



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Cardioactualidad

Revisión crítica del ensayo clínico HEAAL (efecto del losartan a dosis alta frente a dosis baja en pacientes con insuficiencia cardíaca)

Critical approach of HEAAL trial (effects of high-dose versus low-dose losartan in patients with heart failure)

Antonio J. Domínguez Franco* y José L. Peña Hernández

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2009

Aceptado el 26 de febrero de 2009

On-line el 29 de marzo de 2010

En los últimos años hemos asistido a grandes avances en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica tanto con el uso tanto de betabloqueantes¹ como de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los inhibidores de la aldosterona². En la línea del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona, los fármacos bloqueantes del receptor de la angiotensina II también han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, ya sea frente a los bloqueantes de la enzima convertidora de angiotensina o sumados a estos³⁻⁶. Sin embargo, los bloqueantes del receptor de angiotensina no han mostrado reducir la mortalidad al compararse con los inhibidores de la enzima convertidora, como mostró el estudio ELITE II⁷ sobre mortalidad. Una de las razones que se esgrimieron para explicar este resultado fue que la dosis utilizada de losartan en aquel estudio fue baja (50 mg), puesto que una dosis superior de losartan había demostrado beneficios en otros campos, como la hipertrofia ventricular izquierda⁸ o la nefropatía diabética⁹.

Sobre estas bases se planteó el presente ensayo clínico HEAAL¹⁰, en el que se estudió el posible beneficio de una dosis alta de losartan (150 mg) frente a la dosis convencional (50 mg)

sobre la muerte o el reingreso por insuficiencia cardíaca. Finalmente participaron 3.846 pacientes en 255 centros de 30 países, entre ellos España, que colaboró con 24 centros.

Para entender los resultados de este estudio es fundamental analizar los criterios de inclusión y exclusión con el objeto de conocer la población del estudio y así evaluar su aplicabilidad a nuestra práctica (validez externa). Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II-IV de la NYHA) por disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda del 40% o menor) que hubiesen permanecido sin cambios en medicación cardiovascular en al menos las últimas dos semanas previas a su inclusión y que presentasen intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Fueron criterios de exclusión la intolerancia a los bloqueantes del receptor de angiotensina, la presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, la hemoglobina inferior a 10 g/dl, la creatinina superior a 2,5 mg/dl, el potasio superior a 5,7 mEq/l, el infarto/angor inestable/intervencionismo coronario percutáneo/cirugía de revascularización en los 12 meses previos así como un posible trasplante cardíaco en los 6 meses posteriores.

Antes de la randomización, los pacientes que no estuviesen tomando bloqueantes del receptor de angiotensina (solo fue

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniodominguez@secardiologia.es (A.J. Domínguez Franco).

el 23% de la población) comenzaban con una dosis de 12,5 mg de losartan, y los que sí los tomaban comenzaron con 25 mg de forma abierta. Posteriormente, la randomización se estratificó por centro y en función de que el paciente estuviese tomando betabloqueantes. Las características basales de la población no difirieron en ambos grupos. La edad media fue de 66 años con un 70% de hombres y un 60% de raza blanca (el 22% de asiáticos y otras razas en menor porcentaje), un 31% de diabéticos, un 60% de hipertensos, un 50% de dislipémicos, un 64% de pacientes con cardiopatía isquémica y un 28% en fibrilación auricular. Es importante tener en cuenta que la mayoría de la población (70%) estaba en clase funcional II de la NYHA frente a un 29-30% en clase III, siendo la fracción de eyección media del 33% en ambos grupos. Sobre el tratamiento que recibían los pacientes hay que señalar diuréticos (77%), antialdosterónicos (38%), estatinas (39%), anticoagulantes (33%) y betabloqueantes (72%) (posiblemente el mayor porcentaje de cualquiera de los últimos estudios sobre mortalidad en insuficiencia cardíaca).

