

Adición de Bloqueante del Receptor de Angiotensina II en la Insuficiencia Cardíaca Descompensada

Marcelo E. Ochiai, Antonio C. P. Barretto, Juliano N. Cardoso, Robinson T. Munhoz, Paulo C. Morgado, José A. F. Ramires

Hospital Auxiliar de Cotoxó do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Durante la descompensación de la insuficiencia cardíaca, ocurre una intensa activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin embargo, el empleo de inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) no puede bloquearlo completamente. De otro modo, la adición de bloqueante del receptor de angiotensina II (BRA) puede ser útil cuando ocurre la dependencia de inotrópico. Evaluamos la eficiencia de la asociación BRA-IECA para retirada de la dobutamina en la insuficiencia cardíaca avanzada y descompensada.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la asociación de bloqueante del receptor AT1 de angiotensina II al inhibidor de enzima de conversión, para la retirada de la dobutamina en pacientes con dependencia de soporte inotrópico que trascurre de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica.

Métodos: En un estudio caso-control (N = 24), seleccionamos a pacientes internados por descompensación de la insuficiencia cardíaca y con empleo por más de 15 días de dobutamina, o una o más intentos sin éxito de retirada; dosis optimizada de IECA; y FEVI < 0,45. Así que los pacientes recibieron adicionalmente BRA (n = 12) o no (control, n = 12). El desenlace fue el éxito en la retirada de la dobutamina, evaluado por la regresión logística, con p < 0,05.

Resultados: La fracción de eyección fue de 0,25, y la edad de 53 años, con dosis de dobutamina de 10,7 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$. El éxito en la retirada de dobutamina ocurrió en ocho pacientes del grupo BRA (67,7%), y en dos en el grupo control (16,7%). La "odds ratio" fue de 10,0 (intervalo de confianza de 95%:1,4 a 69,3; p = 0,02). El empeoramiento de la función renal se halló similar (grupo BRA: 42% vs grupo control: 67%, p = 0,129).

Conclusión: En este estudio piloto, la asociación BRA-IECA se relacionó al éxito en la retirada de la dobutamina, en la insuficiencia cardíaca avanzada descompensada. El empeoramiento de la función renal fue similar en ambos los grupos. Estudios adicionales son necesarios para clarificar el asunto. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 222-225)

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca congestiva, pronóstico, bloqueante del receptor de angiotensina.

Introducción

La descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca es un momento que requiere conductas específicas para obtención de mejor resultado. Es habitual la necesidad de soporte inotrópico, y algunos pacientes desarrollan dependencia de esta medicación. Esta situación está siendo poco estudiada, y algunos autores la consideran solamente como un "puente" para el trasplante cardíaco o como el final de la vida¹. De esta forma, se vuelve necesario encontrar opciones para estos pacientes.

Una opción sería la reducción de la resistencia arterial sistémica para permitir la retirada del soporte inotrópico. Se vienen utilizando vasodilatadores endovenosos para

esta finalidad, sin embargo, otras estrategias vasodilatadoras podrían ser útiles. El concepto de bloqueo múltiple de lo renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es decir, asociación del inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) con el bloqueante del receptor de angiotensina II (BRA), se viene estudiando en estadios más iniciales de insuficiencia cardíaca, sin embargo, no se abordó en situaciones más avanzadas.

En la insuficiencia cardíaca, cuanto más avanzada desde el punto de vista clínico, más activado el SRAA. Las vías del SRAA son redundantes, y la enzima de conversión de angiotensina (ECA) es responsable de la producción de solamente el 11% de la angiotensina II². De esta forma, el IECA no tiene la capacidad de bloquear la mayoría de la producción de angiotensina II, y así la estimulación de este sistema persiste.

Por otro lado, teóricamente el BRA podría interrumpir esta estimulación, ya que compete en el receptor AT1 tanto con la angiotensina II producida por la ECA como con la producida por otras enzimas, lo que resulta en un aumento de la angiotensina II³. Niveles más altos de angiotensina II

Correspondencia: Marcelo E. Ochiai •

Hospital Auxiliar de Cotoxó - InCor - Hospital das Clínicas da FMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: marcelo.ochiai@incor.usp.br
Artículo recibido el 08/02/08; revisado recibido el 08/05/08; aceptado el 29/05/08.

pueden estimular el receptor AT2, cuya expresión ocurre en situaciones de daño tisular.

Métodos

Este es un estudio piloto, caso control, para evaluar la eficacia de la asociación de bloqueante del receptor AT1 de angiotensina II al inhibidor de enzima de conversión, para la retirada de la dobutamina en pacientes con dependencia de soporte inotrópico que trascurre de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica.

Seleccionamos a los pacientes entre los internados en sala de internación de retaguardia de un hospital de referencia terciaria en el período entre diciembre del 2002 y septiembre del 2004.

