Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Francisco Manuel Adán Gil

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). Equipo de Atención Primaria de Épila (Zaragoza)

Palabras clave: insuficiencia cardíaca sistólica, diabetes mellitus tipo 2, algoritmo, tratamiento.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca sistólica o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida es una entidad frecuente en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Su tratamiento, a diferencia del de la IC diastólica, está bien protocolizado y basado en ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado mejorar el pronóstico con determinados fármacos u opciones terapéuticas. En este artículo se repasan esos tratamientos con su grado de evidencia actual, incluyendo un algoritmo de tratamiento secuencial, en función de la gravedad y comorbilidad asociada y una tabla a modo de resumen de los diferentes fármacos para facilitar su manejo práctico en la consulta. Se concluye con los cuidados al final de la vida de estos pacientes y la importancia de la adherencia al tratamiento.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), también llamada insuficiencia cardíaca (IC) sistólica, es una enfermedad crónica y progresiva. Estos pacientes tienen un curso relativamente estable hasta que sufren una primera hospitalización. A partir de aquí se inicia un cuadro clínico progresivo en el que se sucederán las hospitalizaciones por reagudizaciones sucesivas que conducirán al fracaso cardíaco global. Por ello, los objetivos del tratamiento de la IC-FEr son mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad.

Prevenir o evitar los factores precipitantes y saber reconocer los síntomas y signos de descompensación por parte del paciente y sus familiares-cuidadores, junto con el seguimiento cercano de atención primaria, constituye una medida primordial en el tratamiento y en la prevención de las hospitalizaciones. Las medidas educativas estructuradas y el seguimiento coordinado entre atención primaria y hospitalaria pueden llegar a reducirlas hasta un 30 %[1].

Pacientes y cuidadores deben recibir una información precisa, comprensible, sencilla y suficiente sobre su enfermedad, el plan terapéutico y cuidados, así como de la importancia de la adherencia al tratamiento y las recomendaciones sobre el acceso a los diferentes niveles asistenciales. Un paciente implicado en su autocuidado será capaz de detectar mejor las posibles descompensaciones y, en consecuencia, disminuir su riesgo de hospitalización o reingreso. El papel de enfermería es crucial en el empoderamiento de pacientes y cuidadores. La implementación de programas de cuidados en un marco multidisciplinar ha demostrado su beneficio en la reducción de las hospitalizaciones y mortalidad, mejorando la capacidad funcional y los síntomas en estos pacientes, con un nivel de evidencia científica I y un grado de recomendación A (I-A).

En el apartado dietético, se recomienda la dieta mediterránea con restricción de sal (<3 g/día) y el mantenimiento de un peso adecuado, huyendo de dietas muy restrictivas que pueden ser mal toleradas en estos pacientes. El autocontrol del peso, e incluso de la ingesta y diuresis en clases funcionales de la escala de la New York Heart Association (NYHA) III/IV, permite detectar precozmente las reagudizaciones. Los pacientes con IC no necesitan rutinariamente restringir el consumo de líquidos, que sí será necesario en caso de descompensación o IC avanzada, sobre todo con hiponatremia (<1,5-2 l/día)[2].

La actividad física diaria, regular y moderada en los pacientes con IC estable (caminar o pasear en bicicleta al menos 30 minutos, 5 veces por semana) mejora la tolerancia al esfuerzo, capacidad funcional y calidad de vida y puede reducir las hospitalizaciones. Solo en los episodios de descompensación se aconseja reposo durante los primeros días, indicándose cier-

ta actividad física que estará condicionada por la clase funcional. El alcohol (con efecto inotrópico negativo y asociado a hipertensión y arritmias) se debe evitar, así como el tabaco. En todo caso, en pacientes estables y en clases funcionales bajas podría permitirse una ingesta de 10-20 g/día (1-2 copas de vino/día).

