



SUMARIO

Editorial	1
Avances en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, parte I: utilización de antagonistas de la aldosterona	1
Breves	3

EDITORIAL

La Farmacología Clínica es una especialidad médica cuyo objetivo es optimizar la utilización de medicamentos en personas enfermas tanto a nivel individual como a nivel comunitario. Para ello, debe aumentar la calidad y cantidad de conocimientos en aspectos de eficacia terapéutica (mediante los ensayos clínicos controlados, ECC), riesgos individuales y en poblaciones (mediante la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología), efectividad (mediante la farmacocinética clínica y los estudios de utilización de medicamentos) y eficiencia (estableciendo la relación coste/efectividad, coste/utilidad y coste/beneficio de diferentes alternativas). Pero quizá más importante es su vertiente asistencial, que consiste en conseguir que esos conocimientos y adelantos alcancen la práctica clínica y el manejo cotidiano de los pacientes. Para ello, utiliza herramientas de asesoramiento, información y difusión que favorezcan una óptima selección y utilización de medicamentos y contribuyan a la toma de decisiones a nivel de microgestión (actividad clínica) y macrogestión (gestión hospitalaria y políticas de medicamentos de los sistemas de salud). Entre esas herramientas disponemos de los boletines periódicos de información terapéutica que complementan otras actividades de información/selección como la consulta terapéutica (teléfono 950928), las guías terapéuticas y las sesiones clínicas y documentales. El presente boletín, pretende utilizar los recursos del servicio de farmacología clínica para acercar a todos los facultativos del complejo conocimientos útiles y novedades reales que se van produciendo en el campo de la terapéutica.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Introducción

La actual interpretación fisiopatológica de la insuficiencia cardíaca (IC) se apoya en el "modelo neurohumoral" que considera que, la evolución de esta enfermedad, se debe al efecto deletéreo sobre el corazón de los dos mecanismos compensatorios fundamentales: el sistema adrenérgico (SA) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Curiosamente el tratamiento clásico habitual de primera línea de la ICC sistólica ignora en parte estos mecanismos. Los diuréticos, mejoran el estado hemodinámico pero, de hecho, pueden incluso aumentar los problemas neurohumorales; la

La espironolactona, añadida a dosis bajas al tratamiento estándar, ha demostrado disminuir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV.

Estas dosis inducen un riesgo aceptablemente bajo de hiperpotasemia incluso en asociación con IECAs.

La digoxina es utilizada en nuestro medio con una pauta subóptima probablemente por una infrautilización de la monitorización de niveles plasmáticos.

digoxina, reduce modestamente el tono adrenérgico cardíaco pero no afecta la historia natural de la enfermedad; los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECAs), atajan los efectos del SRAA pero sólo parcialmente y no afectan al sistema adrenérgico. Esto es debido, en parte, a que en la IC la sintomatología y la función miocárdica subyacente (que nos va a condicionar el pronóstico) se correlacionan mal. En los últimos años han aparecido fuertes evidencias de que la interrupción de los dos mecanismos compensadores (y deletéreos a largo plazo), puede mejorar sustancialmente el pronóstico y la mortalidad de estos pacientes. En este primer número, analizamos el papel de la espironolactona que, añadido al tratamiento con IECAs, bloquearía de manera mas efectiva el SRAA y en el próximo, el de los betabloqueadores que actuarían sobre el SA. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) han demostrado similares efectos neurohumorales y hemodinámicos que los IECAs pero los diferentes estudios a largo plazo publicados, no han encontrado beneficios, respecto a aquellos, en los síntomas ni en los acontecimientos cardíacos ni en la mortalidad de los pacientes (RESOLVD¹ ELITE II²). Por ello, aunque todavía hay ensayos en marcha que están evaluando esta variable (Val-HeFT, CHARM)³, los ARA-II actualmente sólo están recomendados en pacientes que no toleren los IECAs (tos o angioedema)⁴. Todavía está por definir su papel a largo plazo en combinación con IECAs y no serán objeto de esta revisión.

