

Iª Directiva Latinoamericana para la evaluación y conducta en la insuficiencia cardíaca descompensada

Parte II

Grupo de Estudios de Insuficiencia Cardíaca (GEIC) del Departamento de Clínica de la Sociedad Brasileira de Cardiología y el Departamento de Directivas de la Sociedad Brasileira de Cardiología

Desarrollada en colaboración con las Sociedades Latinoamericanas de Cardiología

Argentina <i>Federación Argentina de Cardiología</i> <i>Sociedad Argentina de Cardiología</i>	Ecuador <i>Sociedad Ecuatoriana de Cardiología</i>	Paraguay <i>Sociedad Paraguaya de Cardiología</i>
Chile <i>Sociedad Chilena de Cardiología</i>	Guatemala <i>Asociación Guatemalteca de Cardiología</i>	México <i>Sociedad Mexicana de Cardiología</i> <i>Sociedad Mexicana de Insuficiencia Cardíaca</i>
Costa Rica <i>Asociación Costarricense de Cardiología</i>	Perú <i>Sociedad Peruana de Cardiología</i>	Sociedades Latinoamericanas
Colombia <i>Sociedad Colombiana de Cardiología</i>	Uruguay <i>Sociedad Uruguaya de Cardiología</i>	<i>Sociedad Interamericana de Cardiología</i> <i>Sociedad Suramericana de Cardiología</i>
	Venezuela <i>Sociedad Venezolana de Cardiología</i>	

Miembros del Comité

Edimar Alcides Bocchi, MD, *Chairman*
Fábio Vilas-Boas, MD, *Associate Chairman*
Sergio V. Perrone, MD, *Associate Chairman*
Angel G. Caamaño, MD, *Associate Chairman*

Coordinadores de Grupos

Carlos Vicente Serrano Junior, MD
Denilson Albuquerque, MD
Dirceu Almeida, MD
Fernando Bacal, MD
Luís Felipe Moreira, MD
Maria de la Consolação Moreira, MD
Nadine Clausell, MD

Participantes

Adonay Mendonza, MD	José Luís Vuksovic, MD	Raúl Spinoza, MD
Antonio Carlos Pereira Barreto, MD	Juan Paes Moreno, MD,	Reynaldo Castro de Miranda, MD
Arturo Tejada, MD	Júlio Aspe y Rosas, MD	Ricardo Mourilhe Rocha, MD
Daniel Chafes, MD	Lidia Zytynski Moura, MD	Roberto Paganini, MD
Efraím Gómez, MD	Luís Antonio de Almeida Santos, MD	Rodolfo Castano Guerra, MD
Erick Bogantes, MD	Luis Eduardo Rohde, MD	Salvador Rassi, MD
Estela Azeka, MD	Marcos Parioma Javier, MD	Sofía Lagudis, MD
Evandro Tinoco Mesquita, MD	Martín Garrido Garduño, MD	Solange Bordignon, MD
Humberto Vilacorta, MD	Múcio Tavares, MD	Solon Navarette, MD
Jesús Sanches, MD	Pablo Castro, MD	Víctor Issa, MD
João David de Souza Neto, MD	Nohel Castro, MD	Waldo Fernandes, MD

Comité de Publicación

Edimar Alcides Bocchi, MD
Fábio Vilas-Boas, MD
Nadine Clausell, MD
Maria de la Consolação Moreira

Sociedad Brasileira de Cardiología

Departamento de Directivas
Jorge Ilha Guimarães

V. Tratamiento general

A. Medidas generales (Tabla 11)

1. *Actividad física.* Los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) no deben ser estimulados para el desarrollo de actividad física rutinaria, ni para el reposo absoluto; debiendo ser la actividad individualizada de acuerdo con el diagnóstico y situación clínica del paciente. Durante los episodios de descompensación aguda, los pacientes deben permanecer en reposo de acuerdo con sus limitaciones.

2. *Oxígeno.* Se recomienda inicialmente el empleo rutinario de oxigenoterapia suplementaria, con el objetivo de mantener la saturación adecuada de O₂ (> 90%). En la vigencia de congestión pulmonar se recomienda la ventilación mecánica no-invasiva con presión respiratoria positiva continua (CPAP o Bi-PAP), constituyendo una medida no invasiva y efectiva para alcanzar la saturación de O₂ deseada.