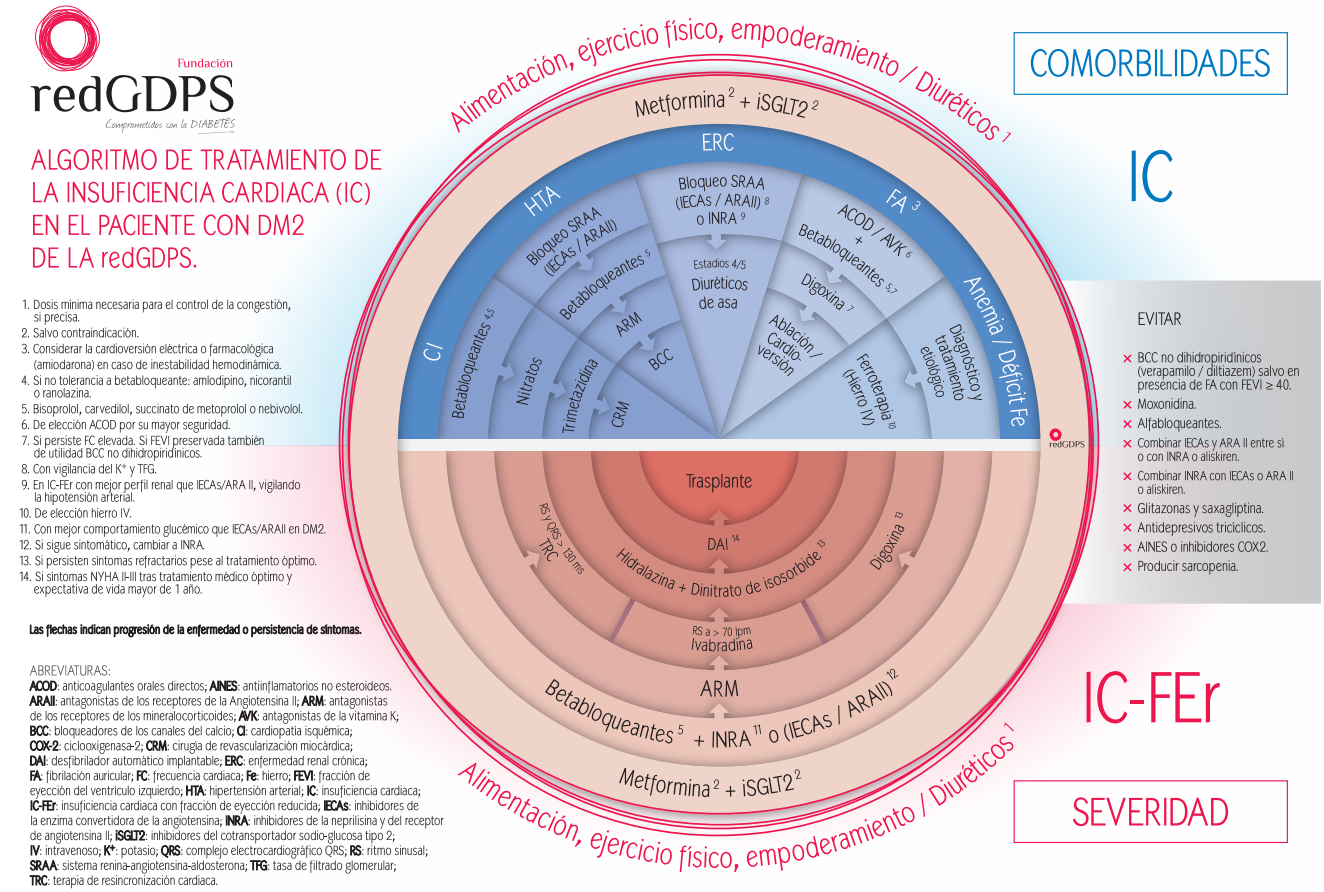
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

En contrapunto a lo que sucede con la IC con fracción de eyección preservada, en la IC-FEr varios tratamientos han demostrado reducir de manera clara los ingresos hospitalarios por reagudización o la muerte cardiovascular, así como mejorar la capacidad funcional de los pacientes o su calidad de vida. Por ello, el tratamiento de la IC-FEr está bien protocolizado, recomendando actuar en todos los pacientes siempre que sea posible sobre todas las dianas terapéuticas: sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema de los péptidos vasoactivos y eje cardiorrenal, mediante β-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII)/inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En los pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca (FC) >70 lpm, la ivabradina constituye también una alternativa de probada eficacia en aquellos que permanezcan sintomáticos pese al tratamiento óptimo. La hidralazina + el dinitrato de isosorbida o la digoxina son fármacos de segunda opción útiles en determinados escenarios (figura 1). Últimamente, nuevos fármacos como el vericiguat o el omecamtiv mecarbil también han demostrado su utilidad en estos pacientes en la reducción de las hospitalizaciones o mortalidad.

