

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda: Revisión de las nuevas guías



Uri Elkayam, MD

Profesor de Medicina
Director, Programa de Insuficiencia Cardíaca
University of Southern California Facultad de
Medicina
Los Angeles, California
elkayam@usc.edu

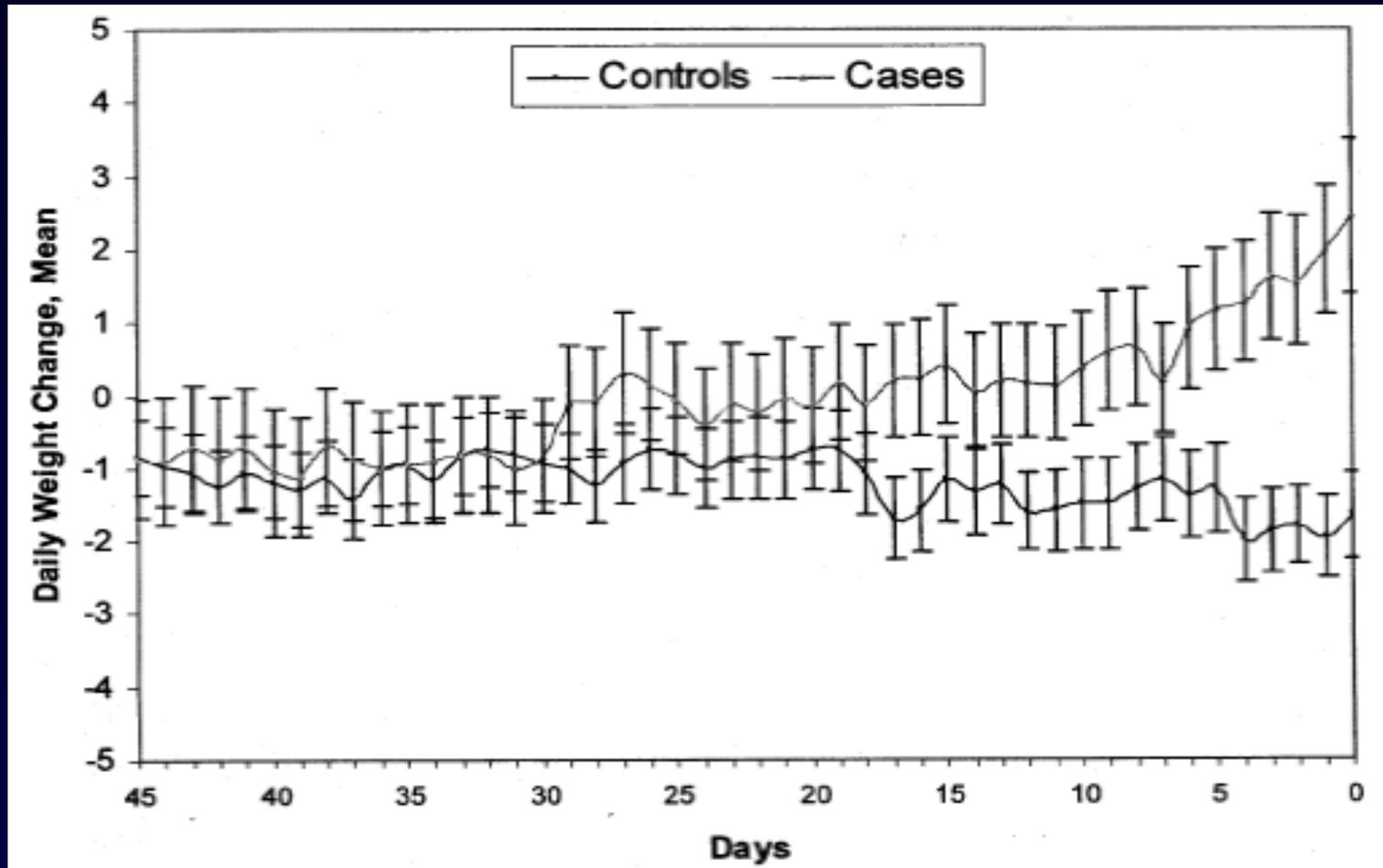
Síndromes de IC aguda: Problemas de salud pública

- Más de 1.000.000 de hospitalizaciones en los Estados Unidos en 2004 y una cantidad similar en Europa
- Estas hospitalizaciones son responsables de más del 75% de los 46 mil millones de dólares gastados en IC por año
- Y tienen un efecto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias

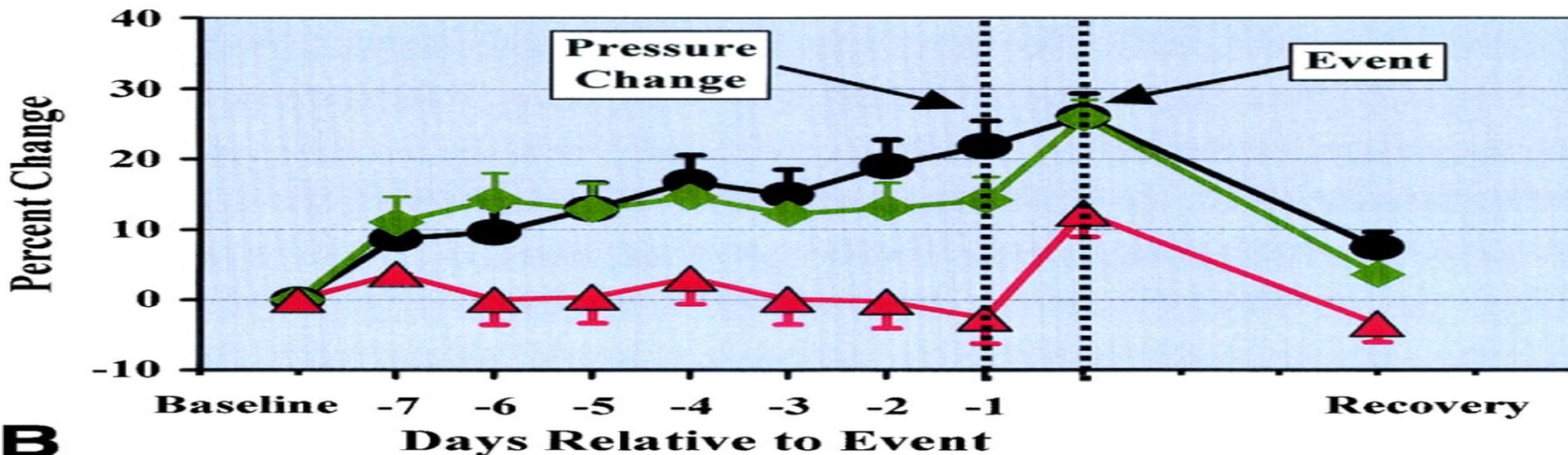
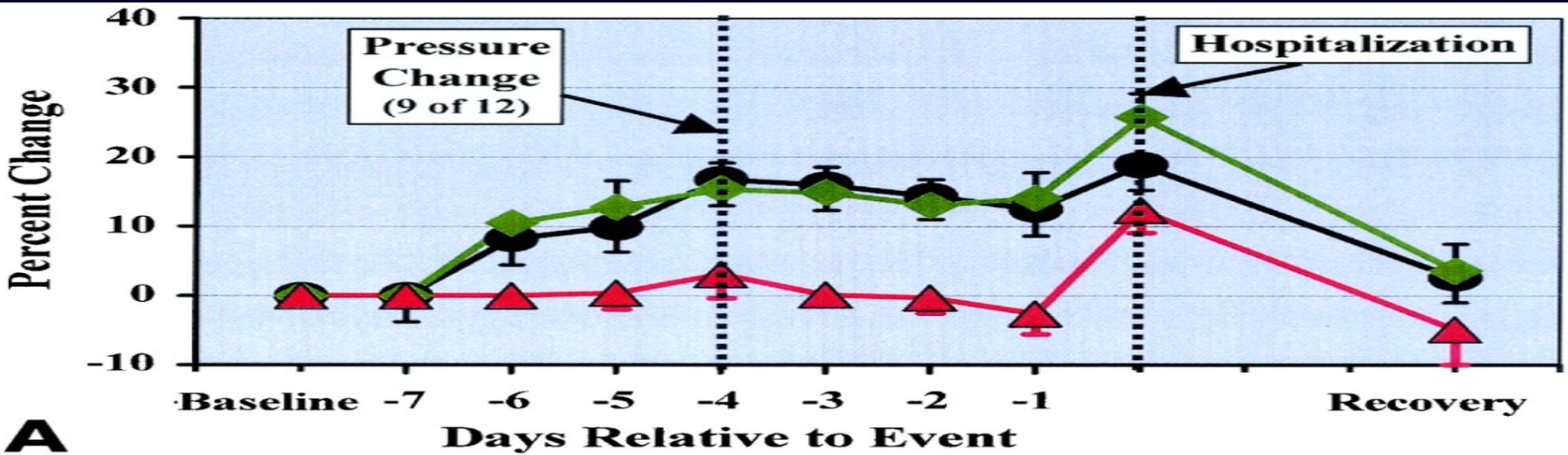
Síndromes de IC aguda: Clasificación clínica

- **Grupo 1:** agravamiento de IC crónica ya sea con función sistólica del VI reducida o preservada (80%)
- **Grupo 2:** IC avanzada con disfunción sistólica del VI severa (bajo gasto cardíaco - 10%)
- **Grupo 3:** IC aguda: aumento súbito de la TA, IM, arritmias (10%)

Cambios del peso corporal que preceden a la hospitalización por IC



Cambios en la presión diastólica arterial pulmonar antes de hospitalización (Adamson et al JACC 2003:41:565)



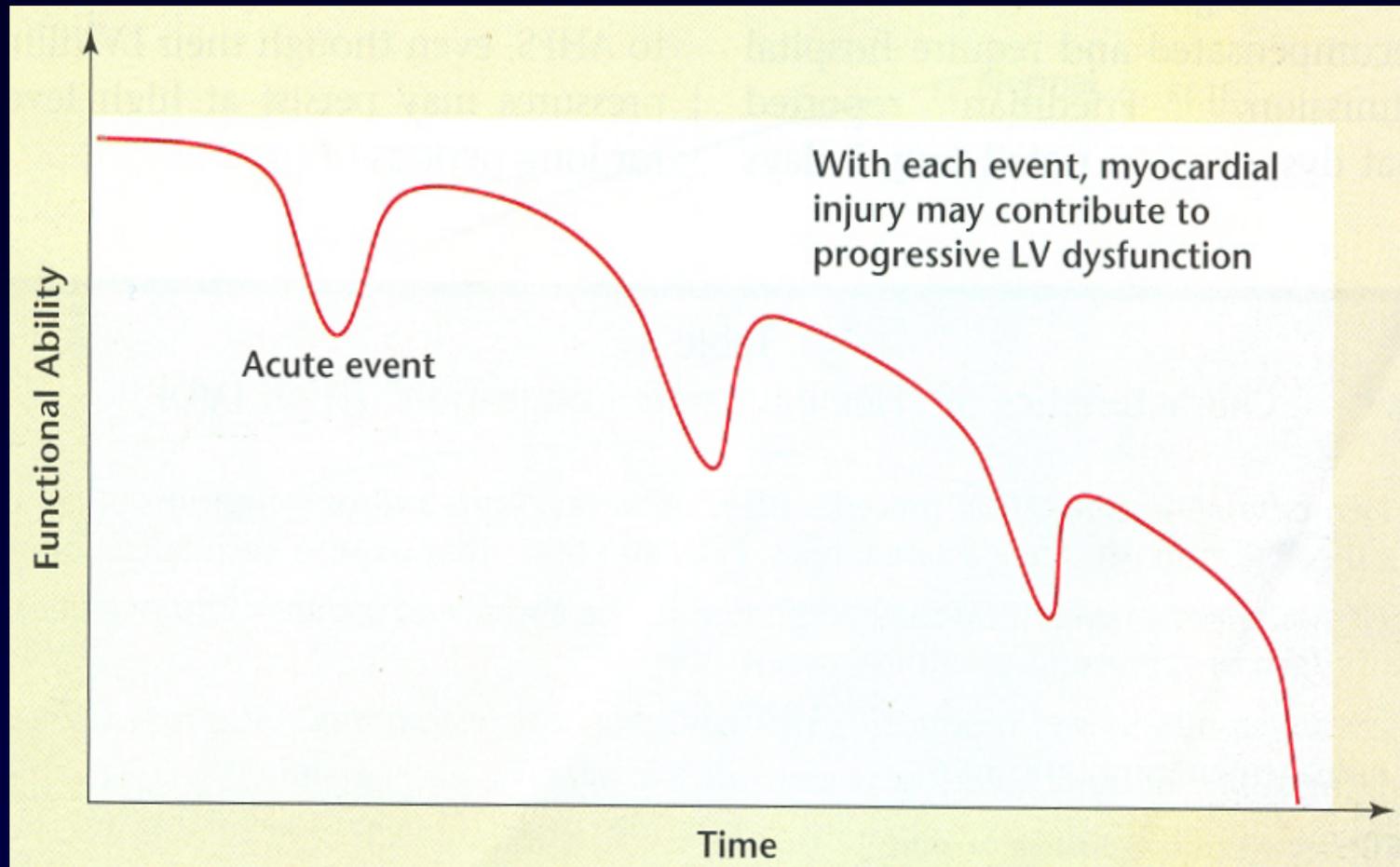
Efectos deletéreos de la elevada presión de llenado del VI

