

# FARMACOTERAPIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

**Dr. Hernán Trimarchi**



**La sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) aumenta con el uso de: IECAs,  $\beta$ -bloqueantes, BRA y espironolactona.**

**Las guías más importantes sobre farmacoterapia en la IC recomiendan el uso de IECAs y  $\beta$ -bloqueantes como tratamiento standard de la IC y disfunción ventricular**

*J Card Fail 1999; 5:357-82*

*Am J Cardiol 1999; 83:1A-38A*

**Sin embargo, los pacientes que participaron de estos estudios no eran representativos de todos los pacientes con IC:**

**Eran más jóvenes que en la realidad diaria**

**Más hombres**

**Tenían exclusivamente disfunción sistólica**

**Sin co-morbididades**

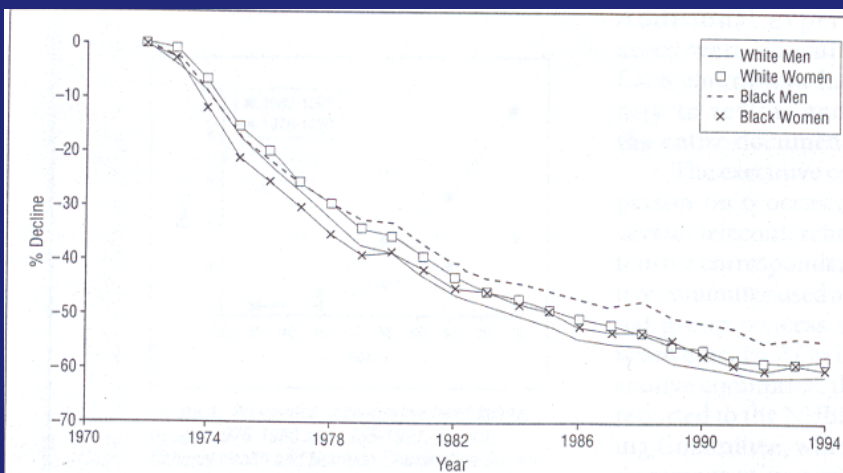
**Los pacientes con IRC moderada o severa fueron excluidos !!!**

## ¿Por qué es importante la IRC en la IC?

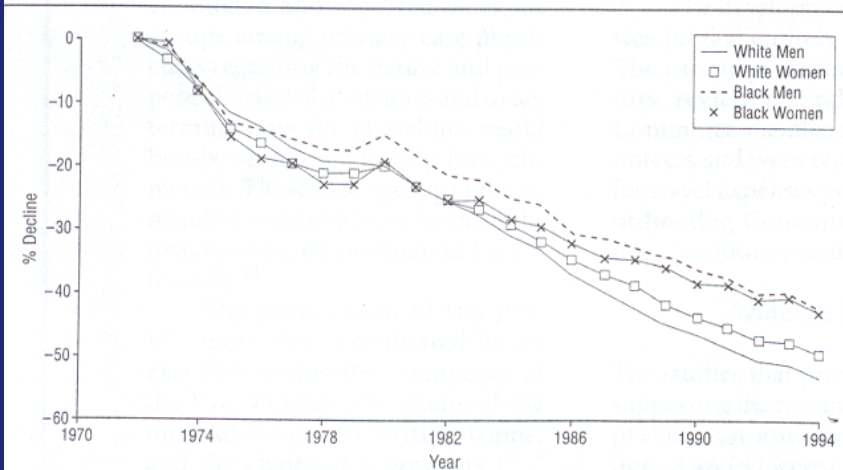
**Aproximadamente un 30% de los pacientes con IC tienen un clearance < 60 ml/min (SOLVD) *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 681-9**

**50% de los pacientes del PRIME II (Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy) tenían IRC  
*Circulation* 2000;102:203-210**

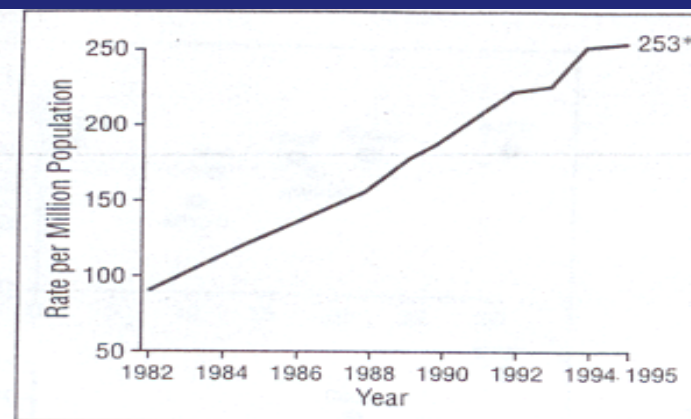
**IRC: aumenta la mortalidad en un 40% en los pacientes con IC  
*SOLVD, PRIME II***