β-bloqueantes

Los **β-bloqueantes** forman parte de la primera línea de tratamiento de la IC-FEr por su efecto antiadrenérgico. An-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2



© redGDPS https://redgdps.org/licencia - DOI: 10.26322/2013.7923.1505400572.03 - Publicado: Enero 2021 - Actualizado: Enero 2021

tes de indicarlos se ha de comprobar que el paciente esté en una situación clínica estable y que los síntomas congestivos estén controlados mediante una dosis adecuada de diuréticos. Solo el bisoprolol, el carvedilol, el succinato de metoprolol y el nebivolol tienen indicación en IC (no hay efecto de clase). La cardioselectividad de los β-bloqueantes confiere mayor seguridad en el paciente con diabetes mellitus (DM). Los β-bloqueantes contribuyen a revertir el remodelado ventricular, previenen la muerte súbita, tienen efecto antiisquémico y disminuyen el estrés de la pared miocárdica a la vez que tienen efecto antiaterogénico y mejoran la disfunción endotelial. Por todo ello, son fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC-FEr. Estos beneficios se extienden también al paciente con DM e IC (I-A).

El bisoprolol ha demostrado incrementar la capacidad funcional del ventrículo izquierdo y la supervivencia en la IC estable y reducir el número de hospitalizaciones[3]. El carvedilol es capaz de reducir la progresión de la IC y el número de hospitalizaciones mejorando además la sensibilidad a la insulina en el paciente con IC y DM[4,5]. El metoprolol mejora la supervivencia en las clases funcionales II-IV de la NYHA en pacientes tratados con IECA, diuréticos y digoxina[6] y el nebivolol se ha mostrado capaz de disminuir la mortalidad y los ingresos hospitalarios en mayores de 70 años con cualquier tipo de disfunción[7].

Se debe comenzar por dosis bajas e ir aumentando hasta la dosis objetivo cada dos semanas, que será la máxima tolerada o la alcanzada en los ensayos clínicos (tabla 1). La DM, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la arteriopatía periférica no son contraindicaciones para su uso (sí lo son, en cambio, el asma bronquial, el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o la enfermedad del seno). Se debe hacer una monitorización cada 7-14 días al inicio, y luego cada tres meses, de la FC y la presión arterial. El nebivolol se ha estudiado específicamente en ancianos con buena tolerancia, pues produce menos bradicardia que el resto[7]. En pacientes con DM tipo 2 (DM2), los β-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia, aspecto que se ha de tener muy en cuenta especialmente en estos pacientes, muchos ya de por sí frágiles y polimedicados.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está sobreactivado en los pacientes con IC y DM, por lo que su inhibición representa una importante diana terapéutica. Los **IECA y ARAII** son fármacos con acción antiisquémica y antiaterogénica, capaces de estimular la producción endotelial de óxido nítrico y disminuir el consumo de oxígeno miocárdico y las resistencias vasculares sistémicas, reducir la poscarga cardíaca y la presión arterial y atenuar el remodelado ventricular. Gozan, además, de un excelente perfil metabólico. Por todo ello, son también fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC-FEr en el paciente con DM.

En el caso de los IECA, su indicación viene ya avalada por los clásicos estudios de intervención con enalapril como el CONSENSUS[8] o el SOLVD[9], que demostraron una significativa disminución de la mortalidad en los pacientes con IC tratados con este fármaco, o los realizados posteriormente con ramipril, lisinopril y trandolapril, que sugieren un efecto de clase. A diferencia de los IECA, con los ARAII no se puede asumir este efecto de clase. El losartán, el valsartán y el candesartán tienen estudios específicos en IC y aportan beneficios en cuanto a la prevención de DM o fibrilación auricular o el riesgo de hospitalizaciones en el paciente con DM e IC (I-A).

Siempre es recomendable hacer una titulación progresiva, duplicando la dosis cada dos semanas y monitorizando la presión arterial, creatinina y electrolitos después de 7-14 días de cada incremento de dosis y, posteriormente, a los tres meses. En caso de tos por IECA, el cambio a ARAII suele solucionar el problema. Siempre que se haga el cambio de un IECA a un ARAII, debe haber un período de lavado de 36 horas. Así como los incrementos de creatinina o la hiperpotasemia >5,5 mEq/l requieren reducción de dosis o incluso supresión, la hipotensión asintomática en sí misma no es motivo de modificación del tratamiento. La historia previa o aparición de angioedema exige la supresión de IECA y ARAII (tabla 1). En pacientes con tendencia a la hipotensión (presión arterial sistólica <100 mmHg) que tomen β-bloqueantes e IECA/ARAII, se pueden administrar en momentos diferentes del día para mejorar su tolerancia.

