

● Avances terapéuticos

Ricardo Caballero
Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. Universidad
Complutense de Madrid

“**La insuficiencia
cardiaca es un grave
problema
socio-sanitario que
afecta a 1,5 millones
de personas en
España»**

Perspectivas terapéuticas en insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy grave, caracterizada por el hecho de que el corazón es incapaz de bombear la sangre suficiente para aportar el oxígeno y los nutrientes a los distintos tejidos del organismo. En consecuencia, el paciente presenta una serie de síntomas que disminuyen mucho su calidad de vida (fatiga, edemas en las extremidades inferiores, disnea, alteraciones hepáticas, renales, etc.).

En la actualidad, es un grave problema socio-sanitario que afecta a 1,5 millones de personas en España, con una prevalencia mayor del 10% en personas de más de 75 años, en las que además representa la causa más frecuente de ingreso hospitalario. Pero lo más importante es su elevadísima mortalidad (mayor del 50% después de 5 años desde el diagnóstico), sólo superada por el cáncer de pulmón en hombres y por los de pulmón y ovario en mujeres.

La capacidad del corazón para expulsar la sangre contenida en su interior se mide mediante un parámetro denominado «fracción de eyección». Este parámetro mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo tras la contracción del corazón (sístole) con respecto a cuando el corazón está relajado (diástole), de modo que una fracción de eyección del 50% significa que el corazón, al contraer-



©ismajlov/Stock/Thinkstock

se, reduce el volumen de su ventrículo izquierdo a la mitad. Según la fracción de eyección del paciente, se pueden distinguir dos grandes tipos de insuficiencia cardiaca:

- La sistólica (o con fracción de eyección reducida), que implica una reducción de la función contráctil y en la que es característico el aumento del tamaño del corazón.
- La diastólica (o con fracción de eyección preservada), causada por alteraciones en la relajación del corazón.

Otro parámetro muy importante en la función cardiaca es el «volumen minuto», que podríamos definir como la cantidad de sangre expulsada por los ventrículos en un minuto, y que es igual al volumen de sangre que se bombea en cada latido (volumen latido) multiplicado por el número de latidos cardiacos por minuto.

Se habla de «insuficiencia cardiaca crónica» cuando se desarrolla a lo largo de meses o años, y de «insuficiencia cardiaca aguda» cuando los síntomas de la enfermedad se manifiestan de forma rápida o cuando se produce un empeoramiento súbito (descompensación) de la forma crónica. La New York Heart Association (NYHA) clasifica la insuficiencia cardiaca en cuatro clases en función de los síntomas y la limitación de la actividad física del paciente. La clase I es la

“**En los últimos 15 años no se han producido avances importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca»**

forma más leve y la IV la más grave (el paciente presenta síntomas incluso cuando se encuentra en reposo).

Las alteraciones estructurales y/o funcionales que dan lugar a la insuficiencia cardiaca pueden ser consecuencia de la pérdida de miocitos cardiacos (producida tras un infarto de miocardio) o deberse a la presencia de un aumento en la presión en el corazón producido por alteraciones cardiacas (por ejemplo, de las válvulas cardiacas, o cuando la frecuencia cardiaca aumenta de forma excesiva: taquiarritmias, como la fibrilación auricular, etc.) o extracardiacas (hipertensión arterial sistémica o pulmonar).

En pacientes con insuficiencia cardiaca, se ponen en marcha mecanismos que intentan compensar la reducción del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos. A corto plazo estos «mecanismos compensadores» son beneficiosos,

pero a largo plazo aceleran la progresión de la enfermedad y son responsables de la reducida supervivencia de los pacientes. Los mecanismos compensadores de la insuficiencia cardiaca incluyen:

- La dilatación e hipertrofia del corazón.
- La activación neurohumoral, que consiste fundamentalmente en un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- En la actualidad, el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca incluye fármacos que aumentan la fuerza contráctil del corazón (inotrópicos positivos, como la digoxina), otros que reducen los signos de congestión periférica y pulmonar (diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, o diuréticos del asa, como la furosemida), o que disminuyen la frecuencia cardiaca (bradicardizantes, como la ivabradina o los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos o beta-bloqueadores), y otros que producen una vasodilatación venosa o arterial (vasodilatadores como los nitratos o la hidralazina).

Sin embargo, la estrategia que hasta el momento se ha mostrado más eficaz para aumentar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca es reducir la activación neurohumoral con inhibidores del SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARAI] y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides [ARM]) y/o con beta-bloqueadores.

