Rev Colomb Cardiol. 2016;23(S1):55–58

Revista Colombiana de
Cardiología
www.elsevier.es/revcolcar

ARTÍCULO ESPECIAL

Capítulo 13. Novedades en el tratamiento de la falla cardiaca

Clara I. Saldarriaga [a,b,c]

[a] *Clínica CardioVID, Medellín, Colombia*
[b] *Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia*
[c] *Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia*

Recibido el 17 de noviembre de 2015; aceptado el 12 de enero de 2016
Disponible en Internet el 1 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE
Insuficiencia cardiaca;
Medicina molecular;
Sistema nervioso autónomo;
Insuficiencia mitral

Resumen
Introducción: La falla cardiaca es una enfermedad de alta prevalencia y con una mortalidad inaceptablemente alta.
Objetivos: Realizar una actualización acerca de las nuevas terapias que pueden implementarse en las clínicas de falla cardiaca.
Metodología: Revisión de la literatura disponible.
Conclusiones: Existen muchas novedades en el tratamiento farmacológico y en los dispositivos para el tratamiento de la falla cardiaca.
© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Heart failure;
Molecular medicine;
Autonomic nervous system;
Mitral failure

Chapter 13. Developments in the treatment of heart failure

Abstract
Introduction: Heart failure is a very prevalent disease with unacceptably high mortality.
Objetives: To provide an update on new therapies which might be implemented in heart failure clinics.
Methodology: Review of the available literature.
Conclusions: There have been many new developments in drug treatment and devices for the treatment of heart failure.
© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Correo electrónico: clarais@une.net.co

http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.015
0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

A pesar de los grandes avances logrados durante los últimos veinte años, la mortalidad continúa siendo inaceptablemente alta[1]. Los últimos diez años han sido cruciales para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento en respuesta a estas necesidades insatisfechas de la población de pacientes con falla cardiaca. Por esta razón, a continuación se describen algunas de las nuevas alternativas de tratamiento para la enfermedad que pueden ser implementadas en el escenario de las clínicas de falla cardiaca.

Nuevos medicamentos

Serelaxina

Es análogo de la relaxina, una hormona relacionada con el embarazo que incrementa la perfusión renal y reduce la resistencia vascular sistémica durante la gestación. Además, posee otros efectos antiisquémicos, antiinflamatorios y antiapoptósicos. Su utilidad ha sido evaluada en dos ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda[2,3].

El estudio Pre-RELAX-AHF fue un estudio fase II, de exploración de dosis, en el que se encontró que el mejor perfil de eficacia y seguridad se logró con la dosis 30 μg/kg/día[2]. Estos resultados se confirmaron en el estudio RELAX-AHF[3], en el cual se comparó la administración de serelaxina *vs.* placebo en una población de 1.161 pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla cardiaca aguda. El tratamiento comenzó durante las primeras 16 horas de inicio de los síntomas. Los criterios de inclusión del estudio exigían la presencia de síntomas como disnea, evidencia de congestión en la radiografía de tórax, incremento de péptidos natriuréticos, disfunción renal leve a moderada y presión arterial sistólica mayor a 125 mm Hg. Luego de completar el seguimiento, el estudio RELAX-AHF demostró mejoría en la disnea según la escala visual análoga, y disminución de la mortalidad a 180 días[3]. El impacto observado en la mortalidad busca ser confirmado con el estudio RELAX-2 que se encuentra en curso en varios países del mundo. Hasta la fecha este medicamento se perfila como una alternativa promisoria en el campo de la insuficiencia cardiaca aguda en el cual se ha observado una larga historia de ensayos clínicos negativos o neutros.

Ularitide

Este medicamento es un análogo del péptido natriurético urodilatin, que se encarga de la homeostasis del sodio a través de sus efectos de natriuresis, diuresis y vasodilatación[4]. Su utilidad ha sido evaluada en varios estudios fase I y II en los cuales se encontró disminución de la presión en cuña pulmonar y disminución hasta del 45% en los valores del péptido natriurético[5,6]. El impacto de este nuevo medicamento en los desenlaces clínicos relevantes, está sometido a evaluación en el ensayo clínico TRUE HF que está en fase de reclutamiento y busca evaluar el efecto de ularitide en pacientes con insuficiencia cardiaca que ingresan al hospital durante las primeras 12 horas de inicio de los síntomas; tiene como desenlaces la mejoría en los síntomas, la mortalidad y su impacto en el empeoramiento de la falla cardiaca[6].

Omecamtiv mecarbil

Es un activador directo de la miosina que busca mejorar la contractilidad cardiaca por su efecto en la inotropía, sin incrementar los niveles de calcio intracelular, que ha sido el efecto temido de otros inotrópicos[7]. Este medicamento se ha evaluado en una población de pacientes con falla cardiaca aguda buscando identificar su impacto en las variables hemodinámicas. Este estudio encontró aumento en el volumen latido y en la fracción de eyección[8]. A su vez, el estudio ATOMIC HF comparó la administración del medicamento *vs.* placebo en una población de pacientes hospitalizados por diagnóstico de falla cardiaca aguda, con fracción de eyección menor al 40%. El estudio encontró mejoría en la disnea con la máxima dosis del medicamento; también se observó una tendencia a presentar menor empeoramiento de la falla cardiaca sin que se incrementaran los eventos arrítmicos[9].