Inhibidores de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina II

El **sacubitrilo**, inhibidor de la neprilisina, potencia el efecto cardioprotector de los péptidos natriuréticos al bloquear esta enzima que los degrada y produce vasodilatación, aumento de la diuresis y natriuresis y disminución de la fibrosis y de la hipertrofia miocárdica con efecto antirremodelado. En nuestro país se comercializa junto con el ARAII valsartán, aunando el efecto de ambos (INRA), habiendo podido demostrar disminuciones adicionales respecto al enalapril del 20 % en la mortalidad por causa cardiovascular o primera

Tabla 1. Fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

	Fármacos	Dosis de inicio	Dosis máximas	Efectos adversos	Posibles soluciones
IECA	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril Trandolapril Quinapril Fosinopril Perindopril	6,25 mg/8 h 2,5 mg/12 h 2,5-5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 0,5 mg/24 h 5 mg/12 h 5-10 mg/24 h 2 mg/24 h	50 mg/8 h 20 mg/12 h 20-40 mg/24 h 10 mg/24 h 4 mg/24 h 20 mg/12 h 40 mg/24 h 8-16 mg/24 h	Todos: - Hiperpotasemia - Deterioro del filtrado glomerular - Angioedema - Tos seca	- Reducir dosis si el K está entre 5,1 y 6 mEq/l. Suspender si el K >6 mEq/l - Reducir dosis. Suspender si la creatinina >3 mg/dl o >50 % de la basal - Suspender - Cambiar IECA por ARA II
ARA II	Losartán Valsartán Candesartán	25-50 mg/24 h 40 mg/12 h 4-8 mg/24 h	100-150 mg/24 h 160 mg/12 h 32 mg/24 h	Todos: - Hipotensión	Ajustar dosis y separar de otros hipotensores
INRA	Sacubitrilo/valsartán	24/26 mg/12 h	97/103 mg/12 h	Como los ARA II	Como los ARA II
β-bloqueantes	Bisoprolol Carvedilol Metoprolol succinato Nebivolol	1,25 mg/24 h 3,125 mg/12 h 12,5-25 mg/24 h 1,25 mg/24 h	10 mg/24 h 25-50 mg/12 h 200 mg/24 h 10 mg/24 h	Todos: - Bradicardia/ hipotensión - Broncoespasmo - Disfunción eréctil - Astenia - Raynaud - Enmascaramiento de hipoglucemias	- Reducir dosis según la clínica - Sustituir por B1 selectivo - Cambiar de fármaco. Asociar inhibidores de la fosfodiesterasa - Escalada de dosis lenta - Medidas físicas - Especialmente en el anciano frágil, reducir dosis
ARM	Espironolactona Eplerenona	25 mg/24 h 25 mg/24 h	50 mg/24 h 50 mg/24 h	Ambos: - Ginecomastia - Hiperpotasemia - Insuficiencia renal	- Cambiar a eplerenona - Reducir dosis o suspender - Reducir dosis o suspender
Bloqueantes de los canales If	Ivabradina	5 mg/12 h	7,5 mg/12 h	- Bradicardia - Arritmias - Fosfenos	- Monitorizar la FC y ajustar dosis - Monitorizar el ECG - Suelen ceder solos
Diuréticos de asa	Furosemida Torasemida Bumetadina	20 mg/24 h 5 mg/24 h 0,5-1 mg/24 h	80 mg/8 h (dosis máxima) 20 mg/8 h (dosis máxima) 5 mg/24 h	Todos: - Pancitopenia - Hipopotasemia - Hiponatremia - Hiperglucemia	- Suspender - Suplementos de K. Asociar diurético ahorrador de K - Ajustar dosis. Restricción líquidos - Reducir dosis
Tiazidas	Hidroclorotiazida Indapamida Clortalidona	12,5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 25-50 mg/24 h	50 mg/12 h 5 mg/24 h 100-200 mg/24 h	Todos: - Hiperuricemia - Hiperglucemia	- Asociar alopurinol - Reducir dosis
Diuréticos ahorradores de potasio	Espironolactona/ eplerenona Amilorida Triamtereno	12,5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 25 mg/24 h	100-200 mg/24 h 10-20 mg/24 h 100-200 mg/24 h	Como los ARM	- Como los ARM - No asociar amilorida y triamtereno a ARM - El uso de dosis máximas es en ausencia de IECA/ARA II asociado
Glucósidos cardiotónicos	Digoxina Metildigoxina	0,25 mg/24 h 0,1 mg/24 h	0,25 mg/24 h 0,1 mg/24 h	Intoxicación digitálica	- Suspender - Anticuerpos antidigoxina
Hidralazina/ dinitrato de isosorbida	Hidralazina/ dinitrato de isosorbida	25/20 mg/12 h	100/40 mg/12 h	- Hipotensión - Taquicardia	- Ajustar dosis y separar de otros hipotensores - Reducir dosis
iSGLT2	Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina Ertugliflozina	10 mg/24 h 10 mg/24 h 100 mg/24 h 5 mg/24 h	10-25 mg/24 h 10 mg/24 h 100-300 mg/24 h 5-15 mg/24 h	Todos: - Infecciones genitourinarias - Cetoacidosis euglucémica	- Extremar la higiene. Tratamiento tópico local. Selección del paciente - Suspender