Aun así, y a pesar de la existencia de todas estas herramientas terapéuticas, la morbimortalidad asociada a la insuficiencia cardiaca sigue siendo muy elevada. Por ello, se buscan nuevas alternativas que reduzcan los síntomas y las hospitalizaciones, que mejoren la calidad de vida y, si es posible, que aumenten la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, en los últimos 15 años no se han producido avances importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

A continuación, se describen algunos de los nuevos fármacos que se encuentran en desarrollo para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Algunos de estos fármacos aumentan la capacidad contráctil del corazón (nuevos inotrópicos), favorecen la relajación de los vasos sanguíneos a nivel sistémico, pulmonar y/o renal (incrementando los efectos del guanosín monofosfato cíclico [GMPc]), o inhiben los mecanismos compensadores (nuevos inhibidores del SRAA).

Nuevos inotrópicos

A este grupo pertenece el omecamtiv mecarbilo, que es el primer fármaco activador de la miosina cardiaca. El omecamtiv se une directamente a la miosina cardiaca y prolonga la duración de la interacción de la miosina con la actina (y, por tanto, la duración de la sístole), lo que aumenta el volumen minuto cardiaco. Los estudios clínicos realizados hasta el momento sugieren que omecamtiv produce una moderada mejoría de los pacientes con insuficiencia car-

diaca crónica, algo que debe confirmarse en los ensayos que se encuentran en desarrollo.

En la actualidad, y con excepción de la digoxina, el resto de los inotrópicos disponibles sólo pueden utilizarse en el medio hospitalario en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda que presentan signos de hipoperfusión de los tejidos periféricos (hipotensos, reducción del flujo urinario), debido a que elevan la mortalidad cuando se utilizan a largo plazo. Ello es debido a que muchos de estos fármacos (dobutamina, milrinona, etc.) producen un aumento exagerado de la concentración de calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$. Sin embargo, omecamtiv no aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, por lo que es de esperar que no incremente la mortalidad en los tratamientos a largo plazo. Entre los efectos adversos producidos por este fármaco, se incluye la posible aparición de episodios de isquemia miocárdica. De hecho, en algunos estudios se ha descrito la aparición de enzimas cardiacas (como la troponina) en el plasma de los pacientes tratados con omecamtiv. Esta isquemia sería debida a que omecamtiv prolonga la duración de la contracción cardiaca y, por tanto, disminuye la duración de la diástole, que es cuando se produce el aumento del flujo sanguíneo coronario.

Fármacos que aumentan las concentraciones de GMPc Activadores de la guanilato ciclasa soluble (riociguat, veraciguat)

Se ha demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardiaca, disminuyen los efectos vasodilatadores del óxido nítrico mediados a través de la activación de la vía de señalización guanilato ciclasa-GMPc-proteína cinasa G. Este hecho conlleva la aparición de dos de los principales factores de riesgo de insuficiencia cardiaca: la hipertensión arterial sistémica y la hipertensión pulmonar. Los fármacos que aumentan la actividad de la enzima guanilato ciclasa soluble incrementan los niveles celulares de GMPc y, en pacientes con insuficiencia cardiaca, reducen la presión arterial pulmonar y aumentan el gasto cardiaco, lo que contribuye a la mejoría de los síntomas. Uno de los principales efectos adversos asociados a estos fármacos es la hipotensión debida a la vasodilatación sistémica. Los estudios en desarrollo deben confirmar la posible seguridad y eficacia de estos fármacos.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil)

Los fármacos de este grupo inhiben la enzima fosfodiesterasa 5, que es la encargada de la degradación del GMPc, y por tanto su uso resulta en un aumento de las concentraciones de este mediador celular. Este mecanismo de acción es la base de su utilización en otras patologías como la disfunción eréctil, y sugirió una posible utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios realizados hasta el momento han sido negativos, lo que podría atribuirse a que el sildenafil deprime directamente la contractilidad del miocardio.