LCZ 696

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo grupo terapéutico llamado ARNI, en el cual se realiza una inhibición dual del receptor de la angiotensina y de la neprilisina que es una endopeptidasa neutra que se encarga de la degradación de los péptidos natriuréticos. La combinación de estos dos medicamentos permite disminuir la resistencia vascular sistémica, evita el fenómeno de escape de la aldosterona disminuyendo su producción, e incrementa la natriuresis y la diuresis generando protección cardiorrenal.

Es el primer medicamento de esta clase terapéutica que se ha desarrollado. Se administra por vía oral y genera un bloqueo 1:1 del receptor de angiotensina I (valsartán) y del receptor de neprilisina por medio de la prodroga AHU377 que se transforma en el metabolito activo LBQ657.

El estudio PARADIGM-HF, un ensayo clínico en el cual se evaluó la seguridad y eficacia de LCZ 696, incluyó 8.442 pacientes clase funcional II-III o IV de la NYHA, con fracción de eyección menor al 40% que además tenían elevación del BNP o NT pro-BNP y comparó la administración de LCZ696 *vs.* enalapril para evaluar su efecto en el desenlace primario de muerte por causas cardiovasculares u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. El estudio excluyó pacientes con presión arterial sistólica menor a 100 mm Hg, depuración de creatinina menor a 30 ml/min por metro cuadrado de superficie corporal, potasio mayor a 5,2 mmol/L o historia de edema angio-neurótico con el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Después de un seguimiento promedio de 27 meses y posterior a realizar tres análisis interinos de eficacia, el estudio se suspendió de forma prematura por demostrarse una disminución significativa en la mortalidad o en la hospitalizaciones a favor de LCZ696 (HR: 0,8 IC 0,73-0,89 p < 0,001), y en cada uno de estos desenlaces de forma individual, permitiendo calcular un número necesario a tratar (NNT) de 21 para prevenir un evento primario (muerte por causas cardiovasculares o primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia) y de 32 para prevenir una muerte de origen cardiovascular. A la luz de los resultados de este estudio se plantea un cambio en el ''paradigma'' de adicionar nuevos grupos farmacológicos por el de reemplazarlos para lograr mejores resultados clínicos[10,11].

Terapia génica

Los avances en investigación básica han permitido identificar los mecanismos moleculares que generan la falla cardiaca y que a su vez pueden convertirse en blancos terapéuticos. La disminución de la proteína SERCA2a que se encarga de la regulación del calcio intracelular, es un fenómeno común en todas las etiologías de la falla cardiaca. Los modelos animales han mostrado que la administración de genes que codifican el SERCA2a utilizando vectores virales, permite mejorar la función contráctil del miocardio. Existen dos ensayos clínicos en seres humanos, el estudio CUPID encontró una tendencia a la mejoría en los parámetros de remodelación y de la fracción de eyección, posteriormente el estudio CUPID1 realizó un seguimiento a 36 meses y encontró mejoría en los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes, sin que se observaran efectos adversos importantes. Sin embargo, el estudio CUPID 2 no mostró diferencias en la mortalidad, las hospitalizaciones por falla cardiaca y la necesidad de trasplante o asistencia ventricular. Pese a estos resultados, la terapia génica continuará siendo un campo de desarrollo muy importante porque aún quedan muchas preguntas por resolver sobre cuál es el vector ideal, la vía de administración y el blanco terapéutico ideal[12–14].

Nuevos dispositivos

Modulación autonómica

El control del sistema simpático y parasimpático es un mecanismo fundamental para mantener la homeostasis en la falla cardiaca. La activación persistente del sistema nervioso simpático genera disfunción ventricular por el aumento del consumo de oxígeno, la activación del sistema renina-angiotensina y la tendencia a facilitar la aparición de arritmias. Desde este punto de vista, la estimulación vagal se ha convertido en un objetivo de la investigación para evaluar su utilidad en cambiar los desenlaces clínicamente relevantes de la falla cardiaca. Existen varios dispositivos de estimulación vagal, similares a los marcapasos, que cumplen con esta función. El primer estudio en humanos se realizó con el dispositivo CARDIOFIT y encontró mejoría en los síntomas y disminución en los diámetros del ventrículo izquierdo. Existen además tres ensayos clínicos. El NECTAR HF, no logró demostrar eficacia de la terapia para reducir el diámetro en fin de sístole, pero encontró mejoría en la capacidad funcional; el ANTHEM HF demostró un incremento modesto en la fracción de eyección, y el INOVATE HF está en curso[15–17].

