

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cartas científicas

Utilidad del uso de hidralazina más nitratos en insuficiencia cardiaca y FEVI reducida. A propósito de tres casos



Usefulness of the combination of hydralazine plus nitrates in heart failure and reduced ejection fraction. Report of three clinical cases

Sr. Editor:

La insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida es una entidad compleja cuyo tratamiento depende de la intervención sobre distintas vías fisiopatológicas. En este sentido, los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los bloqueadores beta, los antagonistas del receptor mineralcorticoide, sacubitrilo/valsartán y, más recientemente, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, constituyen la base fundamental del tratamiento¹. La combinación de hidralazina y nitratos de acción prolongada tiene un grado de recomendación IIb en las guías de práctica clínica actuales, y relega su uso a aquellos pacientes sintomáticos que no toleran inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y a aquellos pacientes de raza negra y FEVI deprimida en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) avanzada a pesar del tratamiento médico óptimo¹. Sin embargo, es muy escasa la evidencia sobre el papel adicional terapéutico de esta combinación farmacológica asociada al potente arsenal terapéutico del que disponemos en la actualidad. A continuación, presentamos 3 casos clínicos consecutivos en seguimiento en una unidad de IC donde se dieron las siguientes circunstancias: disnea NYHA grado III con evidente ortopnea, normo/hipertensión y tratamiento médico optimizado.

fue tórpida pesa a la optimización del tratamiento farmacológico (ramipril 5 mg/día, bisoprolol 2,5 mg/día y eplerenona 50 mg/día), así como el implante de un desfibrilador asociado a terapia de resincronización, requiriendo 2 ingresos hospitalarios en menos de un mes, en los que presentó varios episodios de edema agudo de pulmón hipertensivo. Es importante destacar que en esta paciente no fue posible sustituir el ramipril por sacubitrilo/valsartán debido a razones económicas. Posteriormente, en el seguimiento ambulatorio en la unidad de IC mostraba de manera persistente una clase funcional NYHA III asociada a ortopnea intensa continua que la paciente describía como «miedo a la cama». Se decidió añadir a la triple terapia la combinación de hidralazina más mononitrato de isosorbide (25 mg/12 h + 40 mg diarios). Tras 2 semanas de tratamiento se evidenció una buena tolerancia e importante mejoría tanto de la clase funcional como de la ortopnea, así como reducción en los valores de biomarcadores asociados a la gravedad de la enfermedad, como la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) (NT-proBNP) y el antígeno carbohidrato 125 (fig. 1A). Dado que la paciente no presentó ningún episodio de hipotensión (fig. 1D) se pudo titular al alza hasta 25 mg de hidralazina cada 8 h y 40 mg de mononitrato de isosorbide diarios, manteniéndose actualmente en NYHA II y libre de ortopnea 3 meses después del último ingreso.

Caso 1

Mujer de 57 años con miocardiopatía dilatada de origen isquémico con grave depresión de la FEVI debido a un infarto de miocardio con elevación del segmento ST anterior con posterior trombosis aguda del stent implantado en la arteria descendente anterior. La evolución inicial de la paciente

Caso 2

Varón de 77 años, hipertenso, diabético tipo 2, con enfermedad renal crónica estadio 3b, y con IC y FEVI 43% de etiología no isquémica. El paciente presentaba una evolución desfavorable desde el diagnóstico en 2018, con un total de 5 ingresos por descompensación de IC y crisis hipertensivas a



Figura 1 – Trayectoria de los biomarcadores y tensión arterial antes y después del inicio de la combinación de hidralazina más mononitrato de isosorbide (caso 1 (A), caso 2 (B) y caso 3 (C)). Los valores numéricos de NT-proBNP y CA125 al inicio del tratamiento se muestran en los paneles A, B y C. El panel D muestra la evolución de la TAS y TAD en los tres casos. CA125: antígeno carbohidrato 125; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B); TAD: presión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

pesar del tratamiento médico óptimo con bisoprolol 20 mg/día, sacubitrilo/valsartán 97/103 mg/día, eplerenona 50 mg/día y dapagliflozina 10 mg/día. El paciente se mantenía desde el comienzo con una clase funcional NYHA III e importante ortopnea, así como biomarcadores persistentemente elevados (fig. 1B). Tras el último ingreso se decidió de manera ambulatoria iniciar la combinación de hidralazina más mononitrato de isosorbide a dosis bajas (25 mg/12 h + 40 mg diarios), con titulación de hidralazina en 8 semanas hasta 25 mg/8 h. La mejoría clínica se observó a partir de las 2 semanas de iniciar el tratamiento, alcanzando una clase funcional NYHA II, con disminución de la ortopnea y mejoría significativa de los biomarcadores (fig. 1B). La ausencia de episodios hipotensivos (fig. 1D) permitió titular la hidralazina hasta 25 mg/6 h asociado a la cuádruple terapia.