- Isquemia subendocárdica/necrosis (↓ perfusion central, ↑ FC) especialmente con miocardio hibernado (↑ troponina)
- Agravamiento de la Función sistólica y diastólica del VI
- Umbral más bajo para las arritmias
- Cambio en la forma del VI (esférico) → ↑ IM e IT*
- Flujo sanguíneo renal e índice de filtración glomerular disminuidos**
- *Insuficiencia mitral y tricuspídea

**Firth JD et al. *Lancet*. 1988;1033-1034.

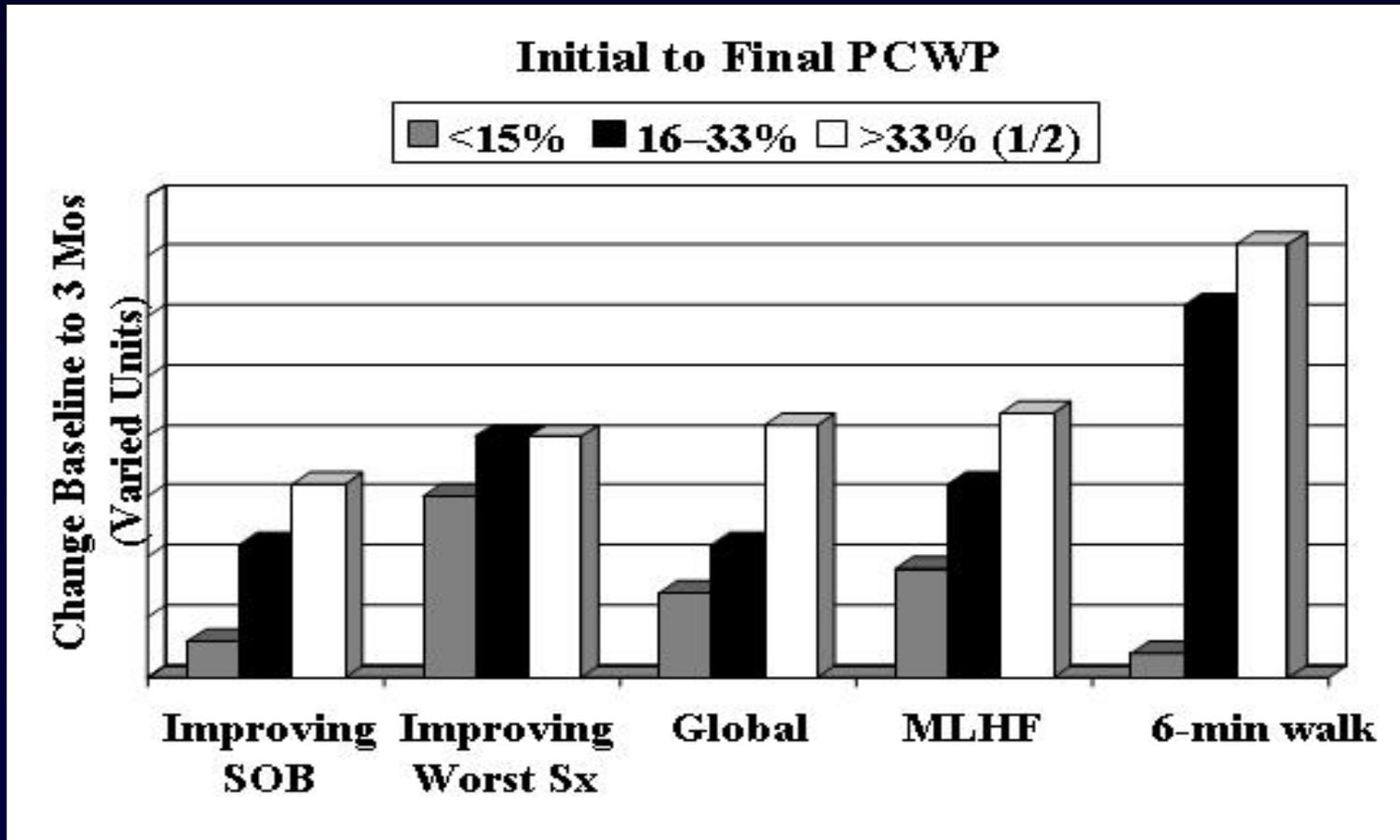
Filippatos G et al. *Am J Physiol*. 1999;277:H445-H451.

Episodios de exacerbación aguda de insuficiencia cardíaca



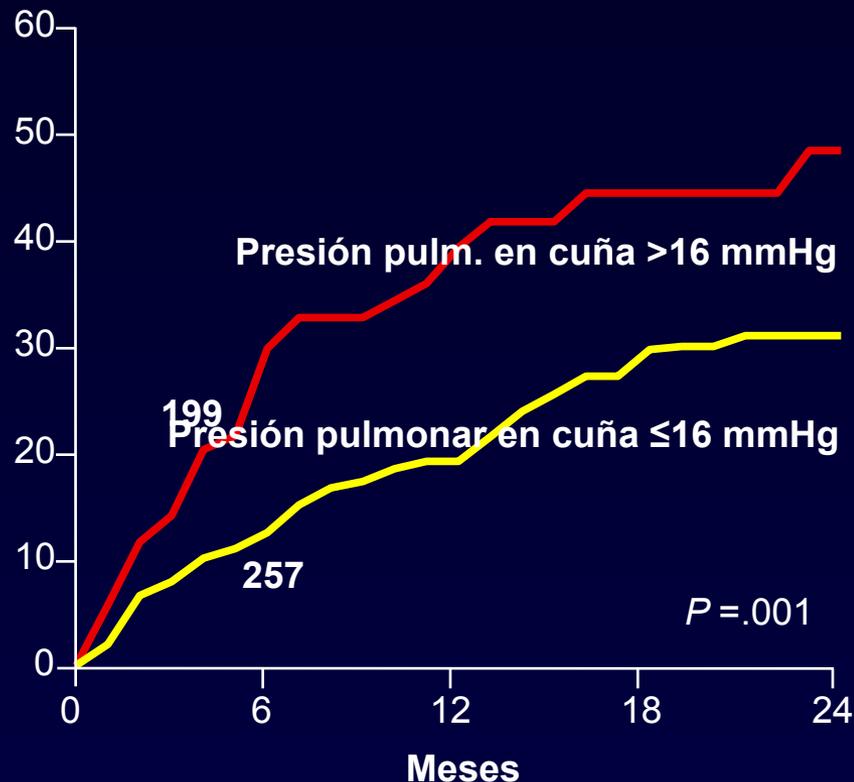
Los episodios de exacerbación aguda de insuficiencia cardíaca contribuyen a la progresión de la IC. LV, ventrículo izquierdo. Adaptado con permiso de Gheorghiade M et al. *Rev Cardiovasc Med.* 2006;7(supl 1):S12-S24.

La reducción de presiones de llenado durante la hospitalización predice la reducción sostenida de síntomas de IC

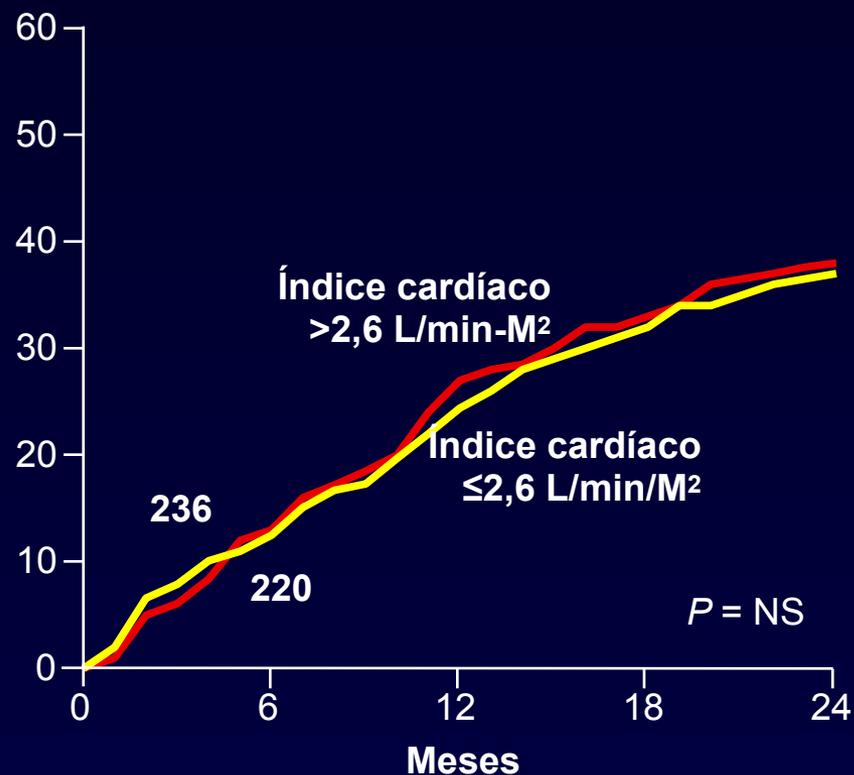


La respuesta precoz de la presión pulmonar en cuña pero no el índice cardíaco, predice la mortalidad posterior en la IC avanzada

Riesgo de mortalidad total (%)



Riesgo de mortalidad total (%)



Medición hemodinámica final en 456 pacientes con IC avanzada luego de terapia vasodilatadora individualizada
Fonarow GC et al. *Circulation*. 1994;90:1-488.

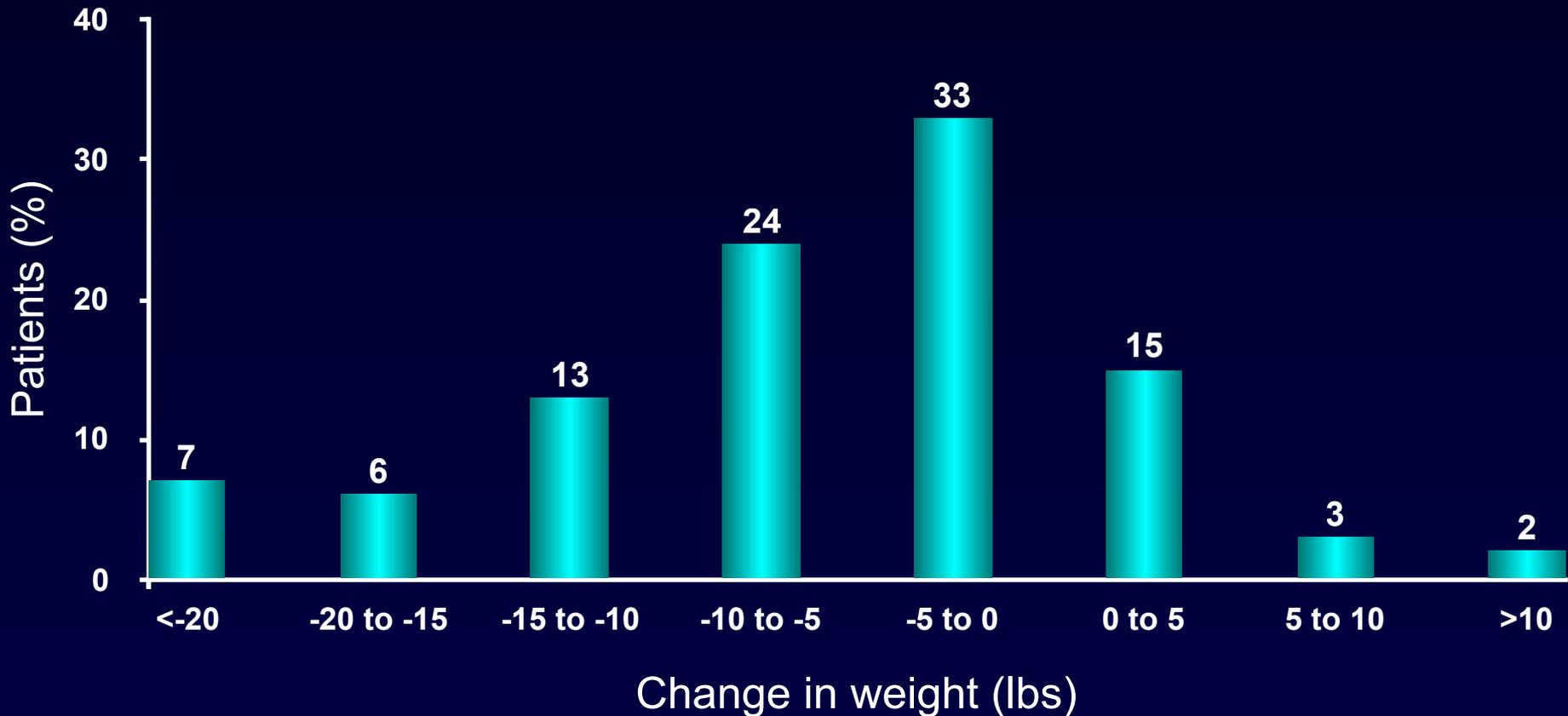
IC aguda descompensada - Tratamiento

- Diuréticos.
- Vasodilatadores.
- Inodilatadores.
- Ultrafiltración.