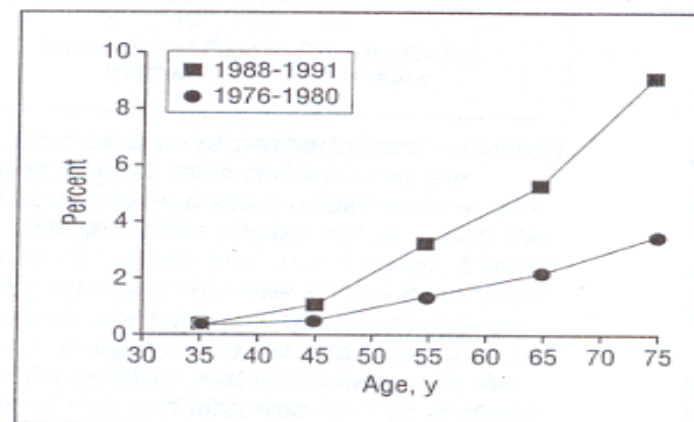
**Figure 1.** Percent decline in age-adjusted mortality rates for stroke by sex and race, United States, 1972 to 1994. The decline in age-adjusted mortality for stroke in the total population is 59.0%. Prepared by the National Heart, Lung, and Blood Institute using data from Vital Statistics of the United States, National Center for Health Statistics. Age adjusted to the 1940 US census population.



**Figure 2.** Percent decline in age-adjusted mortality rates for coronary heart disease by sex and race, United States, 1972 to 1994. The decline in age-adjusted mortality for coronary heart disease in the total population is 53.2%. Prepared by the National Heart, Lung, and Blood Institute using data from Vital Statistics of the United States, National Center for Health Statistics. Age adjusted to the 1940 US census population.



**Figure 3.** Incidence rates per million population of reported end-stage renal disease therapy, 1982 to 1995, adjusted for age, race, and sex. Asterisk indicates provisional data. Source: US Renal Data System, 1997.<sup>6</sup>



**Figure 4.** Prevalence of congestive heart failure, by age, 1976-1980 and 1988-1991. Source: National Health and Nutrition Examination Survey (1976-1980 and 1988-1991), National Center for Health Statistics.

# UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM

- **PREVALENCIA DE ESRD EN 1997: 304083**  
**(110/100000) 1.1/1000**
- **INCIDENCIA DE ESRD EN 1997: 79102**  
**(28.7/100000)**

# **UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM**

- LISTA DE ESPERA 53123 PACIENTES**
- TRANSPLANTES 20283 PACIENTES**
- MORTALIDAD EN DIÁLISIS 23% AÑO**
- COSTOS EN DIÁLISIS 15.000.000.000/AÑO**

**La función renal es importante para manejar la IC,  
ya que los IECAs, BRA, espironolactona y digoxina  
pueden asociarse con un riesgo aumentado de efectos  
adversos en pacientes con IRC**



## Primer problema: definir INSUFICIENCIA RENAL

CREATININA SÉRICA > 1.4 mg/dl / > 1.2 mg/dl

$$\text{Cockcroft-Gault} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso}}{\text{Scr} \times 72}$$

IRC leve: 60-80 ml/min *renal insufficiency*

IRC moderada 30-60 ml/min *renal insufficiency*

IRC severa 15-30 ml/min *renal insufficiency*

IRC terminal < 15 ml/min *renal failure*

## Definición de IRC

- **Deterioro definitivo de la función renal, en general de curso lento, insidioso y progresivo, de muy variadas etiologías.**
- **El clearance de creatinina es el parámetro que mejor se ajusta en forma práctica para poder evaluar el volumen de filtrado**
- ***... y no la creatinina plasmática ...***

## IECAs

**PIEDRA ANGULAR para el tratamiento de la IC y aumentan la sobrevida de los pacientes con IC y disfunción ventricular.**