©aimir1988/Stock/Thinkstock

Análogos de péptidos natriuréticos (ularitida, cenderitida)

Son compuestos que interaccionan con los receptores activados por los péptidos natriuréticos, como el péptido natriurético auricular o el péptido natriurético tipo B. La ularitida es un agonista del receptor tipo A (NPR-A), mientras que la cenderitida es un agonista de los receptores NPR-A y B (NPR-B). La estimulación de estos receptores da lugar a la activación de la guanilato ciclasa y al aumento en las concentraciones de GMPc. Dado que estos receptores están presentes en el riñón, el corazón y los vasos sanguíneos, entre otros órganos y tejidos, su estimulación resulta en acciones renales, cardíacas y vasculares beneficiosas para el manejo del corazón insuficiente. De hecho, se considera que los péptidos natriuréticos constituyen un sistema neurohumoral protector del corazón, ya que inhiben la actividad del SRAA y producen vasodilatación sistémica, pulmonar y renal y efectos antifibróticos y antihipertróficos. Hasta el momento, la ularitida se ha estudiado únicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, en los que su administración intravenosa da lugar a una rápida mejoría de la disnea y a un aumento del volumen minuto. La principal reacción adversa descrita en los ensayos clínicos es la hipotensión. Por su parte, la cenderitida se está estudiando en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica, aunque aún no se han obtenido resultados. Debido a que la cenderitida estimula también el NPR-B, sería de esperar que produjera menos hipotensión que la ularitida.

Fármacos que inhiben el SRAA Nuevos antagonistas de receptores de mineralocorticoides (finerenona)

La aldosterona es una hormona que participa en el control de la homeostasis hidrosalina actuando en el riñón (retiene sodio y agua y elimina potasio). Además, tiene un papel de-

terminante en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Ejerce sus efectos gracias a la interacción con los receptores de los mineralocorticoides, lo que justifica la utilización de ARM como la espironolactona o la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. De hecho, la asociación de ARM con IECA o ARAII en estos pacientes mejora los síntomas, disminuye la morbilidad (hospitalizaciones) y aumenta la supervivencia. Sin embargo, la asociación de estos fármacos produce frecuentemente hiperpotasemia, lo que limita su utilización. La finerenona es el primer ARM sin estructura esteroídica. Debido a esta característica, presenta una mayor selectividad sobre los receptores de mineralocorticoides que la espironolactona o la eplerenona, lo que reduce la aparición de efectos adversos por interacción con otros receptores (por ejemplo, ginecomastia por interacción con receptores de hormonas sexuales). Además, alcanza mayores concentraciones en el miocardio que la espironolactona y la eplerenona, lo que resulta en efectos cardíacos más intensos y menores efectos renales (hiperpotasemia). De hecho, los resultados obtenidos en estudios llevados a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica demuestran que la finerenona produce una mejoría clínica en estos pacientes, con un menor riesgo de hiperpotasemia que la espironolactona. En estos momentos, se encuentra en desarrollo un estudio en el que se comparan los efectos de finerenona con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y con diabetes mellitus y/o insuficiencia renal. Los resultados obtenidos en este y otros estudios determinarán el papel de finerenona en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

LCZ696 (sacubitrilo/valsartán)

Este fármaco representa la aportación más importante de los últimos 15 años en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, y ha sido aceptado recientemente por la

Papel del farmacéutico

El farmacéutico puede desempeñar un papel muy importante en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca a distintos niveles.

Adherencia al tratamiento

Está ampliamente demostrado que la falta de adherencia al tratamiento favorece la descompensación de los pacientes con insuficiencia cardiaca, lo que resulta en un agravamiento de los síntomas y un aumento de las hospitalizaciones. Los pacientes pueden abandonar el tratamiento por descuido, por desconocimiento de las consecuencias o por la aparición de efectos adversos o interacciones farmacológicas. En todos estos aspectos, la intervención del farmacéutico hospitalario y comunitario es muy importante. De hecho, diversos estudios han demostrado que la presencia del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinario encargado del manejo de estos pacientes conlleva una mejoría clínica de los mismos y una disminución de las hospitalizaciones. Por otra parte, los pacientes con insuficiencia cardiaca pueden utilizar los servicios personalizados de dispensación en la oficina de farmacia comunitaria, y aprovechar los dispositivos que permiten la distribución de los medicamentos para su administración en el horario adecuado. Estos servicios ayudan al paciente a seguir su tratamiento al organizar la medicación por días y tomas, lo que favorece la adherencia al tratamiento.