Guías de práctica de la HFSA 2006: Diuréticos

- Recomendados en dosis capaces para producir diuresis de un nivel suficiente para **lograr una volemia óptima y alivio de los signos y síntomas de congestión**, sin inducir una reducción excesivamente rápida del volumen IV, que puede resultar en **hipotensión** sintomática y/o **función renal agravada**.(C)

Muchos pacientes no tienen pérdida de peso, o muy poca durante la hospitalización



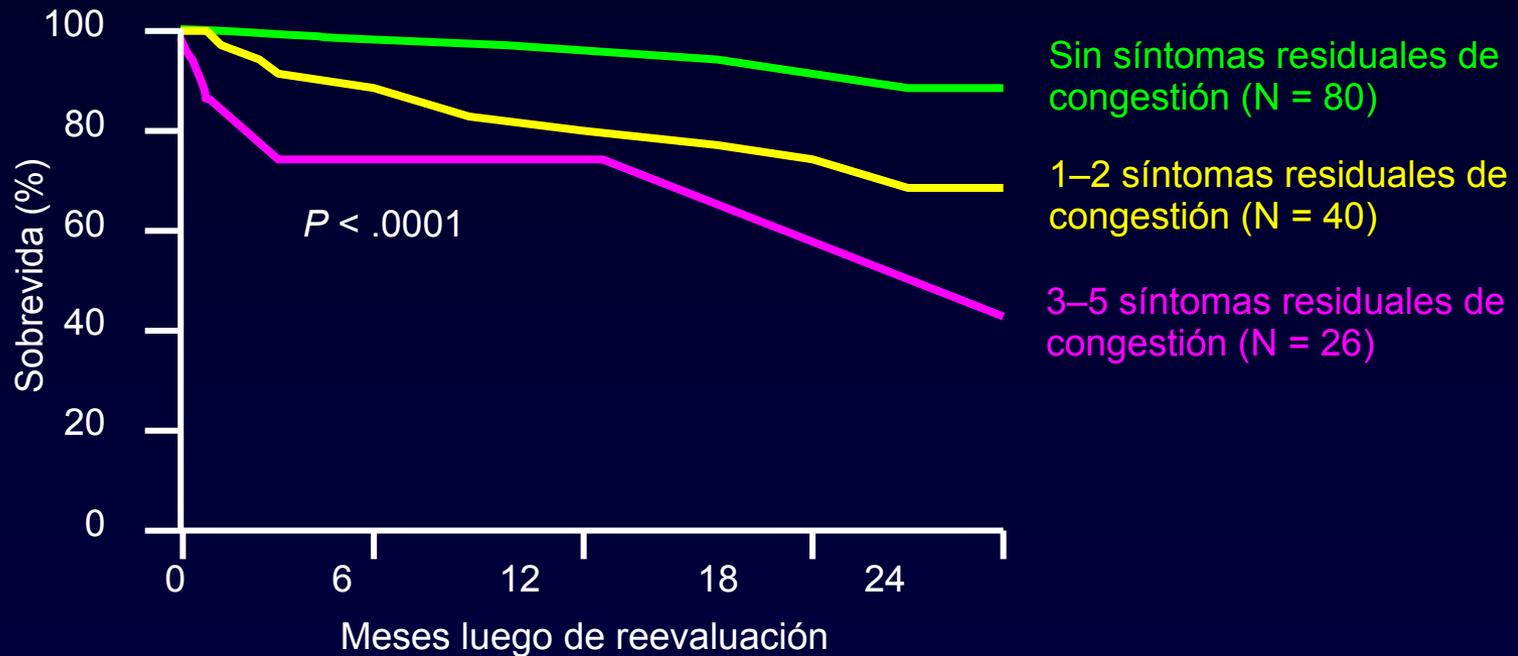
Guías de práctica HFSA 2006: Diuresis – ¿Cuánto y qué tan rápido?

Edema de origen cardíaco

	Volumen extracelular (mL/kg)	Volumen plasmático (mL/kg)	Filtración glomerular (mL/min/1,73/m ²)	Flujo plasmático renal (mL/min/1,73 m ²)
Pacientes	301±24	58 ±3	65 ± 8	140 ± 25
Controles	227 ± 13	43 ±3.0	99 ± 2	479 ± 19
Valor P	.035	.012	.01	.009

Volumen extra ~ 85 ml/kg o ~ 6,0 L por 70 kg

La ausencia de congestión post-alta se asocia con un mejor pronóstico



Síntomas de congestión: ortopnea, distensión venosa yugular, aumento de peso ≥ 1 kilo en una semana, necesidad de aumentar la dosis de diuréticos, edema en las piernas

Objetivos primarios y secundarios, ultrafiltración vs. diuresis estándar en el UNLOAD

Objetivos 48 horas	Ultrafiltración	Diuresis	<i>P</i>
■ Pérdida de peso, objetivo primario (promedio de kg)	5,0, n=83	3,1, n=84	.001
■ Puntaje de disnea, objetivo primario (promedio)	6,4, n=80	6,1, n=83	.35
■ Pérdida de fluidos netos (promedio de L)	4,6	3,3	.001
■ K<3,5 mEq/L (%)	1	12	.018
■ Necesidad de drogas vasoactivas (%)	3	13	.015

Objetivos primarios y secundarios, ultrafiltración vs. diuresis estándar en el UNLOAD

Objetivos 90 días	Ultrafiltración	Diuresis	P
■ Rehospitalización (%)	18	32	.022
■ Días de rehospitalización (promedio)	1,4	3,8	.022
■ Visitas no programadas al consultorio/sala de emergencias (%)	21	44	.009

Costanzo et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007

INSUFICIENCIA CARDÍACA

DISFUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA DEL VI

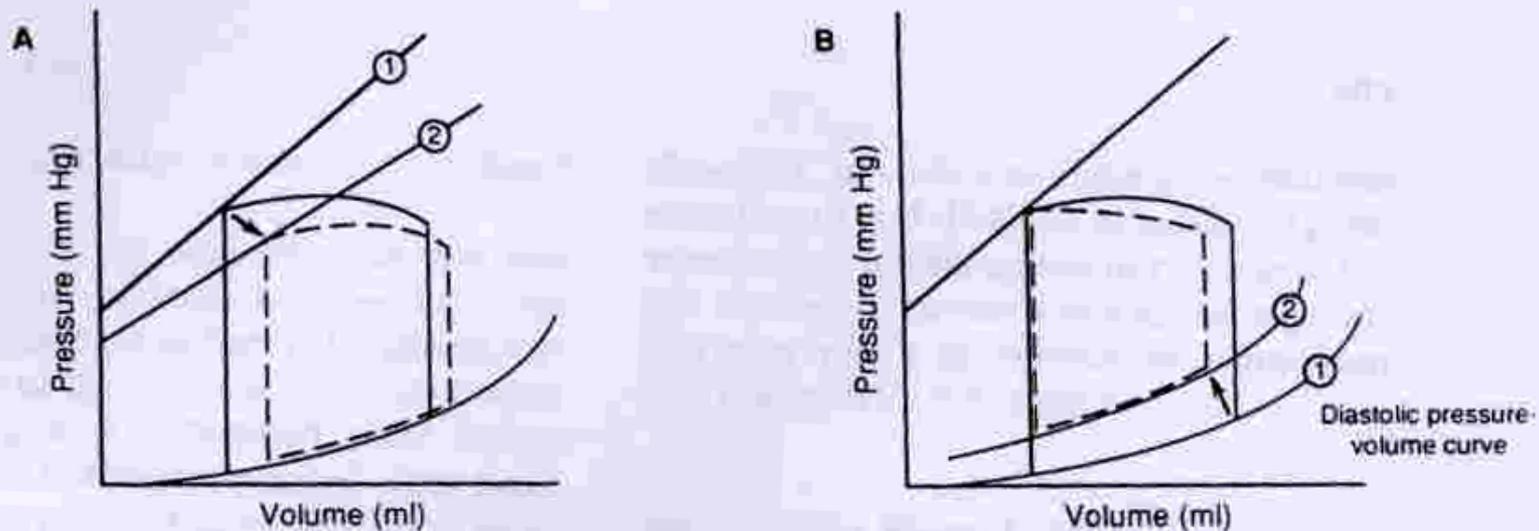
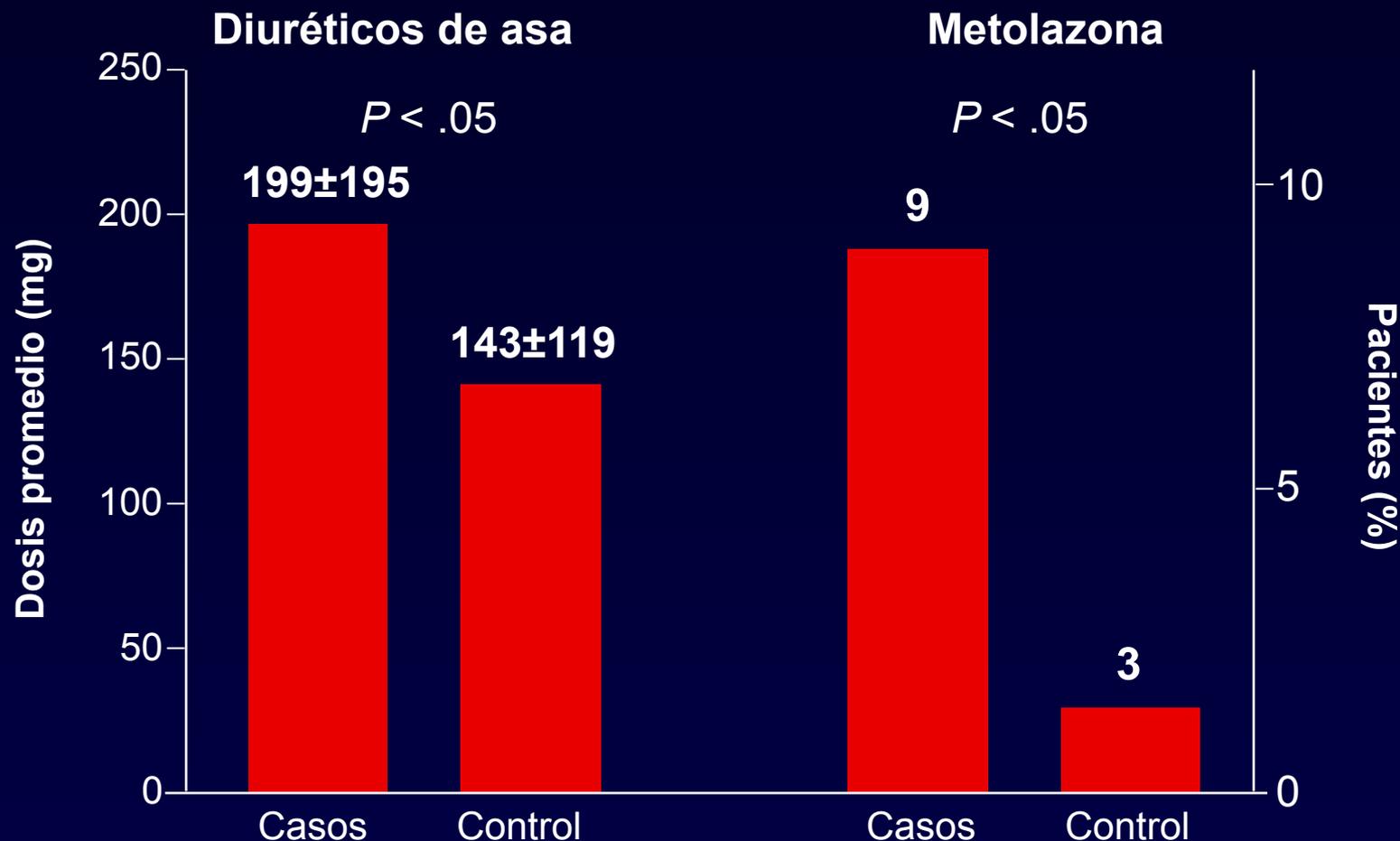


Figure 9.7. **A.** The normal pressure-volume loop (solid line) is compared with one demonstrating systolic dysfunction (dashed line). In systolic dysfunction due to decreased cardiac contractility, the end-systolic pressure-volume relation is shifted downward and rightward (from line 1 to line 2). As a result, the end-systolic volume (ESV) is increased (arrow). As normal venous return is added to the greater than normal ESV remaining in the ventricle, there is an obligatory increase in the end-diastolic volume (EDV) and pressure (preload), which serves a compensatory function by partially elevating stroke volume towards normal via the Frank-Starling mechanism. **B.** The pressure-volume loop of diastolic dysfunction due to increased stiffness (decreased compliance) of the ventricle (dashed line). The passive diastolic pressure-volume curve is shifted upward (from line 1 to line 2) such that at any diastolic volume, the ventricular pressure is greater than normal. The result is a decreased EDV (arrow) because of reduced filling of the stiffened ventricle, at a higher than normal end-diastolic pressure.