*SOLVD N Engl J Med 1992; 327: 685-691*

*SOLVD N Engl J Med 1991; 325: 293-302*

*CONSENSUS N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435*

*JAMA 1995; 273: 1450-1456*

**Los efectos de los IECAs en la IC  
son difíciles de determinar ya que:**

- 1. Se basaron en creatinina plasmática y no en VFG**
- 2. Sólo pocos pacientes tenían Scr > 2 mg/dl**
- 3. Ningún estudio publicó análisis de subgrupos basados en la función renal.**

## CONSENSUS

*(COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study)*

*Am J Cardiol 1992; 70: 479-487*

**Criterios de inclusión: creatinina plasmática < 3.4 mg/dl**

**Sin embargo....**

**Sólo 26 de los 253 pacientes tenían creatinina > 2.0 mg/dl**

**Ninguno tenía creatinina plasmática > 2.8 mg/dl**

**Creatinina media: 1.4 mg/dl**

**VFG calculado 45 ml/min**

## CONSENSUS

*(COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study)*

*Am J Cardiol 1992; 70: 479-487*

**Los pacientes que recibieron enalapril tuvieron al año un 31% menos de mortalidad que aquéllos que no lo recibieron**

### CONSENSUS: EFICACIA DE IECAs EN IC e IRC MODERADA

**IRC severa (VFG < 30 ml/min) en IC: los IECAs deberían usarse para mejorar la sobrevida , pero cuidado con la hiperkalemia y el deterioro de la función renal.**

**Comenzar con bajas dosis.**

*TRACE Trandolapril Cardiac Eval. Study Grp N Engl J Med 1995;333:1670*

*SAVE Survival and ventr. enlargement trial N Engl J Med 1992; 327; 669*

## CONSENSUS

*(COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study)*

*Am J Cardiol 1992; 70: 479-487*

**35% de los pacientes que recibieron IECAs tuvieron un aumento de la Scr  $\geq$  30% a la primera visita...**

**A la segunda visita, la Scr había descendido a niveles basales, aún sin una reducción en la dosis de los IECAs**

**El beneficio de la sobrevida con los IECAs fue igual en los que aumentó su Scr como en los que no**

*Drugs 1990; 39 Suppl 4:10-24*

## **SOLVD**

### **PACIENTES CON IRC LEVE.**

**Aumento de la Scr > 0.5 mg/dl en 16% de los pacientes c/ IECAs  
contra el 12% en los que recibieron placebo**

*SOLVD N Engl J Med 1992; 327: 685-691*

*SOLVD N Engl J Med 1991; 325: 293-302*

### **ATLAS (*Assessment os Lisinopril and Survival*)**

**Lisinopril bien tolerado en los pacientes c/ IRC (Scr 1.5-2.5 mg/dl)**

*Circulation 1999; 1000:2312-2318*



# Consejos para evitar el deterioro de la función renal en pacientes con IC que deben recibir IECAs

**Repleción de volumen**

**Evitar AINES**

**Comenzar con bajas dosis**

**Si la Scr no mejora....:**

**Descartar enfermedad renovascular**

## **USO DE AINEs O ASPIRINA E IECAs**

**Los AINEs se asocian con mal pronóstico en los pacientes con IC**

*Arch Intern Med 2002; 162: 265-270*

**PCI<sub>2</sub>**

**Hipovolemia  
IRC**

# AINES

**AINES NO SELECTIVOS**

**INHIBIDORES de la COX-2**

**INHIBEN LA SÍNTESIS DE PGs**

**EN RIESGO: IC SEVERO, ENFERMEDAD HEPÁTICA SEVERA, ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA SEVERA, IRC SEVERA, ANCIANOS**

**AINES: AUMENTAN EL RIESGO DE IRA EN UN 58%  
odd ratio 1.58 (1.34-1.86). Ibuprofeno: OR 2.32 si dosis  $\geq$  2400 mg/d**

