacocinética, como los descansos de fines de semana. Probablemente dosis moderadas (0,25 mg/día) pueden ser suficientes para la mayoría de los pacientes y permiten mantener niveles plasmáticos adecuados con un menor potencial de toxicidad. La dosis media en el estudio DIG fue de 0,25 mg/día, que es la dosis estándar si la función renal es normal (los pacientes del DIG eran más jóvenes que la media de pacientes con IC en la comunidad y poco más del 20 % eran mujeres). Habitualmente no se requieren dosis de carga para el tratamiento de la IC (11). En pacientes de mayor edad, con una menor masa muscular y/o insuficiencia renal la dosis de digoxina puede reducirse a 0,125 mg/día.

### **Precauciones de uso y contraindicaciones**

Su estrecho margen terapéutico, así como su variable biodisponibilidad, suponen que la intoxicación digitálica no sea infrecuente. En el estudio DIG un 2% de los pacientes fue hospitalizado por esta causa, cifra significativamente mayor que en el control (2).

Los síntomas de toxicidad se muestran en la **Tabla 11**. Conviene mantener un alto índice de sospecha sobre todo en personas susceptibles (ancianos, insuficiencia renal, etc.) donde es necesario ajustar la dosis según la creatinina plasmática o el aclaramiento plasmático obtenido mediante la fórmula de Cockcroft (**Figura 11**)

En todo paciente tratado con digoxina (que casi siempre también lo estará con diuréticos e IECA) es necesario conocer la función renal y los niveles de K<sup>+</sup> y controlarlos periódicamente. No existe consenso sobre cuándo realizar niveles de digoxinemia, pero no está justificado hacerlo de forma rutinaria o periódica en todos los pacientes. Deben realizarse en caso de sospecha clínica de intoxicación,



en pacientes con insuficiencia renal de cualquier grado, así como en pacientes que reciban otros fármacos que puedan interactuar con la digoxina, así como en ancianos (11). Probablemente, ya que las publicaciones más recientes refuerzan fuertemente la hipótesis de mantener preferentemente niveles bajos, lo más cercanos a 1 ng/mL como se ha dicho antes, este podría ser un motivo adicional para la verificación de los niveles (al menos inicialmente) utilizando dosis bajas.

### **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)**

La angiotensina II es una sustancia con una potente acción vasoconstrictora, a través de la estimulación de los receptores AT1. Estimula el crecimiento celular, la fibrosis y apoptosis miocárdica y el remodelado ventricular. También produce una activación de otros sistemas neurohormonales, como el sistema adrenérgico, así como la aldosterona y la endotelina. Los ARA-II inhiben la angiotensina II de forma más completa que los IECA, sin elevar los niveles de bradicinina, que es la responsable de algunos de los efectos adversos de los IECA como la tos o el angioedema, aunque también posee efectos beneficiosos significativos como la acción vasodilatadora (33) (**Figura 12**). Los pacientes que siguen tratamiento con IECA, al cabo de cierto tiempo presentan niveles plasmáticos activados de angiotensina II y aldosterona (lo que se conoce como fenómeno de escape), lo que puede ser inhibido mediante la combinación con ARA-II (25). Hasta ahora, la combinación IECA + ARA-II ha sido evaluada en la clínica en el ensayo **Val-HeFT** y más recientemente en el ensayo CHARM, cuyo resultados acaban de darse a conocer. Este ensayo, el de mayor tamaño y seguimiento llevado a cabo hasta ahora en el tratamiento farmacológico de la IC crónica, ha testado varias hipótesis en tres diferentes ramas del estudio: 1) ARA-II (candesartán) en pacientes intolerantes a IECAS, 2) ARA-II (candesartán) además de IECAS más el resto del tratamiento convencional de la IC crónica, incluidos betabloqueantes (en el 55 % de los pacientes), y 3) ARA-II (candesartán) en pacientes con IC con función sistólica preservada (fracción de eyección > 0.40)

### **Evidencia científica**

Los ARA II son la mejor alternativa para los pacientes que no toleran IECA, tanto con fines de control sintomático como pronósticos (Nivel Ib, GR. A) (1,4,5). Esta aseveración se sustenta en el momento actual en base a los siguientes ensayos:

- En el ensayo **ELITE-II** (losartán 50 mg/día frente a captopril 50 mg/8 horas) (35), no se observaron diferencias en los resultados entre losartán y captopril, si bien el poder estadístico del ensayo no permite deducir la equivalencia entre ambos. La tolerabilidad de losartán fue significativamente mejor debido a la menor incidencia de tos.
- En el ensayo **Val-HeFT** (36), los pacientes que no recibieron IECAS (aunque solo fue un 7 %) mostraron un beneficio importante con el uso de valsartán.
- En el ensayo RENAAL (37), que evaluó losartán (100 mg/día) frente a placebo en 1513 pacientes con HTA y diabetes tipo 2 con nefropatía, se observó una reducción significativa (como un objetivo secundario) en la incidencia de hospitalizaciones por IC en los pacientes que recibían losartán. Resultados similares se observaron en el ensayo IDNT (38), utilizando un ARA-II diferente -irbesartán 300 mg/día- en el mismo contexto clínico.
- En el ensayo CHARM (rama de intolerantes a IECA, 2028 pacientes) se utilizó candesartán (titulado hasta 32 mg/día) como tratamiento de base de la IC, además de otros fármacos convencionales (diuréticos, digital, betabloqueantes -55 % de los pacientes-). Obviamente no se utilizaron IECAS ya que se trataba de pacientes con intolerancia documentada a los mismos, incluido angioedema en algunos casos. Se observó una reducción significativa ( $p=0,0004$ ) del objetivo principal (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) de un 23 % (30 % ajustado), comparado con placebo

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o IC clínica de etiología isquémica (IAM reciente) los ARA II podrían suponer una alternativa a los IECAS,

cuando estos no se toleren de cara a la reducción de morbilidad (Nivel Ib, GR A). Hasta ahora, los resultados en términos de supervivencia siguen favoreciendo a los IECAS.

Los resultados del ensayo **OPTIMAAL**, recientemente publicados (39) han mostrado resultados similares entre el IECA captopril (50 mg/8h) y el ARA-II losartan (50 mg/día) para la reducción de morbilidad (hospitalización por cualquier causa, reinfarto). Sin embargo, captopril fue superior a losartan en la reducción de mortalidad en un 13 %, próximo a la significación estadística, aunque losartan fue mejor tolerado. Algunos autores relacionan estos pobres resultados con una mala selección de la dosis, demasiado baja para el ARA-II. Otros ensayos clínicos amplios (VALIANT, 14.500 pacientes) actualmente en marcha están testando otros ARA-II en este contexto clínico (DVI ó IC clínica post-infarto).

La combinación IECA + ARA-II puede mejorar los síntomas clínicos, así como reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por empeoramiento de la ICora (Nivel Ib, GR. A)

El estudio **Val-HeFT** (36) ha mostrado cómo la combinación de IECA + ARA-II (valsartán), además del tratamiento convencional, es capaz de proporcionar un beneficio clínico añadido en términos de morbilidad (reingresos, síntomas clínicos, clase funcional, función ventricular izquierda, etc.) y de calidad de vida. La dosis diana utilizada de valsartán fue bastante alta (160 mg/12 horas), aunque no todos los pacientes la alcanzaron. Sin embargo, los datos sobre la mortalidad total no mostraron diferencias significativas. El otro objetivo primario del estudio, un objetivo combinado de morbilidad y mortalidad, ofreció una mejoría discreta pero significativa (13 %,  $p = 0,009$ ) sobre todo a expensas de una reducción del 27,5 % de la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC.

Un hecho relevante, aunque proviene de los estudios de subgrupos, es que los pacientes que recibían tratamiento con betabloqueantes (un 35 % del total), además de IECA y valsartán, presentaron unos resultados desfavorables en términos de mortalidad-morbilidad y en la mortalidad total. Esta interacción negativa entre los BB y los ARA-II ya fue observada en el estudio ELITE-II (26), por lo que se sugirió que quizás, un excesivo bloqueo neurohormonal pudiera ser la causa de este balance negativo.