Incluimos a pacientes con dependencia de soporte inotrópico, definida con duración mayor o igual a 15 días de uso de dobutamina, ó 1 ó más tentativas de retirada sin éxito, o ambos. **Retirada sin éxito de la dobutamina se definió** como el empeoramiento de la disnea o fatiga, hipotensión arterial acentuada, confusión mental y empeoramiento de la función renal tras la reducción o aun la retirada de la infusión de la medicación.

Otros criterios de inclusión fueron: **fracción de eyección de ventrículo izquierdo** menor o igual a 0,45⁴; y el uso optimizado de inhibidor de la enzima de conversión, de diuréticos y de digitálico. **La etiología de la disfunción ventricular no fue** criterio de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron: **presión arterial sistólica** ≤ 70 mmHg; urea sérica ≥ 200 mg/dl; potasio sérico $\geq 6,0$ mEq/l; estenosis aórtica clínicamente significativa; síndrome coronario agudo; procedimientos de revascularización del miocardio; y accidente cerebrovascular en los dos meses previos al estudio.

En el grupo BRA, el bloqueante del receptor de angiotensina II fue adicionado al uso optimizado del inhibidor de enzima de conversión, definido como la mayor dosis tolerada por el paciente, con las siguientes dosis: **captopril 150 mg/día**, y enalapril 20 mg/día. **En diez pacientes se usó losartan**, inicialmente 25 mg/día, tras 25mg dos veces por día, y 50 mg dos veces por día (dosis-blanco). **En dos pacientes se usó irbesartan**, 75 mg/día, tras 75 mg dos veces por día, y 150 mg dos veces por día (dosis-blanco). **En estas secuencias no se permitió el descenso de la presión arterial sistólica inferior a 70 mmHg.**

Monitorizamos la función renal a través de dosificaciones séricas de urea, creatinina, sodio y potasio a cada tres días, y se necesario diariamente. **En los pacientes con la urea sérica < 50 mg/dl y creatinina < 1,5 mg/dl**, consideramos el empeoramiento de la función renal como elevación superior a 100 mg/dl y 2,5 mg/dl, respectivamente. **En la situación con niveles de urea > 100 mg/dl y de creatinina > 2,5 mg/dl**, consideramos empeoramiento de la función renal la ocurrencia de elevación de al menos dos veces el valor inicial.

El grupo control se seleccionó de acuerdo con los mismos criterios de inclusión y exclusión, y con el objetivo de parear sexo, edad, fracción de eyección, sodio sérico y función renal.

En este grupo, se tuvo en cuenta el momento inicial a partir de la definición de dependencia de dobutamina (más de 15 días de uso de dobutamina ó 1 ó más intentos de retirada del fármaco vasoactivo).

Consideramos como desenlace principal la ocurrencia de la retirada exitosa de la dobutamina. **La ocurrencia de óbito** se registró.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar y se analizaron por la prueba t de Student. Las variables categóricas estaban expresadas en número y proporción y analizadas por la prueba exacta de Fisher o por la Chi-cuadrado. **Consideramos como significativo $p < 0,05$** (a dos colas).

Las variables con $p < 0,10$ se incluyeron en el análisis multivariado por el método de la regresión logística⁵, para cálculo del "odds ratio" y del respectivo intervalo de confianza del 95%. **Las curvas de sobrevida se construyeron por el método de Kaplan-Meier⁶ y se compararon por el test de Log-Rank⁷.** Estos análisis se llevaron a cabo mediante el programa estadístico SAS (Cary, NC, EUA).

Ética

La Comisión de Ética para análisis de Proyectos de Investigación (CAPPESQ) del HCFMUSP, en conformidad con la declaración de Helsinki, evaluó y aprobó la investigación.

Resultados

Seleccionamos a 24 pacientes, 12 en el grupo BRA y 12 en el grupo control, con edad de 53 ± 15 años, fracción de eyección de $0,25 \pm 0,06$, y la etiología más frecuente fue la enfermedad de Chagas (54,2%). **Los pacientes recibieron dobutamina por un período de $33,5 \pm 21,8$ días**, antes del inicio del estudio, con dosis de 10,7 mcg/kg.min. **La Tabla 1** revela las características basales según el grupo.

El empeoramiento de la función renal ocurrió en 13 (54%) pacientes; 5 (42%) en el grupo BRA y 8 (67%) en el grupo control; con $p = 0,219$.

La retirada con éxito de la dobutamina ocurrió en 8 (66,7%) pacientes en el grupo BRA, y en 2 (16,7%) en el grupo control, con $p = 0,013$, por el análisis univariado. La retirada de la dobutamina con éxito fue relacionada con sodio sérico mayor ($p = 0,013$) y con tendencia para creatinina sérica menor ($p = 0,059$).

