

## ¿Se necesitan más fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca? Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica clínica

Jordi Soler-Soler

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El mal pronóstico que tiene la insuficiencia cardiaca obliga al uso apropiado de los fármacos que han demostrado beneficio. Para obtener el mejor resultado es necesaria la asociación de varios de ellos, pero el pronóstico sombrío que, en el mejor de los casos, sigue teniendo la insuficiencia cardiaca justifica la creación de nuevos fármacos. Éstos deberán tener unas acciones terapéuticas distintas de los fármacos actualmente recomendados, y actuar sobre alteraciones distintas de las neurohormonales dependientes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático.

En cualquier caso, el tratamiento de un determinado enfermo requerirá de un juicio clínico personalizado, sobre todo cuando la mayor parte de ellos (mayores de 70 años, función sistólica conservada y con morbilidad asociada importante) no están representados (y probablemente, por limitaciones metodológicas, no lo estarán nunca) en los ensayos controlados sobre los que se basan las guías de práctica clínica actuales.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardiaca. Pronóstico. Ensayos clínicos.*

### **Do We Need More Drugs to Treat Heart Failure? Differences Between Clinical Trials and Clinical Practice**

Because heart failure has a poor prognosis, it is essential that drugs with proven benefits are used in the appropriate manner. In most patients, the best results are obtained using a combination of drugs. However, as long-term prognosis remains poor even in the most favorable cases, the development of new drugs is warranted. These drugs should target pathophysiological mechanisms other than those influenced by current drugs, which act on the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems.

Nevertheless, each patient must be treated as an individual, especially as the majority have clinical characteristics (e.g., age over 70 years, preserved left ventricular function, or significant comorbid conditions) that were not (and because of methodological limitations probably never will be) represented in the controlled trials on which current guidelines are based.

**Key words:** *Heart failure. Prognosis. Clinical trials.*

### **PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

A pesar de los avances en el manejo de la insuficiencia cardiaca, sobre todo con la introducción de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores beta que inhiben parcialmente las alteraciones neurohormonales propias de la insuficiencia cardiaca, la mortalidad sigue siendo muy alta en las series poblacionales. Así, la mortalidad es superior al 40% en los enfermos que ingresan en un hospital por insuficiencia cardiaca<sup>1,2</sup>. Por ello, se ha sugerido, con razón, que los enfermos con insuficiencia

cardiaca tienen un peor pronóstico que muchas neoplasias<sup>3</sup>.

Hasta fecha relativamente reciente, los cardiólogos no tenían conciencia plena de este pronóstico tan malo, pues la mayoría de los ensayos (excepto el CONSENSUS I) sobre los que se basa el uso actual de los fármacos incluye poblaciones con una mortalidad mucho más baja el primer año (5-15%). Por otra parte, los cardiólogos no acostumbran a atender, sobre todo si trabajan en hospitales secundarios o terciarios, el gran volumen de enfermos con insuficiencia cardiaca, que no están atendidos, por otra parte, en su mayoría, en este tipo de hospitales, y los que lo están ven preferentemente a médicos no cardiólogos. Incluso, las polivalentes unidades de insuficiencia cardiaca no son del todo representativas de estos pacientes.

La situación real de la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca obliga a que los sistemas de sa-

Correspondencia: Dr. J. Soler-Soler.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jsoler@vhebron.net

lud hagan un esfuerzo adicional muy importante para controlar lo que se ha llamado la «epidemia del siglo XX», y es evidente que un enfoque puramente farmacológico de estos enfermos no logrará mejorarlos o, por lo menos, retrasar significativamente su evolución. Un último punto que debe considerarse es que esta lucha pueda no verse, en el mejor de los casos, seguida de un éxito brillante. Dado que la vida tiene un límite, se puede pensar que, en un futuro no muy lejano y en los países desarrollados, uno de los modos más frecuentes de defunción sea el fallo definitivo del sistema cardiovascular, en forma de insuficiencia cardiaca.