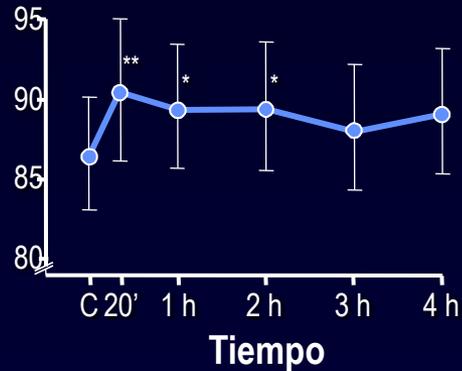
**Diuréticos en IC aguda
descompensada:
Cómo usarlos**

Relación entre los diuréticos y una función renal agravada en la IC descompensada

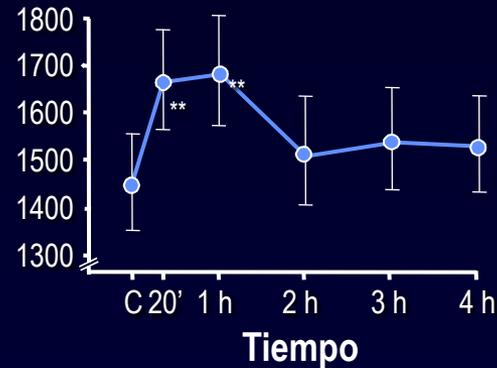


Furosemida IV: Efectos agudos

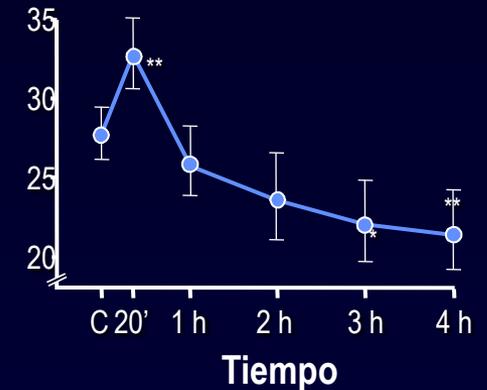
Frecuencia cardíaca



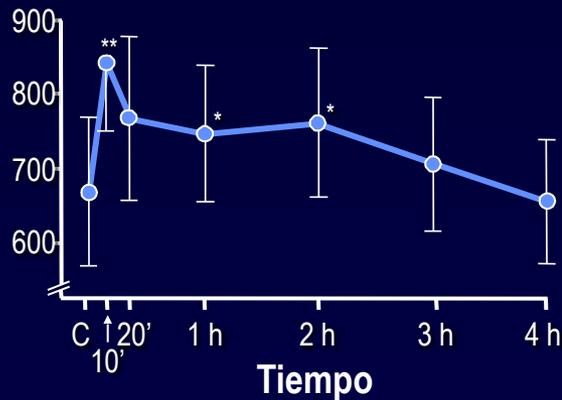
RVS



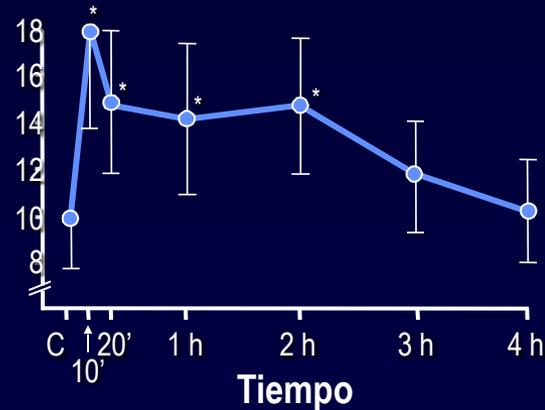
Presión de llenado del VI



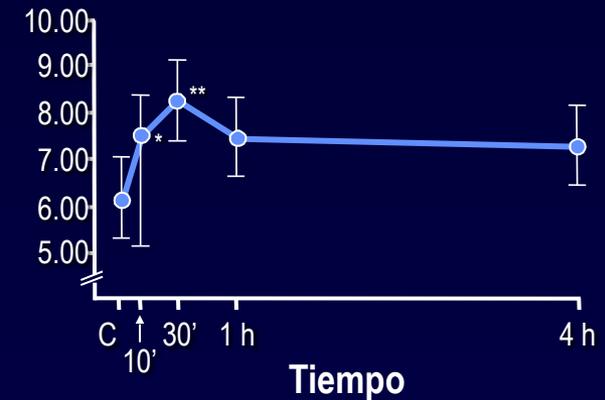
Niveles de norepinefrina en plasma



Actividad de renina plasmática



Niveles de AVP en plasma

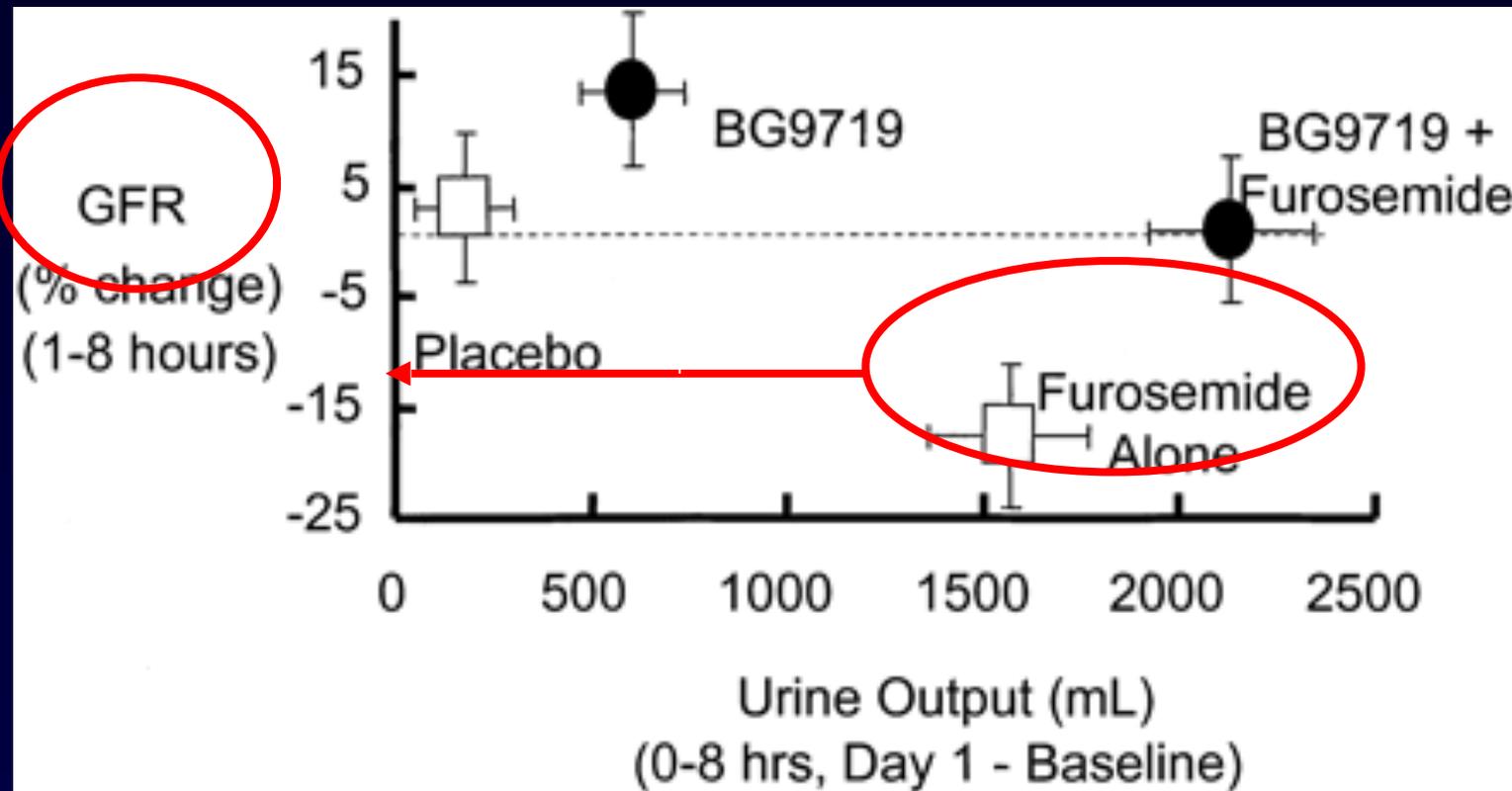


* $P < .05$

** $P < .01$

Antagonistas de adenosina A1 en la ICC

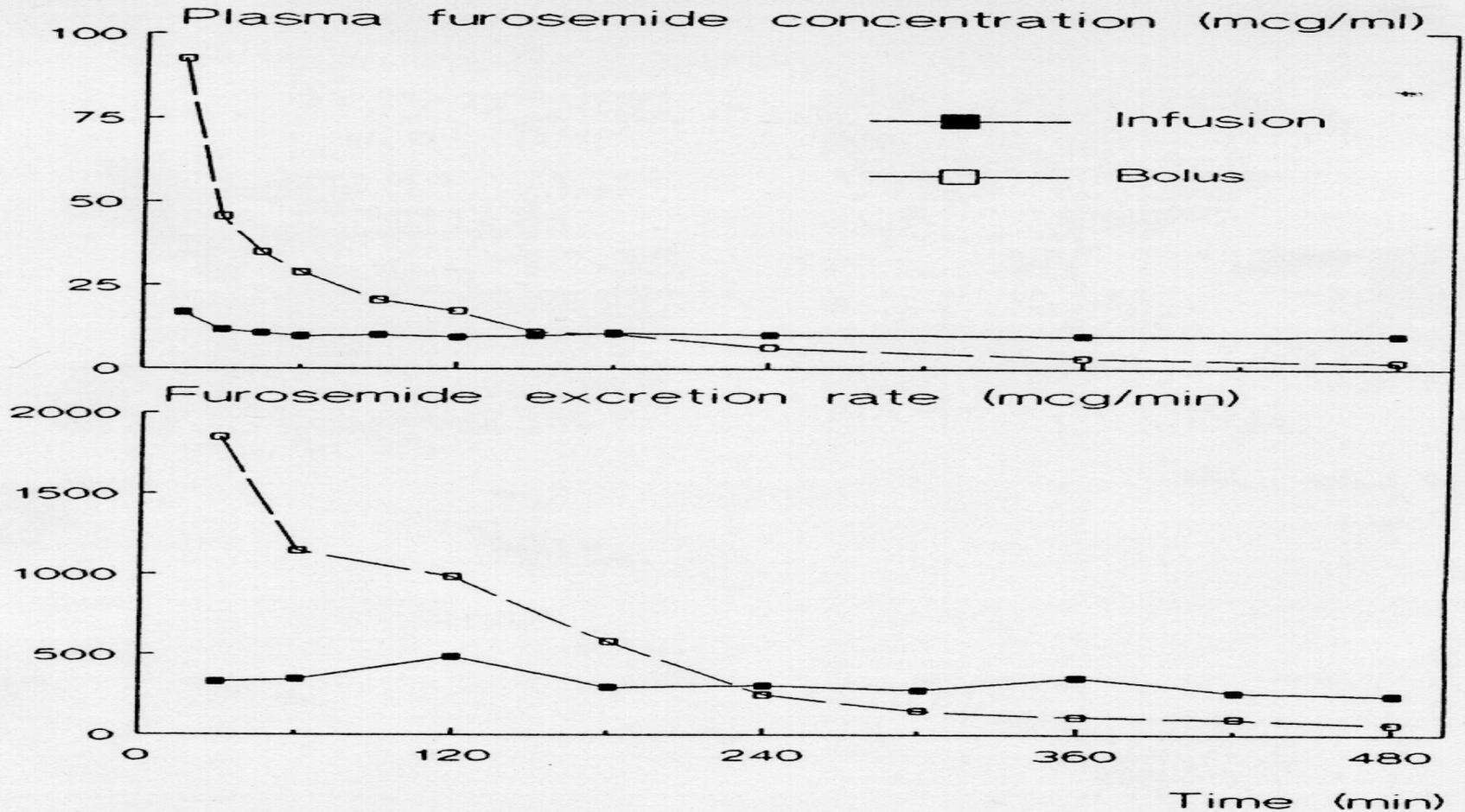
Función y débito renal en pacientes edematosos con IC tratados con furosemida (80 mg IV) y/o BG9719 (estudio biogénico C97-1205)