Estilo de vida

En este aspecto, el farmacéutico puede colaborar en la monitorización diaria del peso del paciente para detectar la aparición de edemas. Ante un aumento de peso mayor de 2 kg en una semana (sin cambios en la dieta o en la actividad física), el paciente debe acudir al médico o cardiólogo encargado de su tratamiento. Además, el farmacéutico puede intervenir haciendo recomendaciones dietéticas o de cambios en el estilo de vida. La dieta en pacientes con peso normal debe ser normocalórica (1.500-2.500 kcal/día), hipocalórica en obesos e hipercalórica en pacientes desnutridos o caquéticos. Es recomendable reducir la ingesta de alcohol, café o té, realizar ejercicio físico moderado (caminar 30 minutos al día) y disminuir el estrés psicológico. Los alimentos ricos en potasio deben ser ingeridos con moderación en pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos que pueden producir hiperpotasemia (IECA, ARAII, ARM, etc.).

Formación

No hay que olvidar que el farmacéutico es un experto en el manejo racional de los fármacos. Por tanto, uno de los aspectos en los que la intervención del farmacéutico es más relevante es el que se refiere a la formación del paciente y de sus cuidadores en el contexto del tratamiento farmacológico. El contacto cercano del farmacéutico con el paciente puede permitirle detectar posibles efectos adversos o interacciones farmacológicas. La fatiga, la disfunción eréctil o los calambres en las extremidades inferiores son reacciones adversas que pueden aparecer con cierta frecuencia durante el tratamiento con algunos fármacos como los diuréticos o los beta-bloqueadores. Por otro lado, como ya se ha mencionado, los fármacos más empleados en estos pacientes (IECA, ARAII, ARM y, en menor medida, los beta-bloqueadores) pueden producir hiperpotasemia, lo que puede dar lugar a arritmias cardiacas muy graves. La administración conjunta de estos fármacos con algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno, eleva el riesgo de hiperpotasemia. Más aun, algunos de estos AINE aumentan la presión arterial, lo que contrarrestaría el efecto antihipertensivo de los IECA y los ARAII. Estas interacciones farmacológicas tienen especial relevancia considerando el uso indiscriminado de los AINE en la población. Por otro lado, el farmacéutico tiene la autoridad y los conocimientos necesarios para informar al paciente y a los cuidadores sobre la importancia del tratamiento de enfermedades causantes del desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, como la hipertensión arterial o la diabetes. En este sentido, las campañas de medida de la presión arterial en la oficina de farmacia constituyen una herramienta ideal para el seguimiento de estos pacientes, ya que permite detectar cambios derivados de un agravamiento de la enfermedad o del abandono del tratamiento.

Agencia Europea del Medicamento (EMA). Se comercializará próximamente bajo el nombre de Entresto®. Es un fármaco híbrido, ya que está compuesto por la asociación de dos fármacos: sacubitrilo y valsartán. El sacubitrilo se convierte rápidamente en el organismo en un metabolito activo, el LBQ657, que inhibe la enzima neprilisina (o endopeptidasa neutra), mientras que el valsartán es un ARAII.

La neprilisina es responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos. Por tanto, el sacubitrilo aumenta los efectos natriuréticos, diuréticos y vasodilatadores de los péptidos natriuréticos. Además, a estos efectos se añade la reducción de los efectos derivados de la activación del SRAA producida por el antagonismo de los receptores tipo 1 de la angiotensina II producido por valsartán.

El primer estudio clínico con LCZ696 se llevó a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica (estudio PARAMOUNT). Los resultados obtenidos demostraban una mejoría clínica notable en los pacientes tratados con LCZ696 en comparación con los tratados únicamente con valsartán. Estos sugerentes resultados dieron pie a la realización de un ambicioso estudio (el PARADIGM), con más de 8.000 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica moderada-grave (clase NYHA II-IV). En este estudio se comparaban los efectos de LCZ696 con el fármaco que hasta la fecha había demostrado una mayor eficacia, el IECA enalapril. El estudio tuvo que detenerse prematuramente en 2014 debido a que los primeros análisis mostraban un beneficio significativamente superior en el grupo tratado con LCZ696. Los pacientes tratados con este fármaco presentaban un 20% más de posibilidades de sobrevivir y un 21% menos de ser hospitalizados por un deterioro repentino de su insuficiencia cardíaca. Además, el LCZ696 producía una clara mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Estos resultados dieron lugar a su rápida aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y por la EMA durante 2015, debido a que el LCZ696 ofrecía una mejoría significativa en comparación con el resto de tratamientos disponibles. Todo ello ha provocado un entusiasmo inusitado por este fármaco en la comunidad científica. De he-



El farmacéutico tiene la autoridad y los conocimientos necesarios para informar al paciente y a los cuidadores sobre la importancia del tratamiento de enfermedades causantes del desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca»

cho, se está valorando incluir la recomendación de sustituir el tratamiento actual con IECA o ARAlI por el LCZ696 en las guías de práctica clínica.