3. *Restricción hídrica y salina.* En los pacientes en estado congestivo, la ingesta líquida debe ser restringida de acuerdo con la superficie corporal y buscando un balance hídrico negativo inicial, hasta que se alcance un estado normovolémico. El valor de la restricción máxima puede alcanzar hasta 600 a 700 ml por m² de superficie corporal/día. La ingestión de sodio debe ser como máximo de 2-3 g/día, pudiendo ser modificada de acuerdo con el sodio plasmático, y la tolerancia la dieta hiposódica.

4. *Nutrición.* El paciente debe tener una ingesta protéico-calórica que satisfaga sus necesidades y adecuada a las coentidades que presente. El empleo de sobrealimentación o suplementos alimentarios de rutina no está indicado.

B. Tratamiento farmacológico general

1. Diuréticos (Tabla 12)

Los diuréticos endovenosos están indicados para todos los pacientes con congestión pulmonar y/o sistémica, con gravedad suficiente como para que resulte en hospitalización ya que la perfusión intestinal disminuida, la motilidad intestinal reduci-

da y el edema de las asas intestinales reducen la absorción de la droga por vía oral. Este defecto es reversible después del control del edema con la terapia endovenosa, permitiendo posteriormente el empleo de la vía oral⁴⁷.

El tratamiento debe ser realizado con diuréticos de asa y la dosis individualizada para que el paciente disminuya el estado congestivo, tomándose el cuidado de evitar la hipovolemia. Los diuréticos, especialmente los de asa, pueden alterar el estado hidroelectrolítico, el que debe ser monitorizado. Una vez resuelto el cuadro congestivo, se inicia el tratamiento de mantenimiento por vía oral para evitar el retorno del acúmulo de líquido⁴⁸⁻⁵¹.

Algunos pacientes desarrollan resistencia a los diuréticos, caracterizada por ausencia de respuesta adecuada a las dosis habituales de la droga. El tratamiento de la resistencia diurética comienza por aumentar el nivel plasmático y consecuentemente la tasa de excreción urinaria de la droga, aumentando la dosis del diurético hasta la dosis máxima efectiva y/o adicionando diuréticos con otro sitio de acción. Dosis elevadas deben ser administradas lentamente en 30 a 60 minutos para reducir el riesgo de ototoxicidad. El bolo por vía endovenosa inicial para un paciente que estaba en uso crónico de diuréticos debe ser de 50% de la dosis oral total previa. Enseguida, puede iniciarse una infusión continua de furosemida en la dosis de 20 mg/h. Si la diuresis no fuera mantenida, un segundo bolo es administrado, seguido de infusión de 40 mg/h. El riesgo de elevar más aún la infusión debe ser sopesado contra otras opciones, tales como iniciar procedimientos de hemofiltración o ultrafiltración. En estos casos, la infusión continua se ha mostrado tan eficaz y potencialmente más segura en relación con los efectos colaterales que la administración en bolos intermitentes⁵². Para la furosemida, la dosis máxima diaria efectiva endovenosa es de 80 a 120 mg. Si hubiese insuficiencia renal concomitante, la dosis puede ser de 160 a 240 mg y, en presencia de insuficiencia renal aguda grave, de hasta 500 mg.

2. Antagonistas de la aldosterona (Tabla 12)

2.a. *Espironolactona.* La espironolactona debe ser utilizada en asociación con el tratamiento patrón de la ICD. La dosis media

Tabla 11. Medidas generales

Indicación	Clase	Grado
Actividad física individualizada de acuerdo con el diagnóstico y situación clínica del paciente. Reposo durante la descompensación aguda	I	C
Empleo rutinario de oxigenoterapia suplementaria, con el objetivo de mantener la saturación adecuada de O ₂ (≥ 90%)	I	C
CPAP ó BIPAP para pacientes con congestión pulmonar que no responden a las medidas iniciales o edema agudo de pulmón	I	B
Restricción hídrica hasta 600 a 700 mL por m ² de superficie corporal/día, buscando un balance hídrico negativo inicial, hasta que se alcance un estado normovolémico.	I	C
Ingestión de sodio máxima de 2-3g/día, pudiendo ser modificada de acuerdo con el sodio plasmático	I	C
Ingestión protéico-calórica que satisfaga sus necesidades y adecuada a sus co-entidades	I	C
Empleo de superalimentación o suplementos alimentarios de rutina	III	C

Tabla 12. Diuréticos y antagonistas de la aldosterona

Indicación	Clase	Grado
Diuréticos EV para todos los pacientes con congestión pulmonar y/o sistémica	I	C
Infusión continua de diuréticos de asa para pacientes con resistencia a los diuréticos	IIa	C
Asociación de diuréticos de asa y tiazídicos en pacientes con resistencia a los diuréticos	I	C
Espironolactona en pacientes con función renal preservada (creatinina < 2,5)	I	B
Eplerenone en pacientes con ICD después de infarto agudo de miocardio	I	B
Eplerenone en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica que no toleran espironolactona por ginecomastia	IIb	D

recomendada es de 25 mg por día y los niveles séricos de potasio y creatinina deben ser monitorizados. Niveles séricos de potasio de entre 5,0 y 5,5 mEq/L requieren una reducción de la dosis y de otras medicaciones que causen hiperkalemia. Niveles por encima de 5,5 mEq/L requieren supresión de la droga^{53,54}. No se recomienda su uso en los pacientes con creatinina sérica por encima de 2,5mg/dl.