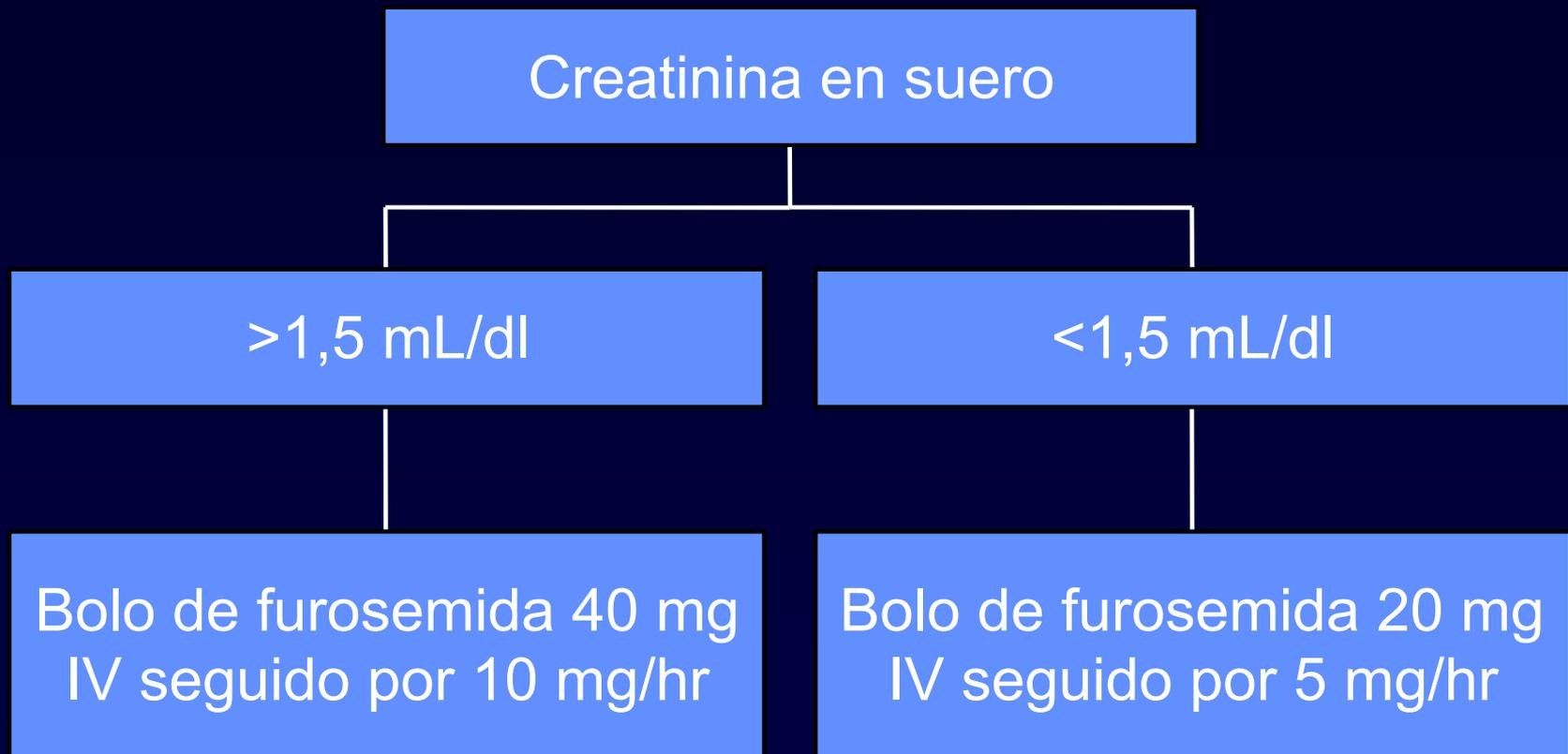
Furosemida en ICC severa: inyección de bolo vs. infusión continua

(Dormans et al JACC 1996;28:376-382)

Figure 1. Furosemide plasma concentration (top) and urinary furosemide excretion rate (bottom) for a representative study patient (Patient 1) after 500 mg of furosemide as a bolus injection or continuous infusion (50 mg/h during 8 h preceded by a loading dose of 100 mg).



Uso de furosemida en pacientes con IC aguda descompensada



La furosemida en la IC: Inyección de bolo vs. infusión continua

Parámetros	Bolo	Infusión	Valor <i>P</i>
Volumen urinario (mL)	2260±150	2860±240	.0005
Sodio urinario (mmol)	150±20	210±40	.0045
Potasio urinario (mmol)	70±5	80±5	< .0001

Relación entre remoción de volumen y Δ en presión de llenado del VI en la disfunción sistólica

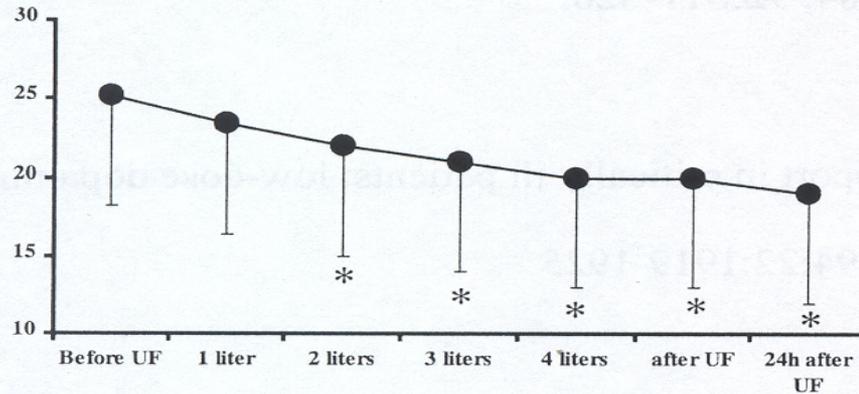
Tiempo	FC lpm	TA prom mmHg	Gasto cardíaco L/min	AD mmHg	AP mmHg	Presión pulmonar cuña mmHg	RVS dinas/s/cm ⁻⁵	EQUILIBRIO DE FLUIDOS ml
4/30/07 5:30 pm	109	85	6,3	12	45/30	25	927	
5/2/07 6:00 am Lasix 3 mg/h	116	81	6,0	15	50/30	25	880	-3567
5/2/07 6:45am IV NTG 120mcg	119	78	7,2	6	29/18	12	800	

36 años, embarazo intrauterino 38 semanas, historia de abuso de alcohol y anfetaminas. Miocardiopatía dilatada, FEVI 25-30%. Interrumpió todos los medicamentos, clase II de NYHA. Evaluación hemodinámica pre-parto.

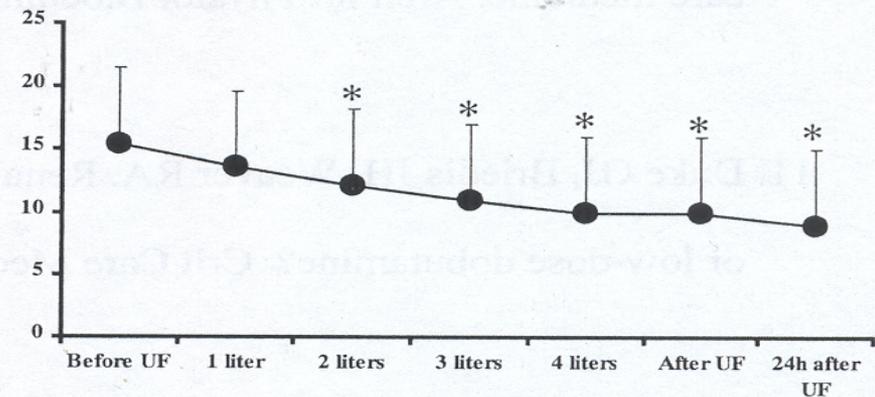
Ultrafiltración en IC refractaria

Marenzi et al, JACC 2001;38:963-8

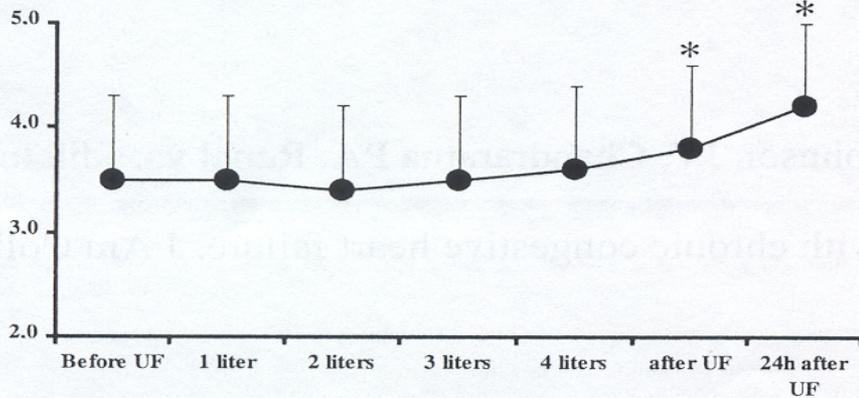
PWP (mm/Hg)



RAP (mmHg)



CO (L/min)



SV (ml)

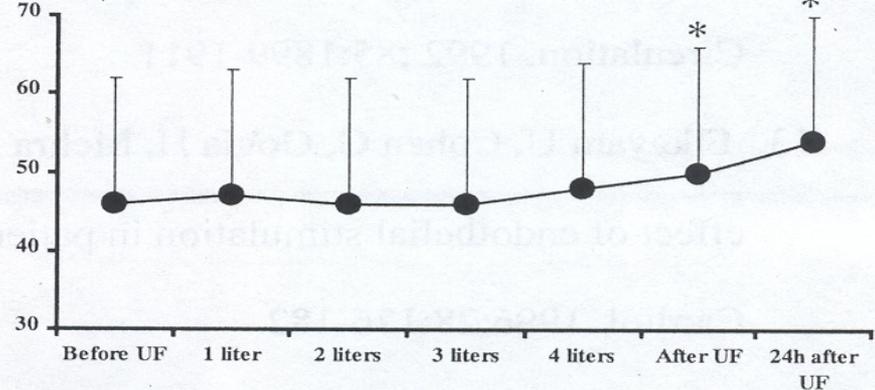


Figure 1. Mean pulmonary wedge pressure (PWP), mean right atrial pressure (RAP), cardiac output (CO) and stroke volume (SV) before, during and after extracorporeal ultrafiltration (UF). * $p < 0.01$ vs. before ultrafiltration.

Relación entre la remoción de volumen y Δ en presión de llenado del VI en la disfunción diastólica

Tiempo	FC lpm	TA prom mmHg	gasto cardíaco L/min	AD mmHg	AP mmHg	Presión pulmonar cuña mmHg	RVS dinas/s/cm ⁻⁵	Resist. vasc. pulm. dinas/s/cm ⁻⁵
6/4/07 6pm	86	110	6,5	13	61/30	28	1194	152
6/5/07 2pm	92	117	7,2	6	31/13	13	1233	67

19 años, embarazo intrauterino 19 semanas, historia de HTA crónica y DM desde hace 10 años. Índice de filtración glomerular ~20 ml/min.

ECO – HVI, SAI, FEVI- 60%, ↑ presión AI, disfunción diastólica.

Se inicia diálisis. El balance hídrico en las 18 horas de diálisis combinada con diuresis -1400 ml.