Parte I: Antagonistas de la Aldosterona: Espironolactona

Justificación fisiopatológica

En la insuficiencia cardíaca (IC) se produce un aumento de los niveles de aldosterona por dos mecanismos: a) aumento de la síntesis por la activación del SRAA y b) disminución de su aclaramiento por la reducción del flujo hepático que origina la IC congestiva⁵. Estos niveles elevados de aldosterona tienen efectos negativos sobre la progresión de la IC: 1) retención de agua y sodio lo que empeora la sobrecarga de volumen, 2) aumento de excreción de potasio y magnesio con hipokaliemia lo que puede originar arritmias y un mayor riesgo de muerte súbita y toxicidad digitalica, 3) activación simpática, inhibición parasimpática y disfunción de baroreceptores que aumentan el riesgo de arritmias por disminución de la recaptación de noradrenalina, 4) efecto miotóxico cardiovascular con inducción de citocinas y factores de crecimiento que originan un aumento en la síntesis de colágeno lo que deviene en fibrosis miocárdica (remodelación) y vascular (disminución de la capacitancia)^{5,6}. Esta fibrosis reduce la función sistólica y aumenta la rigidez del corazón lo que también disminuye la función diastólica y puede generar trastornos de la conducción intracardiaca con el consiguiente riesgo de arritmias por reentrada.

La utilización de IECAs no consigue, en tratamiento crónico, un bloqueo total de la síntesis de esta aldosterona extra, lo que se ha denominado "fenómeno de escape"⁷. Por un lado, a veces, se usan a dosis subóptimas, y por otro, la síntesis de aldosterona no depende tan sólo del SRAA sino también de otros mecanismos: El aumento de la concentración de potasio a nivel de túbulo renal estimula de manera directa la síntesis de aldosterona⁸ y, aquel aumento, es frecuente en la IC debido a la restricción de sodio y a los diuréticos o a los suplementos exógenos de potasio. También existe una liberación paracrina de aldosterona en el miocardio que podría jugar un papel en la remodelación cardíaca y que no es afectada por los IECAs. Por otra parte, hay evidencias de que cualquier circunstancia que provoque un aumento de la síntesis de renina (ejercicio, ortostatismo, restricción de sodio) puede superar el efecto de los IECAs. Por todo esto, parece plausible que la utilización de un antagonista de la aldosterona tendría efectos beneficiosos a corto y largo plazo en pacientes con IC⁹ al evitar el fenómeno de escape que se produce con los IECAs.

Ensayos clínicos

Que el hiperaldosteronismo de la IC puede reducirse con espironolactona se sabe hace mucho tiempo pero, la principal reticencia para su utilización en pacientes con IC, es el miedo a una excesiva retención de potasio cuando se administra en asociación con los IECAs. Para valorar este riesgo se realizó un ECC con 214 pacientes con IC en tratamiento con IECAs y un diurético de asa y potasemias normales que fueron randomizados a recibir placebo o espironolactona a diferentes dosis. El 24% de los pacientes que recibían 50 o más mg/día de espironolactona desarrollaron potasemias superiores a 5.5 mEq/L mientras que con dosis de 25 mg o 12.5 mg/día estas cifras se alcanzaban en un 13% y un 5%, cifras no mucho mayores que con placebo (5%)⁹. Estas dosis, de 25 mg o menos, apenas tienen efecto diurético pero parecen suficientes para contrarrestar los efectos de la aldosterona que conducen a fibrosis miocárdica y remodelación cardíaca.

Para confirmar estos efectos beneficiosos se puso en marcha un ECC de adecuado tamaño y rigor metodológico, el RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), que incluyó 1663 pacientes con IC grave, es decir, estadio IV de la clasificación de la NYHA o III que hubieran estado alguna vez en los últimos 6 meses en estadio IV y FE<35%. En el 54% la IC era de origen isquémico, todos tenían potasio <5 mEq/L y creatinina< de 2.5 mg/dL y recibían tratamiento estándar: todos estaban tratados con un diurético de asa, 95% un IECA, 75% digoxina y un 10% betabloqueadores. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir placebo o espironolactona 25 mg/día. Si el potasio se elevaba por encima del valor aceptado, 5.5 mEq/L, se disminuía la dosis a 25 mg/48 ho-

ras; si, siendo el potasio normal, se observaba progresión de la IC tras 2 meses de tratamiento, la dosis se subía a 50 mg/24 horas. La dosis media en el grupo de espironolactona fue de 26 mg/día.