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; B1: bloqueantes selectivos beta 1; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

hospitalización por IC[10]. Su manejo merece las mismas consideraciones que los IECA o ARAII antes mencionadas; se inicia en dosis de 24/26 mg cada 12 h con aumento progresivo de dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a los 97/103 mg de sacubitrilo/valsartán cada 12 h siempre que las cifras de potasio (<5,5 mEq/l), presión arterial (presión arterial sistólica >95 mmHg) o filtrado glomerular (>30 ml/min/1,73 m^2) lo permitan (I-B).

Un análisis *post hoc* del estudio PARADIGM-HF demostró un mejor comportamiento de la hemoglobina glucosilada, con mayores descensos en los pacientes con DM e IC-FEr aleatorizados al grupo de sacubitrilo/valsartán frente al grupo de enalapril. El efecto que apareció al primer año de tratamiento se mantuvo al menos durante los tres años de seguimiento del estudio. En el grupo de sacubitrilo/valsartán también se redujo la necesidad de asociar otros agentes antidiabéticos orales o el paso a insulina[11].

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Los **ARM (espironolactona y eplerenona)**, aparte de su efecto diurético en pacientes con tendencia a la hipopotasemia o persistencia de síntomas congestivos e insuficiente respuesta a diuréticos de asa, forman parte de la base del tratamiento de la IC-FEr junto con los β-bloqueantes, IECA/ARAII/INRA e iSGLT2. La eplerenona no bloquea (a diferencia de la espironolactona) los receptores androgénicos, por lo que no produce ginecomastia dolorosa o disfunción sexual. Se deberá hacer una titulación progresiva a intervalos de cuatro semanas, monitorizando la función renal y la potasemia (tabla 1).

En el estudio RALES[12], la toma de una dosis única de espironolactona de 25 mg/día, junto con el tratamiento convencional de la IC, redujo significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con IC grave secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En el estudio EMPHASIS-HF[13], la eplerenona demostró también una reducción tanto del riesgo de muerte como de hospitalización entre los pacientes con IC sistólica (I-A).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 constituyen una alternativa real en pacientes con DM2 e IC, según los beneficios cardiovasculares obtenidos en los estudios EMPA-REG OUTCOME[14] con empagliflozina, CANVAS[15] con canagliflozina, DECLARE-TIMI[16] con dapagliflozina y VERTIS CV[17] con ertugliflozina. Algunas moléculas como empagliflozina y dapagliflozina trasladan también estos beneficios a los pacientes sin DM2[18,19]. Su mecanismo de acción es la inhibición selectiva y reversible del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo contorneado proximal, con un efecto hipoglucemiante glucosúrico, además de diurético e hipotensor, mayor en sujetos hipertensos. Contribuyen también a la pérdida de peso.

Los iSGLT2 han demostrado reducir tanto el riesgo de hospitalización por IC como la progresión de la enfermedad renal, en lo que se conoce como el «síndrome cardiorrenal». Son fármacos bien tolerados, que no causan hipoglucemias y cuyo efecto secundario más frecuente son las infecciones genitales, generalmente micóticas, en relación con la glucosuria que producen, pero solucionables con una buena higiene de los pacientes y un tratamiento antimicótico sin necesidad de retirar el tratamiento. La cetoacidosis diabética euglucémica, poco frecuente, puede aparecer en pacientes frágiles y exige la supresión inmediata del tratamiento y el ingreso.