Inotrópicos en el tratamiento de IC aguda descompensada

NTG* vs Milrinona en IC descompensada

Drogs	FC lpm	TA prom mmHg	CIL/ min/kg	AD mmHg	AP principal mmHg	Pres pulm cuña mmHg	RVS dinas/ s/cm ⁻⁵	RVP dinas/s/ cm ⁻⁵
Nitroglicerina	3±2%	-19±3%	34±6%	-46±12	-30±4	-36±4	-36±4	-41±10
Milrinona	11±4%	-8±1%	68±11%	-37±9	-36±5	-36±5	-40±4	-32±11
Valor P	< .01	< .01	< .05	NS	NS	NS	NS	NS

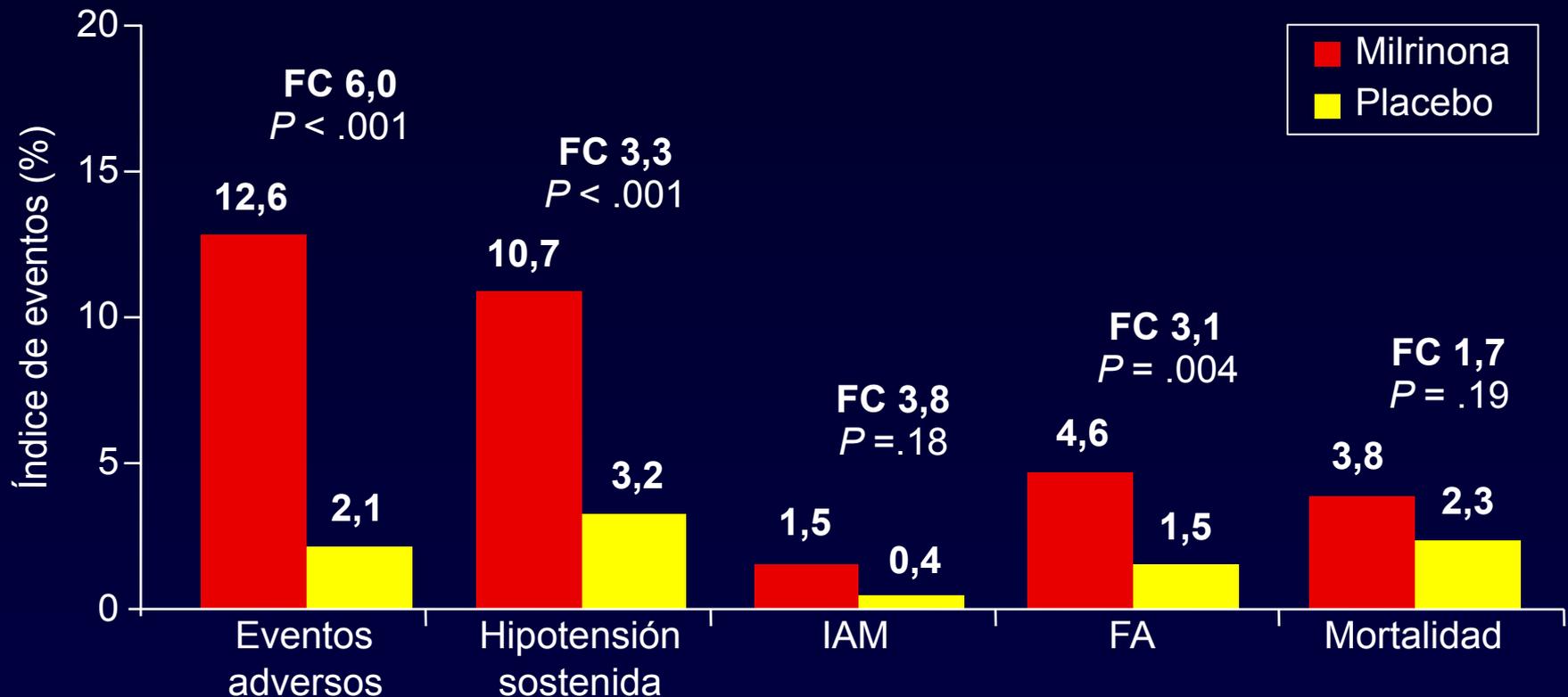
*Dosis titulada para ↓ presión pulmonar arterial en cuña ≥30%
Elkayam U et al. *Am J Cardiol.* 1996;77:41C-51C.

Guías prácticas de la HFSA 2006: Inotrópicos

- Los inotrópicos (milrinona o dobutamina) pueden considerarse en pacientes con **perfusión periférica disminuida o disfunción orgánica final** (gasto bajo), particularmente aquellos con **hipotensión sintomática** a pesar de presión de llenado adecuada, que **no toleran o no mejoran con terapia con vasodilatadores IV** o en quienes la hipotensión sintomática severa contraindica el uso de vasodilatadores (C).

Milrinona IV para la IC descompensada

OPTIME-CHF



FC, frecuencia cardíaca; IAM, infarto agudo de miocardio; FA, fibrilación auricular.

Cuffe MS et al. *JAMA*. 2002;287:1541-1547.

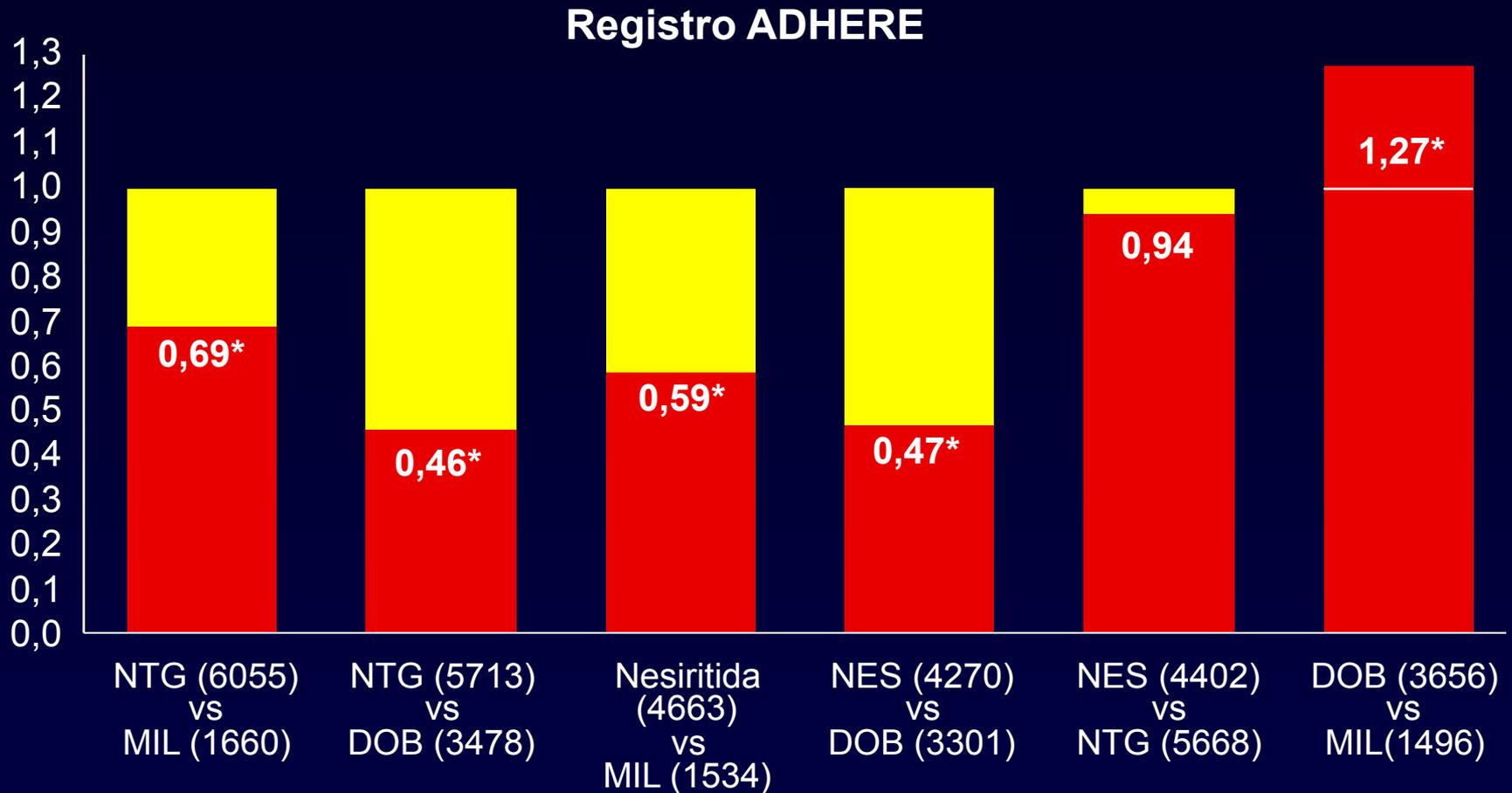
Etiología de IC y respuesta a la milrinona en IC descompensada (Estudio OPTIME)

	Isquémica		No-isquémica		Valor P*
	Milrinona	Placebo	Milrinona	Placebo	
Días de hospitalización a 60 días	13,6±15,5	12,4±12,7	10,9±12,4	12,6±15,3	.055
Mortalidad hospitalaria	5,0%	1,6%	2,6%	3,1%	.04
Mortalidad a los 60 días	13,3%	10,0%	7,3%	7,7%	.21
Muerte + rehospitalización	42%	36%	28%	35%	.02

Valor P para la etiología término de interacción de tratamiento en el modelo multivariable.

Felker et al. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:997-1003.

Mortalidad hospitalaria en pacientes con IC aguda descompensada que reciben drogas vasoactivas



*Odd ratio corregidos por factor de riesgo y puntaje de tendencia.
Abraham WT et al. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:57-64.

Ensayo ESCAPE:

Uso de inotrópicos y vasodilatadores

Cant. de pacientes con inotrópicos 180 (42%)

Dobutamina 115

Dopamina 42

Milrinona 72

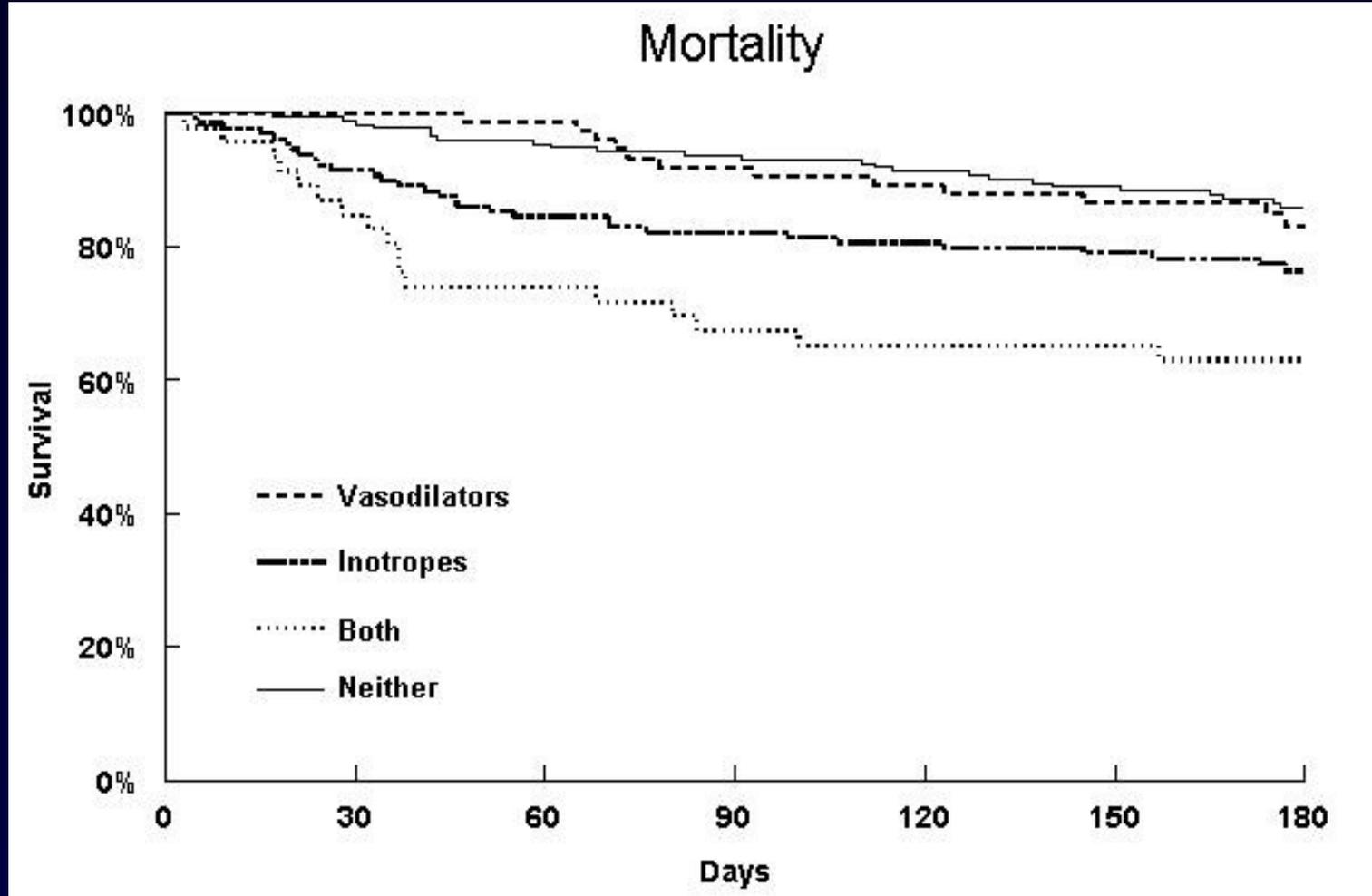
Cant. de pacientes con vasodilatadores 122 (28%)