Sin embargo, muy recientemente han sido publicados los resultados del estudio CHARM (37), un ensayo clínico a gran escala (7.601 pacientes) con tres brazos distintos, uno de los cuales (más de 2500 pacientes) estudiaba de forma definida esta hipótesis, comparando la combinación IECA + betabloqueante (55 % de los pacientes) + candesartán (hasta 32 mg/día) o placebo (además del resto del tratamiento convencional de la IC). Los hallazgos de este estudio han sido positivos para la triple combinación, descartando un efecto adverso de esta sobre la supervivencia, incluso más allá, ha puesto de relieve en los análisis de subgrupos unos mejores resultados para los pacientes que recibían la triple terapia y más aún si la dosis de IECA era plena, frente a dosis medias. Con la adición del ARA-II al tratamiento de la IC (comparado con placebo) la reducción del objetivo principal (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) ha sido de un 15 % ( $p=0,01$ ), con una reducción similar para la mortalidad y la hospitalización (y adicionalmente de incidencia de ictus).

### **Uso clínico**

Los ARA-II son los sustitutos naturales de los IECA cuando estos no se toleran (generalmente a causa de la tos). (Nivel Ib, GR. A) No se ha comprobado que los ARA II produzcan una menor afectación de la función renal o menos hipotensión que los IECA, por lo que la ventaja en cuanto a la tolerancia debe centrarse sobre todo en la tos y, eventualmente, en el angioedema (Nivel Ib, GR. A).

Una nueva indicación se ha establecido a raíz del estudio CHARM (37): la asociación IECA + ARA-II, en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de recibir tratamiento estándar completo (diuréticos, IECA, betabloqueantes y opcionalmente digoxina).

Adicionalmente, teniendo presente la escasa implantación que hasta este momento tienen los betabloqueantes en el tratamiento de la IC en la práctica clínica real, los ARA-II pueden estar indicados asociados a IECA en todos aquellos pacientes que por contraindicaciones u otras causas no reciban betabloqueantes (14). Las dosis aconsejadas para los distintos ARA-II se exponen en la **Tabla 12**.

### **Contraindicaciones y precauciones de uso**

De igual forma que los IECA, los ARA-II no deben ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal establecida (creatinina > 3 mg/dl) y/o hiperpotasemia ( $K^+ > 5,5$  meq/L) ni en presencia de hipotensión sintomática o asintomática (TAS < 90 mmHg). Debe titularse la dosis mediante aumentos progresivos en el paciente con IC, con el fin de mejorar la tolerancia. Debe monitorizarse la función renal y el  $K^+$  en pacientes con deterioro de la función renal previo, y todos aquellos que reciban tratamiento concomitante con IECA, espironolactona u otros fármacos que puedan inducir hiperpotasemia (4,5).

En el estudio CHARM se ha visto que la mayoría de los pacientes intolerantes a IECA por angiodema, toleraron el ARA-II candesartán.

### **Nitratos**

Los nitratos son vasodilatadores fundamentalmente venosos que reducen la presión de llenado ventricular, aliviando los síntomas congestivos. Además, en pacientes con isquemia coronaria pueden mejorar la contractilidad y el volumen minuto. También mejoran el llenado y la distensibilidad ventricular (función diastólica) (18).

### **Evidencia científica**

En estudios de supervivencia, los nitratos asociados a hidralazina (ambos a dosis altas) han mostrado resultados favorables, reduciendo la mortalidad en un 28% (Nivel I b, GR. A). El estudio de la administración de veteranos (50) fue el primero que demostró un impacto positivo con el tratamiento farmacológico en la IC. Sin embargo, los efectos sobre la hospitalización por IC no fueron significativos.

### **Uso clínico**

La asociación nitratos-hidralazina puede estar indicada en caso de contraindicación para el uso de IECA como insuficiencia renal o hiperpotasemia (situaciones que contraindican también el uso de ARA-II) Los nitratos pueden estar indicados en la IC asociada a enfermedad coronaria, especialmente para el control sintomático (27) Los nitratos están indicados en el tratamiento de la angina, generalmente asociados a otros antianginosos. Se dispone de distintas formas galénicas para su utilización por vía oral, transdérmica o sublingual (angina, crisis de disnea paroxística nocturna, etc.). Una indicación adicional de los nitratos es la prevención de las crisis de DPN (administrar en este caso por la noche) (14).