Estas variables se analizaron por la regresión logística, que identificó el uso de BRA como variable independiente para éxito en la retirada de dobutamina, con "odds ratio" de 10 (intervalo de confianza del 95%: **1,4 a 69,3; $p = 0,02$**). Sodio y creatinina no se asociaron a la retirada con éxito.

El intervalo entre el inicio del BRA y la retirada de la dobutamina fue de $19,4 \pm 17,0$ días, y la dosis de losartan ($n = 10$) fue de $62,5 \pm 29,5$ mg/día, y la de irbesartan ($n = 2$) fue de $300,0 \pm 212,1$ mg/día.

En la muestra total, 15 pacientes murieron: **5 (41,7%) no grupo BRA e 10 (83,8%) no grupo controle. En el grupo BRA,**

Tabla 1 - Características basales

	Grupo BRA (n = 12)	Grupo Control (n = 12)	p
Edad, en años, promedio (DE)	53,6 (18,8)	52,6 (11,0)	0,789
Varones (%)	8 (67)	10 (83)	0,640
FEVI, promedio (DE)	0,25 (0,05)	0,26 (0,08)	0,724
Enfermedad de Chagas (%)	6 (50)	7 (58)	0,682
Dobutamina, µg/kg.min, promedio (DE)	10,7 (3,5)	10,8 (3,5)	0,948
Duración de uso de la dobutamina, días, promedio (DE)	38,7 (25,8)	28,4 (16,6)	0,232
Dosis alta de IECA(%)	6 (50,0%)	5 (41,7%)	
Dosis alta de furosemida (%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	
Digitálico (%)	11 (91,7%)	5 (41,7%)	
Sódio sérico, mEq/l, promedio (DE)	133,4 (3,6)	131,0 (5,3)	0,084
Urea sérica, mg/dl, promedio (DE)	62,3 (41,2)	89,2 (31,5)	0,136
Creatinina sérica, mg/dl promedio (DE)	1,5 (0,8)	1,8 (0,4)	0,351

FEVI - fracción de eyección ventricular izquierda; n - número de pacientes; DE - desviación estándar; IECA - inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina; Dosis alta de IECA: *captopril* > 75 mg/d o *enalapril* > 10 mg/d; Dosis alta de furosemida: > 80 mg/d por vía oral, o 40 mg/d por vía endovenosa; p - nivel descriptivo.

entre los pacientes con éxito en la retirada de dobutamina, la mortalidad fue del 25%; y entre los sin éxito fue del 75%. En el grupo control, entre los que no tuvieron éxito en la retirada del fármaco vasoactivo, hubo el 90% de mortalidad. Las curvas de sobrevida están mostradas en la Figura 1. La mortalidad a los dos meses de seguimiento fue del 56% (intervalo de confianza del 95%: un 34,8% a un 78,4%).

Discusión

Nuestros resultados revelaron que la asociación de BRA-IECA se relacionó a la mayor probabilidad de retirada de la dobutamina en la insuficiencia cardiaca descompensada.

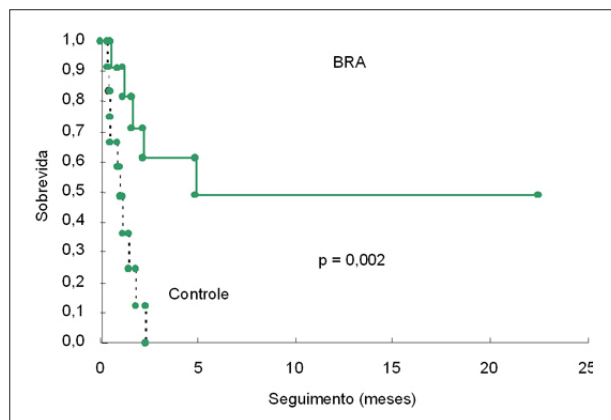


Fig. 1 - Curva de sobrevida según el uso o no de bloqueante del receptor de angiotensina II (BRA).

El estudio Val-HeFT evidenció que la asociación BRA-IECA reduce la internación, sin embargo no altera la mortalidad. Diferentemente, el estudio CHARM-ADDED encontró una reducción tanto de internación como de mortalidad cardiovascular, pero sin reducción de la mortalidad total⁹. No obstante, ambos estudios evaluaron a pacientes con insuficiencia cardiaca de grado moderado, con mortalidad de un 19,5% en 23 meses en el Val-HeFT, y el 31% en 41 meses en el CHARM-ADDED. Nuestra mortalidad de dos meses de un 56,6% muestra la severidad de la insuficiencia cardiaca de nuestra muestra, que también es compatible con la situación de dependencia de dobutamina.