El estudio fue interrumpido a los dos años (un año antes de lo previsto), al observarse que la mortalidad global (objetivo primario del ensayo) en el grupo tratado con espironolactona, era significativamente menor que en el grupo placebo (35% vs. 46%; RR 0.7; IC_{95%} 0.6-0.82) lo que motivaba la duda ética de mantener el grupo control con placebo. El beneficio se hizo aparente de forma precoz (a los 3 meses) y persistió durante todo el seguimiento, siendo similar para sujetos mayores y menores de 67 años, con o sin cardiopatía isquémica o insuficiencia renal leve-moderada y que tomasen o no digoxina. La espironolactona también mejoró la sintomatología de IC (mejora de la clasificación de NYHA 41% vs 33% en el grupo placebo) y redujo las hospitalizaciones en un tercio (RR 0.65; IC_{95%} 0.54-0.77). El número necesario de pacientes que hay que tratar cada año para evitar una muerte es de 20¹⁰.

A quién tratar

Actualmente se recomienda la adición de espironolactona a dosis de 25 mg/día en pacientes con IC avanzada (FE<35% y categoría III-IV de la NYHA) y con potasio <5 mEq/L y creatinina <2.5 mg/dL y que estén recibiendo tratamiento estándar con diurético, IECA, BB, digoxina, etc. Los parámetros bioquímicos mencionados deben ser monitorizados frecuentemente (en el RALES fue semanalmente las primeras 5 semanas, al 2º y 3º mes, trimestralmente hasta el año y cada 6 meses de aquí en adelante) y si aparece elevación moderada del potasio, se debe aumentar el intervalo a 48 horas y suspender la espironolactona si persiste la elevación.

Habitualmente consideramos deseable que hallazgos de esta magnitud, que pueden modificar el tratamiento de una enfermedad como la insuficiencia cardíaca, reciban confirmación en, al menos, otro, ensayo clínico importante. Debido a la no existencia de ensayos con resultados contradictorios, a la calidad del ensayo RALES y a sus contundentes resultados, la comunidad médica ha aceptado bastante generalmente, al menos en teoría, la introducción de la espironolactona como tratamiento habitual de la IC⁴⁻⁶. Las únicas críticas en cuanto a cuestiones de eficacia que

se han hecho al RALES es que los pacientes no recibían dosis óptimas de IECA (según los resultados de los ensayos con IECAs en la IC) pero lo cierto es que eran dosis muy similares a las que reciben este tipo de pacientes en la práctica. Actualmente no hay datos que avalen su utilización en pacientes con clase I-II de la clasificación de la NYHA¹¹.

Riesgos

La adición de espironolactona no está exenta de problemas: En el RALES, el grupo tratado con este fármaco presentó un incremento medio del potasio de 0.3 mEq/L y de la creatinina de 0.1 mg/dL, cifras que son estadísticamente significativas pero que los autores consideran clínicamente no relevantes. La incidencia de hiperkaliemia severa (>6 mEq/L) fue de 1% con placebo y del 2% con espironolactona, diferencias no estadísticamente significativas. Sin embargo, la práctica clínica no es una situación tan ideal y tan controlable como los ECC, por lo que es esperable que estas anomalías sean mayores en la práctica. Por ejemplo, si se usan dosis óptimas de IECAs, o en pacientes diabéticos que tienen tendencia a presentar un hipoaldosteronismo hiporeninémico y por ello, el riesgo de hiperkaliemia sería mayor. Por último, la edad media de la población de estudio del RALES era de 65±12 años, menor de la población real con IC y en la población muy anciana es frecuente el hipoaldosteronismo y la insuficiencia renal con cifras normales de creatinemia por lo que también el riesgo de hiperpotasemia sería mayor. Aunque en el RALES, los análisis por subgrupos en estos tipos de pacientes (diabéticos y >de 80 años) muestran que también en ellos se observa descensos del 30% de la mortalidad global, consideramos importante, extremar las precauciones en estos pacientes para evitar episodios de hiperpotasemia graves

En el RALES hubo más abandonos del tratamiento en el grupo de espironolactona, en gran parte, debido a la elevada incidencia (10%) de ginecomastia y/o dolor mamario. Esto no afecta los resultados pues el análisis se realizó por "intención de tratamiento". En cualquier caso hay que recordar que en dos años uno de cada 10 pacientes tratados referirá dolor mamario/ginecomastia (cifra considerable) pero uno de cada 10 tratados evitará morir.

BREVES, BREVES...