### **Contraindicaciones y precauciones de uso**

Uno de los mayores problemas con el uso de nitratos es la tolerancia o taquifilaxia, que consiste en una disminución de su efecto con el uso crónico que puede prevenirse utilizando una administración "excéntrica": por ejemplo, en la vía oral, se administrará a las 9 h y 17 h. También hay formas orales "retard" (una sola dosis/día) que pueden ayudar a minimizar este problema. En el caso de los "parches" de liberación sostenida transdérmica, deben retirarse por la noche (durante 8-9 horas), excepto en algunas situaciones en que se invertirá el ritmo (angina nocturna, crisis de DPN, ortopnea importante, etc).

No deben utilizarse si existe hipotensión sintomática o TAS < 90 mmHg sin síntomas.

### **Calcioantagonistas**

En términos globales, los antagonistas del calcio no son un tratamiento para la IC, es más, muchos de ellos están contraindicados en presencia de disfunción sistólica, con o sin síntomas, en particular aquellos que deprimen la contractilidad miocárdica (verapamilo, diltiazem) y nifedipino de acción rápida (1,4,5). Sin embargo, como se verá después, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos pueden tener un papel en pacientes con IC por disfunción diastólica.

En caso de enfermedades concomitantes, como HTA o angina, que precisen el uso de un antagonista del calcio, deberíamos seleccionar una dihidropiridina de acción larga como amlodipino, que ha demostrado seguridad en su uso, no empeorando la IC ni en síntomas ni en pronóstico (Nivel I b, GR A) (41).

### **Anticoagulación/Antiagregación**

La anticoagulación a largo plazo con anticoagulantes orales (intervalo de INR entre 2 y 3) está indicada en todos los pacientes con IC y fibrilación auricular (hasta el 40 % de los pacientes con IC avanzada), antecedentes de enfermedad tromboembólica o de fenómenos embólicos cerebrales o periféricos (Nivel I a, GR. A) (10,14). También está indicada en el post-infarto, si existe trombo intracardíaco (6 meses). Su indicación es controvertida en pacientes con IC y FE muy deprimida (< 30 %) que se encuentran en ritmo sinusal.

Respecto al tratamiento antiagregante, la interacción negativa entre aspirina e IECA ha sido objeto de controversia, ya que se ha observado en los análisis post hoc de algunos estudios una tendencia negativa respecto a la morbimortalidad con el uso combinado de aspirina e IECAS. Sin embargo, un reciente metaanálisis (6), hasta ahora el más amplio disponible, ha puesto de manifiesto de forma concluyente, un beneficio similar de los IECAs independientemente del tratamiento antiagregante. Por tanto la aspirina a baja dosis, salvo contraindicaciones, está indicada en aquellos pacientes con IC de etiología isquémica como prevención secundaria de la enfermedad coronaria (Nivel I a, GR A) (1,5,14)

### **Estrategia terapéutica en la IC por disfunción sistólica. (Figuras 13 y 14)**

La base del tratamiento de la IC es identificar y tratar los factores precipitantes, asegurar el mejor cumplimiento posible del tratamiento farmacológico y de las medidas generales. Respecto al tratamiento farmacológico, podemos señalar los siguientes puntos:

1. Los IECA son la piedra angular del tratamiento y deben recibirlos todos los pacientes salvo contraindicaciones. La introducción de IECA debe ser desde el principio, generalmente asociados a los diuréticos y comenzando con dosis bajas e ir aumentándola (al contrario que los diuréticos)
2. En caso de intolerancia a IECA (por ej a causa de la tos) utilizar ARA-II.
3. Los diuréticos son necesarios para la mayoría de los pacientes. Se debe comenzar con diuréticos de asa en el paciente con síntomas congestivos o retención hidrosalina y bajar progresivamente la dosis según respuesta, hasta alcanzar una dosis baja de mantenimiento
4. Debe añadirse digoxina cuando con las medidas anteriores no han conseguido suficiente mejoría sintomática (en ritmo sinusal) o siempre en el paciente que se encuentra en FA con respuesta ventricular rápida.
5. Deben asociarse betabloqueantes en todos los pacientes sintomáticos (CF II-IV) que ya reciben tratamiento convencional si no hay contraindicaciones y existe un soporte adecuado (adiestramiento en su uso, coordinación con atención especializada y colaboración del paciente y familia). Introducir siempre con el paciente bien estabilizado y considerando las precauciones de uso. La asociación digoxina-BB debe ser objeto de una evaluación cercana, por su efecto negativo sobre la conducción A-V y sobre el automatismo sinusal
6. En caso de que el paciente permanezca sintomático a pesar de recibir diuréticos, IECA, BB y, opcionalmente, digoxina, debe valorarse la adición de un ARA-II.