Caso 3

Varón de 71 años con diagnóstico de miocardiopatía dilatada no isquémica de etiología hipertensiva, portador de prótesis aórtica mecánica, enfermedad renal crónica estadio 3b y fibrilación auricular. El paciente había presentado 6 ingresos por descompensación por IC en el último año, los 2 últimos motivados por un importante derrame pleural derecho recidivante

por lo que se decidió la colocación de un catéter de drenaje pleural transitorio. Dadas las comorbilidades del paciente no fue posible iniciar antagonistas del receptor mineralcorticoide por varios episodios de hiperpotasemia grave, así como la titulación al alza de sacubitrilo/valsartán, se le mantuvo en domicilio con bisoprolol 2,5 mg/día y sacubitrilo/valsartán 24/26 mg/24 h. En el seguimiento ambulatorio, el paciente se mantenía con una clase funcional NYHA III e importante ortopnea por lo que se decidió iniciar la combinación de hidralazina más mononitrato de isosorbide (25 mg/8 h + 40 mg/24 h) con titulación creciente de hidralazina en 4 semanas hasta 25 mg/6 h, lo que consiguió una mejoría significativa de la clase funcional y de la ortopnea, así como una disminución del valor de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B) y el antígeno carbohidrato 125 (fig. 1C). Dos meses y medio después, el paciente se mantenía con hidralazina 50 mg/8 h, clase funcional NYHA II estable, libre de ingresos y ausencia de episodios de hipotensión (fig. 1D). Es de destacar que en los 3 casos no se objetivó aumento llamativo de la frecuencia cardiaca.

Esta serie de casos muestra que el uso de hidralazina y nitratos de larga duración podría considerarse como un tratamiento complementario o una alternativa para aquellos pacientes cuyas comorbilidades imposibiliten alcanzar el tratamiento médico óptimo o en aquellos en los que a pesar de un

correcto tratamiento permanecen sintomáticos. Existen pocos estudios que demuestran la eficacia de esta terapia combinada en el contexto del tratamiento médico óptimo actual, de lo que deriva probablemente su escaso uso en nuestra práctica clínica¹.

Esta combinación se aprobó por primera vez como tratamiento de la IC y FEVI reducida en 1986 tras el estudio V-HeFT I² (*The Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trials I*), en el que se observó un beneficio no significativo de estos fármacos con respecto a placebo. Posteriormente, con la aparición de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y el estudio comparativo con enalapril VHeFT II³ la combinación fue desplazada por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina tras observarse una mortalidad del 18% con enalapril frente a un 25% con dinitrato de isosorbide e hidralazina excepto en el subgrupo de pacientes de raza negra. En estos pacientes, el estudio A-HeFT⁴ (*African American Heart Failure Trial*) demostró una mejoría clínica significativa en cuanto a aumento de supervivencia, con una tasa de mortalidad del 22,1% para los pacientes que recibieron tratamiento combinado con hidralazina y dinitrato de isosorbide en comparación con la tasa del 25,2% en los pacientes que recibían placebo. Otros estudios han demostrado el efecto beneficioso de esta combinación farmacológica en parámetros fisiopatológicos tales como el consumo pico de oxígeno en la ergoespiometría⁵.

En los casos presentados se observa que tras la introducción de la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide los pacientes experimentaron una mejoría reseñable en cuanto a clase funcional, ortopnea, así como en descenso de los biomarcadores subrogados de severidad de la IC. Esta mejoría puede atribuirse a la disminución precoz tanto de la precarga como de la poscarga por el efecto vasodilatador mixto, arterial y venoso, que ofrece esta combinación farmacológica⁶. En base a nuestra experiencia clínica, pensamos que el perfil de paciente que podría beneficiarse del uso de esta combinación sería aquellos con predominio de redistribución vascular pulmonar por disfunción izquierda sin datos de fallo derecho significativo. También es de destacar su favorable perfil farmacocinético, que permite su administración en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada⁶, escenario donde la incertidumbre terapéutica es máxima.

Estas observaciones deben confirmarse con series más amplias e idealmente en escenarios más controlados.

Responsabilidades éticas

Los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito.

Contribución de los autores

M. B. Contreras, M. Lorenzo, G. Núñez: recogida de datos, análisis y redacción del manuscrito. R. de la Espriella, E. Santas

y J. Núñez: conceptualización, análisis, redacción del manuscrito y revisión crítica.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente gracias a becas de CIBERCV [16/11/00420].

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ninguna otra fuente de financiación, relaciones financieras o conflicto de intereses que declarar en relación con este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
2. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: Clinical evidence before the African American Heart Failure Trial. *Am J Cardiol*. 2005;96:37i-43i.
3. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
4. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057.
5. 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;325:303-310.
6. Mulrow JP, Crawford MH. Clinical pharmacokinetics and therapeutic use of hydralazine in congestive heart failure. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16:86-89.

María Belén Contreras^a, Miguel Lorenzo^b, Gonzalo Núñez^b, Rafael de la Espriella^b, Enrique Santas^b y Julio Núñez^{b,c,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez). 2605-1532/

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.01.002>

On-line el 25 de febrero de 2021