2.b. Eplerenone. El antagonista de la aldosterona, eplerenone, se mostró eficaz en el tratamiento de pacientes con IC post-infarto⁵⁵. El eplerenone no fue aún estudiado en los pacientes en ICD, pero podría ser utilizado en los pacientes que desarrollan ginecomastia por espironolactona.

3. Vasodilatadores periféricos endovenosos (Tablas 13 y 14)

Los pacientes con ICD, frecuentemente, necesitan de soporte farmacológico con drogas vasoactivas en la tentativa de mejorar la *performance* cardíaca, reducir las presiones de llenado, reducir la resistencia vascular sistémica y pulmonar, facilitar la diuresis y promover la estabilidad clínica. Las drogas vasodilatadoras para uso endovenoso en la IC disponibles en América Latina son el nitroprusiato de sodio, la nitroglicerina y la prostaciclina. El nesiritide aún no es comercializado en América Latina. Estas drogas tienen utilización preferencial en las situaciones de elevadas presiones de llenado ventricular, aumentos significativos en la resistencia pulmonar y sistémica, además de las situaciones de sobrecarga aguda de volumen secundarias a lesiones valvulares regurgitantes (insuficiencia mitral y aórtica)⁵⁶. Pueden aumentar el débito cardíaco y la diuresis como consecuencia del efecto vasodilatador. Para ser usadas aisladamente es necesario que la presión arterial (PA) sistémica sea adecuada.

3.a. Nitroglicerina. Vasodilatador directo que actúa por aumento del GMPc intracelular. En dosis bajas, tiene un efecto predominantemente venodilatador, siendo su efecto vasodilatador arterial observado con dosis mayores. Auxilia en el tratamiento de la IC, tanto por la disminución de la congestión pulmonar, como por el aumento del flujo sanguíneo coronario. Así como otros nitratos, puede promover taquicardia refleja, cefalea e hipotensión. Su uso continuo no es recomendado en virtud del fenómeno de tolerancia farmacológica. En situaciones de emergencia, es bastante práctica por tener inicio y término de acción inmediatos, permitiendo ajustes más precisos de acuerdo con la hemodinamia del paciente. La dosis inicial es de 0,5 mg/Kg/min y puede ser aumentada cada 5 minutos hasta llegar al control de

los síntomas o aparición de efectos colaterales limitantes⁵⁷.

Su empleo es particularmente útil en los pacientes con isquemia miocárdica sin hipotensión. No se recomienda el empleo de nitroglicerina en pacientes con disfunción ventricular derecha.

3.b. Nitroprusiato de sodio. Es un potente vasodilatador arterial y venoso, de fundamental importancia en el control de la IC en presencia de hipertensión arterial y/o reflujos importantes, mitral o aórtico, por la disminución de la postcarga que promueve. Es capaz de mejorar el desempeño ventricular izquierdo. Tiene también efecto vasodilatador arterial pulmonar, disminuyendo la postcarga ventricular derecha. Como es rápidamente metabolizado en cianato que posteriormente es transformado por el hígado en tiocianato, debe ser utilizado con cautela en pacientes con disfunción renal y/o hepática. Su utilización por tiempo prolongado puede necesitar de monitoreo del nivel sérico de tiocianato (nivel tóxico > 10 ng/ml). La dosis inicial es de 0,2 mg/Kg/min, titulada cada 5 minutos hasta obtener la mejora hemodinámica. Como necesita de monitoreo continuo de PA, su uso se restringe casi siempre a la sala de emergencia o unidad de terapia intensiva (UTI).

4. Agentes inotrópicos

El empleo de terapia inotrópica en pacientes que se presentan en bajo débito cardíaco puede ser necesario para mejorar la perfusión tisular^{58,59}. Sus acciones hemodinámicas e indicaciones con niveles de evidencias están descritas en las Tablas 15 y 16. Los agentes inotrópicos son divididos en 3 categorías: los agonistas beta adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa III y los sensibilizadores del calcio.