7. Si existe contraindicación a IECA y ARA-II por insuficiencia renal y/o hiperpotasemia, considerar la asociación hidralazina-nitratos.
8. En pacientes con IC en clase funcional III-IV a pesar del tratamiento convencional, añadir espironolactona a dosis baja (25 mg/día) con controles periódicos de la función renal y el K<sup>+</sup>. En cualquier clase funcional, en particular tras un IAM, utilizar un antagonista de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) si no hay contraindicación.

### **Tratamiento de la IC por disfunción diastólica**

No se dispone de estudios positivos de supervivencia hasta este momento en pacientes con IC con función sistólica preservada. Únicamente el estudio auxiliar del DIG (2) previamente definido, que incluyó cerca de 1000 pacientes con IC en ritmo sinusal y FE conservada (presumiblemente disfunción diastólica), obtuvo unos resultados superponibles a los del estudio principal. Por tanto, aunque se ha dicho que la digital podría estar parcialmente contraindicada en pacientes con FE conservada, estos datos no sostienen tal aseveración. Aunque en la disfunción diastólica no se busca un aumento de la función contráctil, es posible que pudiese existir cierto beneficio a través de su efecto modulador neurohormonal, que se consigue a partir de dosis bajas. En cualquier caso, los resultados del DIG y también de su estudio auxiliar, fueron neutros en cuanto a supervivencia.

El tratamiento de la disfunción diastólica está basado en una optimización del control y el manejo de la enfermedad de base (generalmente HTA y/o Cardiopatía Isquémica) y el alivio sintomático.

1. Mantener ritmo sinusal: la caída en FA se acompaña de un empeoramiento clínico significativo (incluyendo edema agudo de pulmón si la frecuencia es muy rápida). Debe intentar recuperarse el ritmo sinusal siempre que sea posible (considerar cardioversión eléctrica o farmacológica según situación clínica). Por lo general, estos pacientes toleran mal la FA, ya que la aurícula contribuye a un 30 % o más del llenado del ventrículo, perdiéndose su aporte al desaparecer una contracción efectiva.
2. Diuréticos: utilizar diuréticos de forma cuidadosa. Deben utilizarse tiazidas a dosis estándar (12,5-25 mg/día) o diuréticos del asa a baja o media dosis (furosemida 20-40-60 ó máximo 80 mg/día) pero esto es variable en función de la magnitud de la congestión pulmonar o periférica (obviamente, en caso de IC aguda -edema agudo de pulmón- se requiere furosemida iv a dosis apropiadas), edad del paciente (el anciano tolera peor la depleción más rápida de volumen), otros fármacos que reciba el paciente, tensión arterial, etc. La depleción excesiva de volumen suele acompañarse de un empeoramiento clínico importante, ya que los pacientes con disfunción diastólica mantienen un gasto cardiaco eficaz gracias a una precarga elevada.
3. Nitratos: efecto sintomático favorable (reducen la precarga). Sobre todo indicados si coexiste cardiopatía isquémica.
4. Verapamilo ó Betabloqueante: Puede elegirse uno de los dos, por su efecto favorable sobre el llenado diastólico y el control de la frecuencia cardiaca óptima. El paciente con disfunción diastólica debe mantener frecuencias ventriculares entre 60 y 80 siempre que sea posible. Elegir uno u otro en función de la comorbilidad, nunca asociados.
5. IECA (ARA-II si contraindicados): sobre todo, si existe HTA y/o hipertrofia ventricular izquierda, ya que son los agentes antihipertensivos que más la reducen. En un subestudio del estudio LIFE (42), que ha comparado losartan a dosis altas (100 mg/día) frente a atenolol en pacientes con HTA e HVI, se ha documentado una mejoría significativa no sólo en la reducción de la HVI (mejor para el ARA-II) sino también en parámetros objetivos ecocardiográficos de función ventricular diastólica (43).