Tras una media de seguimiento de 4,7 años, el 43% en el grupo de losartan 150 mg murió o se rehospitalizó por insuficiencia cardíaca frente al 46% en el grupo de 50 mg (HR: 0,90, intervalo de confianza [IC] 95%: 0,82-0,99; $p=0,027$). Sobre la muerte no existió efecto protector (HR: 0,94, IC 95%: 0,84-1,04; $p=0,24$) y sí sobre la rehospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,87%; IC 95%: 0,76-0,98; $p=0,025$). Por tanto, el beneficio se centra en los reingresos, siendo además una reducción del riesgo relativo modesta, pues aunque puede ser en el mejor de los casos del 24% (0,76), también puede ser de solo el 2% (0,98), siendo igualmente probables tanto uno como otro en ese rango que es el IC.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier nos muestran que el beneficio en el evento combinado se inicia a partir de los 12 meses (no antes) y se mantienen paralelas las curvas hasta el final del seguimiento. A los 48 meses, el porcentaje estimado sobre la muerte y la rehospitalización fue del 35,7% en el grupo de losartan de 150 mg y del 38,9% en el de losartan de 50 mg. Con estos datos podemos hacer un cálculo del número necesario de tratamiento que es de 31. Es decir, necesitamos tratar a 31 pacientes con insuficiencia cardíaca e intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con losartan de 150 mg en lugar de losartan de 50 mg al menos durante un año para reducir una muerte o un ingreso por insuficiencia cardíaca.

Otro dato interesante es la causa de la muerte de los pacientes. Existían algunos datos de que un bloqueo mayor del eje renina-angiotensina-aldosterona podía reducir la muerte súbita. Sin embargo, no hubo diferencias en la muerte súbita en ambos grupos (el 37 vs. el 37%) ni tampoco en la muerte por progresión del fallo cardíaco (el 24 vs. el 25%). Es criticable que no se aporten datos en el artículo sobre el porcentaje de pacientes que portaban desfibrilador al ingreso del estudio (no era criterio de exclusión) o los que se implantaron durante este.

Como es lógico, el mayor bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona conlleva como efecto indeseable una mayor frecuencia de hipotensión y un aumento en las cifras de creatinina y potasio. En concreto, 2,79 pacientes/año experimentaron hiperpotasemia en el grupo losartan de 150 mg frente a 1,87 en el de 50 mg ($p<0,01$), 7,12 pacientes/año experimentaron

deterioro de la función renal frente a 4,73 ($p<0,01$) y 2,92 pacientes/año experimentaron hipotensión frente a 2,0 ($p<0,01$). Sin embargo, esto no condujo a un incremento en la retirada del tratamiento en el grupo de losartan 150 mg frente al de 50 mg. Debemos tener presente que los pacientes de este estudio estaban muy vigilados con controles analíticos periódicos (meses 1, 2, 4, 6, 9, 12 y posteriormente cada 6 meses), un dato que en la práctica clínica es bastante más complicado de realizar.

Este estudio no muestra que el tratamiento con losartan a dosis altas sea mejor que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. Debemos tener presente que está únicamente dirigido a pacientes con intolerancia a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y es aplicable solo a la población estudiada (el 70% varones, 66 años de media, poco sintomáticos —el 70% de clase II de la NYHA— y con función renal estable). No obstante, hay que resaltar que aun en presencia de un porcentaje muy elevado de pacientes con betabloqueantes (72%) (en otros estudios fue menor: ELITE II [22%], Val-HeFT [38%], CHARM [55%]), haya conseguido una reducción en los eventos clínicos.

Finalmente, podemos concluir que se trata de un ensayo clínico con resultado positivo (protector) en el campo de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, pero que hay que tomar con cautela. El efecto protector es discreto y sobre la rehospitalización, existiendo además la posibilidad que la función renal se deteriore, haya hiperpotasemia (sobre todo en pacientes que además tomen antialdosterónicos) o hipotensión. Por lo que su incorporación a la práctica habitual requiere de la individualización por parte del clínico y, sin duda, supone un beneficio adicional en los pacientes adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
2. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol*. 1996;78:902-7.
3. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
4. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
5. Krum H, Carson P, Farsang C, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: Results from VAL-HEFT. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:937-45.
6. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, 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.
7. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial—the losartan

- heart failure survival study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
8. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
 9. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. for the RENAAL Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
 10. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. for the HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): A randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840-8.