4.a. Agentes que estimulan los receptores beta adrenérgicos (dopamina, dobutamina, noradrenalina, isoproteterenol, adrenalina). Los agentes agonistas beta adrenérgicos estimulan los receptores beta del corazón al aumentar los niveles del segundo mensajero adenisín-monofosfato cíclico (AMPC), generando así la señal para la elevación del calcio intracelular; produciendo un efecto inotrópico positivo. La dopamina y la noradrenalina deben ser usadas si hubiese hipotensión grave. La dobutamina es indicada para los estados de bajo débito cardíaco e hipoperfusión tisular, pudiendo ser asociada a dopamina o noradrenalina. Son varios los efectos adversos relacionados al aumento del influjo intracelular de calcio producidos por la estimulación beta adrenérgica: consumo energético aumentado, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, activación de proteasas, endonucleasas y fosfolipasas intracelulares que hacen parte del proceso de

Tabla 13. Efectos hemodinámicos de agentes vasodilatadores

Agente	DC	PCP	PA	FC	Arritmia	Inicio de acción	Duración del efecto	Diuresis
Nitroglicerina	↑	↓↓↓	↓↓↓	↑	No	Rápido	Corta duración	#indirecto
Nitroprusiato	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↑	No	Rápido	Corta duración	#indirecto

Tabla 14. Indicación de vasodilatadores por vía endovenosa en la ICD

Indicación	Clase	Grado
Nitroglicerina – para tratamiento de la ICD asociada a insuficiencia coronaria en pacientes sin hipotensión	I	B
Nitroprusiato para tratamiento de la ICD asociada a emergencia hipertensiva en pacientes con monitoreo continuo de la presión arterial sistémica	I	B
Nitroprusiato para pacientes en uso de monitoreo hemodinámico invasivo y resistencia vascular periférica aumentada, asociado o no a inotrópicos.	I	B

muerte y necrosis celular^{60,61}. Además de esto, las drogas que aumentan los niveles de AMPc llevan a la disminución de la sensibilidad al calcio, por la fosforilación de la troponina I. Estas acciones pueden resultar en efectos clínicos adversos⁶²⁻⁶⁵.

4.b. Inhibidores de fosfodiesterasa. Los inhibidores de fosfodiesterasa actúan inhibiendo la degradación del AMPc, aumentando la disponibilidad y la concentración de calcio en la célula y aumentando el inotropismo. Poseen también un efecto vasodilatador periférico, a través de la acción en el GMPc y producción de óxido nítrico. Pueden ser usados con o sin dosis de ataque, siendo mayor la incidencia de hipotensión durante ésta. Los agentes inodilatadores deben ser utilizados con cautela en pacientes con hipotensión grave. Estudios recientes demostraron que el uso del milrinone en pacientes con ICD, pero sin bajo débito, aumenta la incidencia de fibrilación auricular y de hipotensión⁶⁶.

Con el aumento creciente del número de pacientes que utilizan beta bloqueantes y que presentan ICD, esa terapia puede ser más atractiva, ya que no compete con los receptores beta adrenérgicos. Entretanto, aún no hay datos suficientes para su recomendación en esta situación específica⁶⁷.

4.c. Sensibilizadores del calcio. Estos fármacos constituyen una nueva clase terapéutica para el tratamiento de la ICD cuyos representantes son el pimobendan y levosimendan, siendo que apenas este último está disponible en América Latina. Este agente ejerce su acción inotrópica, aumentando la sensibilidad de la troponina-C al calcio ya disponible en el citoplasma, sin sobrecarga adicional de calcio, ni incremento del consumo de oxígeno⁶⁸⁻⁷⁰. El levosimendan mejora la contractilidad miocárdica y la hemodinamia en grado comparable al observado con beta agonistas e inhibidores de la fosfodiesterasa y posee una acción vasodilatadora como resultado de la activación de canales de potasio ATP-dependientes⁷¹⁻⁷³. En ensayos clínicos randomiza-

dos, se asoció la menor mortalidad en el seguimiento a corto y mediano plazos⁷⁴⁻⁷⁶. En presencia de un beta bloqueante, los efectos hemodinámicos del levosimendan están potenciados^{77,78}.

5. Digital (Tabla 17)

Aún no fue realizado un gran estudio sobre el efecto del digital en la ICD. En pacientes con fibrilación auricular (FA) y respuesta ventricular alta, su uso disminuye la frecuencia cardíaca (FC), pudiendo contribuir a la mejora clínica.

6. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Tablas 17 y 18)

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reducen la presión capilar pulmonar, llevando a disminución de la precarga y reducen la presión arterial sistémica, disminuyendo la postcarga⁷⁹. Estos efectos a corto plazo son deseables y pueden acelerar el proceso de compensación y mejorar los síntomas.

Estudios realizados en pacientes con IC crónica clase funcional III y IV (NYHA) demostraron que los IECA tienen un fuerte impacto en la calidad de vida y en la supervivencia a largo plazo^{80,81}, lo que nos lleva a concluir que estas drogas no deben ser suspendidas en la fase descompensada, a no ser que exista hiperpotasemia, desmejoramiento acentuado de la función renal o hipotensión importante y refractaria.

La dosis inicial debe ser baja, especialmente si el paciente necesitó internación, si estuviese hipotenso o si hubiese disminución de la función renal (creatinina > 2,5 mg%), debiendo ser titulada gradualmente hasta la dosis ideal. Cuando la administración de la droga haya sido interrumpida, el procedimiento para la readministración es el mismo. La dosis ideal es la misma de los pacientes con IC crónica (Tabla 17). Se recomienda que en los pacientes que están usando inotrópicos y vasodilata-

Tabla 15. Efectos hemodinámicos de agentes inotrópicos y vasopresores

Fármaco	DC	PCP	PA	FC	ARRITMIA	INICIO DE ACCIÓN	DURACION DEL EFECTO	DIURESIS
Dopamina								
< 3 µg/kg/min	0	0	0	0	0			++
3-7 µg/kg/min	+	0	+	+	++	Rápido	Corta	+/-
7-15 µg/kg/min	++	0	++	++	+++			0
Dobutamina	+++	-	-	+	++	Rápido	Corta	0
Milrinone	++	-	-	+	++	Rápido	Corta	0
Levosimendan	+++	—	-	0	0	Rápido	Prolongada	++
Epinefrina	++	0/+	+++	+++	++++	Rápido	Corta	0
Norepinefrina	++	0/+	+++	++	+++	Rápido	Corta	0
Isoproterenol	+++	0/+	0/-	+++	+++	Rápido	Corta	0

DC= débito cardíaco; PCP= presión capilar pulmonar; PA= presión arterial; FC= frecuencia cardíaca, 0=sin acción directa aunque indirectamente pueda influenciar, corta= pérdida de acción rápida después de interrumpida la infusión

Tabla 16. Indicaciones de agentes inotrópicos

Indicación clínica	Dobutamina	Milrinone	Levosimendan
Tratamiento por corto período, de pacientes descompensados con síndrome de bajo débito, sin hipotensión	Ila /C	IIb /C	Ila/C
Tratamiento por corto período, de pacientes descompensados con síndrome de bajo débito e hipotensión grave (≤ 70 mm Hg), asociados a vasopresores	Ila /B	IIb /B	IIb /D
Tratamiento, por corto período, de pacientes con ICD, con respuesta insuficiente a la optimización terapéutica inicial intravenosa (desmejoramiento de la función renal, disnea y/o edema persistentes)	Ila/C	IIb/C	Ila/C
Infusión intermitente con el objetivo de mejorar síntomas en pacientes con enfermedad refractaria, calidad de vida gravemente comprometida, reinternaciones frecuentes o CF IV persistente	III/B	III/B	III/D

dores EV, los IECA sean administrados antes de la supresión de aquellos.

7. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (Tabla 17)

Esta clase de drogas no fue testada en el tratamiento de la ICD. Debido a sus beneficios en la mortalidad en el largo plazo, es recomendable el mantenimiento de la misma dosis usada anteriormente, excepto si hubiese hiperpotasemia, disminución acentuada de la función renal, hipotensión importante y refractaria. Su indicación se hace en los pacientes que no toleran IECA.

8. Heparinas (Tabla 17)

La heparina de bajo peso molecular o las no fraccionadas deben ser usadas en los pacientes inmovilizados, a fin de prevenir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, con las siguientes dosis por vía subcutánea: heparina no fraccionada (5.000 UI dos veces al día), nadroparina (0,3 mL una vez al día), enoxaparina (40 mg una vez al día) y dalteparina (200 UI/kg una vez al día).