Cardiomems

Es un monitor permanente que se implanta en la arteria pulmonar y permite medir y transmitir los valores de la presión sistólica, diastólica y media pulmonar. Este dispositivo se ha desarrollado para detectar los incrementos en la presión y detectar así los episodios de descompensación hasta dos semanas antes de que ocurran. Esta tecnología fue evaluada en el estudio CHAMPION en el cual se incluyeron pacientes en clase funcional NYHA III, con función preservada y reducida e historia de al menos una hospitalización durante el último año. La intervención consistió en realizar ajuste de diuréticos y vasodilatadores cuando se presentaban alertas del dispositivo por incremento en la presión pulmonar. Luego de quince meses de seguimiento se observó una reducción significativa del 39% en las hospitalizaciones por falla cardiaca. Posteriormente, se publicó el análisis de los pacientes con función preservada en quienes se observó mayor beneficio, con una reducción de las hospitalizaciones del 50%[18,19].

Clip mitral

La insuficiencia mitral secundaria a dilatación del anillo está presente hasta en el 50% de los pacientes con falla cardiaca y es un marcador de severidad de la enfermedad y pronóstico adverso. La terapia farmacológica óptima y la resincronización cardiaca mejoran la severidad de la insuficiencia mitral; sin embargo, cuando esta persiste y el paciente continúa en clase funcional avanzada y con hospitalizaciones frecuentes se ha planteado la utilidad de realizar un procedimiento percutáneo que busque mejorar el funcionamiento de la válvula[20]. El *clip* mitral es un dispositivo percutáneo que permite reparar borde a borde la válvula mitral generando un orificio doble y disminuyendo la severidad de la válvula. Inicialmente se diseñó para tratar pacientes con insuficiencia mitral primaria que no eran candidatos a cirugía; no obstante, en el mundo real la mayoría de los casos de implante se efectúan en pacientes con insuficiencia mitral secundaria. Existen varios registros clínicos y el metaanálisis de Munkholm-Larsen et al., el cual demostró que es posible disminuir la insuficiencia mitral a grado II o menos en el 73% a 100% de los pacientes, con persistencia del resultado a doce meses y con mejoría en la clase funcional[21]. En la actualidad, se están realizando dos ensayos clínicos en el mundo: el estudio COAPT y el RESHAPE HF buscando evaluar el impacto de esta terapia en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardiaca[22].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29–322, 27.
2. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381:29–39.
3. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet. 2009;373:1429–39.
4. Carstens J, Jensen KT, Pedersen EB. Effect of urodilatin infusion on renal haemodynamics, tubular function and vasoactive hormones. Clin Sci (Lond). 1997;92:397–407.
5. Elsner D, Muders F, Muntze A, Kromer EP, Forssmann WG, Riegger GA. Efficacy of prolonged infusion of urodilatin [ANP-(95-126)] in patients with congestive heart failure. Am Heart J. 1995;129:766–73.
6. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V, Peacock WF, Filippatos G. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart

failure: from preclinical to clinical studies. Eur Heart J. 2015;36:715–23.
7. Morgan BP, Muci A, Lu PP, Qian X, Tochimoto T, Smith WW, et al. Discovery of omecamtiv mecarbil the first, selective, small molecule activator of cardiac myosin. ACS Med Chem Lett. 2010;1:472–7, 20.
8. Cleland JGF, Teerlink JR, Senior R. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. Lancet. 2011;378:676–83.
9. Valentova M, von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: update from the ESC Congress 2013. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23:573–8.
10. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J, Lekakis J. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice. BMC Med. 2015;13:35.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
12. Rincon MY, VandenDriessche T, Chuah MK. Gene therapy for cardiovascular disease: advances in vector development, targeting, and delivery for clinical translation. Cardiovasc Res. 2015;108:4–20.
13. Hajjar RJ, Zsebo K, Deckelbaum L, Thompson C, Rudy J, Yaroshinsky A, et al. Design of a phase 1/2 trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with heart failure. J Card Fail. 2008;14:355–67.
14. Greenberg B, Yaroshinsky A, Zsebo KM, Butler J, Felker GM, Voors AA, et al. Design of a phase 2 b trial of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a in patients with advanced heart failure: the CUPID 2 trial (calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2 b). JACC Heart Fail. 2014;2:84–92.
15. Chatterjee NA, Singh JP. Novel interventional therapies to modulate the autonomic tone in heart failure. JACC Heart Fail. 2015 Aug 29. pii: S2213-1779(15)00416-3.
16. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEu-ral Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR- HF) randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36:425–33.
17. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. J Card Fail. 2014;20:808–16.
18. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:658–66.
19. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7:935–44.
20. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. Eur Heart J. 2010;31:1373–81.
21. Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, Kearney K, Rahnavardi M, Dixen U, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. Heart. 2014;100:473–8.
22. Feldman T, Young A. Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2057–68.