En el estudio EMPEROR-REDUCED[19] llevado a cabo en pacientes con IC-FEr con y sin DM, la empagliflozina redujo el combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC y mejoró los parámetros renales ya desde el inicio del tratamiento. La empagliflozina tiene, además, estudios de remodelado cardíaco inverso con buenos resultados en IC-FEr (SUGAR-DM-HF[20] y EMPA-TROPISM[21]) y calidad de vida, en pacientes con y sin DM2.

En pacientes con IC-FEr, la dapagliflozina demostró en el estudio DAPA-HF[18] una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y en la hospitalización por IC, independientemente de la condición de DM, desde el inicio del tratamiento. También mejoró la calidad de vida de estos pacientes y, en línea con el estudio DAPA-CKD[22], los objetivos renales.

En el estudio CREDENCE[23], la canagliflozina también redujo la mortalidad cardiovascular y renal y las hospitalizaciones por IC y el deterioro renal en pacientes con DM2 y una tasa de filtrado glomerular >30 ml/min/1,73 m^2, mostrando su seguridad en este estadio de la enfermedad renal.

Por lo que respecta a la sotagliflozina, un iSGLT2 no comercializado en nuestro país con efecto inhibitorio también del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 gastrointestinal, pudo demostrar en el estudio SOLOIST-WHF[24] (en línea con el SCORED[25]) una disminución significativa en pacientes con DM en el combinado de muerte cardiovascular, hospitalizaciones y visitas a urgencias por IC, independien-

temente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con resultados consistentes en pacientes con dicha fracción de eyección >50 %. Lamentablemente, ambos estudios se pararon antes de lo previsto por falta de financiación del patrocinador.

La evidencia, por tanto, con los iSGLT2 en el tratamiento de la IC-FEr es suficientemente consistente como para recomendarlos en el esquema de tratamiento inicial en estos pacientes, asociados a la metformina en el caso de la DM2 (I-B) (figura 1).

Glucósidos cardiotónicos

La **digoxina** se ha empleado en el tratamiento de la IC por su efecto inotrópico positivo, vasodilatador y natriurético. En pacientes con fibrilación auricular e IC sintomática es útil para reducir la FC en reposo. En los pacientes con ritmo sinusal solo ha demostrado mejorar los síntomas y disminuir las hospitalizaciones, pero no aumenta la supervivencia. El estudio DIG[26], realizado por la Administración estadounidense sobre un gran colectivo de pacientes, demostró que la digoxina reducía los ingresos hospitalarios y mejoraba su calidad de vida, pero sus efectos fueron neutros sobre la mortalidad (IIb-B).

La dosis óptima será la necesaria en cada paciente para mantener unos niveles de digoxinemia sérica entre 0,5 y 0,9 ng/ml. Mayores concentraciones se asocian a más toxicidad sin aumento del beneficio. Al inicio del tratamiento se debe realizar una monitorización estrecha de sus niveles plasmáticos cada 7-10 días. En pacientes en tratamiento conjunto con β-bloqueantes con FC <70 lpm, se debe disminuir progresivamente o, si llegara el caso, suspender la digoxina, manteniendo el β-bloqueante. La digoxina nunca debe ser un obstáculo para la utilización de β-bloqueantes. Los macrólidos y el omeprazol pueden aumentar los niveles de digoxina (el pantoprazol es el inhibidor de la bomba de protones que menos interacciona).

Bloqueantes de los canales If

El estudio SHIFT[27] con **ivabradina** (en pacientes con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FC ≥70 lpm y ritmo sinusal) se asoció a una reducción significativa de la morbimortalidad, lo que constituyó uno de los avances más importantes desde el advenimiento de los β-bloqueantes en el tratamiento de la IC. La ivabradina es un fármaco que actúa exclusivamente en el nodo sinusal reduciendo la FC mediante la inhibición selectiva de la corriente If, de manera que se produce un efecto antiisquémico al disminuir el consumo de oxígeno miocárdico. No es eficaz en la fibrilación auricular, por lo que el paciente debe estar en ritmo sinusal con una FC >70-75 lpm. La dosis objetivo es 7,5 mg/12 h, a la que se debe llegar tras una escalada lenta cada dos semanas. Es preciso monitorizar la FC, y se debe suprimir con FC <50 o <60 lpm con síntomas, aun con dosis tan bajas como 2,5 mg/12 h. Puede ser una alternativa en pacientes que no toleren los β-bloqueantes. Los efectos secundarios más frecuentes son los fosfenos, la bradicardia y el bloqueo auriculoventricular de primer grado (IIa-B) (tabla 1).