Tabla 17. Indicación de Digital, IECA, ARA-II, Heparina, Beta bloqueante, Hidralazina + Nitrito, y Amiodarona para ICD

	Clase	Grado
Digital		
Disfunción sistólica y fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	I	B
Disfunción sistólica en ritmo sinusal	IIa	C
IECA		
Disfunción sistólica	I	B
ARA-II		
Disfunción sistólica con intolerancia a los IECA	I	D
Heparina		
Heparinas en dosis profiláctica	I	D
Beta bloqueantes		
Mantención.	IIa	C
Introducción con signos de congestión	III	D
Hidralazina + nitrito		
Intolerancia a IECA o ARA-II	IIa	D
Insuficiencia renal (Cr > 2,5)	I	D
Amiodarona		
FC > 90 lat/min especialmente en la miocardiopatía no isquémica	IIa	B
Fibrilación auricular para control de frecuencia ventricular	IIa	C
Arritmia ventricular frecuente sintomática y/o compleja	IIa	D
Otros		
Inhibidores de la vasopeptidasa (INEP, Antagonistas de endotelina, prostaciclina, etanercept)	III	B

IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ARA-II: inhibidores de los receptores de la angiotensina, cr=creatinina en mg/dl, FC: frecuencia cardíaca.

Tabla 18. Dosis inicial y dosis-blanco máxima de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina I

Droga	Dosis inicial	Dosis-blanco máxima
Captopril	6,25 mg/2xdía	50 mg/3xdía
Enalapril	2,5 mg/2xdía	10 mg/2xdía
Ramipril	1,25 mg/2xdía	5 mg/2xdía
Lisinopril	2,5 mg/día	10 mg/día
Trandolapril	1 mg/día	2 mg/día
Benazepril	2,5 mg/día	10 mg/día
Fosinopril	5 mg/día	20 mg/día
Perindopril	2 mg/día	8 mg/día

9. Beta bloqueantes (Tabla 17)

En los pacientes que hacen uso crónico de beta bloqueantes, se debe intentar no suspender la droga, aún en aquellos que necesitaran de drogas inotrópicas a no ser en los casos de hipotensión acentuada, bradiarritmia u otros efectos colaterales graves. El riesgo del efecto rebote es indeseable, especialmente en los pacientes con isquemia miocárdica. Además, han surgido evidencias de que los pacientes que usan beta bloqueantes se benefician del mantenimiento de estos fármacos⁸², con un potencial beneficio de estas drogas en la prevención de muerte súbita intra-hospitalaria.

En pacientes con IC crónica, CF IV (NYHA) la introducción y la titulación cuidadosa de la dosis del beta bloqueante, mismo en aquellos tratados con inotrópico endovenoso hasta 2 días anteriores, pueden ser bien toleradas^{83,84}.

C. Drogas para pacientes específicos (Tabla 17)

1. Hidralazina y nitratos

No existen trabajos con esta asociación en que fueran incluidos específicamente pacientes en clase IV o descompensados. Entretanto, la posibilidad de efecto semejante entre enalapril y la asociación de dinitrato e hidralazina es atractiva, aún más en el paciente de etiología isquémica. El uso de la asociación es justificado pues se demostró que la hidralazina previene el desarrollo de la tolerancia a los nitratos; además, no existe evidencia de beneficio cuando son usados aisladamente⁸⁵⁻⁸⁹. Sin embargo, la posología de la asociación es más compleja⁹⁰.

2. Amiodarona

El uso por vía oral en bajas dosis es bien tolerado, entretanto, su uso endovenoso, en dosis más elevadas, requiere mejor observación, principalmente en la ICD, debido al riesgo de hipotensión. La amiodarona está indicada en la ICD para control de la respuesta ventricular en pacientes con FA, reversión química de la FA, y si hubiese indicación de tratamiento de arritmia ventricular frecuente y/o compleja^{91,92}.

Se ha demostrado la reducción de hospitalización principalmente en la clase funcional IV, con mejoría de la clase funcional^{93,94}. En los pacientes con FC > de 90 lat/min, su utilización puede ser benéfica⁹⁴, probablemente debido al efecto antiadrenérgico. Recientemente, en pequeñas series de pacientes se demostró beneficio de la amiodarona en aquellos con IC que no toleraban beta bloqueantes⁹⁵.

D. Drogas o intervenciones bajo investigación

1. Nesiritide

Es un péptido natriurético recombinante humano, del tipo B con efecto natriurético, en parte debido al efecto de inhibición de la aldosterona y efecto vasodilatador, que fue recientemente aprobado en los Estados Unidos. Aún no está disponible en América Latina. Los estudios realizados, mostraron mayor reducción en la presión capilar pulmonar, cuando fue comparado con la nitroglicerina^{3,96-99}, sin aumento de la FC basal y sin efecto proarrítmico¹⁰⁰. Un meta-análisis reciente levantó dudas en cuanto a la seguridad de la droga en relación con sus efectos sobre la mortalidad en el corto plazo¹⁰¹. Los estudios sugieren que la misma sea útil en el manejo de pacientes con ICD. No obstante, aún son necesarios estudios delineados para evaluar mortalidad.