Nesiritida 66

Nitroglicerina 12

Nitroprusida 50

Ensayo ESCAPE: Uso de inotrópicos y vasodilatadores



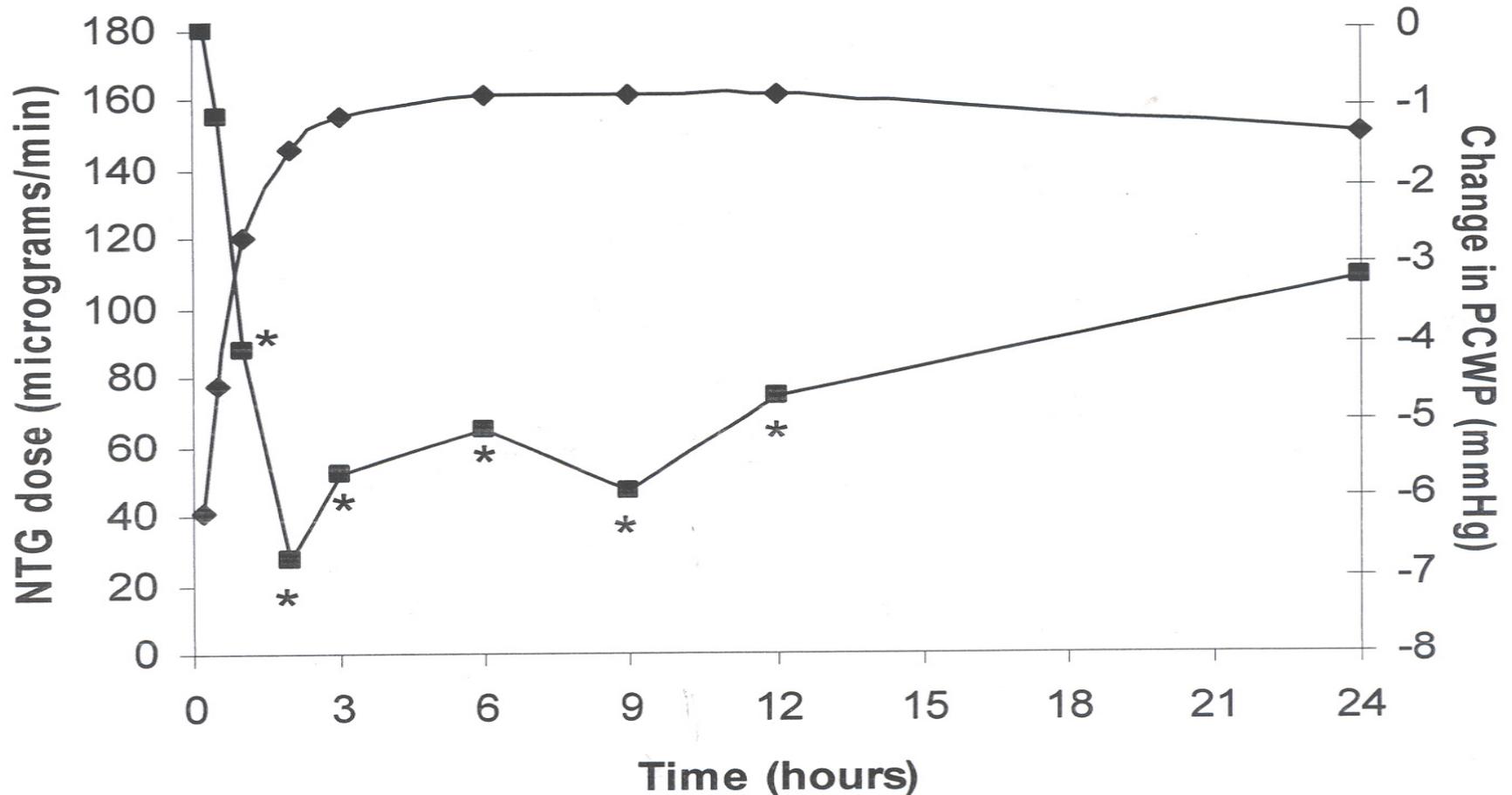
Guías de práctica HFSA 2006: Vasodilatadores

- En ausencia de hipotensión sintomática, la **nitroglicerina IV**, **nitroprusiato** o **nesiritida** pueden considerarse como una adición a los diuréticos para la mejoría rápida de los parámetros hemodinámicos y síntomas congestivos en pacientes hospitalizados con IC aguda descompensada. *Fuerza de la evidencia=B*

Vasodilatadores IV en el tratamiento de IC aguda descompensada

Parámetros	Nitroprusida	Nitroglicerina	Nesiritida
Estudios clínicos en IC	–	+	+++
Efecto hemodinámico	+++	+++	+++
Tolerancia	–	++	–
Necesidad de titular la dosis	+++	+++	–
Efecto sobre el flujo coronario	↓	↑ ↑	↑
Efecto sobre la isquemia	↑	↓	NA
Efecto sobre la producción de orina	NA	NA	↑↓
Efecto sobre las neurohormonas	↑	↑	↓
Resistencia vascular	+	+	+
Evidencias de mejora sintomática	–	–	+

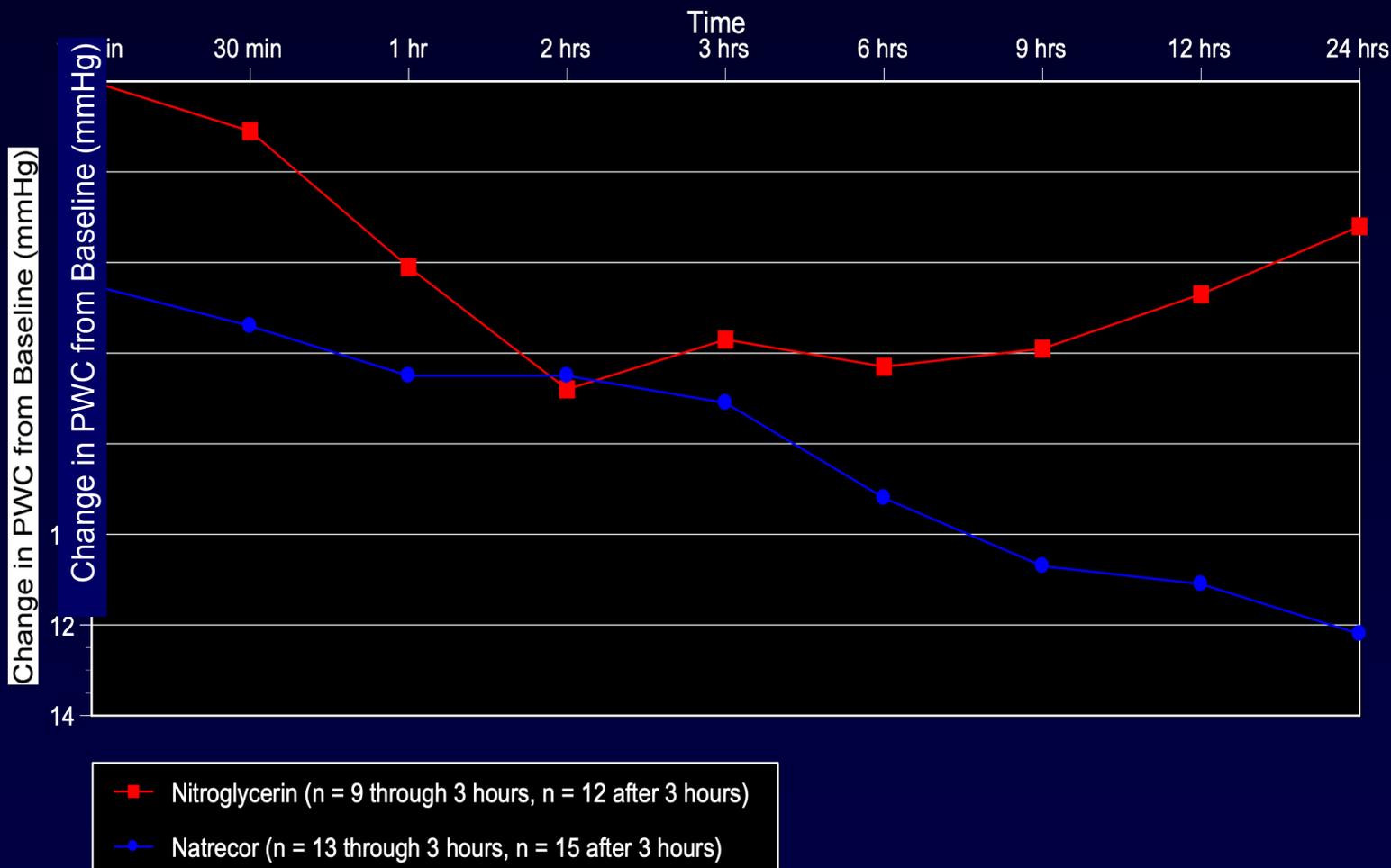
NTG IV en el tratamiento de IC aguda descompensada: Relación entre la dosis y el efecto sobre la presión pulmonar capilar en cuña