En España, el LCZ696 estará indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática sistólica. Las principales reacciones adversas de este fármaco son la hiperpotasemia, la insuficiencia renal y la hipotensión. Uno de los efectos adversos característicos de otros inhibidores del SRAA como los IECA es el angioedema o edema angioneurótico (inflamación bajo la superficie de la piel, generalmente de ojos y labios). Los estudios realizados hasta el momento demuestran que el riesgo de angioedema es menor con LCZ696

A recordar

- La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy grave causada por la incapacidad del corazón de bombear la sangre suficiente para aportar el oxígeno y los nutrientes al organismo.
- Es un grave problema sociosanitario debido a su alta prevalencia, a la mala calidad de vida de los pacientes que la sufren y, sobre todo, a su elevadísima mortalidad.
- Los fármacos que inhiben el SRAA (como los IECA, los ARAlI y los ARM) o el sistema nervioso simpático (como los beta-bloqueadores) constituyen el pilar del tratamiento debido a que han logrado aumentar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de ello la morbimortalidad sigue siendo muy elevada.
- Entre los fármacos que se encuentran en desarrollo para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica cabe destacar:
 - Los nuevos inotrópicos, como omecamtiv mecarbilo, que es un activador directo de la miosina cardiaca.
 - Los nuevos ARM como la finerenona, que es el primer fármaco de este grupo sin estructura esteroídica.
 - LCZ696. Este fármaco es un híbrido compuesto de un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) y un antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartán). Constituye la aportación más importante en los últimos años, ya que disminuye significativamente las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes en comparación con el tratamiento estándar.
- El farmacéutico puede tener un papel muy relevante en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca participando en la instauración de medidas que mejoren la adherencia al tratamiento, que supongan cambios beneficiosos en el estilo de vida o que contribuyan a la formación del paciente o de sus cuidadores en aspectos farmacológicos fundamentales, como la identificación de reacciones adversas o de interacciones farmacológicas.



©Dmitry Fisher/Stock/Thinkstock

que con enalapril. Sin embargo, dado el papel que la neprilisina desempeña en la degradación de péptidos amiloides, se está analizando si el LCZ696 podría aumentar los niveles cerebrales de estos péptidos, algo que podría incrementar el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Otros fármacos

En algunos pacientes, el mal control de la diabetes está implicado en la progresión de la insuficiencia cardiaca. Por ello también se está evaluando el posible efecto beneficioso de nuevos fármacos antidiabéticos en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los resultados obtenidos con liraglutida (un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón [GLP-1]) han sido decepcionantes, ya que no demuestran ningún beneficio en estos pacientes. Por el contrario, la empagliflozina (un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [SGLT2]) reduce la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. La empagliflozina aumenta la excreción renal de glucosa y, en consecuencia, no sólo disminuye la concentración de glucosa en sangre, sino que también produce un efecto diurético que reduce la presión arterial. Este efecto diferencia la empagliflozina de otros antidiabéticos, y podría ser la causa del beneficio cardiovas-

cular demostrado por este fármaco. Estos resultados convierten la empagliflozina en una opción prometedora, cuya utilidad tendrá que ser demostrada en el futuro. Las principales reacciones adversas de empagliflozina son la hipoglucemia (cuando se utiliza conjuntamente con sulfonilureas o insulina), el incremento de las infecciones del tracto genitourinario y el aumento en la micción.

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad con una elevada morbimortalidad, a pesar del tratamiento farmacológico. El pilar del tratamiento en la actualidad lo constituyen los fármacos que inhiben el SRAA (como los IECA, los ARAlI o los ARM) o el sistema nervioso simpático (como los beta-bloqueadores). La utilización de estos fármacos ha demostrado reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, es necesario seguir intentando obtener herramientas farmacológicas aún más eficaces y seguras que las actuales. En estos momentos, se encuentran en desarrollo algunos fármacos con mecanismos de acción novedosos que han dado lugar a resultados prometedores, aunque aún no se encuentran disponibles para su utilización. En el manejo de estos pacientes, el farmacéutico debe tener un papel esencial, que repercuta en una mejora del pronóstico y de la calidad de vida. ●