2. Antagonistas de la vasopresina

Son drogas que bloquean los receptores V1, V2 ó ambos. Varias drogas están en prueba y vienen mostrando su utilidad para el control de pacientes en fase avanzada de la enfermedad, cuando la vasopresina se encuentra especialmente elevada. Los antagonistas de la vasopresina tienen indicación en los pacientes edematosos, con sodio bajo, situaciones en las que el tratamiento convencional se ha mostrado con poca eficacia¹⁰²⁻¹⁰³.

3. Fármacos antagonistas de citocinas

La tentativa de antagonizar el factor de necrosis tumoral-alfa con el etanercept y otros antagonistas de citocinas no promovió resultados efectivos^{105,106}. Hay sugerencias de que la pentoxifilina y la talidomida pueden ser de utilidad en el tratamiento de la IC. Estudios preliminares vienen demostrando que la pentoxifilina y talidomida revierten la remodelación ventricular, siendo uno de los mecanismos de esta acción mediado por la reducción de los niveles del factor de necrosis tumoral-alfa^{107,108}.

4. Hormona del crecimiento (GH)

Hay evidencias de resistencia a la acción de la GH en la IC. La administración de GH en pacientes caquéticos en resultados preliminares puede determinar mejoría clínica y permitir la optimización de la terapéutica¹⁰⁹. Estudios randomizados son necesarios para evaluar su real efecto^{110,111}. Debe ser usada con cuidado en los pacientes con riesgo de cáncer o con arritmias.

5. Utilización de células progenitoras de la médula

La regeneración del corazón a través de células progenitoras obtenidas de la médula después de punción o de la sangre periférica después de movilización, o simplemente a través de la movilización, ha sido investigada en pacientes con IC refractaria debida a miocardiopatía chagásica, isquémica y dilatada. Las células obtenidas pueden ser inyectadas por vía intracoronaria, por vía transendocárdica, transepicárdica, vía seno venoso coronario o durante cirugía. Resultados preliminares en estudios no controlados han demostrado beneficio para la ICD¹¹²⁻¹¹⁵.

E. Drogas de eficacia no comprobada

(Tabla 17)

1. Inhibidores de la vasopectidasa (INEP)

El ecodatrilo, el candoxatrilo y el omapatrilato son drogas que bloquean la enzima responsable por la degradación de los péptidos natriuréticos y, teóricamente, podrían ofrecer beneficios semejantes a la administración del nesiritide en la ICD. No existen estudios con IC crónica descompensada con estas drogas y en la IC crónica compensada aún no existen evidencias de beneficios¹¹⁶.

2. Antagonistas de las endotelinas

Aún cuando los antagonistas de las endotelinas, como el bosentan, sitaxsentan, darusentan, tezosentan y enrasentan tengan efecto hemodinámico benéfico, el uso en humanos no demostró beneficios^{117,118}.

3. Prostaciclina

Los resultados con la utilización de la prostaciclina (epoprostenol) para tratamiento de la IC demostraron disminución de la sobrevida, habiendo sido interrumpido precozmente¹¹⁹⁻¹²¹.

Referencias bibliográficas

- Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;102:314-8.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
- Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987; 92:1859.
- Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103:1.
- Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Hemodynamic and hormone responses to acute and chronic furosemide therapy in congestive heart failure. *Clin Sci* 1980; 59:443.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376-82.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709.
- Zannad F, Alla F, Douset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102:2700.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, la selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
- Connors AFJ, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276:889-97.
- Jain, P, Massie, BM, Gattis WAP, Klein, L, Gheorghade, M. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003;145(2, part2):S3-S17.
- Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:207-224.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
- Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? I: introduction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:559-561.
- Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1990;82(suppl I):I-12-I-25.
- Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II-38.
- Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe failure: Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II). *Lancet* 1997; 349: 971-77.
- Capomolla S, Febo EL, Opasich C et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and Clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3(5):601-10.
- Thackray S, Eastaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure: la meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002 Aug;4(4):515-29.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. La randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-47.
- Bristow MR, Shaker SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and b-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7(2 Suppl 1):8-12.
- Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: la new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002 17(3):257-65.
- Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 1):S45-51.
- Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, et al. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III Clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16-20.
- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98(20):2141-7.
- Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1903-12.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and Clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure.