## NECESIDAD DE NUEVOS FÁRMACOS

Con las limitaciones antes apuntadas, queda mucho margen para mejorar el mal pronóstico de la insuficiencia cardiaca. La primera estrategia que se ha de seguir es implementar en la práctica diaria el uso rutinario de los fármacos que han demostrado claro beneficio; este obvio enfoque está lejos de la realidad, tal y como demuestra el último Euro Heart Survey<sup>4</sup>. Aun en el mejor de los casos, el tratamiento farmacológico actual tiene importantes limitaciones, ya que no «cura» el síndrome, sino que retrasa su progresión. La cuantía de este beneficio es difícil de estimar en cuanto a retraso de la muerte, pero probablemente ni los IECA ni los bloqueadores beta la retrasan más allá de 18 meses<sup>5</sup>.

Por todo ello, la búsqueda de nuevos fármacos para alargar la vida (o mejorar su calidad, sin acortarla) está plenamente justificada. La gran frustración actual es que la mayoría de los nuevos fármacos estudiados en los últimos años, con un perfil teóricamente beneficioso, han demostrado, en el mejor de los casos, sólo ventajas marginales, y es frecuente la interrupción de los ensayos correspondientes por aumento de la mortalidad<sup>6</sup>. La gran mayoría de estos fármacos eran moduladores de la disregulación neurohormonal característica de la insuficiencia cardiaca, lo que ha llevado a muchos investigadores a preguntarse si esta vía terapéutica está agotada<sup>6,7</sup>.

Por ello, los nuevos fármacos apuntan a otras dianas terapéuticas como, por ejemplo, la inhibición de las metaloproteinasas<sup>8</sup> o el efecto de la talidomida<sup>9</sup> o de la testosterona (en varones)<sup>10</sup> con independencia del hipotético papel que pueda desempeñar la regeneración miocárdica con células madre.

## COMBINACIÓN DE FÁRMACOS: EFECTO BENEFICIOSO Y POSIBLE INTERACCIÓN ADVERSA

El máximo beneficio terapéutico se logra con la combinación de fármacos. Así, todas las guías de práctica clínica actuales coinciden en que, además de los diuréticos cuando hay retención hídrica, todos los en-

fermos deben recibir, a dosis «plenas» (las alcanzadas en los correspondientes ensayos clínicos), inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y bloqueadores beta. Dado que, como ya hemos comentado, esta estrategia se acompaña de unos resultados subóptimos, se ha intentado obtener beneficios adicionales con la adición de otros fármacos neuromodulares, y se ha pasado del clásico tratamiento «doble» (IECA más bloqueador beta) al tratamiento «triple» (IECA más bloqueador beta más bloqueadores del receptor T<sub>1</sub> de la angiotensina II o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]), o IECA más bloqueador beta más antialdosterónicos), o al tratamiento «cuádruple» (IECA más bloqueador beta más ARA-II más antialdosterónicos).

El estudio CHARM Añadido<sup>11</sup>, con 2.548 enfermos, ha demostrado que con la adición de candesartán a captopril u otros IECAS (100%) y bloqueador beta (55%) se obtenía un beneficio adicional (el 42,3 frente al 37,9 del grupo tratado con candesartán) sobre la variable principal (muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca) estadísticamente significativo (0,011). Asimismo, este estudio despejó las dudas creadas por los estudios ELITE II<sup>12</sup> y Val-Heft<sup>13</sup> sobre el efecto no favorable de la asociación IECA más ARA-II con bloqueadores beta; al contrario, puso de manifiesto que la esta asociación triple es beneficiosa. Por ello, tanto las guías europeas<sup>14</sup> como americanas<sup>15</sup> del manejo de la insuficiencia cardiaca crónica recomiendan su uso tanto para disminuir la mortalidad (clase IIa, nivel evidencia B) como para reducir ingresos hospitalarios (clase I, nivel de evidencia A).

Un mayor grado de inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona conlleva tener siempre en cuenta una mayor incidencia de efectos secundarios, fundamentalmente, en relación con una mayor disfunción renal e hipotensión. Por ello, esta beneficiosa asociación sólo se debe indicar si se puede hacer un control periódico adecuado de la función renal. Ello no debe ser un obstáculo para implementarla en enfermos que con el tratamiento clásico no están estables o siguen sintomáticos. El estudio CHARM Añadido<sup>11</sup> y el estudio RALES<sup>16</sup> han ilustrado claramente esta situación.