## **INHIBIDORES de la COX-2**

**RIESGO SIMILAR A AINES EN DESENCADENAR IRA**

**CELECOXIB = DICLOFENAC = IBUPROFENO**

**ROFECOXIB MAS NEFROTÓXICO**

**Meta-análisis de 4 trials controlados por placebo de pacientes con IC que estaban recibiendo IECAs y AAS**

Flather et al: *Lancet* 2000; 355: 1575-1581

**BENEFICIO DE LOS IECAs**

**SI AL BAJAR LA DOSIS DEL AAS A 81mg/d NO MEJORA LA Scr, PASAR A CLOPIDOGREL**

*Shlipak M, Ann Intern Med* 2003; 138: 917

## BRA vs IECAs

### **ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)**

*Arch Intern Med 1989;149:1023-8*

**Losartan mejoró la sobrevida de los pacientes con IC vs captopril**

**ELITE II** *Lancet 2000; 355: 1582-1587*

**NO**

**10.5% de aumento de Scr en ambos grupos**

**ELITE: Scr promedio 1.2 mg/dl**

## **BRA vs IECAs**

### **VALsartan in Chronic Heart Failure Trial (Val-HeFT)**

**Valsartan vs placebo en 5010 pacientes con IC,  
la mayoría ya estaban recibiendo IECAs**

*N Engl J Med 2001; 345:1667-1675*

**Mortalidad igual al IECA pero mejoró la sobrevida  
en aquéllos que no estaban con IECAs**

**Valsartan disminuyó la tasa de hospitalización**

**Tos-hiperkalemia**

## **β-BLOQUEANTES**

*Brophy et al: Ann Intern Med 2001; 134: 550-560*

**Meta-análisis con: Bisoprolol, carvedilol y metoprolol**

**Mejoran la sobrevida en un 35%**

**1 estudio no menciona la función renal**

**3 estudios excluyeron pacientes con Scr > 2.8 mg/dl**

**No hay subgrupos con IRC**



## **β-BLOQUEANTES**

**No habría diferencias entre los pacientes con IC que tienen IRC con respecto a los que no la tienen**

**Al comienzo puede haber una ligera disminución del volumen minuto y de l flujo renal, con hipotensión y aumento de la Scr**

**Sin embargo, con el tiempo la fracción de eyección y el flujo renal mejoran con respecto al basal**

*Metra et al. Circulation 2000; 102: 546-551*

*Olsen et al. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-1231*

## **β-BLOQUEANTES**

**Comenzar c/ dosis bajas e incrementar al doble cada 2 semanas**

**Metoprolol y carvedilol: metabolismo hepático**

**Nadolol, atenolol metabolismo hepato-renal**

## ESPIRONOLACTONA

**RALES** (*Randomized Aldactone Evaluation Study*)  
*N Engl J Med* 1999; 341:709-717

La espironolactona disminuyó la mortalidad de la IC severa en un 30%

Scr < 2.5 mg/dl

Scr media: 1.2 mg/dl

Hyperkalemia severa ( $K \geq 6$  mEq/l): 2%

Furosemida 80 mg/d

## **ESPIRONOLACTONA**

**Existe un riesgo elevado de hiperkalemia severa en la combinación de IECA + espironolactona en la IC**

*Schepkens et al Am J Med 2001; 110: 438-441*

**NO se recomienda el uso de espironolactona si VFG < 30 ml/min**

*Shlipak M, Ann Intern Med 2003; 138: 917*

## **HIDRALAZINA-NITRITOS**

**V-HeFT (*Vasodilator -Heart Failure Trial*)**

*N Engl J Med 1986;314: 1547-52*

***Vs Prazosin/Placebo Scr ?***

**V-HeFT II (*Vasodilator -Heart Failure Trial II*)**

*N Engl J Med 1991; 325: 303-310*

***Vs enalapril***

## DIGOXINA

**Eliminación renal: la función renal determina su seguridad**

**DIG (1996): evaluó la eficacia de la digital, pero....**

**Scr < 3 mg/dl !!**

**Scr media: 1.4 mg/dl**

**NO AFECTÓ LA SOBREVIDA, PERO DISMINUYÓ  
LA HOSPITALIZACIÓN POR IC EN 28%**

**Dosis de inicio 0.125 mg c/48 hs *Circulation 1978; 58: 1196-1203***

## **RESUMEN:**

**30% DE IRC EN PACIENTES CON IC**

**ESTUDIOS NO REPRESENTATIVOS PARA IRC MODERADA O SEVERA**

**IECAs AUMENTAN LA SOBREVIDA EN IRC LEVE A MODERADA. ¿SEVERA?**

**B-BLOQUEANTES EN IRC NO ESTARÍAN AFECTADOS  
NO HAY ESTUDIOS EN IRC MODERADA O SEVERA**

**ESPIRONOLACTONA---HIPERKALEMIA**