- Circulation* 2000;102:2222-27.
74. Nieminen MS, Moiseyev VS, Andrejvs N et al. Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction (RUSLAN). *European Heart Journal* 2002;23:1422-32.
 75. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
 76. Cleland JGF, Takala LA, Apajala M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *European Journal of Heart Failure* 2003;5:101-08.
 77. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:479-91.
 78. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34(3):536-46.
 79. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327:678-84.
 80. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
 81. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelsion JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2277-83.
 82. Aronson D, Burger AJ. Concomitant β -blocker therapy is associated with a lower occurrence of ventricular arrhythmias in patients with decompensated heart failure. *J Card Fail* 2002;8:79-85.
 83. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
 84. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JA. Effects of carvedilol (beta 1, 2, alpha 1 blocker) on refractory congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:169-73.
 85. Garg UC, Hassad LA. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-7.
 86. Calderone LA, Thaik CM, Takahashi N, Chang DLF, Colucci WS. Nitric oxide, auricular natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998;101:812-8.
 87. Jugdutt BI, Khan MI. Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodeling after canine acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:2297-307.
 88. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of the veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
 89. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
 90. Gogia H, Mehra LA, Pariks et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1575-80.
 91. Singh S, Fletcher RD, Fisher SG for the survival trial of antiarrhythmias therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
 92. Doval HC. Class III Antiarrhythmic Agents in Cardiac Failure: Lessons from Clinical trials with the focus on the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina. (GESICA) *Am J Cardiol* 1999;84:109R-114R.
 93. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
 94. Null DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. Heart rate is the marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina-Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1199-1205.
 95. Anastasiou-Nana MI, Margari ZI, Terrovitis JV, et al. Effectiveness of amiodarone therapy in patients with severe congestive heart failure and intolerance to metoprolol. *Am J Cardiology* 2002;90:1017-19.
 96. Murray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation* 2002; 105: 2099-106.
 97. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, Wagoner LE, Givert MM, Liang CS, Neibaur M, Haught WH, LeJemtel TH. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.
 98. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G, Koren M, Dinerman J, Silver M, Cheng ML, Elkayam U. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.
 99. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7:92-100.
 100. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali AK, Torre G, Dennish G et al. Effects of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.
 101. Sackner-Bernstein J, Kowalski M, Fox M. Is there risk associated with the use of nesiritide for acute heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (supplA): 161 La.
 102. Goldsmith SR. Vasopressin: La therapeutic target in congestive heart failure. *J Cardiac Fail* 1999; 5: 347-56.
 103. Udelsion JH, Smith WB, Hendrix GH et al. Acute hemodynamic effects of conocaptan, la dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-23. 104. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J et al. Vasopressin V2-Receptor Blockade With Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure. Results From la Double-Blind, Randomized Trial. *Circulation* 2003;107:2690-2696. 105. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
 106. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4:559-61.
 107. Sliwa K, Woodiwiss LA, Candy G et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1118-22.
 108. Gullestad L, Semb AG, Holt Y et al. Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 847-50.
 109. Bocchi EA, Massuda Z, Guilherme G et al. Growth hormone for optimization of refractory heart failure treatment. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:391-8.
 110. Osterziel KJ, Strohm EI, Schler J et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351: 1233-37.
 111. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 443-52.
 112. Bocchi EA, Guimarães G, Bacal F, et al. Mobilization of bone marrow cells (Stem cells) by granulocyte-colony stimulating factor associated or not with intracoronary stem cells infusion improves exercise capacity and quality of life in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 187^a.
 113. Vilas-Boas F, Feitosa G, Soares MB, et al. Bone marrow transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:185-7.
 114. Perin AC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
 115. Bocchi EA, Guimarães G, Bacal F, et al. Stem cells mobilization treatment removing severe congestive heart failure patients from heart transplantation indication. Preliminary results. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:s124.
 116. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, Porter CB, Proulx G, Qian C, Block AJ. Comparison of vasopressin inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*. 2000 Aug 19;356(9230):615-20.
 117. Coletta La, Trackray S, Nikitin N Cleland JGF. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Failure* 2002;4:381-388.
 118. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation* 2002;105:2099-2106.
 119. Califf RM, et al & Swedberg K: La randomized controlled trial of eprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997, 134:44-54.
 120. Schalcher C, Cotter G, Reisin L, Bertel EI, Kobrin I, Guyene T, et al. The dual endothelin receptor antagonist tezosentan acutely improves hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2001;142:340-9.
 121. Torre-Amione G, Young J, Durand J, Bozkurt B, Mann DL, et al. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:973-80.