Nesiritida vs. nitroglicerina en altas dosis

Elkayam et al Am J Cardiol 2004;93:237-240

Cambios en la presión pulmonar en cuña

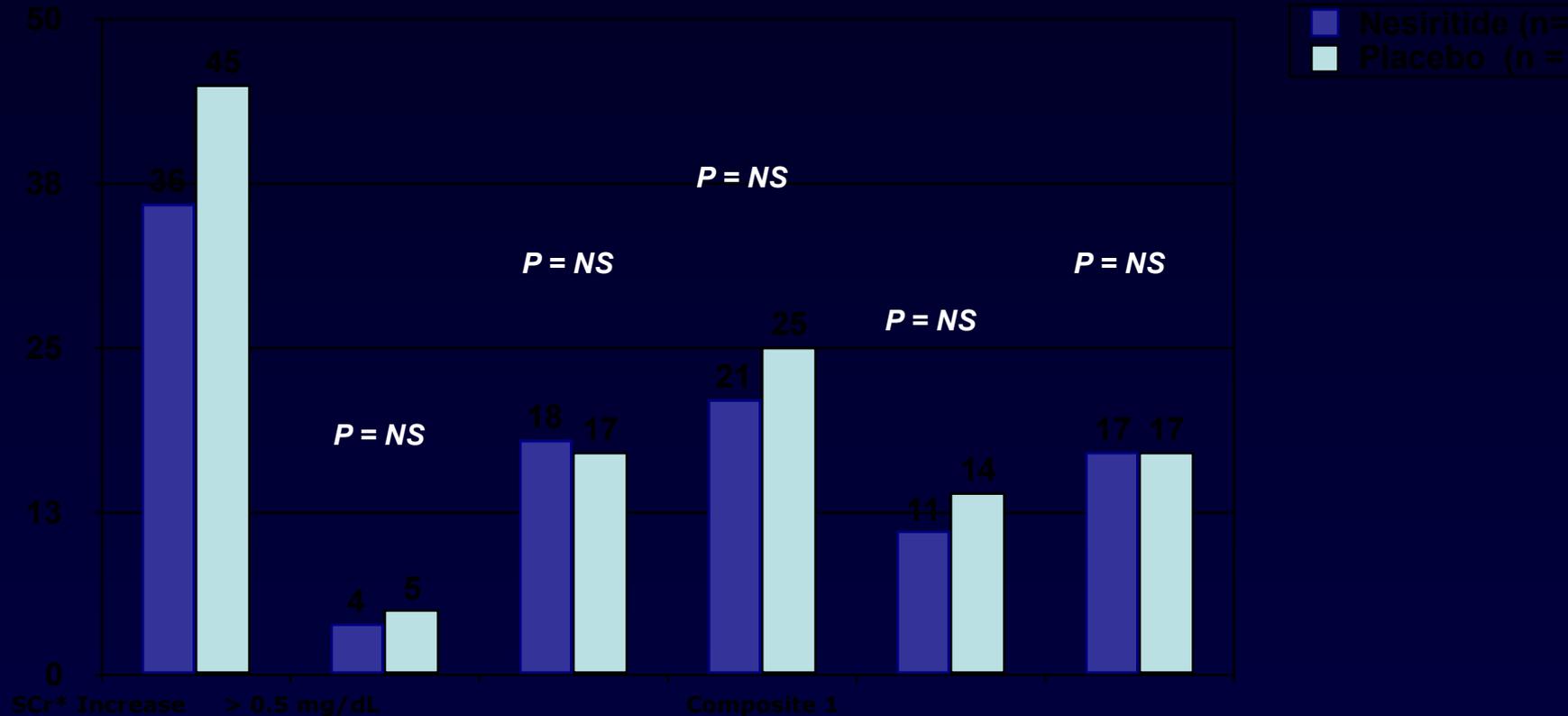


FUSION-II

Porcentaje de pacientes que cumplen con el *endpoint* renal

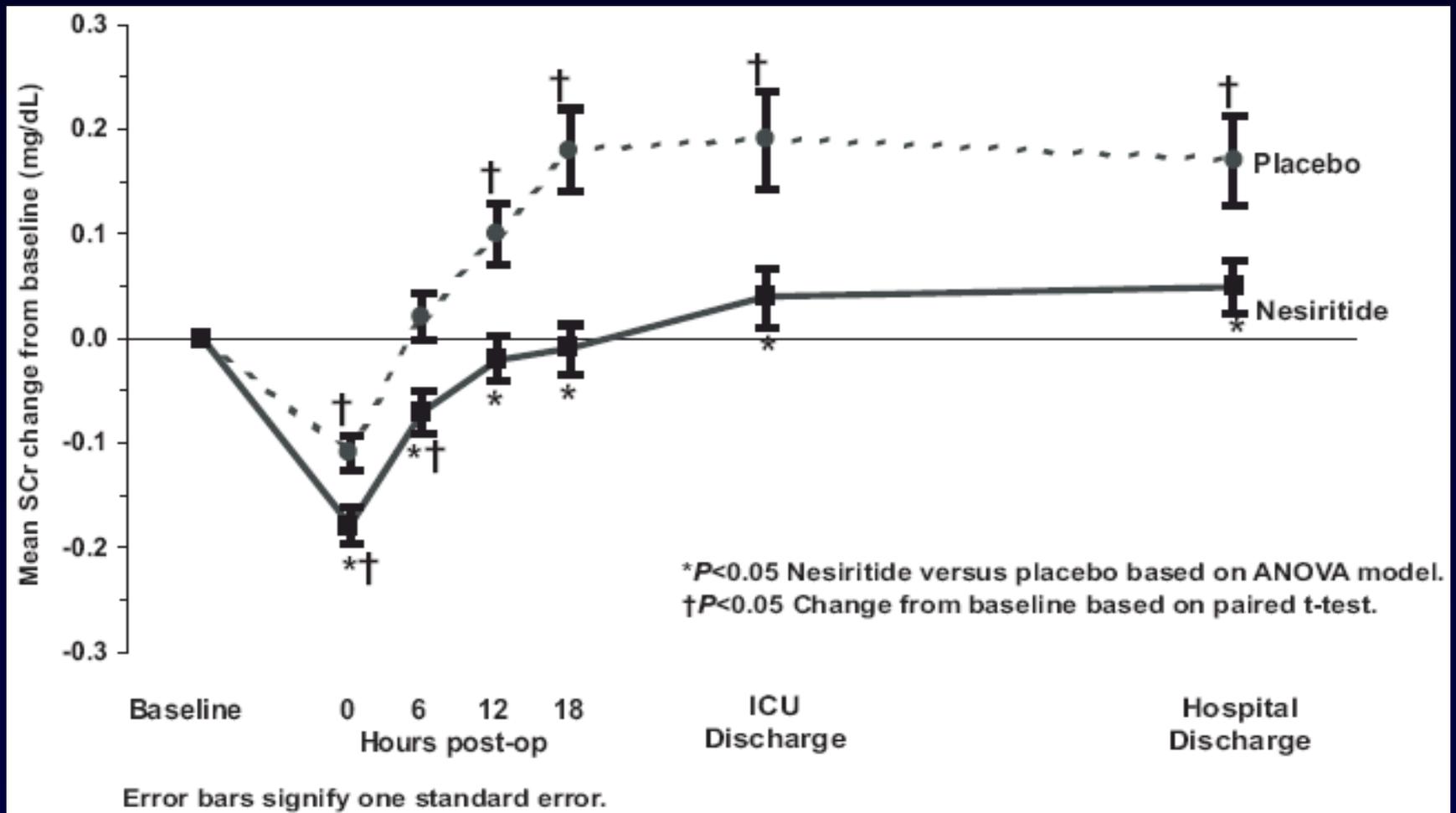
Yancy C et al. JCF 2007;13:S136

$P = 0.037$

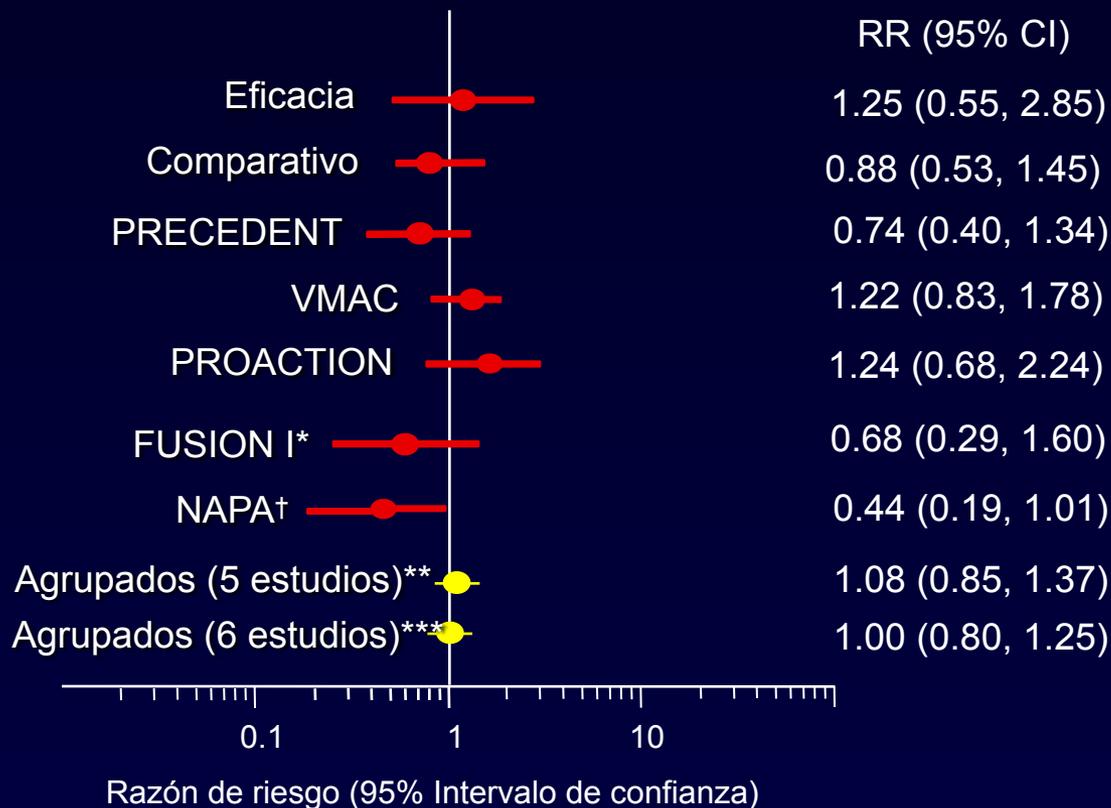


Los cambios pre-especificados en el protocolo, de creatinina en suero fueron un aumento > 0,5 mg/dL; aumento de > 100%; y $\geq 50\%$ a $\geq 2,0$ mg/dL. Un aumento en la creatinina en suero > 0,5 mg/dL es consistente con el umbral para la revisión de la FDA.
Compuesto 1: Muerte renal, hospitalización, evento adverso grave o evento adverso no grave más aumento de creatinina en suero* > 0,5mg/dL
Compuesto 2: Muerte renal, hospitalización, evento adverso grave o no grave más aumento de creatinina en suero > 100%
Compuesto 3: Muerte renal, hospitalización, evento adverso grave o no más aumento de creatinina en suero $\geq 50\%$ a ≥ 2 mg/dL

Ensayo NAPA: Cambio promedio de la creatitina en suero en el post-operatorio



Razones de riesgo no corregidas de mortalidad a 180 días



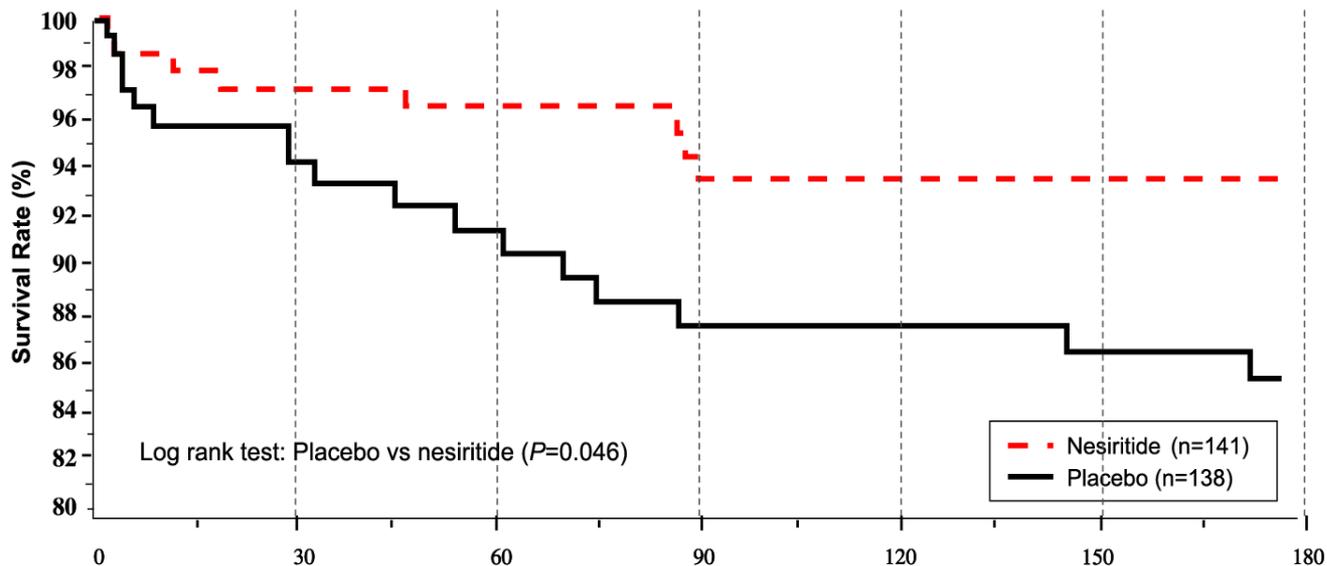
* Datos recolectados en la semana 16

† Luber JM Jr; The NAPA Investigators. *J Card Fail.* 2006;12(6 suppl):S73-S74. Abstract 235.

** Excluye FUSION I y NAPA

*** Excluye FUSION I

Ensayo NAPA: Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento



Nesiritide:							
Death/Cumulative Death	4/4	1/5	3/8	0/8	0/8	0/8	0/8
Censored/Cumulative Censored	9/9	26/35	0/35	0/35	0/35	0/35	12/47
Remained at Risk	128	101	98	98	98	98	86
Placebo:							
Death/Cumulative Death	8/8	3/11	4/15	0/15	1/16	1/16	1/17
Censored/Cumulative Censored	11/11	24/35	0/35	0/35	0/35	0/35	8/43
Remained at Risk	119	92	88	88	87	87	78

IC aguda descompensada

Objetivos		Modalidades
Diagnóstico precoz Mejora de hemodinamia y síntomas Inicio de remoción de fluidos	Fase I	Vasodilatadores Diurético Ultrafiltración
Corrección de sobrecarga de volumen	Fase II	Diuréticos (IV a oral) Interrumpir vasodilatadores Ultrafiltración
Corrección inicial de medicamentos orales	Fase III	ECA-1, espironolactona, digoxina
Mayor corrección de medicamentos orales		Diuréticos orales, IECA/BRA, espironolactona, digoxina, BB, nitratos/hidralazina.
Evaluación de intervenciones potenciales incluyendo revascularización miocárdica		Revascularización miocárdica, reconstrucción del VI, cirugía valvular, CDI, TRC, dispositivo de asistencia del VI, trasplante

ADHERE®: Inicio precoz de terapia vasoactiva IV

Resultados clínicos

	Inicio de terapia vasoactiva IV		Valor P
	Diag. precoz (n=4.096)	Unidad pac. hospitalizado (n=3.499)	
Mortalidad (%)	4,3	10,9	<0,0001
Estadía en hospital (días, media)	4,5	7,0	<0,0001
Transferencia a UTI/UC (%)	4	20	<0,0001
Tiempo UTI/UC (días, media)	2,1	3,0	<0,0001
Procedimiento invasiva (%)	19	27	<0,0001
Hospitalización prolongada (>7,1 días, 3º cuartil)	26	49	<0,0001

Referencia: Peacock F, Emerman CL, Costanzo MR, Berkowitz RL, Cheng M. Early initiation of intravenous vasoactive therapy improves heart failure outcomes: an analysis from The Adhere Registry database. *Ann Emerg Med.* 2003;42(4):S26.

IC aguda descompensada

Objetivos		Modalidades
Diagnóstico precoz Mejora de hemodinamia y síntomas Inicio de remoción de fluidos	Fase I	Vasodilatadores Diuréticos Ultrafiltración
Corrección de sobrecarga de volumen	Fase II	Diuréticos (IV a oral) Interrupción de vasodilatadores Ultrafiltración
Corrección inicial de drogas orales	Fase III	ECA-1, espironolactona, digoxina
Mayor corrección de drogas orales		Diuréticos orales, IECA/BRA, espironolactona, digoxina, BB, nitratos/hidralazina.
Evaluación de intervenciones potenciales incluyendo revascularización miocárdica		Revascularización miocárdica, reconstrucción del VI, cirugía valvular, CDI, TRC, dispositivo de asistencia del VI, trasplante