Hidralazina/dinitrato de isosorbida

La **hidralazina** y el **dinitrato de isosorbida** es una combinación de fármacos vasodilatadores de efectos aditivos que ha demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes afroamericanos con IC-FEr[28]. Constituye una opción terapéutica avanzada en pacientes con IC-FEr que no responden al resto de tratamientos de base (β-bloqueantes, IECA/ARAII/INRA o ARM), así como en intolerantes a inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o con disfunción renal significativa (IIa-B).

Sus mecanismos se relacionan con el aumento del óxido nítrico, la reducción del estrés oxidativo, la mejora de la respiración mitocondrial y sus efectos antioxidantes En ancianos es una combinación especialmente peligrosa por el riesgo de hipotensión. El estudio en curso H-HEFT[29], que tiene como objetivo analizar la mortalidad y hospitalización por IC en un amplio grupo de pacientes tratados con hidralazina/dinitrato de isosorbida, debería aportar luz de cara al posicionamiento de estos fármacos en el tratamiento de la IC-FEr.

Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio VICTORIA[30] con **vericiguat** (un nuevo estimulador de la guanilato ciclasa soluble, receptor intracelular que al unirse con el óxido nítrico del endotelio produce guanosín monofosfato cíclico) en pacientes de riesgo alto con IC-FEr. El ensayo, que incluye a un 47 % de pacientes con DM, ha ofrecido resultados esperanzadores al lograr una disminución adicional de un 10 % en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Este fármaco aún se encuentra pendiente de comercialización, pero podría tener un lugar en el tratamiento de la IC-FEr en pacientes de riesgo muy alto, entre ellos los que padecen DM2.

Activadores de la miosina cardíaca

El **omecamtiv mecarbil** es el primer agente de una nueva clase terapéutica que activa de manera selectiva la miosina cardíaca, lo que aumenta la función del miocardio y prolonga la sístole sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno ni modificar el calcio intracelular. Su posible utilidad en el tratamiento de la IC-FEr se deriva de los datos del estudio GALACTIC-HF[31], un amplio ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado con notorios resultados tanto en eficacia como en seguridad, al no afectar a las cifras de presión arterial. Está por verse aún el posicionamiento de este nuevo fármaco «miotropo» en el esquema terapéutico de estos pacientes.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS

A pesar del tratamiento farmacológico óptimo, en algunos pacientes con IC-FEr avanzada (que pueden suponer hasta un 5 % del total[32]) será necesario recurrir a otras opciones terapéuticas estrictamente hospitalarias, como diferentes modalidades de ventilación, ultrafiltración, apoyo circulatorio mecánico, revascularización miocárdica o tratamiento quirúrgico, entre otras.

La terapia con dispositivos implantables se ha consolidado como un tratamiento eficaz tanto en la prevención primaria de la muerte súbita con desfibriladores como en la disminución de rehospitalizaciones y de la mortalidad total, mediante terapia de resincronización cardíaca. La indicación y seguimiento de los pacientes candidatos a estas terapias se realiza en consultas específicas de Cardiología y unidades de IC. Los dispositivos actuales de asistencia ventricular izquierda capaces de proporcionar un flujo continuo desde el ventrículo izquierdo hasta la aorta son una opción real para elevar la supervivencia en pacientes que no son candidatos a trasplante cardíaco, así como en aquellos candidatos a trasplante que se encuentren en lista de espera, mejorando su clínica y calidad de vida[33]. En los casos de fallo cardíaco refractario sin otra opción terapéutica, solo queda recurrir al trasplante cardíaco si no hay contraindicación.

CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El desenlace final de los pacientes con IC suele ser por muerte súbita o congestión pulmonar sistémica o bajo gasto que conlleve un daño multiorgánico fatal. Los efectos secundarios de los fármacos utilizados en estos pacientes (hipotensión o insuficiencia renal prerrenal por dosis elevadas de diuréticos, por ejemplo) conllevan también un riesgo de mortalidad mayor.