## LOS ENSAYOS CLÍNICOS NO SON REPRESENTATIVOS DE LA POBLACIÓN EN TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA DIARIA

Los ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego son el mejor instrumento para demostrar la eficacia de un medicamento. Para ello, los criterios de inclusión y exclusión de enfermos deben ser rigurosos; de otro modo no se pueden obtener grupos comparables. Este rigor metodológico comporta, necesariamente, que la población estudiada sólo represente, en el mejor de los casos, un 25-30% de la población con insuficiencia cardiaca atendida en la práctica clínica diaria. La tabla 1 muestra

**TABLA 1. Diferencias en clase funcional, edad, sexo y pronóstico entre los enfermos incluidos en los ensayos clínicos (CONSENSUS, SOLVD-T, V-HeFT-II, SOLVD-P, Carvedilol US, DIG, CIBIS-II, MERIT, RALES) y en la comunidad (Scottish-wide retrospective cohort study)<sup>2</sup>**

	NYHA	N	Edad media (años)	Mujer	Mortalidad el primer año
Ensayos clínicos	I-IV	24.049	62	19%	5-25%
Scottish-wide Retrospective Cohort Study	II-IV	66.547	75	53%	45%

las diferencias demográficas y pronósticas que existen entre la población incluida en los ensayos más importantes y la población comunitaria con insuficiencia cardiaca, tanto en un estudio hospitalario estrictamente controlado<sup>1</sup> como en otro estudio comunitario muy amplio<sup>2</sup>.

Hay 2 tipos de pacientes (enfermos con función sistólica preservada y enfermos con edad superior a 70-75 años) que son el paradigma de la disociación existente entre la población de los ensayos clínicos y la población real. El estudio CHARM Preservado<sup>17</sup> ilustra perfectamente el primer aspecto; en este ensayo se incluyó a 3.025 enfermos con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección conservada (superior a 40%), pero la edad media de la población estudiada (67 años) era claramente inferior a la habitual en esta población en la práctica diaria (superior a 75 años) y, sobre todo, el pronóstico de la población seleccionada fue muy bajo (el 12% de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca al año frente al 30-45% en la población no seleccionada). Asimismo, el estudio SENIORS<sup>18</sup> fue diseñado para estudiar expresamente a la población «vieja» (superior a 70 años); aunque se incluyó a 2.128 con una edad media de 76 años, el pronóstico de la población incluida fue muy favorable (10% de muertes al año), lo que indica que no se había logrado incluir a los enfermos «estándar». La problemática de la edad es todavía más seria cuando se consideran series comunitarias, pues el «mundo real de la insuficiencia cardiaca» (edad superior a 75 años, con importante comorbilidad) está escasamente representado en los ensayos clínicos. El análisis de Masouidi et al<sup>19</sup> muestra que de 20.388 enfermos mayores de 64 años dados de alta sólo el 13 y el 18% cumplían los criterios de inclusión de los estudios MERIT-HF (metoprolol) y SOLVD (enalapril), respectivamente.

Por todo ello, el tratamiento de la mayor parte de los enfermos con insuficiencia cardiaca no puede basarse únicamente en resultados de ensayos clínicos controlados, ya que no existen ensayos auténticamente representativos de esta heterogénea población. El juicio clínico individualizado, junto con la información de los ensayos clínicos de poblaciones afines, debe ser la base de un tratamiento racional, ya que las guías de práctica

clínica proporcionan un marco para la práctica clínica y la enseñanza, pero no son un sustituto del conocimiento del experto<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Permyer-Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:571-8.
2. MacIntyre K, Capewell S, Stewart JWT, Chalmers J, Boyd A, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102:1126-31.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2001;3:315-22.
4. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte OP, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, et al. Under utilization of evidence based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure J. 2005;26:2706-13.
5. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13.
6. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1606-10.
7. Orn S, Dickstein K. Neurohormonal inhibition in heart failure, is there a limit. *Eur Heart J.* 2003;24:1705-6.
8. Peterson JT. Matrix metalloproteinase inhibitor development and the remodeling of drug discovery. *Heart Fail Rev.* 2004;9:63-79.
9. Gullestad L, Ueland T, Fjeld JG, Holt E, Gundersen T, Breivik K, et al. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2005;112:3408-14.
10. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, Ven Beek EJR, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006;27:57-64.
11. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
12. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-7.
13. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
14. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-40.
15. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1116-43.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

17. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; for the CHARM Investigators. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
18. Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; on behalf of the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
19. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003;146:250-7.
20. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komadja M, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: reply [carta]. *Eur Heart J*. 2005;26:2473-4.