Uno de los principios básicos de la farmacovigilancia (de hecho la principal justificación de esta actividad) es que los medicamentos recién comercializados, no siempre son más seguros que los más antiguos, sino que tan sólo lo parecen por tener una

menor experiencia de uso. La historia está llena de ejemplos de medicamentos que al comenzar a ser utilizados en amplias poblaciones presentan efectos indeseables infrecuentes pero posiblemente graves. El caso reciente de la cerivastatina es un ejemplo

más de la necesidad de ser cautos antes de incorporar de manera rutinaria a nuestra prescripción los medicamentos con escasa experiencia de uso, sobre todo cuando tenemos alternativas con una más amplia y adecuada evidencia de su favorable relación beneficio/riesgo.

La mayoría de los fármacos que monitorizamos (especialmente digoxina y antiépilépticos) tienen un rango terapéutico que, suele estar definido para el **nivel en el valle**, esto es, el punto más bajo de la característica fluctuación de los niveles plasmáticos. Para obtener este valor la extracción de sangre debe hacerse justo antes de la próxima toma y es importante tener en cuenta este hecho al solicitar determinación de niveles plasmáticos pues, de otra forma la interpretación es complicada siempre y en ocasiones, inútil. Por otro lado conocer los factores que, en ese paciente, pueden alterar la respuesta al fármaco (interacciones, valores bioquímicos y clínicos, tiempo de tratamiento, etc.) que se monitoriza es decisivo para hacer un informe clínico útil sobre niveles plasmáticos, sobre todo con valores cerca de los límites, por lo que es importante cumplimentar todos los apartados de la solicitud.

En la base de datos de monitorización de niveles plasmáticos del servicio de Farmacología Clínica hay 864 informes de **digoxina**. De ellos 303 (35%) eran niveles infraterapéuticos y 11.7% estaban por encima del rango terapéutico, es decir, sólo un 53.3% de los pacientes tenía un nivel dentro del rango terapéutico. En nuestra opinión, esto refleja la clásica prudencia que siempre hemos tenido para evitar la intoxicación digitalica, pero también pone en evidencia que gran número de pacientes no se está be-

neficiando de un medicamento prescrito. Por otra parte, esto puede ser una infraestimación del problema en la población general pues sería lógico pensar que, en pacientes donde no se determinan los niveles de digoxina, el control sería todavía peor.

Por último un par de ejemplos que nos hacen pensar. Recientemente se ha comercializado un preparado que contiene dos comprimidos de 750 mcg de **levonorgestrel** para su utilización como contraceptivo postcoital (uno cada 12 horas) al precio de 3191 pts. También disponemos, en nuestro mercado, de varios preparados que contienen 21 pastillas de 250 mcg de levonorgestrel para su utilización como contraceptivos monofásicos al precio de 292 pts. Si tenemos en cuenta que la indicación de contracepción postcoital, no ha precisado de investigación específica actual, el tributo por el fallo del método contraceptivo habitual parece un poco exagerado. La solución para el usuario parece obvia... También llama la atención que un fármaco antidepresivo disponible en EEUU, Reino Unido, Italia, Suiza, Holanda, etc, el **bupropión** (comprimidos retard de 150 mg) a un precio similar a otros antidepresivos tetracíclicos (alrededor de 2000 pts) y con una larga lista de efectos indeseables, se haya comercializado en nuestro país (julio del 2000) como tratamiento de ayuda en la deshabituación tabáquica (comp retard de 150 mg) al precio de 12.744 pts. , eso sí, con otro nombre y otro formato. Es importante recalcar que este efecto favorable en la deshabituación tabáquica no es específico del bupropión, ya que hay al menos dos ensayos clínicos (los mismos que con bupropión) con efecto favorable para nortipilina, otro antidepresivo disponible en nuestro país.

Referencias bibliográficas

- 1.- RESOLVD Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999;100:1056-64
- 2.- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, y cols. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomized trial. The Losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- 3.- Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:342-352.
- 4.- Jamali AH, Tang WHW, Khot UN, Fowler MB. The role of angiotensin receptor blockers in the management of chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:667-672.
- 5.- Editorial Aldosterone and apironolactone in heart failure. *NEJM* 1999;341:753-5.
- 6.- Richards AM, Nicholls MG. Aldosterone antagonism in heart failure. *Lancet* 1999;354:789-80.
- 7.- Struthers Ad. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
- 8.- The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
- 9.- The Rales Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *NEJM* 1999;341:709-17.
- 10.- Prescrire Redaction. Spironolactone et insuffisance cardiaque sévère. *La Revue Prescrire* 2000;20:370.