En esta fase el objetivo del tratamiento debe centrarse en garantizar el confort del paciente y acompañar y dar apoyo a los cuidadores. El control de los síntomas para reducir los efectos secundarios del tratamiento, así como el apoyo psicológico o los cuidados paliativos, son la base del tratamiento en esta etapa final de la vida. Promover documentos de últimas voluntades o protocolizar la actitud frente a los dispositivos de soporte o reanimación son decisiones que se deben tomar y registrar convenientemente antes del desenlace final[34].

IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Ningún fármaco es eficaz si no se toma. Estos pacientes llevan una gran cantidad de fármacos y eso dificulta su adherencia. Por ello, a veces toman decisiones suprimiendo a su criterio alguno o algunos de sus tratamientos, hecho que es la mayor causa de descompensaciones e ingresos hospitalarios en esta patología, de ahí que cualquier estrategia que contribuya a simplificar su tratamiento (como las combinaciones fijas o la cronoterapia) podrá favorecer su adherencia. Por otro lado, no debemos dejar de monitorizar el cumplimiento terapéutico mediante algún test específico como el test de Morisky-Green o el de Haynes-Sackett o el recuento de comprimidos. En este sentido, las nuevas herramientas informáticas o la misma receta electrónica pueden ser aliados útiles[35].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. Ann Intern Med. 2011;155:520-8.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG106]. 2018. Disponible en http://www.nice.org.uk/guidance/ng106 [último acceso: 8 de abril de 2021].
3. CIBIS II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.

4. Packer M. 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. Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips R, et al.; GEMINI Investigators Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2227-36.
6. Hjalmarson A,Goldstein S, Fagerberg B, Wedel W, Waagstein F, Kjekshus J, et al.; MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized InterventionTrial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA. 2000;283:1295-302.
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. 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.
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med. 1987;316:1429-35.
9. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
10. Mc Murray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin- converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73.
11. Seferovic J, Claggett B, Seidelmann S, Seely E, Packer M, Zile M, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:333-40.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al.; for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709-17.
13. Zannad F, McMurray J, Krum H, Van Veldhuisen D, Swedberg K, Shi H, et al.; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-212.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-65.
16. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-57.
17. Pratley R, Dagogo-Jack S, Cannon Ch, McGuire D, Cherney D, Cooper M, et al. Results of the eValuation of ERTugliflozin EffIcacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). In 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. 16 de junio de 2020.
18. Mc Murray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martínez F, et al.; DAFA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.
19. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24.
20. Lee M, Brooksbank K, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell R, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation. 2021;143:516-25.
21. Santos-Gallego C, Vargas-Delgado A, Requena-Ibáñez JA, García-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al.; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77:243-55.
22. Heerspink H, Stefansson B, Correa-Rotter R. Chertow G, Greene T, Hou F, et al.; for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383:1436-46.
23. Perkovic V, Jardine M, Neal B, Bompoint S, Heerspink H, Charytan D, et al. Canaglifozin and renal outcomes intype 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295-306.
24. Bhatt D, Szarek M, Steg G, Cannon Ch, Leiter L, McGuire D, et al.; for the SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med. 2021;384:117-28.
25. Bhatt D, Szarek M, Pitt B, Cannon Ch, Leiter L, McGuire D, et al.; for the SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2021;384:129-39.
26. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
27. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.

28. Taylor A, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049-5.
29. Wiggers H, Koeber L, Gislason G, Schou M, Poulsen MK, Vraa S, et al. The DANish randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with chronic HEART failure (DANHEART): a 2 × 2 factorial trial of hydralazine-isosorbide dinitrate in patients with chronic heart failure (H-HeFT) and metformin in patients with chronic heart failure and diabetes or prediabetes (Met-HeFT). Am Heart J. 2021;231:137-46.
30. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, Ezekowitz J, Hernández A, Butler J, et al.; for the VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93.
31. Teerlink J, Diaz R, Felker M, McMurray J, Metra M, Solomon S, et al.; for the GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med. 2021;384:105-16.
32. Constanzo M, Mills R, Wynne J. Characteristics of «Stage D» heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). Am Heart J. 2008;155:339-47.
33. Kirklin J, Naftel D, Pagani F, Kormos R, Stevenson L, Blume E, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10000-patients database. J Heart Lung Transplant. 2014;33:555-64.
34. Freixa R, Mena A, Andrea R, Blanch P, Iglesias M, Mirabet S, et al. Tratamiento compartido de las enfermedades cardiovasculares entre atención primaria y cardiología (III). Insuficiencia cardíaca. FMC. 2019;26:205-16.
35. Rodríguez-Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez-Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008;40:413-7.