Binkley et al¹⁰ estudiaron la vasodilatación con hidralazina para retirada de dobutamina en cinco pacientes. La fracción de eyección era 0,12 y la dosis de 13,4 mcg/kg.min. La hidralazina mejoró el índice cardiaco, la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular periférica, lo que permitió el “destete” de la dobutamina en todos estos pacientes¹⁰.

Durante la descompensación de la insuficiencia cardiaca, el objetivo es la mejora hemodinámica, con el aumento del índice cardiaco, reducción de la presión de llenado ventricular y reducción de la resistencia vascular periférica. Este objetivo debe ser prioridad sobre el proceso de remodelación cardiaca, ya que este tiene influencia a mediano y largo plazo.

En la insuficiencia cardiaca descompensada, hay controversia en la elección entre inotrópicos y vasodilatadores. Probablemente en algunas situaciones, como la dependencia de dobutamina, ambos son necesarios. La terapéutica vasodilatadora estándar es el nitroprusiato de sodio endovenoso, con todo, su utilización es limitada en pacientes ya con hipotensión arterial.

Se vienen describiendo los efectos hemodinámicos agudos del BRA. Baruch et al encontraron una reducción de presión capilar pulmonar y una tendencia de caída de la resistencia vascular periférica, 6 a 12 horas después de la administración de valsartan en pacientes sin IECA¹¹. La mejora hemodinámica ocurre dos horas tras la ingesta de losartan, con reducción del 18% de la resistencia vascular periférica y aumento del 25% en el índice cardiaco¹². Estos efectos hemodinámicos se acentúan tras semanas de uso del BRA¹³.

Las producción de angiotensina II por enzima no ECA; como quinasa, catelepsina, y calicreína; convierten la vasodilatación plena por inhibición de la ECA en poco probable^{2,14}. El bloqueo múltiple del SRAA puede llevar a una vasodilatación mayor en las situaciones de mayor resistencia periférica, como la descompensación de la insuficiencia cardiaca. Esta vasodilatación adicional puede permitir la retirada de la dobutamina en los pacientes con bajo gasto cardiaco crónico, y dependientes de soporte inotrópico.

Este modelo de vasodilatación múltiple aquí propuesto para esta situación parece ser apropiado, ya que durante la descompensación de la insuficiencia cardiaca, ocurre una intensa activación del SRAA, con vías redundantes.

En el presente estudio, la probabilidad de retirada de dobutamina fue diez veces mayor con el uso de la asociación BRA-IECA que solamente con la dosis plena de IECA, y la evolución más frecuente del grupo control fue la ocurrencia de óbito. Por estas razones, consideramos la asociación BRA-

IECA una buena opción para la dependencia de soporte inotrópico. **En nuestros pacientes, el empeoramiento de la función renal fue frecuente, probablemente debido a la gravedad de la insuficiencia cardiaca, sin embargo no fue diferente entre los grupos.**

El valor del presente estudio es demostrar la mejora clínica considerable e indicar una dirección para el tratamiento de la dependencia de dobutamina en la insuficiencia cardiaca descompensada.

Limitaciones del estudio

El diseño caso-control con una muestra relativamente pequeña no es una evidencia fuerte lo suficiente para señalar el uso rutinario de la asociación BRA-IECA en la dependencia de soporte inotrópico. **La etiología más frecuente fue la chagásica, lo que limita la generalización de los hallazgos, principalmente en otros países. El desenlace utilizado, la retirada exitosa de la dobutamina, es un evento clínicamente relevante, sin embargo, no se evaluó de forma objetiva la situación hemodinámica. El empeoramiento de la función renal fue semejante entre los dos grupos, sin embargo no se puede descartar la posibilidad de error tipo II, debido al**

tamaño de la muestra; aun así, la disfunción renal fue más frecuente en el grupo control.

Conclusiones

En este estudio piloto, la asociación BRA-IECA se relacionó al éxito en la retirada de la dobutamina, en la insuficiencia cardiaca descompensada. **El empeoramiento de la función renal no fue más frecuente. Estudios randomizados son necesarios para clarificar el asunto.**

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. *Circulation*. 2003; 108: 367-72.
2. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res*. 1990; 66: 883-90.
3. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1980; 63: 645-51.
4. Borow K. An integrated approach to the noninvasive assessment of left ventricular systolic and diastolic performance. In: Sutton MSJ, Shaw PO, (eds.). *Textbook of adult and pediatric echocardiography and Doppler*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 97-155.
5. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989. p.106-18.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53: 457-81.
7. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall; 1984.
8. Cohn JN, Tognoni G, 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.
9. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. 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.
10. Binkley PF, Starling RC, Hammer DF, Leier CV. Usefulness of hydralazine to withdraw from dobutamine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 1103-6.
11. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short-term and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 2658-64.
12. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993; 88: 1602-9.
13. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. for the Losartan Hemodynamic Study Group. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation*. 1995; 91: 691-7.
14. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1056-61.